

ExtEND2005における魚類及び哺乳類試験実施・試験法開発に関して

1. 基本的な考え方

- 1) ExtEND2005 (4) 影響評価 試験の実施においては、「これまで、メダカを用いた試験は、ビテロジェニンアッセイ及びパーシャルライフサイクル試験、必要に応じてフルライフサイクル試験を追加する試験体系のもとで実施してきたが、今後の試験では、試験結果から得られる情報と必要な試験期間を勘案し、効率化を念頭に置いた試験体系について改めて検討する」としている(P26)。個々の試験法の簡便化とともに、試験体系全体のスリム化が必要である。
- 2) 同じく、ExtEND2005 (4) 影響評価 試験の実施において、「これまで、ラットを用いた試験における試験用量の設定にあたっては、ヒトが暴露する可能性がある用量領域に特化していた。今後は各種の毒性評価の手法も参考とし、ヒトが暴露する可能性がある用量から何らかの有害影響が既に報告されている用量までを包含することによって、限られた群設定のなかでも有害性評価に資する知見が得られるような用量設定を原則とすべきである」としており(P26)、今後の哺乳類試験実施にあたっては、用量設定の見直しを行う。
- 3) また、ExtEND2005 (3) 基盤的研究の推進 個体レベルのアプローチの項目では「化学物質の内分泌かく乱作用の評価では、甲状腺、下垂体等、生殖系以外の内分泌系における標的臓器の機能への影響や、また内分泌系・生殖系への影響のみならず、神経系や免疫系への影響も視野に入れ、統合的な生物学の理解に立つ基礎的な知見を収集する」と記されている(P21)。
SPEED '98の下での魚類試験実施にあたっては、内分泌かく乱作用の中でも特にエストロゲン作用に着目してきたが、ExtEND2005に基づく取組では、エストロゲン作用以外の作用にも着目して、試験体系を見直すことも必要である。
- 4) さらに、ExtEND2005 (3) 基盤的研究の推進 試験法開発に資する基礎的研究においては、「実験動物ごとの内分泌調節についての生物学的知見が必要である。各生物種の内分泌系に関する基礎的知見を蓄積することにより、個体差・種差・生育条件による変動を把握した上で、結果を評価する必要がある。正常な状態についての知識なくしては、何が異常なのか、という判断をすることは不可能である。」(P23)という理由により、試験動物の基礎的データの整備の必要性が強調されている。

2. 化学物質の内分泌かく乱作用に関する魚類試験について

【これまでの取組】(EXTEND2005 P5 より抜粋)

SPEED '98 のリストに基づいて、化学物質ごとに水生生物及び野生生物に対する内分泌かく乱作用に関連する文献及び試験管内試験(*in vitro* 試験)に関する文献の検索・収集を行い、専門家による文献の信頼性評価を実施した。その結果をもって試験対象物質を選定し、メダカを用いて、ビテロジェニンアッセイ、パーシャルライフサイクル試験を実施し、必要に応じてフルライフサイクル試験を追加した。試験濃度の設定にあたっては、試験対象物質の環境中の濃度、既存の毒性情報、物性情報を参考とした。

28 物質で試験を実施した結果、環境中の濃度を考慮した濃度で 4-ノニルフェノール(分岐型)と 4-t-オクチルフェノールでメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが強く推察され、またビスフェノール A でもメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが推察された。

メダカを用いた上記の一連の試験結果をもって内分泌かく乱作用に関連する評価を実施してきたが、実験動物として基礎的知見の集積が進んでいるメダカにおいても、さらに結果を評価するための関連知見の収集が必要であることや、試験期間の短縮等の効率化を図ること等が課題として挙げられた。

【平成 17 年度検討及び実施事項】

1) 試験体系のスリム化についての検討

試験法簡便化

ビテロジェニン(VTG)の肝臓中濃度ではなく mRNA 発現量を指標としたスクリーニング試験法の検討を行う(mRNA 発現量と肝臓中または血中ビテロジェニン濃度との時間的、量的相関についての検討等)。

スクリーニング試験

選定された試験対象物質に関する情報に応じて、実施すべきスクリーニング試験を決定し、必要ならば複数の試験を組み合わせる。

確定試験

スクリーニング試験後の確定試験としては、フルライフサイクル試験を実施する。

2) エストロゲン作用以外の内分泌かく乱作用に着目した試験体系の検討

アンドロゲン作用についての検討

アンドロゲン作用評価のためのバイオマーカーやエンドポイントについて検討する。メスのビテロジェニン産生低下、乳頭状小突起のような二次性徴の変化、生殖腺組織の変化、繁殖への影響といった項目が候補して挙げられる。具体的には、トレンボロン（アンドロゲン作用物質）を用いてフルライフサイクル試験を実施し、評価指標の検討を行う。

弱エストロゲン作用/アロマターゼ阻害作用/甲状腺ホルモン作用
についての検討

エストロゲン作用以外の内分泌かく乱作用に関する試験法について情報収集を行う。

3) 試験魚（メダカ）に関する基礎的知見の収集・整理

メダカアトラスの作成

これまでの取組において、正常個体における基礎データ（生殖腺組織と成長、二次性徴、肝臓中ビテロジェニン濃度等）及び暴露個体における生殖腺組織のデータを収集し、メダカデータベースとしてホームページで公開してきた。しかしながら、暴露個体における生殖腺組織の画像については、精巣卵以外の精巣や卵巣の変化についての画像が極めて少なく、エストロゲン以外の化学物質による暴露個体の画像も僅かである。よって、今後は、これまでに実施した暴露試験における保存サンプルを活用して、様々な化学物質暴露における、様々な臓器（生殖腺以外の臓器を含む）の変化について、アトラスを作成する。

試験のエンドポイントについての情報整備

試験におけるエンドポイントとなる、全長、体重、産卵数、受精率、孵化日数といった事項に関して、そのコントロール群（被験物質無投与群）でのばらつき、また飼育条件等によるばらつきの変化等について情報を整備する（表1参照）。

エンドポイントの生物学的意義についての検討

エストロゲン作用物質に暴露した際、精巣組織中に卵母細胞が出現する精巣卵という事象は、濃度依存的な現象であり、重要なエンドポイントとされている。しかし、この精巣卵という現象と繁殖パラメータ（産卵数や受精率）との関連性は十分明らかにされておらず、精巣卵というエンドポイントの有害性についてはまだ明確な結論は得られていない。このことから、平成16年度より、17- エストラジオールを用いた暴露試験を行い、精巣卵の程度と受精率との関連性について解析している（添付資料参照）。

4) 平成17年度試験対象物質について

今年度は、魚類試験体系そのものの検討を行うため、平成17年度試験対象物質として選定された物質に関しては、受容体結合性等の評価及び情報収集のみを行う。

5) OECD関連事業について

経済協力開発機構(OECD)は、内分泌かく乱作用のスクリーニングを目的とした魚類スクリーニングアッセイ(FSA: Fish Screening Assay)を提案し、2003年(平成15年)から基準物質による検証作業を進めている。2003年にはPhase 1Aとして強エストロジェン(17 β -エストラジオール)及びアンドロジェン(17 β -トレンボロン)による検証作業が、2004年にはPhase 1Bとして弱エストロジェン(ペンチルフェノール)、アロマターゼ阻害剤(プロクロラズ)及び抗アンドロジェン(フルタミド)による検証作業が行われてきた。我が国は本検証作業に参加すると共に、リードラボとして全データのとりまとめ及び報告を行ってきた。

その結果、強弱エストロジェンによる暴露では、3魚種共にビテロジェニンの濃度依存的な誘導が認められた。また、アンドロジェンによる暴露では、メダカ及びファットヘッドミノーのメス個体において二次性徴のオス化が観察されると共に、3魚種共にメス個体におけるビテロジェニン濃度の低下が認められた。アロマターゼ阻害剤による暴露では、3魚種共にメス個体におけるビテロジェニン濃度の低下が認められた。抗アンドロジェンによる暴露では明瞭な影響は認められなかった。影響指標の中で産卵と生殖腺組織学に関しては再現性が十分でなく、さらなる標準化が必要であることが示唆された。以上の結果から、本アッセイにおいて、ビテロジェニン濃度及び二次性徴を測定することで化学物質のエストロジェン作用、アンドロジェン作用及びアロマターゼ阻害剤の影響を検出することが可能であることが示唆された。

さらに、平成17年度より陰性対照物質を用いた魚類スクリーニングアッセイのPhase 2検証作業が開始された。陰性対照物質の選定にあたっては、1-ヘキサノール、3,4ジクロロアニリン、2,4-ジニトロフェノール、ペンタクロロフェノール及び過マンガン酸カリウムについて試験管内試験を実施し、専門家による協議をへた後、過マンガン酸カリウム及び1-オクタノールの2物質を陰性対照物質とすることが決定された。今年度、我が国においても、過マンガン酸カリウム及び1-オクタノールを用いた暴露試験を実施する。なお、このPhase2についても、これまでに引き続き日本がリードラボとしてとりまとめを行うこととなっている。

< 魚類試験に関するOECDの動きと日本の取組 >

年月	OECDの動き	日本の取組
1998年10月	第1回魚類 Expert Consultation ・3段階の試験体系 (Tiered testing approach) 提案	日本の取組を紹介 ・SPEED '98の概要説明 ・d-rRメダカを用いた性転換試験の結果
2000年11月	第2回魚類 Expert Consultation ・Tier 1~3における試験法の結果報告	日本の取組を紹介 ・メダカ繁殖試験 ・sr-Rメダカを用いた性転換アッセイ ・メダカフルライフサイクル試験を用いた試験結果
2002年6月	第6回 EDTA (Endocrine Disrupter Testing and Assessment) 会議 ・5段階の試験体系 (Conceptual framework) 提案	試験体系のスキームを提案 日本の取組を紹介 ・ノニルフェノール及びトリブチルスズについてのリスク 評価結果を提出し加盟国の専門家の意見を聴取していることを発表
2002年9月	第1回魚類生殖腺組織学に関するテクニカルワークショップ ・魚類内分泌かく乱評価において生殖腺組織学がエンドポイントになりうるとの共通認識確認	日本における取組を紹介 ・魚類生殖腺組織学の切片作製法 ・メダカ正常発生における生殖腺組織学基礎データ及び内分泌攪乱化学物質に暴露されたメダカ生殖腺病理組織学
2003年3月	VMG-eco (Validation Management group for ecotoxicity testing) 電話会議 ・Fish Screening Assay for the Detection of Endocrine Active Substances Phase 1 検証作業の承認 ・Phase 1A 検証作業の開始	Phase 1A 検証作業の実施 参加機関(日本) ・財団法人化学物質評価研究機構(リードラボ)、 独立行政法人国立環境研究所、国土環境株式会社
2003年5月	第2回 VMG-eco ・Phase 1A 検証作業の進捗確認 ・高次試験法についての議論	魚類スクリーニング試験の Phase 1A 検証作業における初期結果報告 日本の取組を紹介 ・パーシャルライフサイクル試験及びフルライフサイクル試験開発状況
2003年10月	第1回魚類生殖腺会議 ・生殖腺評価の標準化 FDG (Fish Drafting Group) 会議 ・Phase 1B 検証作業に向けた取り組みの提案/承認	魚類スクリーニング試験の Phase 1A 検証作業の結果報告 フルライフサイクル試験と二世代試験の比較に関する文献調査の進捗状況報告
2004年3月	・Phase 1B の検証作業の開始	Phase 1B 検証作業の実施 参加機関(日本) ・財団法人化学物質評価研究機構(リードラボ)、 独立行政法人国立環境研究所、国土環境株式会社
2004年11月	第2回魚類生殖腺会議 ・魚類生殖腺評価の標準化と重要な測定項目のリストアップ	魚類スクリーニング試験の Phase 1B 検証作業のうち生殖腺関連の結果報告
2004年12月	第3回 VMG-eco ・魚類スクリーニング試験 Phase 1B 検証作業のまとめと今後の取り組みの整理 ・高次試験法についての議論	魚類スクリーニング試験の Phase 1B 検証作業の結果報告
2005年5月	FDG 電話会議 ・Phase 2 検証作業に向けた取り組みの提案/承認	Phase 2 検証作業における物質選定のため in vitro 試験の結果報告
2005年7月	・Phase 2 の検証作業の開始	Phase 2 検証作業の実施 参加機関(日本) ・財団法人化学物質評価研究機構(リードラボ)

3. 化学物質の内分泌かく乱作用に関する哺乳類試験について

【これまでの取組】（EXTEND2005 P8より抜粋）

ラットを用いた改良1世代試験を開発し、SPEED'98のリストに基づいて、対象とした化学物質ごとには哺乳類に対する内分泌かく乱作用に関連する文献及び試験管内試験に関する文献の検索・収集を行い、専門家による文献の信頼性評価を実施した。その結果から選定した試験対象物質を用いて試験を実施した。試験にあたっては試験対象物質の環境中の濃度、ヒトの推定暴露量、既存の毒性情報、物性情報をもとに試験用量及び観察項目の設定を行った。試験用量の設定にあたっては、ヒトが暴露する可能性のある用量レベルにおいて何らかの反応や非用量相関的な反応があった場合に検出することをめざして、敢えて従来型のリスク評価を目的とはせず、ヒト推定暴露量を考慮した用量に原則4群、何らかの有害影響が既に報告されている用量に原則1群を設定した。経済産業省で進められている子宮肥大試験、ハーシュバ－ガー試験、改良28日間反復投与毒性試験の試験結果も参照し、結果の評価を行った。

28物質でラットを用いた試験を実施し、いずれの物質でもヒト推定暴露量を考慮した用量では明らかな内分泌かく乱作用は認められないと判断した。

動物試験であるからには、飼料から完全に除去することができず定量に制御することもできない物質(たとえば植物由来のエストロゲン作用を持つ物質やフタル酸エステル類など)が存在する中での試験であり、現実的には作用物質の暴露量ゼロであるような対照群を設定することはできない中で、ヒト推定暴露量を考慮した用量のレベルにおいてこれ以上精密に変化を捉えることには限界があることが明らかとなった。今後は、ヒトが暴露する可能性がある用量だけでなく、各種の毒性評価の手法も参考とした用量設定の検討が必要である。

【平成17年度検討及び実施事項】

1) 試験対象物質についての暴露試験実施

平成17年度試験対象物質のうち、ブチルフェノールに関しては、ラットにおける影響の報告があることから、ラットを用いた改良1世代試験を実施する。試験用量については、NOELが算定できるような暴露濃度群の設定を行う。

2) 基盤的研究(案)：哺乳類において観察される変化についての研究

これまでに実施した内分泌かく乱作用が疑われる化学物質の改良型世代試験において、実験動物生産業者から購入した動物(一定頻度で遺

伝的多型性を保持するクローズドコロニーラット)の中に自然発生的な遺伝性の突然変異とおぼしき変化を示す事例が紛れ込んでおり、投与群で低頻度にそのような変化が出現した場合、誘発性の変化なのか自然発生性の変化なのか判断が難しい局面に多々遭遇した。背景的な出現頻度や異常の種類を把握しているだけでは、この問題は基本的には解決せず、遺伝性あるいはエピジェネティックな変化であることを証明することが本質的な問題解決として最も簡明であると考えられた。そのためには、そのような自然発生性の異常の発見、遺伝的固定、様々な遺伝実験や病態の解明と共に、原因遺伝子を探查確立し、診断用プローブを作製することが必要である。

* 註：OECDにおいては子宮肥大試験、ハーシュバーガー試験等のラットを用いたスクリーニング試験について検証作業が進められている。

表1：これまでに検討会等で指摘を受けた試験条件等

資料5 - 1

指摘事項	要因と試験結果への影響等	試験方法への反映 (合意時期) 及び現状
1. PLCT における試験魚の体重、体長(全長)が実施機関で異なる(対照区) ・ 全長 30mm 程度と体長 21mm 程度 ・ 体重 250mg 程度と160mg 前後 ・ 雌の VTG産生 1,500 ng/mg liver と550 ng/mg liver	<要因> ・ 水槽の大きさと給餌方法が成長に影響を与える <影響等> ・ VTG 産生濃度が低い場合があり、メスの性成熟が達成されていない可能性が考えられる ・ 孵化後 60 日令でのメダカ成長の相違は、エンドポイントである二次性徴、生殖腺組織や VTG 産生、GSI 等に試験結果に影響する可能性がある ・ FLCT では繁殖試験は 60 日の曝露の後、70 日令でヘアリングを行ない開始するので、70 日令で十分な性成熟が達成されていない場合、繁殖試験結果に反映する可能性が考えられる	・ 給餌方法等について NIES が検討すること(H15) ・ 現時点で性成熟の遅れ等がどの程度試験結果に反映して来ているのかは明らかでないが、プロトコルに準拠して試験を実施する。実施が困難な場合には、充分、要因を議論すること(H15) 現状) ・ 体重、全長については概ね改善 ・ 試験によっては異なる場合がある ・ 水槽の大きさについては統一されていない
2. エストロジェン作用により、二次性徴等から性の判別が困難な場合、雌雄の定義と検定方法を明確にして、実施機関で統一すべきである ・ 二次性徴による性比の求め方、取上げ方も検討すべき	<要因> ・ CERi ではランダムに 20 尾、取り上げているが NIES では外観で雌雄を確認して 10 尾ずつ取り上げている ・ NIES では雌は泌尿生殖隆起をみている <影響等> ・ OECD に提出したプロトコルでは、ランダムに取り上げることになっている	・ 影響の個体差を考慮してランダムに取り上げる(H15) ・ 精巣卵が検出された個体に対しては DMY による性別別を行なう(H14) ・ VTG、肝指数、生殖腺指数は外観による観察を優先させる(H16) ・ 性比の偏りについては、OECD の Fish development test のプロトコル作成で、有効性基準における対照区の性比の偏りをどうするかという問題も発生
3. 生殖腺組織観察において輸精管と精子の状況に関わる事項等も評価基準として検討した方がよい	<影響等> ・ 他魚種では、エストロジェンによる生殖腺発達の影響として、輸卵管形成が感度の高い指標として上げられているが、メダカについてはこれまで十分な検討がなされていない	・ 生殖細胞の分化に着目しているが、輸精管 輸卵管の発達が異常であれば当然繁殖に影響が生じるので、検討課題とする(H15) 現状) ・ OECD では生殖腺組織観察として、その他の観察項目も検討されているところである ・ 作用 影響評価研究では生殖腺以外の組織観察のデータベースを構築することも計画している
4. 試験結果の表記方法の違い 1) 孵化率、体重等の有効数字 2) HSI, GSI, VTG の有効数字 3) 生殖腺性比の表記方法 4) VTG の統計処理 5) 定量限界の数値	<要因> 数値の表記については有効数字が決められていない 1) 整数と少数表示 2) 有効数字 2桁と3桁 VTG は数値が丸められるものと実数を記入 3) 精巣 精巣卵・卵巣と精巣・卵巣・精巣卵 4) CERi は標準偏差、環境研は標準誤差 5) CERi は 1ng/mg liver、NIES は 0.5ng/mg liver	表記する有効数字を決める 1) 有効数字 2 桁 (裏面図参考)(H15) 2) 有効数字 2 桁 (裏面図参考)(H15) 3) 精巣卵が発生した個体については雄個体である事を明記できる表記方法とする[s1](H16) 4) 標準偏差で統一する(H14) 5) 1ng/mg liver で統一(H15)
5. 試験条件などについて 試験の連数 試験水槽のサイズ 繁殖試験における試験温度	<要因> 試験連数の考え方 (OECD に提出した PLCT、FLCT プロトコルでは水槽を4連にすることになっている) 即ち、CERi では、試験魚 60 尾を 15 尾ずつ、4 水槽に別けて曝露している(NIES では水槽サイズが CERi と異なるので 60 尾を 20 尾ずつ 3 水槽で曝露している)・・・1 との関連あり	・ OECD において検討されている、統計処理を個体毎に行うか、水槽毎に行うかといった問題がある ・ フルライフサイクル試験の濃度幅を十分にとり、無影響量等が出せるようにする[s2](H17)

* CERi:化学物質評価研究機構 NIES:国立環境研究所

改訂後の表記方法（案）

測定濃度	ふ化率 (%)	ふ化日数 (日)	死亡率 (%)	全長 (mm)	体重 (mg)	GSI(%)	二次性徴による性比 (:)
有効数字 3 桁	全て有効数字 2 桁 体重は 2 桁以下を丸める（四捨五入）						
測定濃度	生殖腺性比 (精巣：精巣卵：卵巣)		HSI(%)	VTG(ng/mg liver)			
有効数字 3 桁	精巣卵が出現した個体は D M Y を測定して雌雄判別する		2 桁	2 桁 (以下は丸める)			

(添付資料) 精巢の組織学的変化と繁殖低下の相関性に関する検討

1. 背景と目的

メダカを卵から成熟初期までエストロゲン物質に暴露した場合、精巢組織中に卵母細胞(精巢卵)が濃度依存的に出現することから、精巢の組織学的観察はエストロゲン様物質の検出において有効なエンドポイントになりうることを示されている。また、他のエンドポイントと比較した場合、精巢の組織学的観察は肝臓中ビテロジェニン濃度と並び、最も高感度なエンドポイントとなりうることを示されている。しかし、過去の SPEED '98 の下での内分泌攪乱化学物質問題検討会においては、生殖腺組織の変化と繁殖パラメータ(産卵数及び受精率)との関連性が十分明らかでない点、生殖腺組織の変化のメカニズムについての知見が集積していない点から、パーシャルライフサイクル試験及びフルライフサイクル試験において観察される生殖腺組織の変化を有害性評価における影響指標として適用することについて慎重な意見が出されている。

上記を踏まえ、平成14年度の本請負業務においては、17 β -エストラジオールによるメダカフルライフサイクル試験の繁殖検討時において産卵数及び受精率を調査すると同時に、繁殖検討に用いた個体の精巢を精巢卵の発達度合いに応じて5段階に評価し、繁殖パラメータとの相関性の解析を行った。その結果、精巢卵の程度が重篤な個体では繁殖低下が認められ、精巢卵の程度が軽微な個体ではほとんど繁殖に影響がないことが示されたものの、中程度の変化を示した個体については解析対象となる個体数が少なかった上、ばらつきが大きく、十分な評価を行うことができなかった(図1)。

従って、本研究においては、エストロゲン暴露における濃度公比をさらに狭くとり、個体数を増やすことで、精巢の組織的变化と繁殖低下の関連性を詳細に解析することを目的とする。また、精巢卵以外の生殖腺組織の変化(発達ステージやその他の病理学的変化)を観察することで、繁殖低下に直接関連する組織的变化を推定すると共に、精巢における機能的な精子形成能力を評価するための知見を集積する。

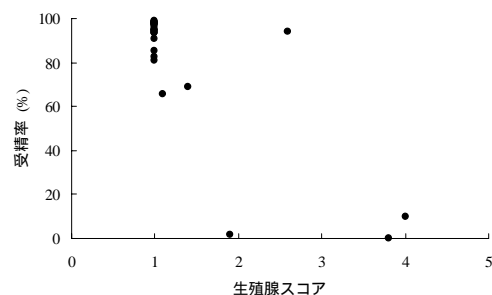


図1 生殖腺スコアと受精率との関係

2. 研究概要

メダカを受精直後からふ化後70日までエストロゲンの基準物質である17 β -エストラジオールに暴露し(設定濃度: 40.0、30.1、22.6、17.0、12.8 ng/L、公比1.33)、ふ化後70日の時点でペアリングを行い(20ペア/試験区)、ふ化後約1

00日まで産卵数及び受精率を調査する。ペアリング終了時において生殖腺の組織的観察、肝臓中ビテロジェニン濃度、二次性徴、ステロイドホルモン濃度及びステロイドホルモン合成酵素活性を測定する。

精巣の生殖腺組織の評価については、精巣卵スコア評価に加え、OECD 生殖腺会議で示された発達ステージ評価や、OECD Phase 1 B バリデーションで用いられる病理学的変化の基準に従って実施することで、生殖腺組織の変化の中で、どの因子が繁殖低下に関与しているかを明らかにする。

ステロイドホルモン濃度については精子形成に関与する11-ケトテストステロン及び卵形成に関与する17 β -エストラジオールについて着目するが、メダカの場合は血漿中のホルモン濃度の絶対定量が困難なこと、個体差が大きいために予想されるため、11-ケトテストステロン/テストステロン比、17 β -エストラジオール/テストステロン比を算出することで、暴露個体の生殖腺がアンドロジェン合成あるいはエストロジェン合成のどちらかにシフトしているかを評価する。また、これらの合成に関与するP450芳香化酵素及びP450 11 β -水素化酵素の発現を生殖腺組織の免疫染色により解析し、組織的観察所見と比較する。これらの測定を行うことで、ステロイドホルモン合成経路の中で特に精子形成を機能的な面から評価するデータを集積する。

3. 実施状況

暴露は7月22日に終了し、現在、ビテロジェニン濃度、生殖腺組織観察、ステロイドホルモン濃度、ステロイドホルモン合成酵素の免疫染色を実施中である。10月末に報告予定である。

4. 得られる成果

繁殖との相関性が高い精巣評価基準が新たに作成されることで、生殖腺評価の高精度化が期待できる。また、精巣の組織的变化に関し、生化学的な評価指標を同時に測定することで精子形成の機能的な評価に関する知見を集積でき、生殖腺評価を有害性評価の主要なエンドポイントとして位置付けることが可能となる。