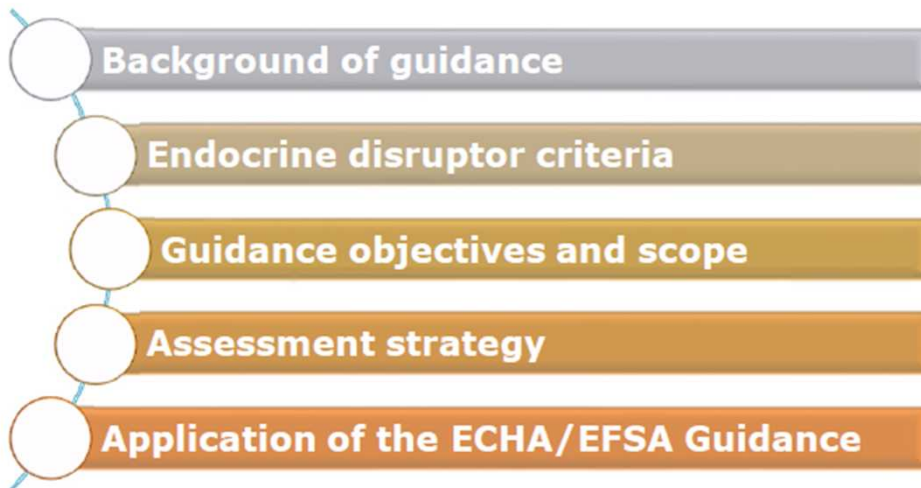


御紹介ありがとうございました。お話がありましたように、Maria Arenaと申します。農薬ピアレビューユニットにおります。本日は、内分泌かく乱特性を有する農薬を同定することについて、特にヨーロッパにおけるアプローチ及び活動のお話をさせていただきます。



御覧いただいていますのが私の発表の概要です。まず初めにガイダンス（手引書）を作成した背景についてお話しし、その上で内分泌かく乱物質のクライテリア（判断基準）の内容をお話しいたします。また、ガイダンスの目的及び範囲（スコープ）とEFSA（欧州食品安全機関）での活動のお話をいたします。その上で簡単に評価戦略について御説明し、そして幾つか事例ということで具体的にECHA（欧州化学品庁）/EFSAガイダンスの適用例をお話しいたします。

- ED criteria laid down in Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/2100 for **Biocidal Products** (BPs) and Commission Regulation (EU) No 2018/605 for **Plant Protection Products** (PPPs)
- ED criteria are **cut-off** criteria, preventing approval of a.s. unless negligible exposure is demonstrated
- EFSA and ECHA were mandated to provide **technical guidance** on the implementation of the ED criteria applicable in the context of the BP and PPP Regulations

2017年、そして2018年ですが、欧州委員会が殺生物製品についての規則及び植物保護製品についての規則を定めています。中でも特に具体的に植物保護製品について、そして関連規則などについて、また、内分泌かく乱物質について規則2018/605のお話をします。

クライテリアはカットオフクライテリアの形になっています。一旦そのクライテリアに合致した場合にはその物質については承認されないとしています。ただし、申請者がそのばく露は無視することができるようなものであるということが証明されない限りとなっています。安全当局及びヨーロッパの化学物質担当庁が共同のガイダンス、これはクライテリア実施のためのガイダンスの提供を義務づけられました。ガイダンスはECHAと共同で作成されています。というのは、このクライテリアは基本的には殺生物製品、植物保護製品において同様だからです。そして、ECHAが殺生物製品についての評価を行います。EFSAについては植物保護製品の評価を行っています。

- Assessment versus ED criteria necessary both with regard to **humans** and **non-target organisms**

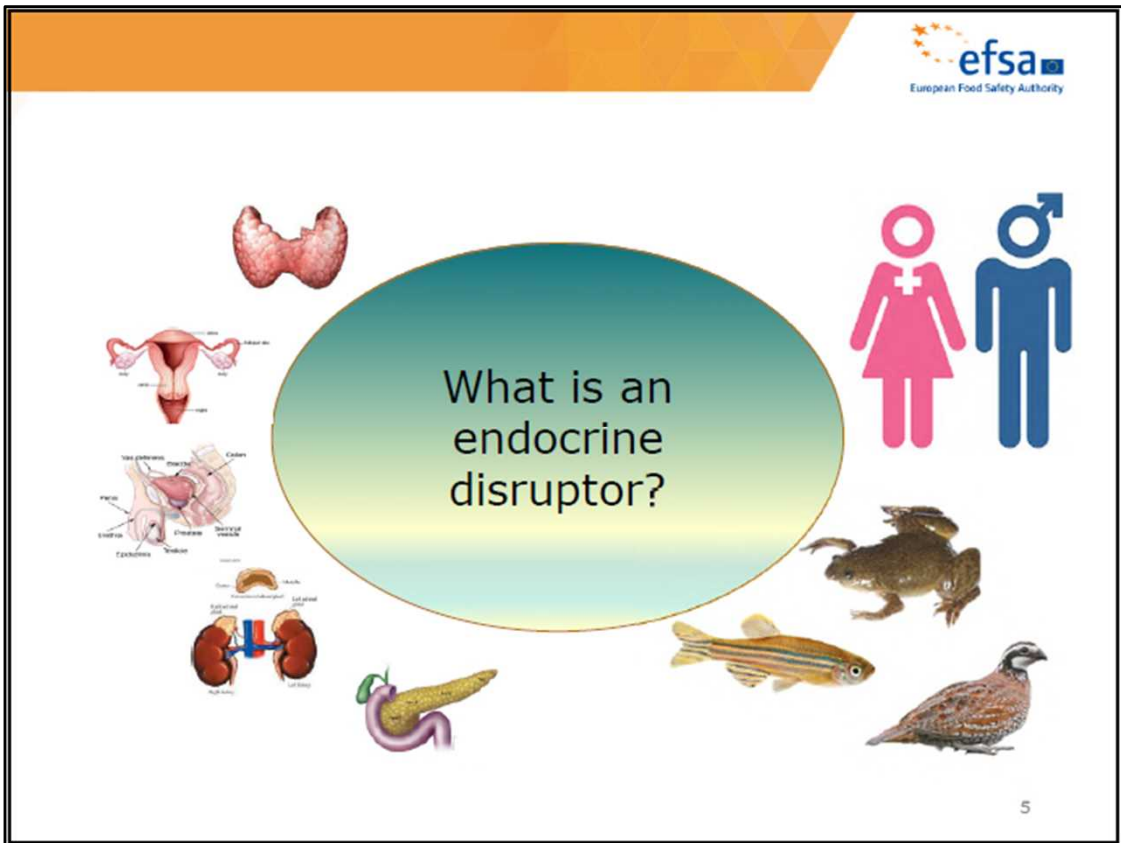
Section A — ED properties with respect to humans

Section B — ED properties with respect to non-target organisms

- ED criteria (definition of what constitutes an endocrine disruptor)
- How to determine whether the criteria are met

4

さて、内分泌かく乱特性のクライテリアに従った評価について、これは規則の中に記述されています。先ほどお話ししたとおりですが、ヒトに対しても、また非標的生物に対しても同様です。クライテリアの中には異なるセクションが設けられています。中でも特にセクションAはヒトの内分泌かく乱（ED）特性について記述したもの、セクションBについては非標的生物に対するED特性を記述したものととなります。また、内分泌かく乱物質がどのような定義によって構成されるかが書かれています。クライテリアが合致するかどうかをどのように判断するかということについても書かれています。



それではまず初めに、内分泌かく乱物質の定義がクライテリアではどのように記述されているかの説明をいたします。

Definition of endocrine disruptor

a) it shows an adverse effect in an intact organism or its progeny, which is a change in the morphology, physiology, growth, development, reproduction or life span of an organism, system or (sub)population that results in an impairment of functional capacity, an impairment of the capacity to compensate for additional stress or an increase in susceptibility to other influences (WHO, 2002;2009);

b) it has an endocrine mode of action, i.e. it alters the function(s) of the endocrine system; and

c) the adverse effect is a consequence of the endocrine mode of action.

Endocrine mode of action = endocrine activity

Term 'endocrine mode of action' in point (c) includes both the endocrine activity, the adverse effect(s) and a biologically plausible link between

Points (b) and (c) should be understood as:

- it shows endocrine activity, i.e. it has the potential to alter the function(s) of the endocrine system;
- the substance has an endocrine disrupting mode of action, i.e. there is a biologically plausible link between the adverse effect and the endocrine activity.

6

ある物質が内分泌系に対する有害な影響を示すものであるということですが、それは3つの条件を満たした場合となります。

まず1つ目の条件ですが、有害影響に関わるものです。ある物質が有害影響を未処置の生物個体あるいはその子孫に対して示したものであるということ、その結果として形態、生理、成長、発達、生殖、寿命における何らかの変化が起きる、その対象は生物、系（システム）、（準）個体群であるということ、何らかの機能障害、または追加的なストレス対応能力の損傷、もしくはそのほかの影響への感受性増大を引き起こすような変化であるという定義になっています。この定義は特に内分泌かく乱物質に特定のものではありませんが、有害影響を考える際に当てはまるものです。WHO（世界保健機関）の2002年、2009年の文書に出ているものです。また、この内分泌かく乱物質のもう1つの定義としては、この物質が内分泌系の機能を変えるような機序を持っている、つまり内分泌作用機序を持っていることが求められます。これが内分泌かく乱活性と呼ばれているものです。また、有害作用というのは内分泌系の作用機序の結果であるということも定義として必要で、つまりこの3つの基準が全て満たされた場合にこの定義を満たすこととなります。これらの1つが合っていなければその物質は内分泌かく乱物質ではないという判断となります。

- Assessment is based on '**all available relevant scientific data**'
- **Weight of evidence approach** is applied in the assessment, considering factors such as:
 - **Relevance of the study** design for the assessment of adverse effects and endocrine activity
 - Positive and negative results (i.e. **consistency of the results**)
 - **Coherence** of the (pattern of) results within and between studies and across species
 - **Biological plausibility** of the link between the endocrine activity and the adverse effects, i.e. the endocrine mode of action

それでは、評価はどのように実施するのでしょうか。この規則による定義によりますと、評価というのは全ての利用可能な科学的データに基づくものになるとなっておりまして、科学的根拠の重みづけアプローチを様々な因子を考慮した上で評価に適用することが求められています。まずは研究デザインの妥当性が有害影響及び内分泌活性評価のために見られるのかどうか、また、陽性の結果と陰性の結果の両方を検討することが必要です。この点は重要です。というのは、例えば2件以上の同様の試験が行われていて、試験デザインも同じようなものであったけれども、結果が異なっていた場合には、その物質が本当に一貫した結果を示しているものなのか、一貫したパターンあるいは内分泌活性を示すのかが分からなくなるからです。

もう1つ考えなければならないのは結果の整合性です。同じ研究内での整合性、別の研究との整合性、異なる生物間での整合性も求められます。また、最後ですが、これも重要なのは、生物学的な蓋然性があることが求められています。すなわち、きちんとした関連性が有害影響と内分泌活性との間に認められるものであり、この整合性は生物学的にあり得るものでなければならないということです。

ADOPTED (ECHA): 5 June 2018

ADOPTED (EFSA): 5 June 2018

doi: 10.2903/j.efsa.2018.5311

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC)

Niklas Andersson, Maria Arena, Domenica Auteri, Stefania Barmaz, Elise Grignard, Aude Kienzler, Peter Lepper, Alfonso Maria Lostia, Sharon Munn, Juan Manuel Parra Morte, Francesca Pellizzato, Jose Tarazona, Andrea Terron and Sander Van der Linden

Abstract

This Guidance describes how to perform hazard identification for endocrine-disrupting properties by following the scientific criteria which are outlined in Commission Delegated Regulation (EU) 2017/2100 and Commission Regulation (EU) 2018/605 for biocidal products and plant protection products, respectively.

© 2018 European Chemicals Agency and © European Food Safety Authority.

Keywords: biocidal product, plant protection product, endocrine disruptor, guidance, hazard identification

御覧いただいているのはガイダンスの最初のページです。EFSAとECHAが共同で作ったガイダンスでして、2018年に発表されました。

- Provide technical guidance for the implementation of the ED criteria to applicants, risk assessors
- Covers endocrine modes of action caused by estrogen, androgen, thyroid and steroidogenic (**EATS**) modalities
 - ⇒ However, available information on potential non-EATS endocrine disrupting modes of action also needs to be followed-up
- Focuses on ED effects in vertebrates; i.e. mammals, fish, amphibians

ガイダンスの範囲になります。先ほども御紹介いたしましたように、これはリスク評価者等に対してEDクライテリアの実施に関する技術的なガイダンスを提供するというものです。このクライテリアというのはEDについて述べているわけですが、ガイダンスの中でエストロゲン（E）、アンドロゲン（A）、甲状腺ホルモン（T）及びステロイド産生（S）作用によって引き起こされる内分泌作用機序を網羅するということになっています。

しかしながら、ガイダンスは明確に次のように述べています。もし情報が潜在的な非EATS内分泌かく乱作用機序に関して入手可能である場合は、フォローアップする必要があるということです。

そして、脊椎動物、例えば哺乳類、魚類、両生類へのED影響が主に着目されています。

- The guidance document, in order to establish whether the ED criteria are fulfilled, describes how:
 - ✓ To gather, evaluate and consider all relevant information for the assessment
 - ✓ To apply a weight of evidence (WoE) approach
 - ✓ To conduct a mode of action (MoA) analysis
- The guidance recommend to consider the data in a holistic approach but start the analysis on the mammalian data and draw a conclusion based on those before performing and/or requesting more data on other non-target organisms
- The guidance gives the possibility to identify a.s. for which an ED assessment is not needed.

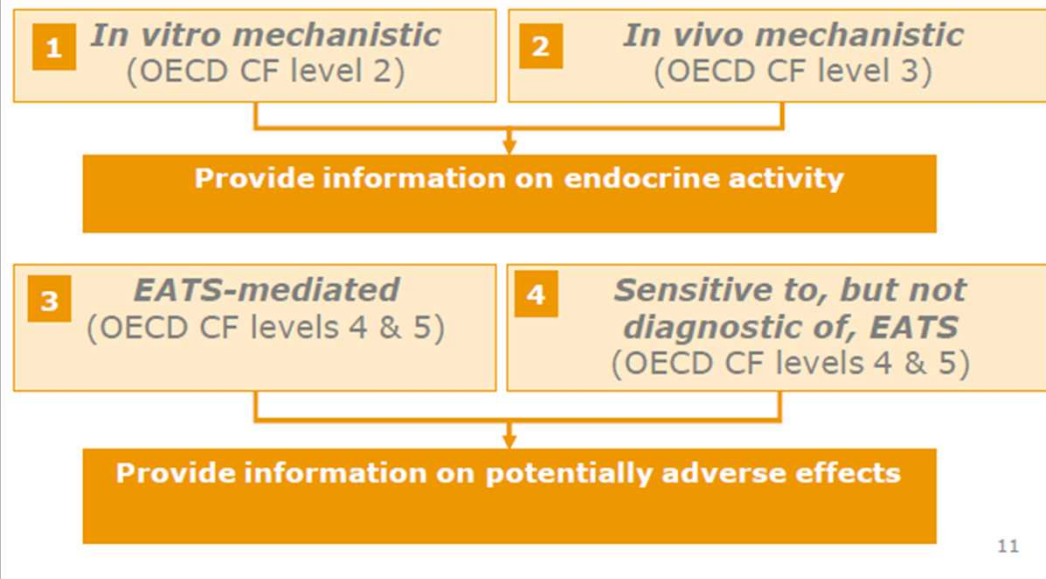
評価戦略の全体像です。ガイダンスの文書は、EDのクライテリアが満たされているかどうかを確認するために、その実施方法について記述しています。例えばWoE（科学的根拠の重みづけ）アプローチをどのように適用するか、また、作用機序分析をどのように実施するかということです。全てのデータを統合的アプローチで考察するように勧告しています。つまり、ヒトと非標的生物のデータにおいての差異があってはいけないということです。

これはとりわけこの段階では非標的生物のデータが非常に重要です。先ほど言いましたように、これは哺乳類が関連してきます。哺乳類に関してはヒトと全く同じデータを用いているということです。したがって、脊椎動物類を用いた試験を最小限にするためにも非標的生物のデータを用いて分析を開始します。かなり広範囲なデータがあります。もし結論がEDの特性が哺乳類で認められるということであれば、その評価はそのクライテリアのカットオフというものをいなければなりません。ガイダンスはEDの評価が不必要な物質を同定する可能性を残しています。それについては後ほど言及させていただきます。

Assessment strategy: OECD GD 150

The assessment strategy is based on the OECD GD 150 which lists the OECD TGs and help to the interpretation of the results

The parameters relevant for ED identification are grouped in four groups:
(Grouping based on OECD GD 150 & JRC screening methodology to identify potential EDs)



11

評価戦略です。ガイダンスで勧告されているのはOECDガイダンスGD 150に基づいています。全て関連するパラメーターは4群にグループ化されています。

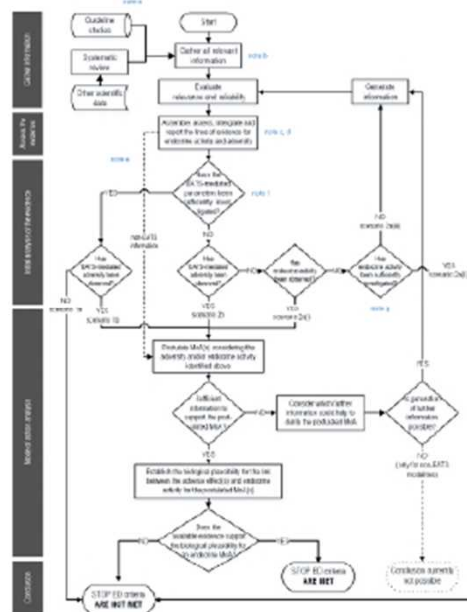
グループ1の*in vitro*（試験管内試験）の作用機序というパラメーターは*in vitro*の試験で評価されています。OECDの概念的フレームワーク（CF）のlevel 2の試験です。

グループ2の*in vivo*（生物試験）の作用機序というパラメーターは、OECD CFのlevel 3の試験で評価されています。*in vitro*、*in vivo*、両方の作用機序は内分泌活性に関する情報を提供することになっています。

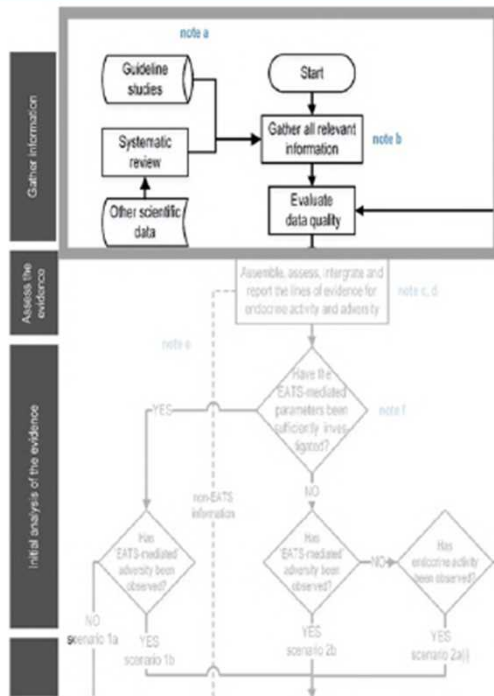
グループ3のEATS-介在のパラメーターというのがあります。これらのパラメーターはOECD CFのlevel 4と5の試験で測定されます。それは内分泌の活性とその感受性に関する両方の情報を提供します。

グループ4はEATS感受性があるが、EATSとは診断されないという場合です。内分泌かく乱作用とは別の作用機序（mode of action）で変化をするという場合ですが、そのパラメーターはEATSとは診断されないということになります。感受性はあるけれども、EATSとは診断されないということになるということです。また、潜在的なその他の作用機序というものも適用されます。

Flowchart of the assessment



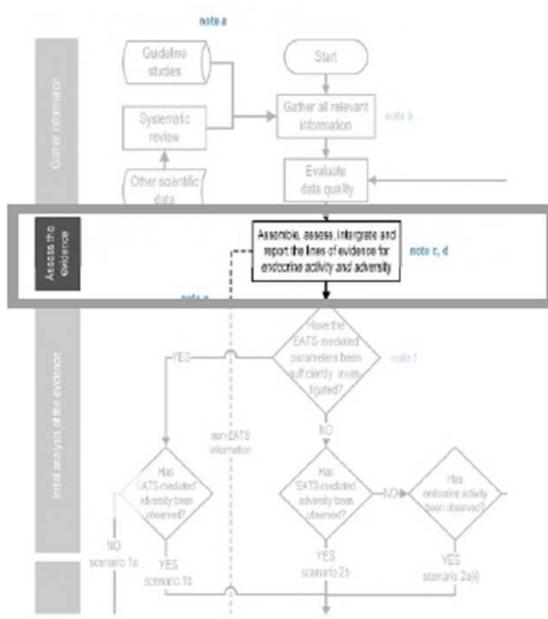
こちらは図 1 で、評価のフローチャートで5つのステップによって構成されています。情報収集、情報評価、初期分析、作用機序分析そして結論です。



All relevant information must be considered:

- guideline studies
- other scientific data selected through systematic review (App F)
- ❖ To support the gathering of information → App E
- ❖ Evaluation of data quality e.g. relevance and reliability
- ❖ From reliable studies assign all parameters relevant for ED assessment to the groups:
 - *In vivo* mechanistic
 - *In vitro* mechanistic
 - EATS-mediated
 - Sensitive to, but not diagnostic of, EATS

最初のステップですが、全ての関連するあらゆる情報を集めるということです。ガイドラインに基づいて行った試験、そしてシステマティックレビューを経て選抜された科学的データについてその質と信頼性について評価します。そしてそれらのデータを前に述べた4つのグループに分けます。



Assemble all available data and integrate it into lines of evidence based on the grouping:

➤ Lines of evidence for adversity from:

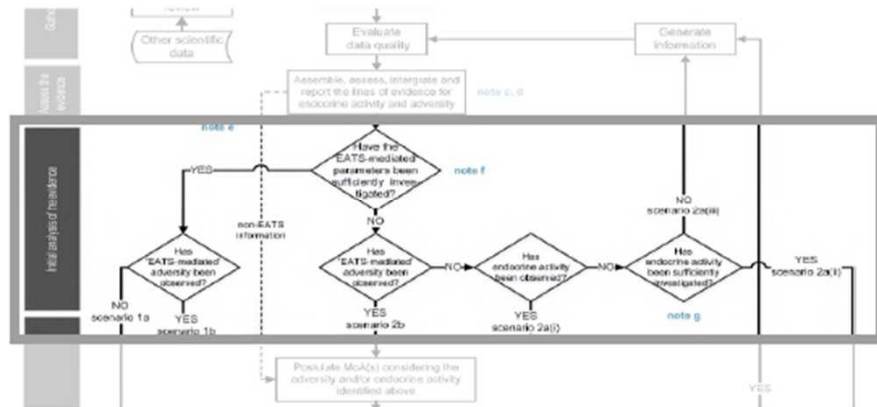
- 'EATS mediated' parameters
- 'sensitive to, but not diagnostic of, EATS' parameters

➤ Lines of evidence for endocrine activity from:

- 'in vitro mechanistic' parameters
- 'in vivo mechanistic' parameters
- 'EATS mediated-parameters'

ガイドランスとともに情報収集をサポートするために別添Eというのがあります。このデータが収集されますと、それを関連性のあるものに分類をして評価をしますが、例えば特定のケースの場合は、その物質がEDであるかどうかということと同定したい場合には、その試験でパラメーターを全て測定していき、そして、関連性がある、あるいは関連性がないと分類をし、特定の質問の答えになっているのかどうかということ判断するわけです。その関連性、それから信頼性というのは、外的、そして内的な評価を対象にします。信頼可能な研究からED評価に関連するあらゆるパラメーターを分類しますが、それはin vivoの作用機序、in vitroの作用機序、EATS-介在、EATS感受性であってもEATSとは診断されないというのが自動的に判断をされます。

Initial analysis of the evidence



このデータで一旦評価されますと、これは一連の科学的根拠から有害性に関する結論が出ます。そのグループが同じ仮説に基づいているのかどうかということ、この一連の科学的根拠ですが、それほど厳密ではありませんが、基本的にはガイダンスでは有害性に関してはEATS-介在パラメーター、それから内分泌活性に関する一連の科学的根拠というのは、*in vitro*の作用機序、*in vivo*の作用機序のパラメーター、そしてEATS-介在パラメーターというのが対象になります。

For humans & mammals
'EAS-mediated' parameters

- foreseen to be investigated in a two generation reproductive toxicity study (OECD TG 416) measured

OR

- foreseen to be investigated in an extended one generation reproductive toxicity study (OECD FTG 443; EOGRTS) measured

'T-mediated' parameters

- foreseen to be investigated in the required standard studies for repeated dose toxicity, reproductive toxicity and carcinogenicity

For non-target organisms
'EAS-mediated' parameters

- foreseen to be measured in the Medaka extended one-generation test (MEOGRT, OECD TG 240)

OR

- a FLCTT covering all the 'EAS-mediated' parameters foreseen to be measured in the MEOGRT

'T-mediated' parameters

- foreseen to be investigated in the Larval amphibian growth and development assay (LAGDA; OECD TG 241), but if Amphibian Metamorphosis Assay (AMA, OECD TG 231) is negative, this would be sufficient to support that T-mediated adversity is unlikely.

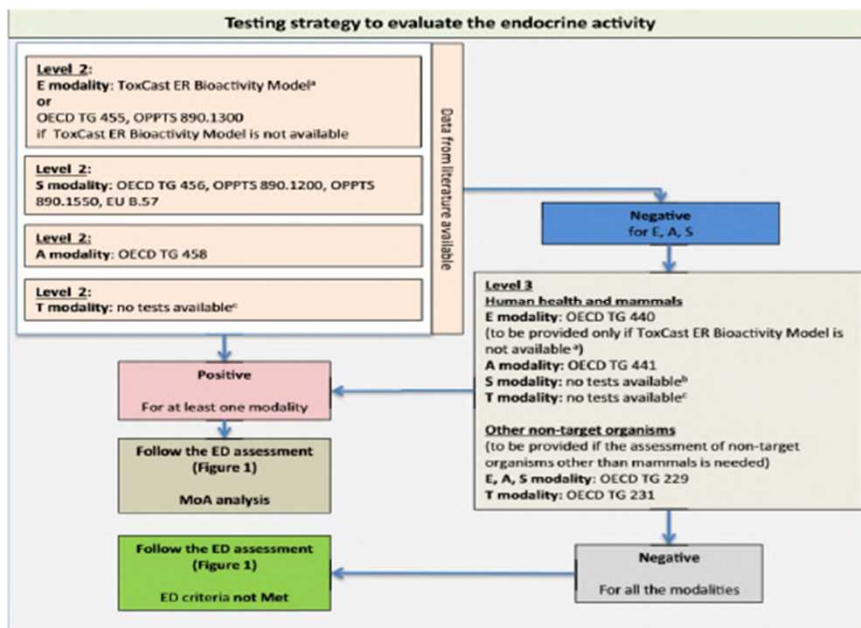
このデータが一旦評価されますと解析を始めることができます。エビデンスの解析を始めます。こちらで御覧いただきますように、最初に、EATS-介在のパラメーターが十分に検討されたかどうかということを考えなければなりません。そして、十分に検討されているかどうかという定義が必要になります。

ヒト及び哺乳類についてです。EAS-介在パラメーターが十分に検討されたかどうかというのは、2世代繁殖毒性試験OECD TG 416での試験結果を想定したかどうか、最新のガイドラインに基づいているかどうか、あるいは拡張1世代繁殖毒性試験OECD FTG 443の結果が入手できるかどうかということです。

T-介在のパラメーターであります、十分に検討されたというのは、標準的な反復投与毒性、生殖毒性試験及び発がん性試験で検討が想定されたかどうかというのが対象になります。そして、これらの試験であります、その試験は特定の要件に対して適用されるということになります。

非標的生物についてです。EAS-介在パラメーターですが、検討が十分されたというのは、メダカ拡張1世代繁殖試験（MEOGRT）での検討が想定されます。これはOECD TG 240です。あるいは魚類ライフサイクル毒性試験が検討されたかどうかということが対象になります。

T-介在パラメーターについてですが、幼生期両生類成長発達試験（LAGDA OECD TG 241）での検討が必要ですが、両生類変態試験（AMA OECD TG 231）の結果が陰性であればT-介在有害性はないことに十分な根拠を与えます。



御覧いただいているのが、試験戦略としてECHA/EFSAのガイドライン、ED活性について設けられている戦略です。これについては次のスライドで御説明します。

For humans & mammals

E-modality – ToxCast ER Bioactivity Model or 'Uterotrophic bioassay in rodents' (OECD test guideline 440).

A-modality – 'Hershberger bioassay in rats' (OECD test guideline 441).

T-modality – Thyroid parameters foreseen to be investigated in the required standard studies for repeated dose toxicity, reproductive toxicity and carcinogenicity (same as for T-mediated parameters).

S-modality – 'H295R steroidogenesis assay' (OECD TG 456) **and** the 'aromatase assay (human recombinant)' (OPPTS 890.1200) carried out.

For non-target organisms

E, A, S modalities - preferably the 'Fish short term reproduction assay' (FSTRA; OECD TG 229) should have been conducted with the assessment of gonad histopathology

The 21-day fish assay OECD TG 230 is acceptable as well provided that gonad histopath is assessed

T-modality - an 'Amphibian metamorphosis assay' (AMA; OECD TG 231) should have been conducted or a Xenopus eleutheroembryo Thyroid Assay (XETA; OECD 248).

EATS-介在のパラメーターが十分に検討されていなかった場合に次に考えなければならないのは、内分泌かく乱活性が十分に評価されたかどうかを判断しなければならないわけですが、ヒト及び哺乳類について十分に検討されたと考えるのは、E-介在様式 (modality) の場合ではTox Cast ER生物活性モデル、もしくはげっ歯類子宮肥大試験 (OECD TG 440) の結果が存在する場合、特にTox Castモデルが十分に検討されるのはそのモデルについて子宮肥大試験で評価された場合ということになります。また、これまでに示されたように、そのアウトカムが同等であった場合となります。

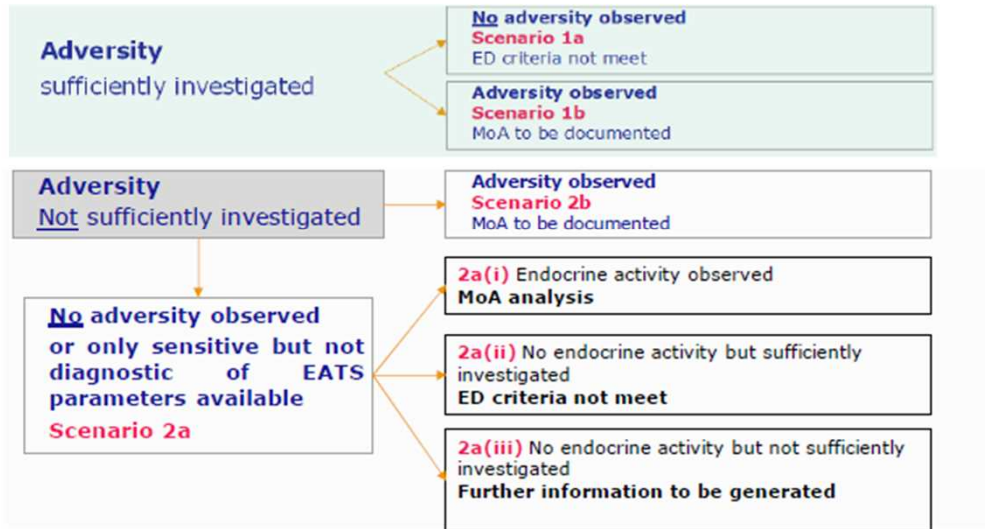
A-介在様式の場合には、ラットにおけるハーシュバーガー試験 (OECD TG 441) の結果があることが求められます。

T-介在様式の場合には、まだレベル2の試験としてこれまでT-介在様式の検討を行ったものはありません。しかし、先ほどもお話ししたような試験 (反復投与毒性、生殖毒性試験及び発がん性試験) の結果があって、内分泌かく乱活性が十分に検討された場合はこれに該当するというようになります。

S-介在様式については、実施済みのステロイド産生試験 (OECD TG 456)、またはアロマターゼ試験 (OPPTS 890.1200) の結果がある必要があるということです。

非標的生物については、E、A、Sの介在様式について、好ましくは魚類短期繁殖試験 (FSTRA OECD TG 229) に生殖腺の病理組織学的検査の結果と併せて評価すべきであるとなっています。また、もう一つは魚類21日間スクリーニング試験であって、これはOECD TG 230に従ったものが求められますが、この場合も生殖腺の組織病理学的検査の結果が評価されます。

T-介在様式の場合には、両生類変態試験 (AMA OECD TG 231) または、ゼノパス自由胚甲状腺試験 (XETA OECD TG248) を実施すべきであるとなっています。



ということで、この状況に基づいてどのデータがあるかによって異なるシナリオが基本的に同定されるというのがこのスライドにあるとおりですが、これについて詳細のお話はいたしません。次のスライドでこれらの今あるデータに基づいてどのように決定をするべきかというお話をしたいと思います。

Outcomes

1) Conclude 'ED criteria not met' if:

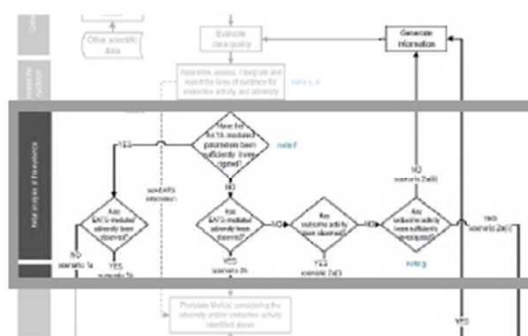
- 'EATS mediated' parameters sufficiently investigated and no EATS mediated adversity observed OR
- Endocrine activity sufficiently investigated and no endocrine activity observed (and also no EATS mediated adversity)

2) Move to MoA analysis if:

- EATS mediated adversity observed OR
- Endocrine activity observed

3) Generate information if:

- No EATS mediated adversity and no endocrine activity observed but endocrine activity not sufficiently investigated



20

基本的には、まず初期のエビデンスの分析を行った後の結論としては、EDクライテリアが満たされないと判断されるのはEATS-介在のパラメーターが十分に検討され、先ほどお話をしたようなスタディのデータはあって、かつ、いずれのEATS-介在の有害性も認められなかった場合、あるいは内分泌活性については十分に検討され、かつ内分泌活性が認められなかった場合ということです。それは、これらの物質がEDになるためには3つのクライテリア全てが満たされなければならないからです。内分泌活性があるということ、作用機序があるということ、そして有害作用と内分泌活性の間に関連性がなければならないということで、これらのいずれかの1つのみが満たされた場合には、その物質についてはEDではないという判断となります。

そして、このEATSを介した有害性がある、または内分泌活性が認められた場合には次に作用機序の解析を行うこととなります。そして、EATS-介在の有害性もなく、内分泌活性も確認されていないけれども、活性が十分に検討されなかった場合はさらに情報が必要になります。作用が全く認められなくても、情報が欠けているのかもしれない。そうではないことを確認しなければなりませんので、そのためには絶対に確実にするためにデータセットが完全なものでなければならない。そのためにはあらゆる必要な情報に基づいて結論を出さなければなりません。そして、内分泌活性がある・なしを十分に判断しなければなりません。

Aim: Establish the link between the lines of evidence for adversity and endocrine activity. This link should be:

- Biological plausible; and
- Established using a WoE approach

In practice this means establishing a series of KEs (in the AOP starting from the MIE leading to the AO)

- KE: empirically observable, precursor step that is a necessary element of the MoA
- KEs are necessary but not always sufficient

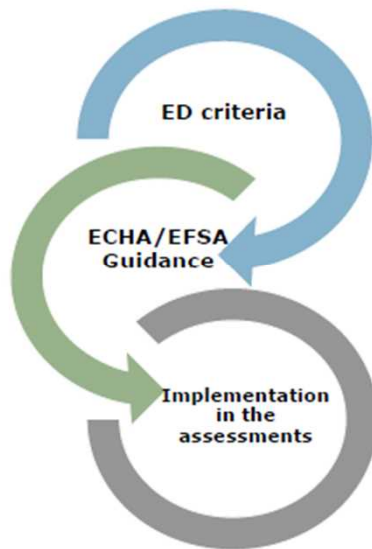


AOP 25: fish <https://aopwiki.org/wiki/index.php/Aop:25>



さて、作用機序の分析についてですが、その目的は、生物学的な蓋然性としての関連性が有害性と内分泌活性の間に確立されるということが目的です。その方法としては重みづけのアプローチを使います。実践上これが何を意味するかというと、これは一連の主要なイベントを確立することを意味します。例えば有害なアウトカムにつながる経路を明らかにするという事で、この主要なイベントというのはその前の段階から経験的に認めるステップということになります。MoAの必須の要素となります。主要イベントは必要ではあるけれども、必ずしも十分あるわけではありません。

具体的な例としてAOP 25: fishを見てみるのが役に立つのではないかと思います。作用機序についての想定を行い、検討する場合に必要になります。分子的にまず開始イベントがあって、様々な主要なイベントがあり、有害な事象があるということで、通常は具体的なキーイベントの数字として幾つなければ結論が出せないというものではありませんという非常に柔軟に対応するべきものだからです。また、このようなイベントというのはその特定の作用機序に基づく知識から決まってくるものだからです。



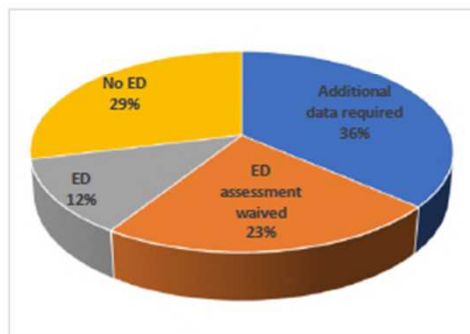
Since 2018, EFSA has conducted 90 assessments for the identification of pesticides having ED properties.

22

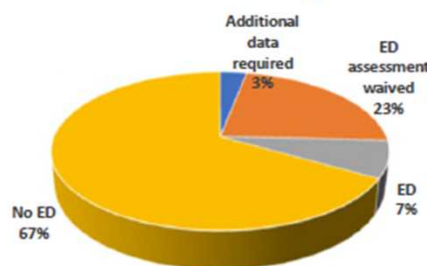
さて、これまでにクライテリアの話をしました。ECHAとEFSAのガイダンスの話もしました。

それでは、ここからECHA/EFSAのガイダンスが実際にどのように使われているかをお話ししたいと思います。2018年以来、つまりこのガイダンスが発行されて以来、EFSAは90の評価を行って農薬がED特性を持つことを同定したものです。ガイダンスとクライテリアが発表されて以来、EDの評価は全ての活性成分について実施されるべきとなりました。

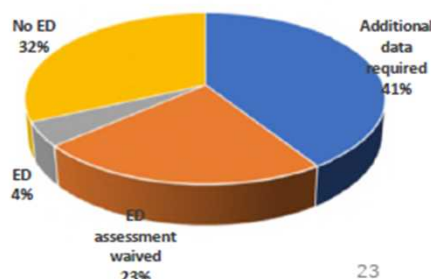
Human health (HH)-
overall conclusions for
EATS-modalities



T-modality



EAS-modalities



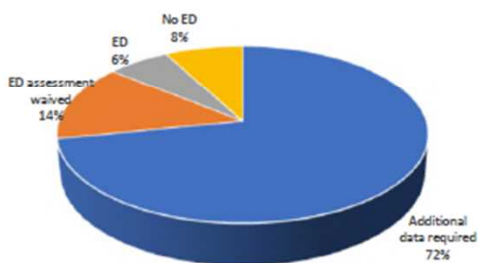
23

御覧いただいているのがED評価のヒトの健康に関するアセスメントのまとめとなります。御覧のように、左側のチャートが示しているのは全体的なEATS-介入様式に関する結論となります。右側はT-介入様式とE、A、Sの介入様式とに分けています。基本的にはヒトの健康について、29%の物質についてはEDではないと判断されました。つまりこれらの物質はEDのクライテリアを満たしませんでした。その結果として内分泌かく乱物質とはならなかったのです。12%はEDであると判断されました。23%についてはEDの評価がECHA/EFSAのガイダンスに基づいて免除されたということで、これについてはまた後で御説明します。また、36%については追加データが求められました。

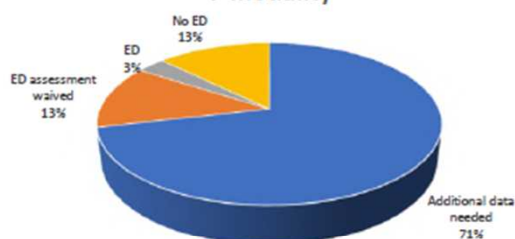
御覧のように、この状況はT-介入様式とE、A、Sの介入様式との間で大きく異なっています。その理由は主に2つあります。まず物質の中で主としてEDクライテリアを満たす、EDであると考えられたもの、また、このT-介入様式に合うかどうかということ、これが7%において判断されましたが、一方、EAS-介入様式の場合には4%にとどまっています。T-介入様式とEAS-介入様式の間のもう1つの違いは、T-介入様式の場合にはデータセットが大半の場合には十分に判断されたと考えられたわけで、それ以上の追加データは必要がないということで、3%のみに追加データが必要とされたのがT-介入様式ですが、EAS-介入様式の場合には状況は異なっていて、それは41%の場合においてさらにデータがなければ結論づけることができないという判断となりました。

その理由としては、主として、揃っていたデータのレベル、データセットが十分にEASの介入様式で検討されたかどうかについて、この試験はTG 416、TG 443に基づいて行われなければなりませんでしたが、TG 416のデータセットにつきましてもこの試験が実施されたのが前のガイドラインに基づいて行われたものであって、そのパラメーターの測定にEATS関連のパラメーターの測定が行われていなかったということがあります。EDを評価するデータが試験項目に入っていないということで、試験が実施されたときには何ら作用は認められなかったが、このようなパラメーターを満たすことがなかった、信頼的な作用機序の判断はできなかったということであれば、その場合には情報がまずそろわなければ結論を出すことができないということによるものです。

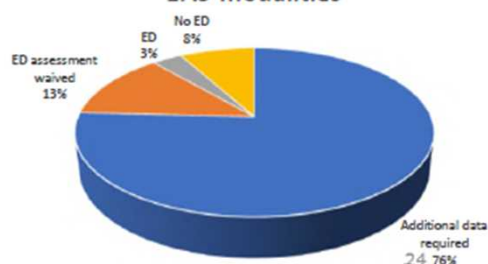
Non-target organisms - overall conclusions for EATS-modalities



T-modality



EAS-modalities



非標的生物についての状況はヒトの傾向の場合と大きく異なっています。というのは、御覧のように、一貫したパターンがT-介入様式とEAS-介入様式の間認められるからです。基本的には大半の事例において追加データが必要ということになりました。ED基準に合うと判断されたのは3%にとどまっていたし、13%についてはEDのクライテリアを満たしていませんでした。なぜかという、基本的にはこれらの試験は通常は非標的生物、特に魚類と両生類においては存在しますが、これらの試験というのはEDsの評価については適切ではなかったということがあからずからありますが、これらの十分な情報が提供されていなかったからです。

この初期の魚類の毒性試験など、通常このような試験というのはリスク評価に求められています。あまり情報が多いものではありません。EDsの評価に適したものではないということなど様々な理由により我々はさらにデータの追加を求めることになったということ。でガイダンスの戦略に基づいたデータを要求しました。

Substances identified as ED

10 out of 88 active substances have been identified as **EDs**:

■ Thyroid (T) ■ Estrogen (E) ■ Androgen (A) ■ Steroidogenesis (S)



- The conclusion was always based on the identification of EATS-mediated adversity and when, available data on endocrine activity were used to further substantiate the MoA.
- For NTOs, the conclusion was based on adversity for mammals which was considered relevant at population level.

25

そして、88活性物質の中の10物質がEDとして同定されました。これは甲状腺ホルモンの介在様式、エストロゲン、それからアンドロゲン、ステロイド産生の介在様式です。そして結論は、常にEATS-介在有害影響の特定に基づいているかということが対象になりました。それによって内分泌活性について得られたデータというのは作用機序をさらに具体的にするために用いられました。

このEATS-介在有害影響のパラメーターですが、先ほど言いましたように、内分泌活性、そしてその関連性というものが対象になりますので、そういった有害影響というのは必ずそこに何らかの関連性があるということになります。それを作用機序を具体化するために用いました。

非標的生物の場合ですが、これは個体群レベルで関連性があると考察された有害性に基づいています。もし有害影響が個体レベルで同定されて、それがヒトにも関連しているということになりますと、非標的生物の場合、この有害影響というのはその個体群レベルで関連がなければならないということになります。したがって、その有害影響が機能的なキャパシティを持っていないといけないということになります。

22 out of 88 active substances have been identified as **no ED** for **HH** and **6** out of 84 for **NTOs**:

➤ Regarding T-modality:

The conclusion was always reached on the basis of no adversity observed *in vivo* for HH and on lack of endocrine activity based on level 3 studies for NTO.

➤ Regarding EAS-modalities:

Both high level *in vivo* data and mechanistic information (*in vitro* and *in vivo*) were used to reach conclusion for HH. For NTOs the conclusion was mainly based on the lack of endocrine activity.

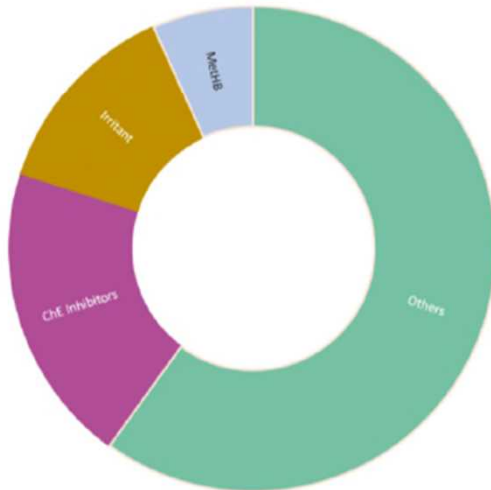
26

ヒト健康において88活性物質中22物質がEDではないと同定され、非標的生物において84活性物質中6物質がEDではないと同定されています。

それから、T-介在様式に関する結論ですが、ヒト健康においては常に有害性が*in vivo*で認められなかったということが前提になっています。また、非標的生物においてはlevel 3の試験による内分泌活性の欠落というのが常に根拠としてあります。ヒト健康に関しては、EAS-介在様式について高レベル*in vivo*のデータ、そして作用機序の情報の双方に基づいて結論に達し、非標的生物において内分泌活性の欠落が対象になりました。

No ED: ED assessment waived

"There may be cases in which due to the knowledge on the **physico-chemical and (eco)toxicological properties** of the substance an **ED assessment does not appear scientifically necessary or testing for this purpose not technically possible**.



For 23 active substances the ED assessment was waived based on:

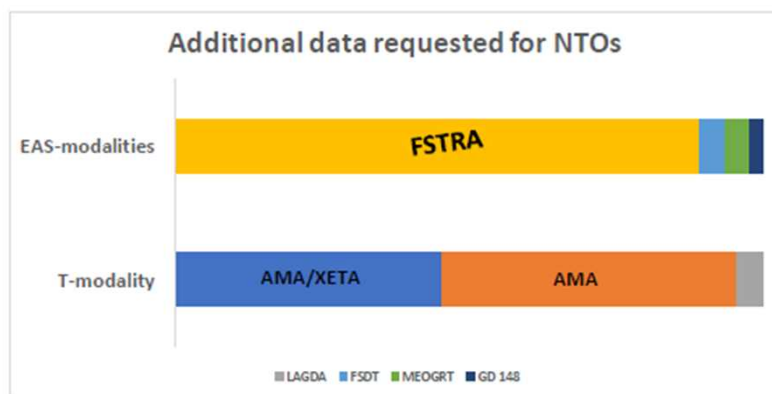
- Irritant properties
- Formation of MetHB
- Inhibition of AChE
- Substance used as food/feed additive
- Non toxic mode of action, e.g. repellent
- Natural occurrence of the substance and/or degradation products

27

物質の物理化学的な特性や（生態）毒性学的な特性、そういった知見があるゆえに、この目的のための試験が技術的に不可能な場合があります。23活性物質についてはED評価の必要なしとなりました。この評価の免除は、ブラッドミールとか、菜種オイルとか、カーボネート、そういった物質は全て免除されました。

ヒト健康に対してなのですが、刺激物質やメトヘモグロビンの形成があったとか、何らかの阻害作用、例えばアセチルコリンエステラーゼの阻害があったという場合、食品や飼料の添加剤、無毒性の忌避剤、自然発生物質、分解物も免除されるという対象になっていたわけです。

- For HH, additional data to conclude on ED were required for 33 substances:
 - In all cases, the additional data were required to conclude on EAS-modalities. Only for 2 substances, data were requested also for T-modality.
- For NTOs additional data were needed for 58 substances of the cases and in many cases level 3 have been requested



28

さて、追加的データが必要となったものに関してですが、ヒト健康、それからT-介入様式もそうですが、EAS-介入様式について結論するには追加データが33物質について必要となりました。T-介入様式についても2物質についてデータが要求されました。

非標的生物については、EAS-介入様式についてですが、58物質について主にlevel 3試験の追加のデータを要求しています。

もう一点重要なことは、これはまだまだスタートポイントです。いわゆる段階的なアプローチです。EDから始めて、もし陰性であった場合はクライテリアが満たされていないと結論づけます。しかし、もしED、内分泌活性が陽性であった場合、その評価は進めなければなりません。そして作用機序を見ていかなければなりません。そのデータに基づいて評価をして先に進むということです。

- For **28** substances **EFSA conclusion** is publicly **available**;
- **For most** of the active substances additional data have been requested (3-30 months);
- **ECHA-EFSA Guidance** was **always followed**;
- **Differences** in the assessment between human health and non-target organism (availability of data, conditions for waiving).

28物質についてEFSAの結論は公開データとして私どものウェブサイトで公開されています。大半の活性物質については追加のデータが要求されています。3～30か月ぐらい必要になっています。また、EFSAのガイダンスに常に基づいて判断されていましたが、このヒトの健康と非標的生物との評価の差というのは、データが入手できるかどうか、ヒトに関してはより膨大なデータがあるわけですし、また、先ほど説明したとおり、免除条件によって決められています。

Thank you for your attention!

For any query:
maria.arena@efsa.europa.eu

恐らくこれは私の最後のスライドですね。皆様、御清聴大変ありがとうございました。もし何か追加の御質問等がありましたら、私にコンタクトしていただいても結構です。



Subscribe to
efsa.europa.eu/en/news/newsletters
efsa.europa.eu/en/rss



Receive job alerts
careers.efsa.europa.eu – job alerts



Follow us on Twitter
[@efsa_eu](https://twitter.com/efsa_eu)
[@plants_efsa](https://twitter.com/plants_efsa)
[@methods_efsa](https://twitter.com/methods_efsa)
[@animals_efsa](https://twitter.com/animals_efsa)



Follow us Linked in
[Linkedin.com/company/efsa](https://www.linkedin.com/company/efsa)



Contact us
efsa.europa.eu/en/contact/askefsa

また、EFSAのリンクに接続していただいても構いません。



EFSAの会議を少し御紹介させていただきたいと思います。2年に1回EFSAが会議を主催しています。今年はブリュッセルで6月21日～24日まで開催されます。3月31日まで登録可能になっております。

御清聴大変ありがとうございました。