

II. 各機関の対応状況

1. 経済協力開発機構(OECD)の取り組み

1. 1. 対応方針の策定

○平成14年(2002)6月に第6回 EDTA 会議が東京で開催され、主な成果は下記のとおり。

- ① フレームワーク及び原則がとりまとめられるとともに、EDTA で引き続き試験評価戦略等を議論していくこととなった。
- ② EDTA の下にタスクフォースとして、従来の哺乳類試験法のバリデーションのためのマネージメントグループ (VMG-mammalian) 及び生態影響試験法のためのマネージメントグループ (VMG-eco)に加えて、非動物試験法のためのマネージメントグループ (VMG-non animal)を設置し、QSAR(構造活性相関)手法や *in vitro* 試験のバリデーションを進めることとなった。(VMG-non animal 第1回会議は平成15年3月17、18日に開催された。)
- ③ 本分野における OECDweb ページを構築し、関係者間の情報共有の場とすることとなった。(本会議の中で、環境省が行った哺乳類及び魚類を用いた内分泌攪乱作用に関する有害性評価結果を提出した。)

○とりまとめられた EDTA フレームワークは下記の5つのレベルに分けて考えている。

- ・レベル1：情報を根拠とした化学物質の分類と優先順位の決定。
- ・レベル2：メカニズムのデータを提供する *in vitro* 試験。
(ER、AR、TR 受容体結合試験、転写活性試験、HTPA 等)
- ・レベル3：単一の内分泌メカニズムのデータを提供する *in vivo* 試験。
(子宮肥大試験、ハーシュバーガー試験、魚類 VTG 試験等)
- ・レベル4：複数の内分泌メカニズムについてのデータを提供する *in vivo* 試験。
(改訂 TG407、カエル変態試験等)
- ・レベル5：リスクアセスメントのための内分泌やその他のメカニズムから悪影響データを提供する *in vivo* 試験。
(哺乳動物の1世代繁殖試験、2世代繁殖試験、魚類、鳥類、両生類、無脊椎動物のパーシャルライフ及びフルライフサイクル試験)

この様なフレームワークに基づいて、以下のような付記がつけられた。

- ・既存の情報ニーズの特性に基づいて、どのレベルから開始してもよく、どのレベルで終了してもかまわない。
- ・レベル5における生態毒性は、有害な影響メカニズムを示すエンドポイントと潜在的な個体群への悪影響を示すエンドポイントを入れるべきである。(単に特定の個体に対しての影響だけにとどまっていたはいけない)。
- ・マルチモードのモデルが、単一エンドポイント試験の多くをカバーする場合には、単一エンドポイント試験に置き換えて使う。
- ・それぞれの化学物質の評価は、全ての有効な情報を取り入れ、フレームワークの各レベルの機能を考慮して、ケースバイケースで行なうべきである。
- ・このフレームワークは、現時点で全てを網羅したものでなく、レベル3、4、5は、有効性や検証が進行中の試験を含んでいる。それらは開発・検証された後にフレームワークに加えられる。
- ・レベル5は最終試験のみを含んでいるとは考えるべきではない。レベル5に含まれる試験は、ハザード及びリスク評価に寄与していると考えられる。

○平成15年(2003)5月に第7回 EDTA 会議が開催された。

EDTA 概念枠組み

OECD Conceptual Framework for the Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals

<p style="text-align: center;">Level 1</p> <p>Sorting & Prioritization based upon existing information</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Physical & chemical properties e.g. MW, reactivity, volatility, biodegradability -Human & environmental exposure e.g. production volume, release, use patterns -Hazard e.g. available toxicological data 	
<p style="text-align: center;">Level 2</p> <p><i>in vitro</i> assays providing mechanistic data</p>	<ul style="list-style-type: none"> -ER, AR, TR receptor binding affinity -Transcriptional Activation -Aromatase and steroidogenesis <i>in vitro</i> -Aryl hydrocarbon receptor recognition/binding -QSARS -High Through Put Prescreens -Thyroid function -Fish hepatocyte VTG assay -Others (as appropriate) 	
<p style="text-align: center;">Level 3</p> <p><i>in vitro</i> assays providing data about single endocrine mechanism</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Uterotrophic assay (estrogenic related) -Hershberger assay (androgenic related) -Non-receptor mediated hormone function -Others (as appropriate) 	<ul style="list-style-type: none"> -Fish VTG (vitellogenin) assay (estrogenic related)
<p style="text-align: center;">Level 4</p> <p><i>in vitro</i> assays providing data about multiple endocrine mechanisms</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Enhanced OECD TG407 (endpoints based on endocrine mechanisms) -Male and female pubertal assays -Adult intact male assay 	<ul style="list-style-type: none"> -Fish gonadal histopathology assay -Frog metamorphosis assay
<p style="text-align: center;">Level 5</p> <p><i>in vitro</i> assays providing adverse effects data from endocrine & other mechanisms for RA</p>	<ul style="list-style-type: none"> -1 generation assay (TG415 enhanced)# -2 generation assay (TG416 enhanced)# -Reproductive screening assay (TG421 enhanced)# -Combined 28 day/reproduction screening test (TG422 enhanced)# <p># improvement will be conducted by VMG-mammalian</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Practical and full life cycle assays in fish, birds, amphibians & invertebrates (developmental and reproduction)

1. 2. 試験法の開発

○平成15年(2003)4月14、15日に第4回 VMG-mammalian 会議がパリで開催され、子宮肥大試験、ハーシュバーガー試験及び改訂 TG 407(改良 28 日間反復投与毒性試験)について議論された。

- ・子宮肥大試験については、Phase 2 最終報告書が承認され、これ以上の追加研究を要さないものとしてバリデーションを終了した。
- ・ハーシュバーガー試験については、Phase 2 から Phase 3 へ移行する方針が確認され、匿名あるいは暗号名化された被験物質の使用、1 種類もしくは複数の不活性被験物質の使用、幼若かつ去勢を行わない動物を用いた改変方法の検討を追加研究することが提案された。平成15年7月にはハーシュバーガー試験 Phase 3 草案が公表され、9月15日まで会合参加メンバーからのコメントを受け付けた。
- ・改訂 TG 407 については、Phase 2 の段階であり、13 試験実施機関が、10 物質について2連による試験を実施中である。既に平成14年(2002)11月から結果報告の受付が開始されており、平成15年(2003)12月までに最終報告書が作成される予定である。Phase 2 は、実験動物の寿命と体重、血液学のおよび臨床学的検査、絶対及び相対臓器・組織重量、組織病理学的検査、甲状腺ホルモン分析、精子の数及び形態の検査を含む100以上のパラメータについて約1600個体を用いて実施される大規模な内容である。

○平成15年5月2、3日に第2回 VMG-eco 会議がパリで開催された。

- ・魚類についてはピテロジェニン産生試験に関するリングテストが開始(日本がリードラボ)されている。
- ・鳥類、両生類及び無脊椎動物についてはエキスパート・ミーティングが設置されてはいるが、魚類より進捗は遅れている。

2. 世界保健機関(WHO)の取り組み

2. 1. 対応方針の策定

○国際化学物質安全性計画(IPCS)が、平成14年(2002)8月12日に、内分泌攪乱化学物質に関する世界規模の包括的な科学文献レビューの報告書「内分泌攪乱化学物質の科学的現状に関する世界的評価(Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors)」を公表した。(本報告書は、世界保健機関(WHO)、国連環境計画(UNEP)及び国際労働機関(ILO)がスポンサーとなり、全世界の専門家60人以上がレビューを担当した。

その概要は、以下のとおり。

①一部の野生生物種においては、内分泌攪乱化学物質による曝露の結果として、悪影響が発生していることについては、十分な証拠があるが、ヒトの健康が有害な影響を受けていることを示す証拠は概して弱かった。

②従って、懸念と科学的不確定性が解消されないからには、これらの化学物質が引き起こしうる影響についての研究については、依然として世界規模で優先順位を高くしておき、国際的な研究戦略への協力と強化を進める必要がある。

③特に、発育期間中の感受期に曝露すると不可逆的な影響が起こることがあるので、影響を受けやすい個体群、なかでも小児を対象とした研究が緊急に必要である。

3. 米国の取り組み

3. 1. 対応方針の策定—EDSTAC の動向

○計 10 回の正式会合が開催された(平成 8 年(1996)10 月～平成 10 年(1998)6 月)。

○平成 10 年(1998)8 月に最終報告書を公表し、その進捗状況を米議会へ報告した報告書が平成 12 年(2000)8 月に公表された。

米議会への報告書に記載された検証(Validation)終了までの予想期限は以下のとおり。

Tier 1 Screen/Test	Pre-validation	Validation
エストロジェン受容体結合 アンドロジェン受容体結合	2000	2001
ステロイド産生	2001	2002
アロマターゼ	2001	2002
子宮肥大	2000	2001
ハーシュバーガー	2000	2001
思春期の雌	2001	2002
思春期の雄	2001	2002
子宮内・授乳期	2001	2003
カエル甲状腺	2001	2002
魚類繁殖スクリーン	2001	2002

Tier 2 Test	Pre-validation	Validation
哺乳類二世代	2001	2003
鳥類	2002	2003
魚類	2001-2002	2004
両生類	2002-2003	2005
無脊椎動物	2003-2004	2004

(EDSTP は、化学物質が哺乳類及び魚類など哺乳類以外の生物の視床下部—下垂体—性腺(HPG)機能における内分泌系(エストロジェン、アンドロジェン、甲状腺ホルモン)に相互作用があるかどうかを調べる第 1 段階(Tier 1 スクリーニング、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験)と、それらの化合物がどのような有害作用を示すのか生体内試験(*in vivo* 試験)によって定量的に判定する第 2 段階(Tier 2 試験)など、いくつかの試験法を組み合わせ、段階的に実施していく試験・評価体系の開発プログラムである。) (図 1 参照)