



本フローチャートは、ソーティング及び優先度設定の構成要素の詳細であり、また、第1層スクリーニング(T1S)、第2層テスト(T2T)、ハザードアセスメントの構成要素との対応を示している。

図 1 内分泌攪乱物質スクリーニング及びテスト諮問委員会 (EDSTAC) のコンセプトの枠組みの詳細

小林 剛 訳注(2001)内分泌攪乱物質スクリーニング及びテスト諮問委員会(EDSTAC)最終報告書、社団法人 産業環境管理協会

3. 2. 試験管内試験法の開発—ICCVAM/NICEATMの動向

○ICCVAM/NICEATMは平成14年(2002)9月に、最終報告書「Expert Panel Evaluation of the Validation Status of *In Vitro* Test Methods for Detecting Endocrine Disruptors」を公表した。

○平成14年(2002)10月16日に、「Proposed substances for Validation of Estrogen Receptor(ER) and Androgen Receptor(AR) Binding and Transcriptional Activation(TA) Assays」を公表し、その中で、試験検証のための試験物質として、122の候補物質の中から、78物質が提案された(別表1参照)。(候補物質としてNIEHSがICCVAM向けに作成したBRD(Background Review Documents(2002))において推薦された85物質に、EPAやOECDが*in vivo*試験予定の物質等が追加され、122物質が選定された。)

○122候補物質から、試験実施者に対する有害性や廃棄物処理の点で問題が想定される物質、*in vivo*試験で容易に加水分解が想定される物質、EPAが*in vitro*試験を予定していない物質及びEPAやOECDが*in vivo*試験を予定していない物質が割愛され、78物質が選定された。

○平成15年(2003)5月28日に、「ICCVAM Evaluation of *In Vitro* Test Methods for Detecting Potential Endocrine Disruptors: Estrogen Receptor and Androgen Receptor Binding and Transcription Activation Assays (NIH Publication 02-4503)」が公表され、78物質の試験進捗状況は以下のとおりであった。また、未試験物質についても試験実施の必要性が勧告された。

なお、試験が終了した物質名については、現在まで未公表である。

ER(エストロゲン受容体)試験物質数

予想される応答性	結合試験	TA(転写活性)試験	
		アゴニズム	アンタゴニズム
陽性	41 (40)	35 (34)	11 (11)
陰性	37 (13)	43 (19)	67 (42)
合計	78 (53)	78 (53)	78 (53)

() 内は終了した物質数

AR(アンドロゲン受容体)試験物質数

予想される応答性	結合試験	TA(転写活性)試験	
		アゴニズム	アンタゴニズム
陽性	34 (33)	22 (20)	21 (20)
陰性	44 (11)	56 (24)	57 (24)
合計	78 (44)	78 (44)	78 (44)

() 内は終了した物質数

Relation between ICCVAM EDWG Recommended Substances for ER and AR Binding and Transcriptional Activation Assays and Substances listed in SPEED'98(1)

Product Class	Speed 記載物質(13)	Speed 未記載物質(65)
Pharmaceutical(薬剤)		Actinomycin D, Ammonium perchlorate, Anastrozole, Apomorphine, Bicalutamide, 2-sec-Butylphenol, Clomiphene citrate, Corticosterone, Cycloheximide, Cyproterone acetate, Dexamethasone, Diethylstilbestrol, 5 α -Dihydrotestosterone, Estrone, 17 α -Ethinyl estradiol, Ethyl-4-hydroxybenzoate, Fadrozole, Finasteride, Fluoxymestron, Flutamide, Haloperidol, Hexestrol, Hydroxyflutamide(and Metabolite), 4-Hydroxytamoxifen, ICI 182,780, Ketoconazole, Medroxyprogesterone acetate, Methyl testosterone, Methyltrienolone, Mifepristone, Nilutamide, Norethynodrel, Oxazepam, Phenobarbital, Pimozide, Progesterone, Propylthiouracil, Reserpine, Spironolactone, Tamoxifen, Testosterone, 12-o-Tetradecanoylphorbol-13-acetate, 17 β -Trenbolone(43)
Analytical reagent(分析試薬)		Phenolphthalin(1)
Hormone(ホルモン)		4-Androstenedione, L-Thyroxine(2)
Natural Products(天然物)		Apigenin, Coumestrol, Daidzein, 17 β -Estradiol, Flavone, Genistein, Kaempferol(7)
Pesticides(殺虫剤)	Atrazine,p,p'-DDT,Kepone,Methoxychlor, 2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid , Vinclozolin(6)	Fenarimol[ERTAAG+], Linuron[ARB+,ARTAAg+], Procymidone[ARB+](3)

Relation between ICCVAM EDWG Recommended Substances for ER and AR Binding and Transcriptional Activation Assays and Substances listed in SPEED'98(2)

Product Class	Speed 記載物質	Speed 未記載物質
Pesticide metabolite(殺虫剤代謝物)	p,p'-DDE(1)	
Metabolic inhibitor(代謝阻害剤)		CGS 18320B(1)
Chemical intermediate(工業原料)	Bisphenol A, p-Nonylphenol, 4-tert-Octylphenol(3)	Bisphenol B(and Adhesive, Coatings)[ERB+,ERTAAg+], 4-Cumylphenol[ERTAAg+], Zearalenone(and Natural product)[ERB+,ERTAAg+](3)
Plasticizer(可塑剤)	Butylbenzyl Phthalate, Di-n-butyl phthalate, Diethylhexyl phthalate(3)	
Dye(染料)		Morin(1)[ERB+]
None		Dibenzo[a,h]anthracene[ARTAA+], 17 α -Estradiol, Fluoranthene(3)
(未記載)		Sodium azide[negative control](1)

3. 3. 試験法の開発及び物質の選定と対応—EDMVS の動向

○平成14年(2002)12月30日に、EPAはEDMVSでの検討をうけ、内分泌攪乱化学物質スクリーニングプログラム(EDSTP)における「Tier1スクリーニングの化学物質選定アプローチ」の提案を公表し、平成15年(2003)年4月1日までパブリックコメントを受け付けていた。

○提案の概略は以下のとおり。

- ①Tier1スクリーニングに先立つ優先度設定において、候補リスト87,000物質の中から50~100物質を選定する。
- ②Tier1スクリーニングは農薬及び高生産物質(HPV)を対象とする。
(HPVは米国内の全生産量及び輸入量が100万ポンド/年(約453ton/年)以上の化学物質である。)
- ③ハザードデータではなく、曝露データに基づいた分類を行う。
- ④曝露の可能性のある物質に限定(食物、飲料水、住居、職業を通じた曝露経路)する。
- ⑤内分泌攪乱活性ポテンシャルの低い物質を除く。
(例えば、平均分子量1,000daltons以上のポリマー、無機の強酸及び強塩基等)
- ⑥混合物は除く。
- ⑦米国において未生産、未使用の物質を除く。
- ⑧選抜法に関する意見を公募し、取り入れていく。

また、農薬に関しては、以下の4つの曝露経路に注目している。

- ①食物を通じた曝露経路。
(摂取量の多い食物Top20:牛肉、豚肉、鶏肉、牛乳、卵、ニンジン、トマト、レタス、たまねぎ、リンゴ、バナナ、オレンジ、ぶどう、じゃがいも、米、大豆・油、小麦、とうもろこし(Field)、とうもろこし(Sweet)、砂糖)
- ②飲料水を通じた曝露経路。
- ③住居を通じた曝露経路。
- ④職業を通じた曝露経路。

高生産物質(HPV)に関しては以下に着目している。

- ①ヒト曝露ポテンシャル。
- ②生産量。
- ③特殊な曝露経路。
- ④ヒト組織中の存在。

○近年のEDMVSの活動は以下のとおりである。

EDMVS 会議

●平成 15 年(2003)6 月 5、6 日に開催された第 6 回 EDMVS 会合の議題。

①アロマトーゼ試験の進展状況

1. ブタ・マイクロソームを用いた化学物質評価のための準最適化実験
2. ウシ胎盤マイクロソームを用いた化学物質評価のための準最適化実験
3. 遺伝伝子組み換え及び胎盤マイクロソームを用いた化学物質評価のための準最適化実験
4. ヒト、ウシ、ブタ胎盤及びヒト遺伝子組み換えマイクロソームを用いたアロマトーゼ試験に関する予備評価研究計画及びプロトコール
5. アロマトーゼに関するプレゼンテーション

②一世代拡張試験の結果

1. ビンクロゾリン及びフタル酸ジブチルの一世代拡張試験(CD ラット、強制経口、妊娠 6 ～ 出産 20 日目)の結果
2. プレゼンテーション

③哺乳類二世代のための EDSP 評価計画

1. 哺乳類二世代についての採択経緯、背景文書、EDMVS 宛質問

④ステロイド産生試験

1. 精巣切片を用いたステロイド産生試験(2002.7.25)最適化のための研究計画
2. 研究計画(模式図)
3. Draft Part 1 Letter Report : 精巣切片を用いたステロイド産生試験(2003.5.19)最適化
4. 精巣切片を用いたステロイド産生試験の最適化に関するプレゼンテーション

●平成 15 年(2003)8 月 18～20 日に海佐入れた第 7 回 EDMVS 会合の議題。

①魚類によるスクリーニング試験

1. ファットヘッドミノーによるビテロジェニン法の比較評価に関する報告
2. ゼブラフィッシュ及びメダカによるビテロジェニン法の調査に関する報告
3. ファットヘッドミノーによる比較評価に関する報告(序論及び方法、メトキシクロル、トレンボロン、フルタミド、ファドラゾール、考察及び参考文献)
4. 魚類によるスクリーニング試験及び鳥類試験に関する EDMVS 宛質問
成熟試験に関する問題
5. 内分泌攪乱化学物質：雄ラットの性成熟と甲状腺機能に及ぼす性徴期曝露影響(EDSTAC Recommendations に関して)
6. 内分泌攪乱化学物質：雌ラットの性成熟と甲状腺機能に及ぼす性徴期曝露影響(EDSTAC Recommendations に関して)

②ステロイド産生試験

1. ステロイド産生試験の最適化プロトコールに関する報告
2. ステロイド産生評価研究計画

③鳥類試験

1. 鳥類試験に関する詳細レビュー文書

④魚類によるスクリーニング試験及び鳥類試験に関する EDMVS 宛質問

なお、EDMVS 会合の議事録は、第 5 回まで公表されている(第 6、7 回はまだ未公表)。