

21 世紀のための内分泌攪乱物質スクリーニング計画 (EDSP21 作業計画)

優先度決定およびスクリーニングのための内分泌攪乱物質スクリーニング計画(EDSP)への *in silico* モデルおよび *in vitro* ハイスループット試験の組み込み

要約

EDSP 包括的管理計画所収



米国環境保護局 化学品安全および汚染防止部
Washington DC 20460

2011 年 9 月 30 日

はじめに

この要約は、EDSP21 作業計画案の根拠と枠組みを示すことを目的とし、1) この作業計画を策定した理由、2) EPA に要求される作業、3) 作業計画の実施方法、および4) 完了までの日程計画について述べる。

根拠の一部として、ここでは EDSP において考慮すべき化学物質の範囲、および EDSP のスクリーニングのための農薬および非農薬物質の優先度設定の手順の一般的説明を示す。

EDSP21 作業計画の必要性

EPA は、連邦食品医薬化粧品法(FFDCA)の EPA に対する要求「ある種の化学物質がヒトに対して天然エストロゲンの類似の効果、または局長の指定するその他の内分泌系への効果を及ぼす可能性の有無を判定するため、適切な検証済み試験システムおよびその他の学術的に有意義な情報を利用してスクリーニング計画を策定すること」(21 U.S.C. 346a(p)(1))に依って、内分泌攪乱物質スクリーニング計画(EDSP)を策定した。更に飲料水安全法(SDWA)第 1457 条には「飲料水中に存在し得る他の物質についても、相当数の人口がそれに曝露される可能性がある」と局長が認めた場合にはスクリーニング計画に加えることができる」旨が既定されている(42 U.S.C. 300j-17)。内分泌攪乱物質スクリーニングおよび試験諮問委員会の勧告(EDSTAC, 1998)に基づき、EPA は局長裁量により 2 期にわたるスクリーニングおよび試験計画 EDSP を採択し、かつ計画を拡張して内分泌系のアンドロゲンおよび甲状腺ホルモン経路を含め、生態学的影響をも取り上げることとした。

EDSP21 作業計画は、化学物質についてエストロゲン(E)、アンドロゲン(A)または甲状腺ホルモン(T)経路と相互作用する可能性の有無を判定するための優先度設定およびスクリーニングに、コンピュータないし *in silico* モデルおよび分子レベルの *in vitro* ハイスループット (HTP) 試験を利用するためのアプローチを記述するものである。この作業計画を推進しなければならない主な理由は次の 2 つである。第 1 に、EPA は登録済み農薬の見直しの第 1 ラウンドを 2022 年 10 月 1 日までに完了することを法的に要求されている。見直しには 5~6 年を要し、現在 EPA は毎年約 70~80 種の活性成分の見直しを開始しているが、現在までのところ見直し対象の農薬活性成分のうち EDSP による試験が発注されたのは僅かな部分にすぎない。また多くの活性成分について第 1 期スクリーニングがまだ開始されていない。第 2 に、EPA に関する大統領の 2012 年度予算案において「2012 年度に EPA は内分泌攪乱物質スクリーニング計画(EDSP)からコンピュータ毒性学の方法および HTP スクリーニングの検証およびより効率的な利用への移行の多年度計画を開始する。これにより EPA は化学物質の毒性の可能性をより迅速かつ経済的に実施することができる」と述べられている (President's Budget FY2012)。

優先順位設定およびスクリーニング対象化学物質の範囲

2010 年および 2011 年に EPA の監察室(OIG)は EDSP の評価を行い、対象化学物質の範囲を明確にしなければ、プログラムの完了に要する長期的資源の評価が不可能であると結論した。

このため OIG はまず EDSP スクリーニングおよび試験の対象化学物質の範囲を定めることを勧告し、EPA はこれに応じて EDSP21 作業計画および EDSP 総合管理計画に対象範囲物質の論議を含めることを決定した。この両文書は EDSP における少なくとも 5 年間の戦略指向および管理の主要方針を示すものである。

EPA の法的義務

EPA は、EDSP の範囲は改正 FQPA、FFDCA、SDWA の条文に示される要求条件および裁量権に基づいて規定されるものとする（表 1）。

表 1：各裁量権に対する化学物質数の概算

条文	規定	対象範囲
FFCDA §408(p)(3)(A) (21 U.S.C.346a(p)(3)(A))	「(3)物質 - スクリーニング計画の実施に際して (…)、局長は(A)すべての農薬用化学物質の試験を指定しなければならない」	農薬活性成分約 1200 物質 農薬非活性成分約 2500 物質
裁量権		
FFCDA §408(p)(3)(B) (21 U.S.C. 346a(p)(3)(B))	「(3)物質 - スクリーニング計画の実施に際して (…)、局長は(B)農薬用化学物質の影響に累積される影響を持つ可能性のあるその他の物質に相当数の人口が曝露される可能性がある」と局長が認めた場合、それら物質の試験を指定することができる」	今後 5 年間に最小限の物質の追加を予想、累積効果および曝露に関する個別的決定により異なる
SDWA §1457 (42 U.S.C. 300j-17)	連邦食品医薬化粧品法第 408(p)(3)(B) 条 (21 U.S.C. 346(a)(p)(3)(B))に規定の物質に加え、局長は (…) 飲料水源に含まれる可能性のある物質に相当数の人口が曝露される可能性がある」と局長が認めた場合、それら物質の試験を指定することができる」	規制対象汚染物質約 90 物質 予備的対象物質約 6000 物質
	優先順位付けおよびスクリーニング対象化学物質の範囲	約 6000~9700

¹ 脚注参照

対象物質の概算数は変化することがある。農薬プログラム部(OPP)は毎年新規の農薬活性物質の登録および製品添加用非活性成分の認可を行っており、また活性成分の登録取消や非活性成分の認可停止も行っている。

¹ §408(p)(3)(A)および (B)はいずれも§408(p)(4)「適用除外：(3)項の規定にかかわらず、生体物質またはその他の物質がヒトに対し天然エストロゲンと類似の作用を生ずるおそれがない」と局長が認めた場合には、命令により当該物質への本条の適用を免除することができる」による適用除外の対象となる。

同様に、汚染防止および毒物部(OPPT)は製造業者からの新規化学物質の製造申請を年間数百件認可している。これらの物質も将来汚染物質候補リスト(CCL)の手続きにおいて考慮される可能性がある。

EDSP21 作業計画の実施

農薬に対する EPA の戦略は、EDSP 第 1 期試験の発注の時期と登録見直し作業の時期とを調整することである。活性成分の試験を登録見直しの前に発注すれば、当該成分について OPP 担当者が改めてリスク評価を迅速に行いたい場合に EDSP 第 2 期試験の結果が利用できる可能性がある。

また両データセットを並行して検討すれば、重複作業を避け結論を迅速に得ることができる。しかし検証済みの第 1 期試験指針による試験の発注までに要する時間を考えると、現行の EDSP 第 1 期試験で得られたデータを登録見直し作業に組み込むことは、農薬の種類によっては困難である。すなわち、ある活性成分の登録見直しの時点ではデータがまだ利用できないことが起こり得る。EDSP21 プログラムでは、既存データと *in silico* および *in vitro* 試験の方法論との組み合わせと並んで、今後 1~3 年間にわたり登録見直しに入る農薬活性成分について、EDSP 第 1 期の情報の要請を確認し優先的に処理する権限を EPA に与えることとなっている。

農薬活性成分に関する上記のスケジュール的考慮と優先度設定に加えて、EDSP21 作業計画では農薬以外の活性成分の EDSP 第 1 期試験の方法をも提案する。このアプローチはコンピュータによるモデリング、分子生物学、特定の内分泌系における初期過程と有害作用発現の経路に関する知見、数百件の物質を同時処理できる高速 *in vitro* 試験のためのロボットシステムなどの進歩に基づいたものである。この作業計画は EPA 内の複数の部局、すなわち化学品安全および汚染防止部(OCSP)、水質部(OW)、研究開発部(ORD)などの共同作業である。

この新提案アプローチは、米国学術研究会議(NRC)が報告書「21 世紀の毒性試験：ビジョンと戦略」(NRC, 2007)で推奨しているコンピュータおよび分子化学的スクリーニングを実現するための原型ともなる。NRC のこの報告書は EPA の後援によるもので、潜在的な危険性をより効果的・効率的に評価するため、既存情報・*in silico* モデル・*in vitro* HTP 試験を利用して情報ニーズの優先順位付けを行い環境化学物質のスクリーニングを行う戦略を EPA が立案することを勧告し、またこれらの新しいツールの利用を促進することで実験動物による毒性試験を減少させ、究極的には廃止できると述べている。

所要期間

EDSP21 作業計画案には、化学物質と E, A, T 経路との相互作用の可能性の有無を判定するための、複数の段階から成る総合的なアプローチが示され、次の 3 つの目的が示されている。

1. **優先順位の設定**：短期目標（2 年以内）は、既存データ・*in silico* モデル・個別または一連の HTP 試験を利用して、登録見直しに入る農薬活性成分およびその他の化学物質の試験の順序を決定することである。

2. スクリーニング（第1期）：中期目標（2～5年）は、現行の検証済み *in vitro* スクリーニング試験を検証済み *in vitro* HTP 試験に置き換えること、その結果をエストロゲンまたはアンドロゲンに対する現行の *in vivo* スクリーニング試験に応用し、可能ならばスクリーニングへの動物の使用を減少させることである。

3. 置き換え：長期目標（5年以上）は、すべての *in vivo* 試験を検証済み *in vitro* HTP 試験に置き換え、スクリーニングへの動物の使用を廃止することである。

作業計画に述べられているタイミングとアプローチを図示すれば次のとおりである。

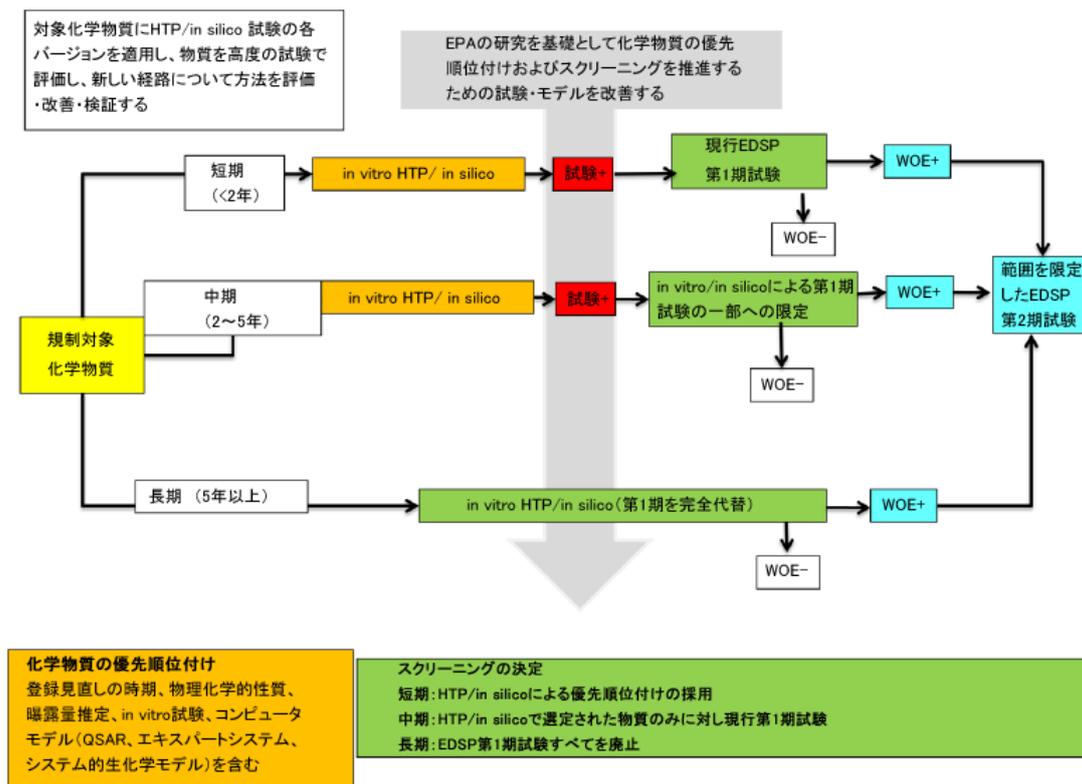


図1：EDSP 第1期の進行の図解

対象化学物質は一連の HTP 試験で分析することができる。コンピュータモデルを予備的スクリーニングに利用できる場合もある。この初期段階で同定された化学物質に対して優先的に第1期試験を発注する。中期的には *in vitro* HTP 試験および *in silico* モデルで必要性が認められた物質のみが第1期試験の対象となる。また可能な場合には第1期 *in vivo* 試験を検証済み *in vitro/in silico* モデルで置き換える。長期目標としては *in vitro*、*in silico* および既存データからの情報をもって現行の EDSP 第1期試験に代え、動物実験によるスクリーニングを廃止する。

WOE：EDSP 第2期試験を要する化学物質を決定するためのエビデンスの重み付け評価

EDSP21作業計画

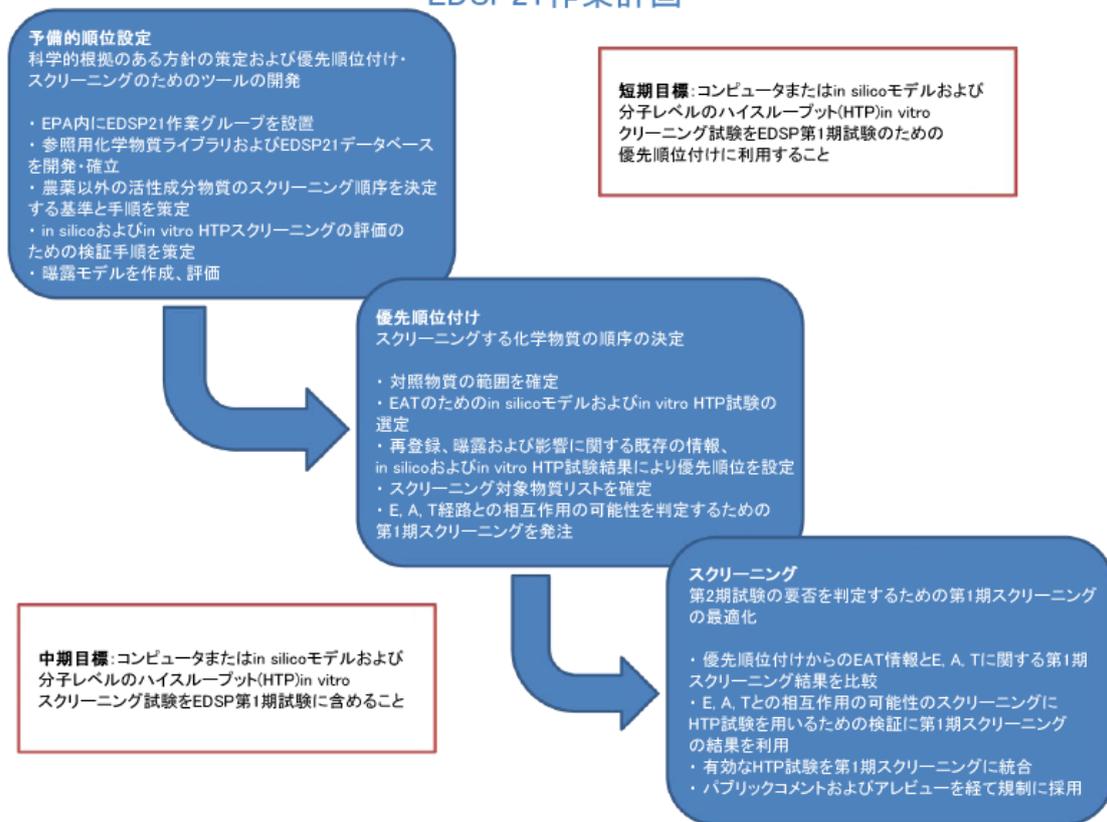


図 2：作業計画における短期および中期目標達成のための活動

対象化学物質に関する文献

抗生物質：http://www.epa.gov/oppsrrd1/registration_review/2011-14-antimicrobial.pdf

生化学的物質：http://www.epa.gov/oppsrrd1/registration_review/2011-14-biochemical.pdf

通常化学品：http://www.epa.gov/oppsrrd1/registration_review/2011-14-conventional.pdf

微生物学的物質：http://www.epa.gov/oppsrrd1/registration_review/2011-14-microbial.pdf

CCL 物質：

http://water.epa.gov/scitech/drinkingwater/dws/ccl/upload/CCL3_Chemicals_Universe_08-31-09_508_v3.pdf

登録見直しプログラム：http://www.epa.gov/oppsrrd1/registration_review

一般的文献

EDSTAC (1998) Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee, Final Report, Volume I-II.

<http://www.epa.gov/scipoly/ospendo/pubs/edspoverview/finalrpt.htm>

FQPA, 1996: <http://www.epa.gov/pesticides/regulating/laws/fqpa/>

不活性物質：http://www.epa.gov/opprd001/inerts/inert_nonfooduse.pdf

NRC (2007) Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy. National Academy of Sciences, Washington, D.C. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11970#toc

PresBudFY12EPA: Goal 4, page 61; <http://www.epa.gov/planandbudget/annualplan/fy2012.html>