

平成27年度第1段階試験管内試験の実施について

1. 実施する試験管内試験の選定の考え方

既存知見をもとに、以下の手順で第1段階試験管内試験として実施する試験を検討する。

(1) 試験管内試験の実施に当たりの考え方

* 既存知見として得られた試験管内試験において、今回実施する試験と同等の試験*が実施されていると認められた場合は、試験管内試験を実施しない。

* 同等の試験とは、今回実施する試験管内試験と同一の動物種の受容体を用いたレポータージーン試験をいう。

* 単一の作用メカニズムが推定できない動物試験によって作用が類推される際は、エストロゲン様作用と抗アンドロゲン様作用が区別できない場合や、同様に抗エストロゲン様作用とアンドロゲン様作用は区別できない場合があるため、想定される総ての試験管内試験を実施し、どちらの作用であるかを確認する。

* 既存知見において、作用が認められた知見と認められなかった知見の双方が得られた作用については、いずれであるかを確認するため、試験管内試験を実施する。

(2) 既存知見から示唆される作用の確認

以下の分類区分に従い、既存知見を整理する。

◎ : 試験管内試験により示唆される作用 (P: 作用が認められた、N: 作用が認められなかった)

◎*: 今回実施するレポータージーン試験と同等のレポータージーン試験により示唆される作用 (P: 作用が認められた、N: 作用が認められなかった)

○ : 単一の作用メカニズムが推定可能な動物試験により示唆される作用 (P: 作用が認められた、N: 作用が認められなかった)

○(○) : 単一の作用メカニズムが推定できない動物試験により類推される作用 (P: 作用が認められた、N: 作用が認められなかった)

— : 既存知見なし

(3) 実施する試験管内試験の整理

(1) の考え方にに基づき、実施する試験管内試験を以下のとおり整理する。

○ : 既存知見では不十分であり、試験管内試験を実施する。

△ : 既存知見では不十分であるが、動物試験の結果から類推される作用であり、試験管内試験を実施する優先度は低い。

■ : 既存知見 (試験管内試験) で十分であるため、試験管内試験を実施しない (P : 作用が認められた N : 作用が認められなかった)。

— : 既存知見がなく、現時点では試験管内試験を実施しない。

□ : 試験管内試験では確認できない作用であり、生物試験により確認する。

2. 「試験対象となり得る物質」と判断された物質について実施する試験管内試験

(1) 信頼性評価第 5 回及び第 6 回により「試験対象となり得る物質」と判断された 10 物質について、既存知見から示唆される作用を整理した (表 1、詳細は資料 1-1 別添参照)。

(2) これら 10 物質を対象とし、第 1 段階試験管内試験として実施する試験を整理した (表 2)。その結果として、6 物質 (トリクロサン、フタル酸ジイソブチル、ベノミル、カルベンダジム、トリクロロ酢酸、フィプロニル) について以下の 13 の試験管内試験を実施することとした。

*メダカエストロゲン受容体 α レポータージーン試験 (エストロゲン作用)

4 物質 : トリクロサン、フタル酸ジイソブチル、ベノミル、トリクロロ酢酸

*メダカエストロゲン受容体 α レポータージーン試験 (抗エストロゲン作用)

2 物質 : トリクロサン、ベノミル

*メダカアンドロゲン受容体 β レポータージーン試験 (アンドロゲン作用)

1 物質 : カルベンダジム

*ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体 β レポータージーン試験 (甲状腺ホルモン作用)

3 物質 : トリクロサン、カルベンダジム、フィプロニル

*ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体 β レポータージーン試験 (抗甲状腺ホルモン作用)

3 物質 : トリクロサン、カルベンダジム、フィプロニル

なお、以下の試験については試験結果の再検証中のため、その結果を待って、実

施の可否の検討を行う。

*メダカアンドロゲン受容体βレポータージーン試験（抗アンドロゲン作用）

5物質：トリクロサン、フタル酸ジイソブチル、ベノミル、トリクロロ酢酸、フィプロニル

表1 既存知見から示唆される作用

	検出可能な作用						
	エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	その他
信頼性評価第5回							
エチルベンゼン	—	—	—	—	—	—	(○P)
3,4-ジクロロアニリン	—	—	—	—	—	—	(○P)
2,4-ジニトロトルエン	—	—	—	—	—	—	(○P)
トリクロサン	◎P ◎N ○P (○P)	◎P (○N)	◎N	◎P	(○P) (○N)	(○P) (○N)	◎N (○P)
フタル酸ジイソブチル	◎P	—	—	(○P)	—	—	—
ベノミル	◎P	◎P (○P)	—	(○P)	—	—	◎P (○P)
信頼性評価第6回							
カルベンダジム	◎N	◎N	◎P ◎N (○P)	◎N	(○P)	(○P)	(○P)
ジクロロ酢酸	—	—	—	—	—	—	(○P) (○N)
トリクロロ酢酸	◎P	—	—	◎P	—	—	(○N)
フィプロニル	—	—	—	◎P	(○P)	(○P)	(○P)

◎：試験管内試験により示唆される作用（P：作用が認められた、N：作用が認められなかった）

◎*：今回実施するレポータージーン試験と同等のレポータージーン試験により示唆される作用（同上）

○：単一の作用メカニズムが推定可能な動物試験により示唆される作用（同上）

(○)：単一の作用メカニズムが推定できない動物試験により類推される作用（同上）

—：既存知見なし

表2 第1段階試験群として実施する試験管内試験

	検出可能な作用						
	メダカエストロゲン受容体 α レポーター遺伝子試験		メダカアンドロゲン受容体 β レポーター遺伝子試験		ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体 β レポーター遺伝子試験		ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポーター遺伝子試験
	エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン
信頼性評価第5回							
エチルベンゼン	—	—	—	—	—	—	—
3,4-ジクロロアニリン	—	—	—	—	—	—	—
2,4-ジニトロトルエン	—	—	—	—	—	—	—
トリクロサン	○	○	■ N	(○)	○	○	—
フタル酸ジイソブチル	○	—	—	(○)	—	—	—
ベノミル	○	○	—	(○)	—	—	—
信頼性評価第6回							
カルベンダジム	■ N	■ N	○	■ N	○	○	—
ジクロロ酢酸	—	—	—	—	—	—	—
トリクロロ酢酸	○	—	—	(○)	—	—	—
フィプロニル	—	—	—	(○)	○	○	—
合計 13 試験(抗アンドロゲン試験を除く)	4	2	1	(5)	3	3	0

○：既存知見では不十分であり、試験管内試験を実施する。

△：既存知見では不十分であるが、動物試験結果から類推される作用であり、試験管内試験を実施する優先度は低い。

■：既存知見（試験管内試験）で十分であるため、試験管内試験を実施しない（P：作用が認められた N：作用が認められなかった）。

—：既存知見がなく、現時点では試験管内試験を実施しない。

※：既に実施した試験管内試験の結果（P：作用が認められた N：作用が認められなかった）

(添付)

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の 信頼性評価結果と今後の対応(案)

1. 信頼性評価の実施

平成 26 年度に実施した 11 物質の化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について、化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議(平成 26 年 11 月 10 日、平成 27 年 1 月 19 日開催、非公開)において、評価を実施し、信頼性評価のまとめと今後の対応案について検討を行った。(信頼性評価の結果は資料—1 別添参照)

2. 平成 26 年度に実施した 10 物質の信頼性評価のまとめ

(1)内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る 10 物質

- *エチルベンゼン：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- *3,4-ジクロロアニリン：動物試験の報告において、カイヤシ類の変態率を低下させる作用を示すことが示唆されたため。
- *2,4-ジニトロトルエン：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- *トリクロサン：動物試験の報告において、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、エストロゲン作用、プロゲステロン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- *フタル酸ジイソブチル：動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- *ベノミル：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- *カルベンダジム：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告においてアンドロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- *ジクロロ酢酸：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- *トリクロロ酢酸：試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、または抗アンドロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- *フィプロニル：動物試験の報告において、甲状腺への作用、無脊椎動物の繁殖への

影響を示すこと、試験管内試験の報告において抗アンドロゲン作用を示すこと、疫学的調査の報告において視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため。

(2)現時点では試験対象物質にしない1物質

*酢酸 2-エトキシエチル：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にしない。