

哺乳類を用いた人健康への内分泌攪乱作用に関する

試験結果について（案）

1. フタル酸ジ-2-エチルヘキシル

(1) げっ歯類を用いた 1 世代試験

最高用量(100mg/kg/day)における変化

F0 母動物の肝臓(絶対、相対)重量の高値、肝臓の小葉中心性肝細胞の腫大などが認められた。F0 母動物の肝臓重量の高値、肝臓の小葉中心性肝細胞の腫大については信頼性の認められた既報告で報告されている。

既報告において認められた F0 母動物の同腹産児数、生出生児数、子宮重量の低値、不妊、F1 雄の精巣及び精巣上体の萎縮または欠如、精巣の出血は今回の試験では認められなかった。

低用量群(10、50、250、1,250 µg/kg/day)における変化

F1 雌の 50 µg/kg/day 投与群での血清中 FSH 濃度の上昇が認められたが、卵巣(絶対、相対)重量、子宮(絶対、相対)重量、病理組織学的検査、膣開口時期、性周期、交配成績及び妊娠黄体数に影響は認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。なお、血清中 FSH 濃度については再測定を行ったところ有意差は認められなかった。

(2) 試験管内(*in vitro*)試験

ヒトエストロゲン受容体(ER_α 及び ER_β)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR_α 及び TR_β)酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER_α 及び ER_β)結合競合阻害試験では、弱い活性がみられ、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、非常に弱い活性がみられた。その他の試験においては、有意な反応は認められなかった。

(3) 現時点での有害性評価と今後の方針

以上のとおり、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルについては、今回の試験結果において、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性が認められた。

本物質については、現在、一般毒性を中心として健康リスクについての詳細評価を進めており、今回の試験結果も踏まえて評価を行う予定である。

2. フタル酸ジシクロヘキシル

(1) げっ歯類を用いた1世代試験

最高用量(500mg/kg/day)における変化

F0 母動物の体重・摂餌量・出産児数の低値、肝臓(絶対、相対)重量・副腎(絶対、相対)重量の高値、小葉中心性肝細胞の腫大、妊娠期間の延長、F1 雄の体重・精巣(絶対、相対)重量・精嚢(絶対、相対)重量・精巣上体(絶対、相対)重量・腎臓(絶対、相対)重量・前立腺(絶対、相対)重量・肛門挙筋+球海綿体筋(絶対、相対)重量の低値、腎臓・精巣上体・尿管・精嚢欠損、精巣及び精巣上体の小型化、精巣上体の低形成あるいは無形成、精巣の萎縮、精巣の生殖細胞の喪失・ライディッヒ細胞の過形成・巨細胞形成、精巣上体管腔内の精子の消失・生殖細胞の残さ、前立腺 ARmRNA 発現量の高値、F1 雌の体重の低値、子宮の小型化、子宮角の低形成あるいは無形成、腎臓・尿管・卵巣・卵管・子宮角欠損、腎臓皮髄境界部の鉍質沈着などが認められた。

F0 母動物の肝臓重量の高値及び小葉中心性肝細胞の腫大(ただし、F0 雄での報告例)については信頼性の認められた既報告で報告されている。

低用量群(1.6、8、40、200 µg/kg/day)における変化

F0 母動物の 200 µg/kg/day 投与群での着床数の低値が認められたが、背景データの範囲内に含まれ、出産児数には変化が認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雄の 1.6 µg/kg/day 投与群での下垂体(絶対、相対)重量の低値が認められたが、背景データの範囲内に含まれ、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雌の 1.6 µg/kg/day 投与群での胚死亡率の高値が認められたが、着床数及び生存胚数には有意差が認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

有意差のある反応が得られたが、その意義については今後の検討課題とした変化

* F1 雌(生後70日): 8、40、200 µg/kg/day 投与群での子宮 ER mRNA 発現量及び子宮 ARmRNA 発現量の高値

(2) 試験管内(*in vitro*)試験

ヒトエストロゲン受容体(ER_α 及び ER_β) 結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR_α 及び TR_β) 酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER_α) 結合競合阻害試験及びヒト乳がん細胞 E-Screen 試験においては、弱い活性がみられた。ヒトエストロゲン受容体(ER_β) 結合競合阻害試験及びラットアンドロゲン受容体結合阻害試験においては、非常に弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レ

ポータージーン試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR_α及びTR_β)酵母試験においては、有意な反応は認められなかった。

(3) 経済産業省が実施した生体内(*in vivo*)試験の結果

2～1,000mg/kg/dayの用量で子宮増殖アッセイ(エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用)及びハーシュバーガーアッセイ(アンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用)が行われた。

その結果として、いずれの試験結果も陰性であった。

(4) 現時点での有害性評価と今後の方針

以上のとおり、フタル酸ジシクロヘキシルについては、今回の試験結果において、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性が認められた。なお、低用量群において、その意義については今後の検討課題とした有意差のある反応が得られた。

本物質については、今後、環境リスク初期評価を行う際に、今回の試験結果を活用する予定である。

3. フタル酸ジエチル

(1) げっ歯類を用いた1世代試験

最高用量(2,000mg/kg/day)における変化

F0母動物の体重・体重増加量・摂餌量・下垂体(絶対、相対)重量・甲状腺(絶対、相対)重量の低値、肝臓の好酸性顆粒状変化、F1哺育児の生存率・生存産児数の低値、F1雄の体重・体重増加量・精子運動(進行速度)・胸腺(絶対、相対)重量・精巣(絶対、相対)重量の低値、行動発達日(背地走性)・身体発達日(耳介展開、眼瞼開裂)・包皮分離日の遅延、精巣の精原細胞数の減少、血中FSH濃度の低値または高値、精巣の限局性精細管萎縮、F1雌の体重・体重増加量・胸腺(絶対、相対)重量・腎臓(絶対、相対)重量・自発運動量(水平移動、立ち上がり)の低値、AGD(絶対、相対)長の高値、行動発達日(断崖落下回避反応、背地走性)・身体発達日(耳介展開、眼瞼開裂)の遅延などが認められた。

F0母動物の体重・体重増加量・下垂体重量の低値、肝臓重量の高値、肝臓の好酸性顆粒状変化、F1哺育児の生存率・生存産児数の低値、F1雄の体重・精子運動(進行速度)の低値、F1雌の体重の低値については信頼性の認められた既報告で報告されている。

既報告において認められたF0母動物の肝臓重量の低値、胎児の過剰肋骨は今回の試験では認められなかった。

低用量群(0.4、2、10、50µg/kg/day)における変化

F0母動物の0.4、2、10、50µg/kg/day投与群での下垂体(絶対、相対)重量の低値が認められたが、下垂体の機能の変化に起因すると考えられるような妊

妊娠維持、分娩、哺育、児動物の発育分化、繁殖能力に関する悪影響は認められていないことから生理的変動の範囲内と考えられた。なお、有意差は認められなかったが、F1 雌の行動発達日(背地走性)の用量相関的な遅延傾向と用量相関的な自発運動量の低値傾向がみられた。

F0 母動物の 10、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での甲状腺(絶対、相対)重量の低値が認められたが、甲状腺の機能の変化に起因すると考えられるような妊娠維持、分娩、哺育、児動物の発育分化、繁殖能力に関する悪影響は認められていないことから生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雄(離乳後)の 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での包皮分離日の遅延が認められたが、副生殖器の重量及び精子検査において変化が認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

(2) 試験管内(*in vitro*)試験

ヒトエストロゲン受容体(ER α 及び ER β)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR α 及び TR β)酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER α 及び ER β)結合競合阻害試験及びヒト乳がん細胞 E-Screen 試験において、非常に弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アンタゴニスト)及びラットアンドロゲン受容体結合阻害試験において、IC $_{50}$ 値(それぞれ $7.9 \times 10^{-5}\text{M}$ 、 $1.5 \times 10^{-3}\text{M}$)が得られた。ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト)及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR α 及び TR β)酵母試験においては、有意な反応は認められなかった。

(3) 経済産業省が実施した生体内(*in vivo*)試験の結果

200 ~ 2,000mg/kg/day の用量で子宮増殖アッセイ(エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用)及びハーシュバーガーアッセイ(アンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用)が行われた。

その結果として、いずれの試験結果も陰性であった。

(4) 現時点での有害性評価と今後の方針

以上のとおり、フタル酸ジエチルについては、今回の試験結果において、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性が認められた。

本物質については、今後、環境リスク初期評価を行う際に、今回の試験結果を活用する予定である。

4. フタル酸ブチルベンジル

(1) げっ歯類を用いた 1 世代試験

最高用量(500mg/kg/day)における変化

F0 母動物の摂餌量の低値、F1 哺育児の生存児数の低値、F1 雄の体重・体重増加量・精巣精子細胞数・精巣上体精子細胞数・輸精管(絶対、相対)重量・精巣(絶対、相対)重量・精巣上体(絶対、相対)重量・精嚢(絶対、相対)重量・前立腺(絶対、相対)重量・AGD(絶対・相対)長・無処置雌との 2 次交配結果の受胎率・精巣 ER mRNA 発現量・前立腺 ARmRNA 発現量の低値、精巣上体・輸精管の小型化、精巣の重度のび慢性精細管萎縮、精巣上体の精子の減少、血中 LH 濃度・血中 FSH 濃度の高値、F1 雌の AGD(絶対・相対)長の高値、体重・体重増加量・受胎率・無処置雄との 2 次交配結果の着床数・着床率・出産児数・出産生存児数・4 日生存児数・卵巣 ARmRNA 発現量の低値、F2 の F1 雌と無処置雄との 2 次交配結果の体重増加量の低値などが認められた。

F0 母動物の摂餌量の低値、F1 哺育児の生存児数の低値、F1 雄の体重・体重増加量・AGD 長の低値、精巣上体・輸精管の小型化、血中 LH 濃度・血中 FSH 濃度の高値、F1 雌の AGD 長の高値、体重・体重増加量の低値については信頼性の認められた既報告で報告されている。

既報告において認められた F0 母動物の妊娠動物数の低値は今回の試験では認められなかった。

低用量群(2、12、60、300 µg/kg/day)における変化

特になし

有意差のある反応が得られたが、その意義については今後の検討課題とした変化

- * F1 雄(生後 70 日) : 60 µg/kg/day 投与群での精巣上体及び前立腺 ARmRNA 発現量の低値
- * F1 雌(生後 70 日) : 60 µg/kg/day 投与群での卵巣 ARmRNA 発現量の低値
- * F1 雌(生後 70 日) : 300 µg/kg/day 投与群での子宮 ER mRNA 発現量の高値

(2) 試験管内(*in vitro*)試験

ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験においては、弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アンタゴニスト)及びラットアンドロゲン受容体結合阻害試験において、IC₅₀ 値(それぞれ 3.5 × 10⁻⁵M、2.1 × 10⁻⁵M)が得られた。ヒト乳がん細胞

胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロジェン受容体レポーター遺伝子試験 (アゴニスト) 及びヒト甲状腺ホルモン受容体 (TR α 及び TR β) 酵母試験においては、有意な反応は認められなかった。

(3) 経済産業省が実施した生体内 (*in vivo*) 試験の結果

40 ~ 2,000mg/kg/day の用量で子宮増殖アッセイ (エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用) 及びハーシュバーガーアッセイ (アンドロジェン作用及び抗アンドロジェン作用) が行われた。

その結果として、ハーシュバーガーアッセイ (抗アンドロジェン作用) の 200mg/kg/day 投与群の試験結果は陽性であったが、それ以外の試験結果は陰性であった。

(4) 現時点での有害性評価と今後の方針

以上のとおり、フタル酸ブチルベンジルについては、今回の試験結果において、最高用量 (既報告で影響が認められた用量) においてのみ、一般毒性が認められた。なお、低用量群において、その意義については今後の検討課題とした有意差のある反応が得られた。

本物質については、今後、環境リスク初期評価を行う際に、今回の試験結果を活用する予定である。

5. アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル

(1) げっ歯類を用いた 1 世代試験

最高用量 (600mg/kg/day) における変化

F0 母動物の肝臓 (絶対、相対) 重量の高値、F1 哺育児の死産児数の高値、離乳率の低値、F1 雄の血中テストステロン濃度の低値、総奇形精子率、頭部奇形精子率の低下、F1 雌の子宮 ER mRNA 発現量の低値などが認められた。

F0 母動物の肝臓重量の高値、F1 哺育児の死産児数の高値については信頼性の認められた既報告で報告されている。

既報告において認められた胎児の奇形の増加は今回の試験では認められなかった。

低用量群 (15、150、1,500、15,000 μ g/kg/day) における変化

F0 母動物 (分娩 11 日後) の 150 μ g/kg/day 投与群での体重増加量の低値が認められたが、分娩 14 日以降では有意差は認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雄の 1,500、15,000 μ g/kg/day 投与群での血中テストステロン濃度の低値が認められたが、生殖器の重量及び生殖能に変化が認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

(2) 試験管内 (*in vitro*) 試験

ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験において、非常に弱い活性がみられた。ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験においては、弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験においては、有意な反応は認められなかった。

(3) 現時点での有害性評価と今後の方針

以上のとおり、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシルについては、今回の試験結果において、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性が認められた。

本物質については、現在、環境リスク初期評価を進めており、今回の試験結果も踏まえて評価を行う予定である。

6. 塩化トリブチルスズ

(1) げっ歯類を用いた 1 世代試験

最高用量(30.0ppm)における変化

F0 母動物の体重・胸腺(絶対、相対)重量・脾臓(絶対、相対)重量・卵巣(絶対、相対)重量・子宮(絶対、相対)重量の低値、F1 雄の脾臓(絶対、相対)重量の低値、F1 雌の体重・胸腺(絶対、相対)重量の低値などが認められた。

F0 母動物の体重・胸腺重量の低値、F1 雌の体重の低値については信頼性の認められた既報告で報告されている。

既報告において認められた F0 母動物の死亡、摂餌量の減少、妊娠率・生存胎児数の低値、着床後胎児死亡率の高値、胎児の口蓋裂は今回の試験では認められなかった。

低用量群(0.15、0.45、1.5、4.5ppm)における変化

F0 母動物(哺育 14~21 日)の 4.5ppm 投与群での摂餌量の高値が認められたが、摂餌効率には有意差は認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雄(生後 22 日)の 1.5、4.5ppm 投与群での脾臓(絶対、相対)重量の低値が認められたが、生後 70 日では有意差は認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

有意差のある反応が得られたが、その意義については今後の検討課題とした変化

* F1 雄(生後 70 日)の 4.5ppm 投与群での好中球百分率の高値

(2) 試験管内 (*in vitro*) 試験

ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験及びラットアンドロゲン受容体結合阻害試験において IC₅₀ 値(それぞれ、 $4.0 \times 10^{-6}M$ 、 $6.3 \times 10^{-6}M$ 、 $4.1 \times 10^{-6}M$)が得られたが、毒性影響と区別することが困難であった。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験においては、細胞毒性を示す濃度未満において非常に弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験においては、有意な反応は認められず、比較的低濃度から細胞毒性が認められた。

(3) 経済産業省が実施した生体内 (*in vivo*) 試験の結果

30 ~ 3,000mg/kg/day の用量で子宮増殖アッセイが行われた。

その結果として、いずれの試験結果も陰性であった。

(4) 現時点での有害性評価と今後の方針

以上のとおり、塩化トリブチルスズについては、今回の試験結果において、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性が認められた。なお、低用量群において、その意義については今後の検討課題とした有意差のある反応が得られた。

7. 塩化トリフェニルスズ

(1) げっ歯類を用いた 1 世代試験

最高用量(15.0ppm)における変化

F0 母動物の摂餌量の低値、F1 哺育児の生存率の低値などが認められた。

F0 母動物の摂餌量の低値については信頼性の認められた既報告で報告されている。

既報告において認められた F0 母動物の体重増加量の抑制、着床前胚喪失率・着床後胚吸収率・死亡胎児数の高値、黄体数・子宮重量・胸腺重量・脾臓重量・肝臓重量・脳重量の低値は今回の試験では認められなかった。

低用量群(0.015、0.15、1.5、5.0ppm)における変化

F0 母動物(哺育0～7日)の5 ppm 投与群での摂餌効率の高値が認められたが、哺育7～14日では有意差が認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雄(生後4日)の1.5ppm 投与群での体重の低値が認められたが、生後0日及び生後21日では有意差は認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

有意差のある反応が得られたが、その意義については今後の検討課題とした変化

* F1 雌(生後70日)の5 ppm 投与群での血中T₃濃度の低値

(2) 試験管内(*in vitro*)試験

ヒトエストロゲン受容体(ER_α及びER_β)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞E-Screen試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR_α及びTR_β)酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER_α及びER_β)結合競合阻害試験においては、弱い活性がみられた。ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験においてIC₅₀値(1.3×10⁻⁴M)が得られたが、毒性影響と区別することが困難であった。ヒト乳がん細胞E-Screen試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR_α及びTR_β)酵母試験においては、有意な反応は認められず、比較的低濃度から細胞毒性が認められた。

(3) 現時点での有害性評価と今後の方針

以上のとおり、塩化トリフェニルスズについては、今回の試験結果において、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性が認められた。なお、低用量群において、その意義については今後の検討課題とした有意差のある反応が得られた。

8. ベンゾフェノン

(1) げっ歯類を用いた1世代試験

高用量群(20、100mg/kg/day)における変化

F0 母動物の20mg/kg/day 投与群では飲水量の高値、100mg/kg/day 投与群では摂餌量・出産児数の低値、妊娠期間の延長、F1 哺育児の100mg/kg/day 投与群では生存出生率・生存率の低値、F1 雄の20mg/kg/day 投与群では腎臓(絶対、相対)重量・血中LH濃度の高値、血中エストラジオール濃度・血中FSH濃度の低値、100mg/kg/day 投与群ではAGD(絶対、相対)長・血中LH濃度の高値、胸部残存乳頭・血中FSH濃度の低値、精細管変性、F1 雌の20mg/kg/day 投与群では副腎(絶対、相対)重量・血中LH濃度の高値、血中エストラジオール濃度の低値、

100mg/kg/day 投与群では腎臓(絶対、相対)重量・血中 LH 濃度の高値などが認められた。

F0 母動物の摂餌量の低値、F1 雌雄の腎臓重量の高値(ただし、F0 での報告例)については信頼性の認められた既報告で報告されている。

既報告において認められた肝毒性は今回の試験では認められなかった。

低用量群(2、10、50 µg/kg/day)における変化

F0 母動物(哺育4～7日)の2、10 µg/kg/day 投与群での摂餌量の高値が認められたが、哺育0～4日及び7日以降では有意差が認められず、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雄(生後70日)の50 µg/kg/day 投与群での前立腺背葉(絶対、相対)重量の低値が認められたが、腹葉重量については有意差が認められず、精巣を含む他の生殖器官重量にも有意差が認められないことから生理的変動の範囲内と考えられた。

有意差のある反応が得られたが、その意義については今後の検討課題とした変化

- * F1 雄(生後70日)の50 µg/kg/day 投与群での脾臓(絶対、相対)重量の低値
- * F1 雄(生後70日)の10 µg/kg/day 投与群での血中 LH 濃度の高値
- * F1 雄(生後70日)の50 µg/kg/day 投与群での血中 FSH 濃度の低値
- * F1 雌(生後70日)の50 µg/kg/day 投与群での血中エストラジオール濃度の低値

(2)試験管内(*in vitro*)試験

ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験においては、非常に弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験において、それぞれ PC₅₀ 値(3.7×10⁻⁵M)、IC₅₀ 値(1.1×10⁻⁴M)、IC₅₀ 値(4.9×10⁻⁴M)が得られた。ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト)及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験においては、有意な反応はみられなかった。

(3)経済産業省が実施した生体内(*in vivo*)試験の結果

1～500mg/kg/day の用量で子宮増殖アッセイ(エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用)及びハーシュバーガーアッセイ(アンドロゲン作用及び抗ア

ンドロジェン作用)が行われた。

その結果として、子宮増殖アッセイ(エストロジェン作用)の500mg/kg/day 投与群、子宮増殖アッセイ(抗エストロジェン作用)の50、500mg/kg/day 投与群の試験結果は陽性であったが、それ以外の試験結果は陰性であった。

(4)現時点での有害性評価と今後の方針

以上のとおり、ベンゾフェノンについては、今回の試験結果において、高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性が認められた。なお、低用量群において、その意義については今後の検討課題とした有意差のある反応が得られた。

本物質については、今後、環境リスク初期評価を行う際に、今回の試験結果を活用する予定である。

9. オクタクロロスチレン

(1)げっ歯類を用いた1世代試験

最高用量(50mg/kg/day)における変化

F0 母動物の小葉中心性肝細胞の肥大、乳腺小葉の弱い増殖、摂餌量・着床数の低値、F1 哺育児の生存率の低値(哺育9日までに全児死亡)、F1 雌の体重の低値などが認められた。

F0 母動物の小葉中心性肝細胞の肥大については信頼性の認められた既報告で報告されている。

既報告において認められた F0 母動物の肝臓重量の高値、甲状腺の病理組織学的異常は今回の試験では認められなかった。

低用量群(2.4、12、60、300 µg/kg/day)における変化

F1 雄(生後22日)の300 µg/kg/day 投与群での精巢上体(絶対、相対)重量の高値が認められたが、生後70日では有意差は認められず、精子検査にも変化はなく、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雌(生後70日)の60 µg/kg/day 投与群での子宮(絶対、相対)重量の低値が認められたが、剖検では異常な所見は認められず、生殖能にも変化は認められていないことから生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雌の2.4 µg/kg/day 投与群での妊娠黄体数の高値が認められたが、背景データの範囲内に含まれ、着床数に変化は認められていないことから生理的変動の範囲内と考えられた。

有意差のある反応が得られたが、その意義については今後の検討課題とした変化

* F1 雌(生後70日)：60、300 µg/kg/day 投与群での子宮 ER mRNA 発現量の高値

(2) 試験管内 (*in vitro*) 試験

ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)及びラットアンドロゲン受容体結合阻害試験において、弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)においては、細胞毒性が認められた。ヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験においては、有意な反応は認められなかった。

(3) 経済産業省が実施した生体内 (*in vivo*) 試験の結果

2 ~ 200mg/kg/day の用量で子宮増殖アッセイが行われた。

その結果として、いずれの試験結果も陰性であった。

(4) 現時点での有害性評価と今後の方針

以上のとおり、オクタクロロスチレンについては、今回の試験結果において、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性が認められた。最高用量において認められた F1 哺育児の哺育 9 日までの全児死亡は、本物質の毒性に関する新たな知見であった。なお、低用量群において、その意義については今後の検討課題とした有意差のある反応が得られた。

本物質については、今後、環境リスク初期評価を行う際に、今回の試験結果を活用する予定である。

10 . フタル酸ジ-n-ブチル

(1) げっ歯類を用いた 1 世代試験

最高用量(250mg/kg/day)における変化

F1 哺育児の生存率の低値、F1 雄の AGD(絶対、相対)長・前立腺 ER mRNA 発現量の低値、生殖器及び副生殖器の欠損・低形成・萎縮、F1 雄(生後 70 日)の前立腺 ER mRNA 発現量の低値、F1 雌の体重・下垂体(絶対、相対)重量・甲状腺(絶対、相対)重量・子宮 ER mRNA 発現量・生存胎児数の低値、膈開口日の遅延などが認められた。

F1 雄の AGD 長の低値、生殖器及び副生殖器の欠損・低形成・萎縮については信頼性の認められた既報告で報告されている。

低用量群(31、63、125、250、500 μ g/kg/day)における変化

F1 雄の 31 μ g/kg/day 投与群での前立腺背葉(絶対、相対)重量の高値、包皮反転日数の遅延、前立腺 ER mRNA 発現量の低値、63 μ g/kg/day 投与群での下垂体(絶対、相対)重量の低値、前立腺背葉(絶対、相対)重量の高値、250 μ g/kg/day 投与群での甲状腺(絶対、相対)重量・精巣上部(絶対、相対)重量・前立腺背葉(絶対、相対)重量・陰茎(絶対、相対)重量の高値、500 μ g/kg/day 投与群での下垂体(絶対、相対)重量の低値、前立腺 ER mRNA 発現量の低値、F1 雌の 31 μ g/kg/day 投与群での膈開口日数の短縮、体重の低値、125、250 μ g/kg/day 投与群での甲状腺(絶対、相対)重量の低値、500 μ g/kg/day 投与群での膈開口日数の短縮が認められた。

(2) 試験管内(*in vitro*)試験

ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験、ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験、ヒト乳がん細胞アンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験を行った。

その結果、ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験及びラットアンドロゲン受容体結合阻害試験においては、弱い活性がみられた。その他の試験においては、有意な反応は認められなかった。

(3) 経済産業省が実施した生体内(*in vivo*)試験の結果

40~1,000mg/kg/day の用量で子宮増殖アッセイが行われた。

その結果として、いずれの試験結果も陰性であった。

(4) 今後の方針

げっ歯類を用いた 1 世代試験の追加試験を実施中である。追加試験結果、経済産業省で実施中の試験結果及び信頼性が認められた文献情報等を合わせて有害性を総合的に評価する予定である。

11. まとめ

平成 12 年度優先 10 物質について行った「げっ歯類を用いた 1 世代試験」及び「試験管内(*in vitro*)試験」の結果等について取りまとめを行った。

その結果、全物質(ただし、フタル酸ジ-n-ブチルについては、現在追加試験を実施中)について、低用量(文献情報等により得られた人推定曝露量を考慮した比較的 low 用量)においては、これまでの試験結果からは明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。

なお、一部の物質については、有意差は認められたが、明らかな内分泌攪乱作用とは判断できない変化が認められ、現時点において、その意義を明らかにすることが困難であるため、今度の検討課題とすることとした。

また、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においては、一般毒性と考えられる影響が認められた。

今回の試験結果は、環境リスク初期評価等を行う際に活用していく予定である。