

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）

．平成12年度優先物質の試験結果について

1．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雄の脾臓(絶対、相対)重量の高値が認められた。

F1雄の脾臓(絶対、相対)重量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。

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

F1雄(3週齢)の31 µg/kg/day 投与群での精囊(絶対、相対)重量の高値が認められたが、10週齢では有意差は認められず、精子検査にも変化はなく、一過性の変化であると考えられた。

(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ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、比較的高濃度において弱い活性がみられた。その他の試験では、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)試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、フタル酸ジ-n-ブチルについては、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低用量)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、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性と考えられる影響が認められた。

本物質については、健康リスク初期評価が「化学物質の環境リスク評価 第1巻」において行われ、「現時点では作業は必要ないと考えられる」と評価されており、今回の調査結果においても、既存の知見の範囲内であったことから、早急に新たな調査に着手する必要性は低いと考えられた。

2.4-オクチルフェノール

(1)げっ歯類を用いた1世代試験

陽性対照(EE:0.1 µg/kg/day)における変化

F1雄の体重・脾臓(絶対、相対)重量・前立腺 ARmRNA 発現量の低値、精巣中精子数・前立腺 GAPDHmRNA 発現量・前立腺 ER 発現量の高値、F1雌の体重・脾臓(絶対、相対)重量・子宮 IGF-1mRNA 発現量の低値、膈開口日の早期化などが認められた。

低用量群(3、10、30、100 µg/kg/day)における変化

F1雌の10 µg/kg/day 投与群での脾臓(絶対、相対)重量の低値が認められたが、9週齢では有意差は認められず、一過性の変化であると考えられた。

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結果

* F1雄(哺育21日)の10 µg/kg/day 投与群での前立腺 GAPDHmRNA 発現量の高値

* F1雌(哺育21日)の100 µg/kg/day 投与群での子宮 IGF-1mRNA 発現量の低値

(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)結合競合阻害試験では、IC₅₀値(それぞれ、7.5×10⁻⁶M、10⁻⁵M)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(アンタゴニスト)では、LC₅₀値(1.2×10⁻⁵M)が得られた。ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、IC₅₀値(5.1×10⁻⁶M)が得られた。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験では、細胞毒性を示す濃度未満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)及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR_α及びTR_β)酵母試験では、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、子宮増殖アッセイの 200mg/kg/day 投与群の試験結果は陽性であったが、それ意外の試験結果は陰性であった。

(4) 試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、4-オクチルフェノールについては、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低用量)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、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、健康リスク初期評価が「化学物質の環境リスク評価 第2巻」において行われ、「現時点ではリスクの判定はできない」と評価されており、今回の調査結果も含めて関連情報の収集に努めている。

3. ノニルフェノールの試験結果

(1) げっ歯類を用いた1世代試験

陽性対照(EE:0.1 µg/kg/day)における変化

F0 母動物の摂餌量の高値、F1 雄の体重・体重増加量・摂水量の高値、F1 雌の発情周期長(第一周期)の短縮、摂餌量・摂水量の高値などが認められた。

F1 雄の体重・体重増加量の高値、F1 雌の摂餌量の高値についてはパイロット試験において報告されている。

低用量群(30、100、300、1,000ppb)における変化

F0 母動物の 100、1,000ppb 投与群での摂餌量の高値が認められたが、哺育 0 ~ 7 日及び 14 日以降では有意差は認められず、一過性の変化であると考えられた。

F1 児動物の 30ppb 投与群での性比(雄/(雄+雌))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 雄の 30ppb 投与群での体重増加量の高値が認められたが、3 ~ 6 週齢のみに有意差が認められ、一過性の変化であると考えられた。なお、体重には有意差は認められなかった。

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結果

- * F0 母動物(哺育 21 日)の 1,000ppb 投与群での脾臓(絶対、相対)重量の高値
- * F1 雄(哺育 21 日)の 300ppb 投与群での前立腺 GAPDHmRNA 発現量の低値
- * F1 雄(哺育 21 日)の 300、1,000ppb 投与群での前立腺 ER mRNA 及び ARmRNA 発現量の高値
- * F1 雌(12 週齢)の 1,000ppb 投与群での子宮 GAPDHmRNA 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 及び ER β) 結合競合阻害試験において IC₅₀ 値(それぞれ、 $1.7 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-6} \text{M}$) 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(アンタゴニスト)では、LC₅₀ 値($3.4 \times 10^{-5} \text{M}$) が得られた。ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、IC₅₀ 値($3.4 \times 10^{-6} \text{M}$) が得られた。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験では、細胞毒性を示す濃度未満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)及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR α 及び TR β) 酵母試験では、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、子宮増殖アッセイの 200mg/kg/day 投与群の試験結果は陽性であり、ハーシュバーガーアッセイ(抗アンドロゲン作用)の 200mg/kg/day 投与群の試験結果は判定困難であったが、それ意外の試験結果は陰性であった。

(4) 試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、ノニルフェノールについては、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低用量)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、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、健康リスク初期評価が「化学物質の環境リスク評価 第2巻」において行われ、「現時点ではリスクの判定はできない」と評価されており、今回の調査結果も含めて関連情報の収集に努めている。

・平成13年度優先物質の試験結果について

1. ペンタクロロフェノールの試験結果

(1) げっ歯類を用いた1世代試験

最高用量(30mg/kg/day)における変化

F0 母動物の肝臓(絶対、相対)重量の高値、体重・体重増加量・出生率の低値、F1 児動物の出産児数・生存児数・雌性比の低値、F1 雄の切歯萌出日の高値(遅延)、包皮分離日の高値(遅延)、精巣精子細胞数の高値、体重・体重増加量・耳介展開率・精巣(絶対、相対)重量・脳(絶対)重量・前立腺(絶対、相対)重量の低値、F1 雌の胸腺(絶対、相対)重量・脾臓(絶対、相対)重量・卵巣(絶対、相対)

重量の高値、切歯萌出日の高値(早熟化)、体重・体重増加量・耳介展開率・水迷路試験遊泳時間(1試行目1回目)・水迷路試験エラー回数(3試行目1回目)・脳(絶対)重量の低値、F2 児動物の出産児数・生存児数の低値などが認められた。

低用量群(0.5、5、50、500 µg/kg/day)における変化

F1 雄の 50、500 µg/kg/day 投与群での精嚢腺(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る変化であり、生理学的変動の範囲内と考えられた。なお、生殖能検査には変化は認められず、病理組織学的検査においても悪影響は認められなかった。

F1 雄の 500 µg/kg/day 投与群での水迷路試験における 1 試行目第 3 回目の遊泳時間及びエラー回数の高値が認められたが、同試験の他の試行においては有意差は認められなかったため、偶発的な変化であると考えられた。

F1 雌の 0.5 µg/kg/day 投与群での体重増加量の低値が認められたが、週毎の集計によると 4 ~ 6 週齢時にのみ認められた変化で、4 週齢未満及び 6 週齢以降では有意差は認められず、一過性の変化であると考えられた。なお、体重には有意差は認められなかった。

F1 雌の 0.5 µg/kg/day 投与群での水迷路試験における 3 試行目第 1 回目のエラー回数の高値が認められたが、同試験の他の試行においては有意差は認められなかったため、偶発的な変化であると考えられた。

F1 雌の 500 µg/kg/day 投与群での体重増加量の低値が認められたが、3 ~ 8 週齢のみで認められ、一過性の変化であると考えられた。なお、体重には有意差は認められなかった。

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結果

* F1 雌(12 週齢以降)の 5 µg/kg/day 投与群での脾臓(絶対、相対)重量の高値

(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、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、IC₅₀ 値(1.4 × 10⁻⁵M)が得られた。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、比較的高濃度において弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR_α 及び TR_β)酵母試験では、有意な反応は認められなかった。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)では、細胞毒性が認められた。

(3) 試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、ペンタクロロフェノールについては、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、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性と考えられる影響が認められた。また、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、健康リスク初期評価が「化学物質の環境リスク評価 第1巻」において行われ、「現時点では作業は必要ないと考えられる」と評価されており、今回の調査結果においても、既存の知見の範囲内であったことから、早急に新たな調査に着手する必要性は低いと考えられた。

2. アミトロールの試験結果

(1) げっ歯類を用いた1世代試験

高用量(100、1,000ppm)における変化

F0 母動物の 100ppm 投与群での剖検所見における甲状腺暗赤色調及び甲状腺腫大の出現頻度・甲状腺(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(TSH)濃度・甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度・病理組織学的検査における下垂体にみられた肥大した色素嫌性細胞の増加・色素嫌性細胞質の硝子・空胞様変性の出現頻度・甲状腺にみられたコロイド減少を伴う濾胞上皮細胞肥大・濾胞上皮細胞増加及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞上皮細胞空胞の出現頻度の高値、腎臓(絶対、相対)重量・副腎(絶対、相対)重量・摂餌量・摂水量の低値、1,000ppm 投与群での剖検所見における甲状腺暗赤色調及び甲状腺腫大の出現頻度・甲状腺(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(TSH)濃度・病理組織学的検査における下垂体にみられた肥大した色素嫌性細胞の増加・色素嫌性細胞質の硝子・空胞様変性の出現頻度・甲状腺にみられたコロイド減少を伴う濾胞上皮細胞肥大・濾胞上皮細胞増加及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度の高値、体重増加量・体重・腎臓(絶対、相対)重量・副腎(絶対、相対)重量・摂餌量・摂水量・甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度の低値、F1 雄の 100ppm 投与群での剖検所見における甲状腺(絶対、相対)重量・病理組織学的検査における下垂体にみられた色素嫌性細胞増加と好酸性細胞減少の出現頻度・甲状腺にみられた濾胞上皮細胞増加・濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞上皮細胞の扁平化及び内腔コロイド充満の出現頻度・精巣にみられた日齢不相応に粗な生殖細胞及び生殖細胞変性・壊死の出現頻度・脳にみられた小脳外顆粒細胞層残存の出現頻度の高値、甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度の低値、1,000ppm 投与群での剖検所見における甲状腺大型化及び脳の変形の出現頻度・甲状腺暗赤色調の出現頻度・甲状腺(絶対、相対)重量・病理組織学的検査における下垂体にみられた色素嫌性細胞増加と好酸性細胞減少の出現頻度・甲状腺にみられた濾胞上皮細胞増加・

濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞上皮細胞の扁平化及び内腔コロイド充満の出現頻度・精巣にみられた日齢不相応に粗な生殖細胞及び生殖細胞変性・壊死の出現頻度・脳にみられた小脳外顆粒細胞層残存の出現頻度・小脳部分欠損の出現頻度の高値、体重・体重増加量・肝臓(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度・脳前後(絶対)長・身体発達における切歯萌出及び眼瞼開裂完成率(遅延)・初期行動発達における自由落下完成率(遅延)の低値、包皮分離日の高値(遅延)、精巣(絶対、相対)重量の高値または低値、F1 雌の100ppm投与群での病理組織学的検査における下垂体にみられた色素嫌性細胞増加と好酸性細胞減少の出現頻度・空胞・類嚢胞様変性の出現頻度・病理組織学的検査における甲状腺にみられた濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度の高値、下垂体(絶対、相対)重量・初期行動発達における自由落下完成率の低値(遅延)、1,000ppm投与群での体重・甲状腺(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(TSH)濃度・剖検所見における甲状腺大型化・甲状腺暗赤色調及び脳の変形の出現頻度・病理組織学的検査における甲状腺にみられた濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞上皮細胞増加の出現頻度・濾胞上皮細胞の扁平化及び内腔コロイド充満の出現頻度・下垂体にみられた色素嫌性細胞増加と好酸性細胞減少の出現頻度・脳にみられた小脳外顆粒細胞層残存の出現頻度の高値、膣開口日の高値(遅延)、体重・体重増加量・身体発達における切歯萌出及び眼瞼開裂完成率(遅延)・初期行動発達における自由落下完成率(遅延)・甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度・卵巣(絶対、相対)重量・脳サイズ(前後長、前後長/横幅)・下垂体(絶対、相対)重量の低値などが認められた。

F0 母動物の剖検所見における甲状腺暗赤色調及び甲状腺腫大の出現頻度・甲状腺(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(TSH)濃度・病理組織学的検査における甲状腺にみられたコロイド減少を伴う濾胞上皮細胞肥大・濾胞上皮細胞増加及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・甲状腺濾胞上皮細胞空胞の出現頻度の高値、体重増加量・体重・腎臓(絶対、相対)重量の低値、F1 雄の剖検所見における甲状腺大型化及び脳の変形の出現頻度・甲状腺暗赤色調の出現頻度・甲状腺(絶対、相対)重量・病理組織学的検査における甲状腺にみられた濾胞上皮細胞の扁平化及び内腔コロイド充満の出現頻度・濾胞上皮細胞増加・濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度の高値、体重・体重増加量・肝臓(絶対、相対)重量の低値、F1 雌の甲状腺ホルモン(TSH)濃度・甲状腺(絶対、相対)重量・剖検所見における甲状腺大型化・甲状腺暗赤色調及び脳の変形の出現頻度・病理組織学的検査における甲状腺にみられた濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞上皮細胞増加の出現頻度・濾胞上皮細胞の扁平化及び内腔コロイド充満の出現頻度の高値、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。

低用量群(0.5、5、50ppb)における変化

F1 雌の 50ppb 投与群での体重増加量の低値が認められたが、7～8 週齢のみで認められ、一過性の変化であると考えられた。なお、体重には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)結合競合阻害試験では、比較的高濃度において非常に弱い活性がみられた。ヒトエストロゲン受容体(ER_β)結合競合阻害試験では、比較的高濃度において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では、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)酵母試験では、有意な反応は認められなかった。

(3) 試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、アミトロールについては、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低用量)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、高用量群(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性と考えられる影響が認められた。

本物質については、今後、健康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. 2,4-ジクロロフェノールの試験結果

(1) げっ歯類を用いた 1 世代試験

最高用量(400mg/kg/day)における変化

F0 母動物の肝臓(絶対、相対)重量・血液学的検査における単球白血球百分率・体重増加量の高値、摂餌量の低値、F1 雄の体重増加量・体重の低値、F1 雌の体重増加量・体重の低値などが認められた。

F0 母動物の肝臓(絶対、相対)重量(ただし、F1 での報告例)、F1 雄の体重増加量の低値(ただし、F0 での報告例)、F1 雌の体重増加量の低値(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。

低用量群(0.8、4、20、100 µg/kg/day)における変化

F1 雄の 20 µg/kg/day 投与群での血液学的検査における血小板数の低値が認められたが、背景データの範囲内に含まれる変化であり、生理的変動の範囲内

と考えられた。

F1 雌の 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での胸腺相対重量の高値が認められたが、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。なお、病理組織学的検査には変化は認められなかった。

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結果

* F1 雌(交配後)の 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での胸腺絶対重量の高値

(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)では、 LC_{50} 値($7.5 \times 10^{-4}\text{M}$)が得られた。ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、 IC_{50} 値($1.1 \times 10^{-4}\text{M}$)が得られた。ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験では、比較的高濃度において非常に弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験では、比較的高濃度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)及びヒト甲状腺ホルモン受容体(TR 及び TR)酵母試験では、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

50 ~ 400mg/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) 試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、2,4-ジクロロフェノールについては、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低用量)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、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性と考えられる影響が認められた。また、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、健康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。

4.4-ニトロトルエンの試験結果

(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 母動物の体重増加量・血液学的検査における平均赤血球血色素量の高値、血液学的検査における赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の低値、F1 雄の体重・体重増加量・肝臓(絶対)重量・網赤血球数の低値、F1 雌の体重・網赤血球数・ヘモグロビン量・白血球数の低値などが認められた。

F0 母動物の体重増加量の高値、F1 雄の体重増加量・肝臓(絶対)重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。

低用量群(1、5、25、125 µg/kg/day)における変化

F0 母動物の血液学的検査における1 µg/kg/day 投与群での赤血球数・ヘマトクリット値、5 µg/kg/day 投与群でのヘマトクリット値、25 µg/kg/day 投与群での赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値及び125 µg/kg/day 投与群でのヘマトクリット値の低値が認められたが、背景データの範囲内に含まれる変化であり、生理的変動の範囲内と考えられた。なお、骨髄の病理組織学的検査には変化は認められなかった。また、繁殖成績には悪影響は認められなかった。

F1 雄の125 µg/kg/day 投与群での体重増加量の低値が認められたが、背景データの範囲内に含まれる変化であり、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結果

- * F1 雄(12週齢)の25 µg/kg/day 投与群での血液学的検査における網赤血球数の低値
- * F1 雌(12週齢)の25 µg/kg/day 投与群での血液学的検査における桿状核好中球百分比の高値
- * F1 雌(3週齢)の125 µg/kg/day 投与群での血液学的検査における網赤血球数の低値

(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、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、IC₅₀ 値(7.7×10⁻⁴M)が得られた。ヒトエストロゲン受容体(ER α)結合競合阻害試験では、非常に弱い活性がみられた。ヒトエストロゲン受容体(ER β)結合競合阻害試験では、比較的高濃度において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

がん細胞アンドロジェ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)酵母試験では、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

30～300mg/kg/dayの用量で子宮増殖アッセイ(エストロジェン作用及び抗エストロジェン作用)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、いずれの試験結果も陰性であった。

(4) 試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、4-ニトロトルエンについては、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、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性と考えられる影響が認められた。また、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、健康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. フタル酸ジベンチルの試験結果

(1) げっ歯類を用いた1世代試験

最高用量(1,000mg/kg/day)における変化

F0 母動物の体重・体重増加量・摂餌量・出産率・出産児数(全数死亡)の低値などが認められた。

F0 母動物の体重の低値、出産率、出産児数(今回の試験においては全数死亡)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。

低用量群(2、10、50、250 μg/kg/day)における変化

F1 雄の 50 μg/kg/day 投与群での水迷路試験における1日目第2及び第3試行の所要時間及び第3試行のセレクトエラー数の高値が認められたが、同試験の他の試行においては有意差は認められなかったため、偶発的な変化と考えられた。

F1 雌の 10 μg/kg/day 投与群での水迷路試験における1日目第2試行のバックキングエラー数の低値が認められたが、同試験の他の試行においては有意差は認められなかったため、偶発的な変化と考えられた。

F1 雌の 250 μg/kg/day 投与群での脾臓(絶対、相対)重量の高値が認められたが、背景データの範囲内に含まれる変化であり、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、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、IC₅₀ 値(1.4×10⁻⁴M)が得られた。ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験では、比較的高濃度において弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験では、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)酵母試験では、有意な反応は認められなかった。

(3) 試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、フタル酸ジペンチルについては、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低用量)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、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性と考えられる影響が認められた。

本物質については、今後、健康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。

6 . フタル酸ジヘキシルの試験結果

(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 母動物の出産児数・摂餌量の低値、F1 雄の体重・AGD(絶対、相対)長の低値、F1 雌の着床数の低値などが認められた。

F0 母動物の出産児数の低値、F1 雄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。

低用量群(2、10、50、250 µg/kg/day)における変化

F1 雄の 250 µg/kg/day 投与群での病理組織学的検査における前立腺間質への軽度あるいは中等度のリンパ球浸潤の発現頻度の高値が認められたが、背景データの 95%信頼限界の範囲内に含まれ、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結果

* F1 雄(5週齢)の 2 µg/kg/day 投与群でのオープンフィールドテストにおけるグルーミング回数平均値の低値

(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ジーン試験(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、ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、IC₅₀ 値(8.0×10⁻⁵M)が得られた。ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験では、比較的高濃度において弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験では、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 及び TR)酵母試験では、有意な反応は認められなかった。

(3) 試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、フタル酸ジヘキシルについては、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低用量)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、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性と考えられる影響が認められた。また、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、健康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。

7. フタル酸ジプロピルの試験結果

(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 母動物の肝臓(絶対、相対)重量・一般状態における流涎の出現頻度の高値、摂餌量の低値、F1 児動物の生存率の低値、F1 雄の死亡率の高値、体重・脳(絶対)重量・脾臓(絶対、相対)重量・体重増加量・摂餌量・学習試験における第3日の過誤回数の低値、F1 雌の死亡率・切歯不正咬合の出現頻度・耳介展開達成日齢・腔開口日齢の高値、体重・空中正向反射率・脾臓(絶対、相対)重量・体重増加量・摂餌量・行動観察における立ち上がり回数の低値などが認められた。

F0 母動物の肝臓(絶対、相対)重量の高値、F1 児動物の生存率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。

低用量群(2、10、50、250 µg/kg/day)における変化

F0 母動物の 10 µg/kg/day 投与群での体重増加量の高値が認められたが、哺育 0 ~ 7 日のみで認められ、一過性の変化であると考えられた。なお、体重には有意差は認められなかった。

F1 雄の 10 µg/kg/day 投与群での性成熟における包皮分離日齢の低値が認められたが、背景データの範囲内に含まれる変化であり、生理的変動の範囲内と

考えられた。なお、精子検査及び生殖能検査において変化は認められなかった。

F1 雄の 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での体重の低値が認められたが、8、9、10、11、12 週齢については背景データの範囲内に含まれる変化であり、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雄の 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での体重増加量の低値が認められたが、3 ~ 8、3 ~ 11 週齢については背景データの範囲内に含まれる変化であり、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雌の 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での体重増加量の低値が認められたが、3 ~ 8 週齢のみで認められ、一過性の変化であると考えられた。

F1 雌の 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での体重の低値が認められたが、背景データの範囲内に含まれる変化であり、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雌の 2、250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での摂餌量の低値が認められたが、背景データの範囲内に含まれる変化であり、生理的変動の範囲内と考えられた。

F1 雌の 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での脳(絶対)重量の高値が認められたが、12 週齢では有意差は認められず、一過性の変化であると考えられた。

F1 雌の 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での体重の低値が認められたが、3 週齢以降では有意差は認められず、一過性の変化であると考えられた。

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結果

* F1 雄(5 週齢)の 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での体重の低値

* F1 雄(3 ~ 5 週齢)の 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群での体重増加量の低値

(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)では、 LC_{50} 値($1.7 \times 10^{-3}\text{M}$)が得られた。ラットアンドロゲン受容体結合阻害試験では、 IC_{50} 値($1.2 \times 10^{-4}\text{M}$)が得られた。ヒトエストロゲン受容体(ER 及び ER)結合競合阻害試験では、比較的高濃度において非常に弱い活性がみられた。ヒト乳がん細胞 E-Screen 試験では、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)酵母試験では、有意な反応は認められなかった。

(3) 試験結果のまとめと今後の方針

以上のとおり、フタル酸ジプロピルについては、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低用量)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、最高用量(既報告で影響が認められた用量)においてのみ、一般毒性と考えられる影響が認められた。また、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、健康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。

・まとめ

平成12年度優先3物質と平成13年度優先7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」の結果について取りまとめを行った。

その結果、全物質について、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低用量)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、今後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。

フタル酸ジ-n-ブチル及びペンタクロロフェノールについては、健康リスク初期評価が「化学物質の環境リスク評価 第1巻」において行われ、「現時点では作業は必要ないと考えられる」と評価されており、今回の調査結果においても、既存の知見の範囲内であったことから、早急に新たな調査に着手する必要性は低いと考えられた。

4-オクチルフェノール及びノニルフェノールについては、健康リスク初期評価が「化学物質の環境リスク評価 第2巻」において行われ、「現時点ではリスクの判定はできない」と評価されており、今回の調査結果も含めて関連情報の収集に努めている。

その他の6物質については、今後、健康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。