

哺乳類を用いた人健康への内分泌攪乱作用に関する

試験結果と今後の方針について（案）

・平成 13 年度優先物質の試験結果について

1. ビスフェノールA

(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・体重の低値、一般状態検査における外尿道口周囲被毛汚染個体数・腎臓相対重量の高値、体重増加量の低値または高値、全哺育児の死亡(1/13 例：有意差なし)などが認められた。

F1 雄の精巣相対重量・精巣上体相対重量の高値が認められた。

F1 雌の肝臓相対重量の低値が認められた。

F1 雄の精巣上体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 (2、10、50、250ppb: F0 母動物の平均摂取量は 0.473、2.24、11.8、53.8 μ g/kg/day に相当) における変化

特になし

なお、絶対重量及び相対重量ともに有意差の認められた変動は得られなかったものの、その一方に有意差が認められた器官は以下のとおり。

*F1 雄(哺育 21 日)：10ppb 投与群での甲状腺相対重量の低値

*F1 雌(哺育 21 日)：50ppb 投与群での肝臓相対重量の低値

(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) 結合競合阻害試験では、IC₅₀ 値(4.0 $\times 10^{-5}$ 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、IC₅₀ 値(5.7 $\times 10^{-6}$ 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(7.3 $\times 10^{-5}$ M)が得られた。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。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 ~ 1,000mg/kg/day の用量で子宮増殖アッセイ、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)及び改良28日間反復投与毒性試験が行われた。

その結果として、子宮増殖アッセイの20mg/kg/day 及び200mg/kg/day の投与群並びに改良28日間反復投与毒性試験の200mg/kg/day 及び1,000mg/kg/day(試験途中で投与量を600mg/kg/day に変更)の試験結果は陽性または有意な反応が認められたが、それ以外の試験結果は陰性、または、有意な反応は認められなかった、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、ビスフェノールAについては、今回の試験結果において、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、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。

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、今回の試験結果を参照する予定である。

・平成14年度優先物質の試験結果について

1. *p,p'*-DDTの試験結果

(1) げっ歯類を用いた1世代試験

最高用量(10mg/kg/day)における変化

F0 母動物の肝臓絶対重量の高値が認められた。

F1 雄の肝臓(絶対、相対)重量・病理組織学的検査における肝臓小葉中心性の肝細胞空胞変性の出現頻度・生殖能検査における尾部奇形精子率の高値が認められた。

F1 雌の肝臓(絶対、相対)重量・病理組織学的検査における肝臓小葉中心性の肝細胞空胞変性の出現頻度の高値が認められた。

F0 母動物の肝臓絶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(0.2、1、5、25 μ g/kg/day)における変化

F0 母動物の1 μ g/kg/day 投与群での摂餌量の高値が認められたが、体重増

加量に有意差は認められず、悪影響とは考えられなかった。

(2) 試験管内 (*in vitro*) 試験

ヒトエストロゲン受容体(ER 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、IC₅₀ 値(1.8×10⁻⁵M)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(9.5×10⁻⁶M)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、弱い活性がみられた。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 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、*p,p'*-DDT については、今回の試験結果において、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、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。

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、「健康リスクについては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. *p,p'*-DDD の試験結果

(1) げっ歯類を用いた 1 世代試験

最高用量(300mg/kg/day)における変化

F0 母動物の体重・摂餌量の低値、体重増加量の低値または高値、肝臓相対重量の高値、全哺育児の死亡(3/15 例：有意差なし)が認められた。

F1 雄の体重・耳介展開率の低値、肛門生殖突起間距離 AGD 相対長・肝臓相対重量・病理組織学的検査における肝臓門脈周囲性の空胞変性の出現頻度の高値が認められた。

F1 雌の体重・耳介展開率・脳絶対重量の低値、肝臓相対重量・脾臓相対重量の高値が認められた。

低用量群(0.2、1、5、25 µg/kg/day)における変化

特になし

なお、絶対重量及び相対重量ともに有意差の認められた変動は得られなかったものの、その一方に有意差が認められた器官は以下のとおり。

* F1 雄(哺育 21 日) : 25 µg/kg/day 投与群での前立腺腹葉相対重量の高値

* F1 雄(11 週齢) : 0.2 µg/kg/day 投与群での腎臓絶対重量の低値

(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、 IC_{50} 値($2.0 \times 10^{-5}M$)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、弱い活性がみられた。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)、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、*p,p'*-DDD については、今回の試験結果において、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、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。

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、今回の試験結果を参照する予定である。

・まとめ

平成 13 年度優先物質であるビスフェノール A と平成 14 年度優先物質である *p,p'*-DDT 及び *p,p'*-DDD 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、今回の試験結果において、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、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。

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。

p,p' -DDT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、「健康リスクについては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。

ビスフェノールA及び p,p' -DDDについては、今後、健康リスク初期評価を行う際に、今回の試験結果を参照する予定である。