

## 1. エストロンの内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

エストロンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、発達影響及びエストロゲン様作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

### (1) 生態影響

①Panter らによって、エストロン 9.9、31.8、99.3、317.7、992.7ng/L に 21 日間ばく露された成熟雄ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* への影響が検討されている。その結果として、31.8ng/L 以上のばく露区で血漿中ビテロジェニン濃度の高値、317.7ng/L のばく露区で生殖腺相対重量の低値が認められた。(0012)

②Routledge らによって、エストロン 6.25、12.5、25、50、100ng/L に 21 日間ばく露された成熟雄ニジマス *Oncorhynchus mykiss* への影響が検討されている。その結果として、100ng/L のばく露区で血漿中ビテロジェニン濃度の高値が認められた。(0493)

③van den Belt らによって、エストロン 30、120、250、500、1,000ng/L (0.11、0.46、0.92、1.84、3.66nM) に 3 週間ばく露された成熟雌ゼブラフィッシュ *Danio rerio* への影響が検討されている。その結果として、250ng/L (0.92nM) 以上のばく露区で血漿中ビテロジェニン濃度の高値、1,000ng/L (3.66nM) のばく露区で卵巣相対重量の低値が認められた。(12192)

④Ghekiere らによって、エストロン 10、100、1,000ng/L に 96 時間ばく露されたステージ I 胚をもつ雌イサザアミの一種 *Neomysis integer* への影響が検討されている。その結果として、1,000ng/L のばく露区で体内ビテリン濃度の低値が認められた。(12190)

### (2) 発達影響

①Holland らによって、エストロン 11mg/rat を最長 21 日間埋設皮下投与された幼若雌 Noble ラットへの影響が検討されている。その結果として、

投与期間中の乳腺細胞分化度、乳腺細胞の G1 細胞数、乳腺細胞の S 細胞数、上皮細胞数、発情期にある個体の割合、子宮相対重量の高値が認められた。(5413)

### (3) エストロゲン様作用

①van den Belt らによって、エストロンについて、MVLN アッセイ (プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答配列をもつレポータを遺伝子導入したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるルシフェラーゼ発現誘導) が検討されている。その結果として、エストロンは、EC<sub>50</sub> 値 0.078nM の濃度において、ルシフェラーゼの発現を誘導した。

また、エストロンについて、YES スクリーン (ヒトエストロゲン受容体を恒常発現するエストロゲン応答性酵母による β-ガラクトシダーゼ発現誘導) が検討されている。その結果として、エストロンは、EC<sub>50</sub> 値 0.390nM の濃度において、β-ガラクトシダーゼの発現を誘導した。(12192)

### 評価を行った報告

0012 : Panter GH, Thompson RS, and Sumpter JP (1998) Adverse reproductive effects in male fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to environmentally relevant concentrations of the natural oestrogens, oestradiol and oestrone. *Aquatic Toxicology*, 42, 243-253.

0493 : Routledge EJ, Sheahan D, Desbrow C, Brighty GC, Waldock M, and Sumpter JP (1998) Identification of estrogenic chemicals in STW. effluent. 2: *In vivo* responses in trout and roach. *Environmental Science and Technology*, 32 (11), 1559-1565.

12192 : van den Belt K, Berckmans P, Vangenechten C, Verheyen R, and Witters H (2004) Comparative study on the *in vitro/in vivo* estrogenic potencies of 17beta-estradiol, estrone, 17alpha-ethynylestradiol and nonylphenol. *Aquatic Toxicology*, 66 (2), 183-195.

12190 : Ghekiere A, Verslycke T, and Janssen C (2006) Effects of methoprene, nonylphenol, and estrone on the vitellogenesis of the mysid *Neomysis integer*. *General and Comparative Endocrinology*, 147 (2), 190-195.

5413 : Holland MB and Roy D (1995) Estrone-induced cell proliferation and differentiation in the mammary gland of the female Noble rat. *Carcinogenesis*, 6 (8), 1955-1961.

## 2. 直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩の内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響及び発達影響の有無に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

### (1) 生殖への影響

①Buehler らによって、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩（炭素数 10～14）0.5%（餌中濃度）を 107 日齢 F<sub>0</sub> から 3 世代 2 年間に渡って混餌投与された雌雄ラットへの影響が検討されている。その結果として、8 ヶ月後の F<sub>0</sub> 雄において赤血球数の低値が認められた。しかし、出産日の新生児数、21 日齢雌雄新生児の数・体重、出産後 21 日目の母動物体重、出産後 21 日目の雌雄親動物の赤血球数（F<sub>0</sub> 雄を除く）、ヘモグロビン数、ヘマトクリット値、白血球数、白血球組成（好中球＋偽好酸球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球）には影響は認められなかった。また、F<sub>0</sub> 雌雄の体重増加量、摂餌量、摂餌効率（摂餌量に対する体重増加量）、体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量にも影響は認められなかった。（12116）

### (2) 発達影響

①Ishii らによって、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩（LAS 標準試料）100、250、500、1,000mg/L に前核細胞段階から 5 日間ばく露されたマウス受精胚への影響が検討されている。その結果として、250mg/L 以上のばく露区で胚盤胞発達阻害が認められた。

また、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩（LAS 標準試料）150、250、300、500mg/L に前核細胞段階から 1 時間ばく露されたマウス受精胚への影響が検討されている。その結果として、300mg/L 以上のばく露区で胚盤胞発達阻害が認められた。（12133）

評価を行った報告

12116 : Buehler EV, Newmann EA, and King WR (1971) Two-year feeding and reproduction study in rats with linear alkylbenzene sulfonate (LAS). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 18 (1), 83-91.

12133 : Ishii Y, Samejima Y, Saji F, and Nomura T (1990) Effect of alcohol sulfate, linear alkylbenzene sulfonate and natural soap on the development of fertilized eggs of the mouse *in vitro*. Mutation Research, 242 (2), 151-155.

### 3. 2,4,6-トリブロモフェノールの内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

2,4,6-トリブロモフェノールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響、エストロゲン様作用、アロマターゼ活性の誘導作用、甲状腺ホルモン様作用及び神経細胞への影響の有無に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

#### (1) 発達影響

①Lyubimov らによって、2,4,6-トリブロモフェノール 0.03、0.1、0.3、1.0mg/m<sup>3</sup>を妊娠1日目から21日間吸入ばく露された Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、0.03mg/m<sup>3</sup>以上のばく露区で30日齢雄児動物の毛繕い行動、60日齢雌児動物の情動性の低値、0.1mg/m<sup>3</sup>以上のばく露区で胚の総死亡率の高値、0.1mg/m<sup>3</sup>のばく露区で30日齢雄児動物の情動性の高値、30日齢雌児動物の毛繕い行動の低値、0.3mg/m<sup>3</sup>以上のばく露区で着床前胚消失率の高値、0.3mg/m<sup>3</sup>のばく露区で下部切歯萌出日の遅延、1.0mg/m<sup>3</sup>のばく露区で着床後胚消失率の高値、母動物オープンフィールド試験での方向反応性、30日齢雌児動物の情動性の低値が認められた。(4944)

#### (2) エストロゲン様作用

①Hamers らによって、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ヒトエストラジオールスルホトランスフェラーゼへの影響が検討されている。その結果として、2,4,6-トリブロモフェノールは、IC<sub>50</sub>値 0.27µM の濃度において、17β-エストラジオールを基質とするヒトエストラジオールスルホトランスフェラーゼ活性を阻害した。

また、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ER-CALUX アッセイ（プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答配列をもつレポーターを遺伝子導入したヒト乳がん細胞 T47D によるルシフェラーゼ発現誘導）が検討されている。その結果として、2,4,6-トリブロモフェノールは、IC<sub>50</sub>値 8.3µM の濃度において、アンチエストロゲン作用が認められた。(12002)

②Olsen らによって、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、2,4,6-トリブロモフェノールは、0.1、1、10、100µM の濃度において、細胞増殖誘導に影響を及ぼさなかった。また、30µM の濃度において、細胞増殖誘導（17β-エ

ストラジオール 30pM 共存下)、エストロジェン応答性分泌蛋白質 pS2 発現量、ヒトエストロジェン受容体発現量、ヒトプロジェステロン受容体発現量に影響を及ぼさなかった。

また、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ヒトエストロジェン受容体競合結合試験 (17 $\beta$ -エストラジオール 3nM 共存下) が検討されている。その結果として、2,4,6-トリブロモフェノールは、1 $\mu$ M の濃度において、IC<sub>50</sub> 値を示さなかった。(4943)

### (3) アロマターゼ活性の誘導作用

①Cantón らによって、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、2,4,6-トリブロモフェノールは、7.5 $\mu$ M の濃度において、アロマターゼの発現を最大誘導した。(12003)

### (4) 甲状腺ホルモン様作用

①Hamers らによって、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ヒトトランスサイレチンへの結合阻害試験が検討されている。その結果として、2,4,6-トリブロモフェノールは、IC<sub>50</sub> 値 4.8nM の濃度において、チロキシンのヒトトランスサイレチンへの結合を阻害した。(12002)

### (5) 神経細胞への影響

①Hassenklöver らによって、2,4,6-トリブロモフェノール 30、300、1,000 $\mu$ M にばく露したラット副腎髄質クロマフィン神経内分泌細胞 PC12 への影響が検討されている。その結果として、300 $\mu$ M 以上のばく露区で高濃度 K<sup>+</sup> 誘導性脱分極化後の細胞内 Ca<sup>++</sup>濃度の高値が認められた。(12118)

#### 評価を行った報告

4944 : Lyubimov AV, Babin VV, and Kartashov AI (1998) Developmental neurotoxicity and immunotoxicity of 2,4,6-tribromophenol in Wistar rats. *Neurotoxicology*, 19 (2), 303-312.

12002 : Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, Murk AJ, Kester MH, Andersson PL, Legler J, and Brouwer A (2006) *In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicological Sciences*, 92 (1), 157-173.

4943 : Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Holme JA, and Hongslo JK (2002) Brominated phenols: characterization of estrogen-like activity in the human breast cancer cell-line MCF-7. *Toxicology Letters*, 129 (1-2), 55-63.

12003 : Cantón RF, Sanderson JT, Letcher RJ, Bergman A, and van den Berg M (2005) Inhibition and induction of aromatase (CYP19) activity by brominated flame retardants in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicological Sciences*, 88 (2), 447-455.

12118 : Hassenklöver T, Predehl S, Pilli J, Ledwolorz J, Assmann M, and Bickmeyer U (2006) Bromophenols, both present in marine organisms and in industrial flame retardants, disturb cellular Ca<sup>2+</sup> signaling in neuroendocrine cells (PC12). *Aquatic Toxicology*, 76 (1), 37-4

#### 4. 2,4-トルエンジアミンの内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

2,4-トルエンジアミンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

##### (1) 生殖への影響

①Thyssen らによって、2,4-トルエンジアミン 100、300 ppm(餌中濃度)を 10 週間混餌投与された成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300ppm の投与群で交尾率、妊孕率の低値が認められた。

(5196)

②Thyssen らによって、2,4-トルエンジアミン 100、300 ppm(餌中濃度)を 10 週間混餌投与された成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300ppm の投与群で血清中黄体形成ホルモン濃度の高値、血清中テストステロン濃度、精巣上体絶対重量、精囊絶対重量、最終投与 11 週間後の精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精巣上体尾部中精子数の低値が認められた。(5197)

③Vorma らによって、2,4-トルエンジアミン 300、600 ppm(餌中濃度)を 10 週間混餌投与された成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300ppm 以上の投与群で血清中アドロジェン結合蛋白質濃度、精巣中アドロジェン結合蛋白質濃度、投与期間中の精巣絶対・相対重量、投与期間中の精細管液容量の高値、精巣上体尾部中アドロジェン結合蛋白質濃度、精巣上体尾部中精子数、精巣上体絶対・相対重量の低値が認められた。(5195)

##### (2) 疫学的調査

①Hamill らによって、2,4-トルエンジアミンについて、米国 Olin Corporation 社工場にて 1981 年 1 月から 1981 年 6 月にかけて職業ばく露した作業従事者への影響が検討されている。その結果として、非ばく露又は最低ばく露集団 (過去にばく露頻度 0~1 回、男性 119 名)、低~高ばく露集団 (調査開始 6 ヶ月以前に数回、男性 38 名)、低~高ばく露集団 (調査開始 6 ヶ月以後に数回、男性 46 名) との比較において、精液容量、総精子数、精子濃度、正常形態精子率、異常形態精子率 (不定形、頭部欠損、角張った尾部、先細り、小さな頭部、大きな頭部、尾部が二つ、頭部が二

つ)、卵胞刺激ホルモン濃度の観察事象に影響は認められなかった。(12119)

評価を行った報告

5196 : Thysen B, Varma SK, and Bloch E (1985) Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 1. Effect on male fertility. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 16 (6), 753-761.

5197 : Thysen B, Bloch E, and Varma SK (1985) Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 2. Spermatogenic and hormonal effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 16 (6), 763-769.

5195 : Varma SK, Bloch E, Gondos B, Rossi V, Gunsalus GL, and Thysen B (1988) Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 3. Effects on androgen-binding protein levels, selected seminiferous tubule characteristics, and spermatogenesis. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 25 (4), 435-451.

12119 : Hamill PV, Steinberger E, Levine RJ, Rodriguez-Rigau LJ, Lemeshow S, and Avrunin JS (1982) The epidemiologic assessment of male reproductive hazard from occupational exposure to TDA and DNT. *Journal of Occupational Medicine*, 24 (12), 985-993.

## 5. $\sigma$ ジクロロベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

$\sigma$ ジクロロベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖への影響及びエストロゲン様作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

### (1) 生態影響

①Pagano らによって、 $\sigma$ ジクロロベンゼン 0.147、1.47、14.7mg/L ( $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ M) に孵化 48 時間後から 48 時間ばく露された地中海産ウニ *Paracentrotus lividus* 受精卵への影響が検討されている。その結果として、0.147mg/L ( $10^{-6}$ M) 以上のばく露区で細胞分裂中期/後期比の高値、0.147mg/L ( $10^{-6}$ M) のばく露区で細胞分裂後期末達率の高値、1.47mg/L ( $10^{-5}$ M) のばく露区で発達障害発生率の高値が認められた。

また、1.47mg/L ( $10^{-5}$ M) に 30 分間ばく露された精子による受精への影響が検討されている。その結果として、間期胚発生率、細胞分裂中期/後期比、細胞分裂後期末達率の高値、有糸分裂回数の低値が認められた。(5043)

②Versonnen らによって、 $\sigma$ ジクロロベンゼン 0.1、1 mg/L に 14 日間ばく露された成熟雌雄ゼブラフィッシュへの影響が検討されている。その結果として、雌雄肝臓相対重量、雌雄生殖腺相対重量、雌雄血中ビテロジェニン濃度には影響は認められなかった。(5042)

### (2) 生殖への影響

①Hayes らによって、空气中濃度 100、200、400ppm の  $\sigma$ ジクロロベンゼンに日毎 6 時間、妊娠 6 日目から 15 日目まで吸入ばく露した F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、100ppm 以上のばく露区で妊娠 6~20 日目の母動物増加体重の低値、200ppm 以上のばく露区で妊娠 16 日目の母動物体重の低値、200ppm のばく露区で胎児の腰椎突起発生数、胸骨分節化遅延発生数の高値、400ppm のばく露区で妊娠 21 日目の母動物肝臓絶対・相対重量、胎児の脊椎骨化遅延発生数の高値が認められた。しかし、妊娠率、出産数、黄体数、着床数、同腹胎児数、同腹吸収胚数、胚吸収数/着床数、胚吸収数/出産数、全胚吸収/出産数、胚吸収が起きた出産における吸収胚数、胎児雄性比、胎児体重、胎児頭臀長、胎児の多肢症、動脈弓狭窄・食道後方位の動脈弓、精巣發育不全・不均衡、小眼球症、脊椎骨化遅延、椎骨・肋骨欠損、頸肋、顕著な奇形発生数には影響は認められ

なかった。

また、空气中濃度 100、200、400ppm の  $\sigma$ -ジクロロベンゼンに日毎 6 時間、妊娠 6 日目から 18 日目まで吸入ばく露した NZ 白色ウサギへの影響が検討されている。その結果として、100ppm のばく露区で妊娠 6~28 日目の母動物増加体重の低値、200ppm のばく露区で妊娠 29 日目の母動物体重の低値、胎児雄性比の高値が認められた。しかし、妊娠 29 日目の母動物肝臓絶対・相対重量、腎臓絶対・相対重量、妊娠率、出産数、黄体数、着床数、同腹胎児数、同腹吸収胚数、胚吸収数/着床数、胚吸収数/出産数、全胚吸収出産数、胚吸収が起きた出産における吸収胚数、胎児体重、胎児頭臀長、胎児の複合奇形、無脳症・無顔症、前肢屈曲、後肢捻転、腎盂拡張、大動脈狭窄、椎骨欠損、半椎、癒合肋骨、分岐肋骨、膠化肋骨、顕著な奇形発生数には影響は認められなかった。(5044)

### (3) エストロジェン様作用

①Versonnen らによって、 $\sigma$ -ジクロロベンゼンについて、YES スクリーン（ヒトエストロジェン受容体を恒常発現するエストロジェン応答性酵母による  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導）が検討されている。その結果として、 $\sigma$ -ジクロロベンゼンは、 $6.8 \times 10^{-4}$  M までの濃度において、統計学的に有意な  $\beta$ -ガラクトシダーゼの発現は認められなかった。(5042)

### 評価を行った報告

5043 : Pagano G, Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Giordano GG, Ragucci E, and Trieff NM (1988) Comparative toxicities of benzene, chlorobenzene, and dichlorobenzenes to sea urchin embryos and sperm. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 40 (4), 481-488.

5042 : Versonnen BJ, Arijs K, Verslycke T, Lema W, and Janssen CR (2003) *In vitro* and *in vivo* estrogenicity and toxicity of  $\sigma$ -,  $m$ -, and  $p$ -dichlorobenzene. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (2), 329-335.

5044 : Hayes WC, Hanley TR Jr, Gushow TS, Johnson KA, and John JA (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5 (1), 190-202.

## 6. *p*-ジクロロベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

*p*-ジクロロベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖への影響及びエストロゲン様作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

### (1) 生態影響

①Pagano らによって、*p*-ジクロロベンゼン 0.147、1.47、14.7mg/L ( $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ M) に孵化 48 時間後から 48 時間ばく露された地中海産ウニ *Paracentrotus lividus* 受精卵への影響が検討されている。その結果として、0.147mg/L ( $10^{-6}$ M) 以上のばく露区で細胞分裂中期/後期比の高値が認められた。

また、1.47mg/L ( $10^{-5}$ M) に 30 分間ばく露された精子による受精への影響が検討されている。その結果として、間期胚発生率、有糸分裂未達率の高値が認められた。(5043)

②Versonnen らによって、*p*-ジクロロベンゼン 1、3.2、10、32mg/L に 14 日間ばく露された成熟雌雄ゼブラフィッシュの影響が検討されている。その結果として、10 mg/L 以上のばく露区で雌雄生殖腺相対重量の低値、32mg/L のばく露区で雌血中ビテロジェニン濃度の高値が認められた。(5042)

### (2) 生殖への影響

①Takahashi らによって、*p*-ジクロロベンゼン 22、67mg/kg/day を 19~22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、22mg/kg/day の投与群で子宮絶対・相対重量の低値が認められた。

また、*p*-ジクロロベンゼン 22、67、200mg/kg/day を 19~22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、22mg/kg/day の投与群で卵巣絶対・相対重量の低値、67mg/kg/day の投与群で子宮絶対重量の低値が認められた。

また、*p*-ジクロロベンゼン 67、200、600mg/kg/day を 19~22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、67mg/kg/day の投与群で子宮絶対・相対重量の低値が認められた。

また、*p*-ジクロロベンゼン 400、800mg/kg/day を 19～22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、800mg/kg/day の投与群で子宮絶対・相対重量、卵巢相対重量の低値が認められた。

また、*p*-ジクロロベンゼン 800mg/kg/day を 19～22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、子宮相対重量の低値が認められた。(12013)

②National Toxicology Program によって、*p*-ジクロロベンゼン 150、300mg/kg/day を週 5 日、2 年間経口投与された雌雄 F344/N ラットへの影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day 以上の投与群で胎児過剰肋骨発生率の高値、750 mg/kg/day 以上の投与群で雄の腎尿細管細胞腺腫発生率の高値が認められた。(5045)

③Giavini らによって、*p*-ジクロロベンゼン 250、500、750、1,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与された CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠 6～15 日目の母動物体重増加量、妊娠 6～15 日目の母動物摂餌量、胎児過剰肋骨発生率の高値、750mg/kg/day 以上のばく露群で胎児総骨格異常発生率の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で胎児体重の低値が認められた。しかし、母動物肝臓重量、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数、着床前胚消失率、着床後胚消失率、胚吸収発生率(母動物数換算)、胎児内臓奇形発生率、胎児骨格奇形発生率、胎児内臓異常発生率には影響は認められなかった。(3686)

④Murthy らによって、*p*-ジクロロベンゼン 800mg/kg を単回腹腔内投与された幼若雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、異常精子頭部総数、精子頭部異常発生率、異常精子尾部総数、精子尾部異常発生率の高値が認められた。(12287)

⑤Hayes らによって、*p*-ジクロロベンゼン 100、300、800ppm に日毎 6 時間、妊娠 6 日目から 18 日目まで吸入ばく露された NZ 白色ウサギへの影響が検討されている。その結果として、300ppm のばく露区で胚吸収数/着床数、胚吸収数/出産数の高値、800ppm のばく露区で胎児の食道後方位に位置する右鎖骨下動脈の発生数の高値が認められた。しかし、妊娠 6～28 日目の母動物増加体重、妊娠 6～29 日目の母動物体重、妊娠 29 日目の母動物肝臓絶対・相対重量、母動物腎臓絶対・相対重量、妊娠率、出産数、黄体数、着床数、同腹胎児数、同腹吸収胚数、全胚吸収出産数、胚吸収が起きた出産における吸収胚数、胎児雄性比、胎児体重、胎児頭臀長、胎児の二

分脊椎、無脳症、臍帯ヘルニア、前肢屈曲、大動脈拡張、大動脈狭窄、腎盂拡張、脳質拡張、右鎖骨下動脈の肺動脈幹からの分岐、椎骨形成不全、癒合椎骨、半椎、分岐肋骨、癒合肋骨、膠化肋骨、第10肋骨での過剰肋骨、短小化長骨、顕著な奇形発生数には影響は認められなかった。(5044)

### (3) エストロジェン様作用

①Versonnen らによって、*p*-ジクロロベンゼンについて、YES スクリーン（ヒトエストロジェン受容体を恒常発現するエストロジェン応答性酵母によるβ-ガラクトシダーゼ発現誘導）が検討されている。その結果として、*p*-ジクロロベンゼンは、 $5 \times 10^{-6}$  M の濃度において、β-ガラクトシダーゼの発現を誘導した。(5042)

### 評価を行った報告

5043 : Pagano G, Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Giordano GG, Ragucci E, and Trieff NM (1988) Comparative toxicities of benzene, chlorobenzene, and dichlorobenzenes to sea urchin embryos and sperm. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 40 (4), 481-488.

5042 : Versonnen BJ, Arijs K, Verslycke T, Lema W, and Janssen CR (2003) *In vitro* and *in vivo* estrogenicity and toxicity of *o*-, *m*-, and *p*-dichlorobenzene. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (2), 329-335.

12013 : Takahashi O, Oishi S, Yoneyama M, Ogata A, and Kamimura H (2007) Antiestrogenic effect of paradichlorobenzene in immature mice and rats. *Archives of Toxicology*, 81 (7), 505-517.

5045 : National Toxicology Program (1987) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,4-Dichlorobenzene (CAS No. 106-46-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). National Toxicology Program Technical Report Series, 319, 1-198.

3686 : Giavini E, Breccia ML, Prati M, and Vismara C (1986) Teratologic evaluation of *p*-dichlorobenzene in the rat. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 37 (1), 164-168.

12287 : Murthy RC, Migalty N, Doye A, and Holovack MJ (1987) Effect of *p*-dichlorobenzene on testes of rats. *Advances in Contraceptive Delivery Systems*, 3 (1), 35-40.

5044 : Hayes WC, Hanley TR Jr, Gushow TS, Johnson KA, and John JA  
(1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits.  
Fundamental and Applied Toxicology, 5 (1), 190-202.

## 7. *N,N*-ジメチルホルムアミドの内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

*N,N*-ジメチルホルムアミドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

### (1) 生殖への影響

①Saillenfait らによって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 50、100、200、300mg/kg/day を妊娠 6 日目から 20 日目まで経口投与された雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50 mg/kg/day の投与群で妊娠率の高値、100mg/kg/day 以上の投与群で母動物の体重増加量、摂餌量、胎児体重の低値、200mg/kg/day 以上の投与群で胎児骨格変化（上後頭骨の骨化不全、第五胸骨分節の骨化不全）総数の高値が認められた。しかし、着床部位数、生存胎児数、吸収胚数、胎児性比、胎児奇形（両眼球突出症、脳炎、無顎症、鼻中隔欠損、房室間隔欠損、横隔膜ヘルニア、両水腎）総数、胎児外部変化（後脚反足、痕跡尾）総数、胎児内臓変化（腎盂拡張、尿管拡張）総数には影響が認められなかった。（12014）

②Hellwing らによって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 94、472、944mg/kg/day を妊娠 6 日間から 10 日目まで、更に妊娠 13 日目から 15 日目まで経皮投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、94mg/kg/day 以上の投与群で胎盤重量の低値、472mg/kg/day 以上の投与群で胎児体長の低値、944mg/kg/day の投与群で妊娠 15 日目の母動物体重増加量の低値、異常胎児をもつ妊娠率の高値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 166、503、1,510mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、166mg/kg/day 以上の投与群で胎盤重量の低値、503mg/kg/day 以上の投与群で異常胎児数の高値、胎児体重、体長の低値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 166、548mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与された NMRI マウスの影響が検討されている。その結果として、166mg/kg/day 以上の投与群で胎児体長の低値、548mg/kg/day の投与群で異常胎児数の高値、胎児体重の低値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 100、200、400mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目まで経皮投与された Himalayan ウサギへの影響が検討され

ている。その結果として、400mg/kg/day の投与群で妊娠 18 日目の母動物体重増加量の低値、胎児の異常発生率の高値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 50、150、450ppm に妊娠 6 日目から 19 日目（日毎 6 時間）まで吸入ばく露された Himalayan ウサギへの影響が検討されている。その結果として、450ppm のばく露区で胎児の体重、外的奇形発生率、外的変化発生率、柔組織変化発生率、骨格奇形発生率、骨格変化発生率、骨格遅延発生率の高値が認められた。(3638)

③Hansen らによって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 944、1,888mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経皮投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、944mg/kg/day 以上の投与群で着床後胚消失数、胎児の頭蓋骨の骨化遅延発生率の高値、1,888mg/kg/day の投与群で妊娠率、胎児数の低値、吸収胚数、着床前胚消失数、胎児の胸骨分節の骨化遅延発生率の高値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 944、1,888mg/kg/day を妊娠 1 日目から 19 日目まで経皮投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、944mg/kg/day 以上の投与群で胎児の頭蓋骨の骨化遅延発生率の高値、1,888mg/kg/day の投与群で妊娠率、胎児の胸骨分節の骨化遅延発生率の高値が認められた。(5329)

④Fail らによって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 1,000、4,000、7,000ppm を 11 週齢（交配 1 週間前）から 29 週間飲水投与された雌雄 F<sub>0</sub> Swiss CD-1 マウス、更に 22 日齢から 119 日日齢まで飲水投与された雌雄 F<sub>1</sub>（74 日齢にて交配）への影響が検討されている。その結果として、1,000ppm 以上の投与群で F<sub>0</sub> 雄の右精巣尾部絶対重量、精巣中精子細胞数、F<sub>1</sub> 雄の精囊絶対重量、F<sub>2</sub> 新生児体重の低値、4,000ppm 以上の投与群で右卵巣絶対重量の高値、F<sub>1</sub> 雌の妊娠から出産までの所要日数の遅延、最終出産における出産率、投与期間中の出産回数、同腹生存 F<sub>1</sub> 新生児数、F<sub>1</sub> 新生児生存率、F<sub>1</sub> 新生児体重、最終出産における F<sub>1</sub> 新生児 2~21 日齢生存率、F<sub>1</sub> 親動物出産率、F<sub>2</sub> 同腹生存新生児数、F<sub>2</sub> 新生児生存率の低値が認められた。7,000ppm の投与群で F<sub>1</sub> 雄の精巣上体尾部中精子数、発情周期において発情後期・発情間期が占める割合、発情前期・発情期が占める割合の高値、F<sub>1</sub> 雌の発情周期の所要日数の遅延、F<sub>0</sub> 親動物の初出産率、F<sub>0</sub> 雄の前立腺絶対重量の低値が認められた。(5321=12044)

⑤Lewis らによって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 31.2、297ppm に妊娠 6 日目から 15 日目（日毎 6 時間）まで吸入ばく露された CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、31.2ppm のばく露区で同腹着床数、

同腹生存胎児数の低値、297ppm のばく露区で胎児体重の低値が認められた。しかし、母動物体重、母動物体重増加量、母動物の病理学的変化、同腹黄体数、同腹吸収胚数、生存胎児数/着床数、胎児頭臀長、胎児の外的変化（横隔膜ヘルニア、発生率、眼球レンズ空胞）発生率、胎児の内臓変化（腎盂膨張、腎盂・尿管膨張、腎盂・尿管・膀胱膨張、脳室拡張）発生率、胎児の骨格変化（変形肩甲骨、湾曲肋骨、波状肋骨、頸肋、癒合胸椎、分割胸骨分節）発生率には影響が認められなかった。（5327）

⑥Kimmerle らによって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 17.8、172.3ppm に妊娠 6 日目から 15 日目（日毎 6 時間）まで吸入ばく露された FB30 ラットへの影響が検討されている。その結果として、172.3ppm のばく露区で胎児体重の低値が認められた。しかし、受精率、妊娠率、母動物の妊娠期間中増加体重、母動物の投与期間中増加体重、着床数、胎児数、吸収胚数、胎盤重量、胎児の内臓変化、胎児の骨格変化、胎児の軽微な外的骨格変化、胎児の外的奇形数、胎児の発達遅延には影響が認められなかった。（12004）

⑦Hurtt らによって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 30、100、500ppm に 13 ヶ月間（日毎 6 時間、週 5 日）吸入ばく露された成熟雌雄カニクイザルへの影響が検討されている。その結果として、体重、血液学的検査及び血清の化学分析、尿の化学分析、雄の精液分泌容量、精子運動性、精子数、形態異常精子率、雌の性周期、臓器絶対重量及び相対重量、組織病理学的検査には影響が認められなかった。（5325）

## （2）疫学的調査

①Chang らによって、*N,N*-ジメチルホルムアミドについて、台湾合成皮革工場にて職業ばく露した作業従事者への影響が検討されている。その結果として、ばく露集団（男性 12 名）は非ばく露集団（近郊の工場作業従事者 8 名）との精子パラメータの比較において、精子運動率、ALH（頭部振幅幅）、R（高速運動率）、R+M（高速運動率+中速運動率）の低値、SL+ST（低速運動率+精子率）の高値が認められた。

また、尿中代謝物モノメチルホルムアミド濃度との Spearman 順位相関検定において、精子運動率、BCF（頭部振幅数）、R（高速運動率）、R+M（高速運動率+中速運動率）とに用量反応的な負の相関、SL+ST（低速運動率+精子率）とに用量反応的な正の相関が認められた。（12121）

評価を行った報告

12014 : Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP, and Gallissot F (1997) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of *N,N*-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 39 (1), 33-43.

3638 : Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ and Jackh R (1991) Studies on the prenatal toxicity of *N,N*-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, 29 (3), 193-201.

5329 : Hansen E and Meyer O (1990) Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with dimethylformamide (DMF). *Journal of Applied Toxicology*, 10 (5), 333-338.

5321 : Fail PA, George JD, Grizzle TB, and Heindel JJ (1998) Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reproductive Toxicology*, 12 (3), 317-332.

=12044 : Reproductive toxicology. *N,N*-dimethylformamide (1997) *Environmental Health Perspectives*, 105 (suppl 1), 305-307.

5327 : Lewis SC, Schroeder RE and Kennedy GL Jr (1992) Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug and Chemical Toxicology*, 15 (1), 1-14.

12004 : Kimmerle G and Machermer L (1975) Studies with *N,N*-dimethylformamide for embryotoxic and teratogenic effects on rats after dynamic inhalation. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 34 (3), 167-175.

5325 : Hurtt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW, and Kennedy GL Jr (1992) 13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18 (4), 596-601.

12121 : Chang HY, Shih TS, Guo YL, Tsai CY, and Hsu PC (2004) Sperm function in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertility and sterility*, 81 (6), 1589-1594.

## 8. ヒドラジンの内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

ヒドラジンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響の有無に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

### (1) 生殖への影響

①Vernot らによって、ヒドラジン 0.25、1.0、5.0ppm に1年間（日毎6時間）吸入ばく露された幼若雄 Golden Syrian ハムスターへの影響が検討されている。その結果として、0.25ppm 以上のばく露区で肝臓アミロイド沈着症・ヘモジデリン沈着症・胆管過形成発生率、リンパ節リンパ節炎発生率、腎臓糸球体アミロイド沈着症・無機塩沈積発生率、甲状腺アミロイド沈着症発生率、副腎アミロイド沈着症発生率の高値、1.0ppm 以上のばく露区で脾臓アミロイド沈着症発生率、精巣老化性萎縮発生率の高値、5.0ppm のばく露区で精巣精子形成不全発生率、副腎縮退発生率の高値が認められた。

また、ヒドラジン 0.25、1.0、5.0ppm に1年間（日毎6時間）吸入ばく露された幼若雌 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、5.0ppm のばく露区で卵巣萎縮発生率、子宮内膜症発生率、卵管炎発生率の高値が認められた。(5053)

②Neuhauser-Klaus らによって、ヒドラジン 40、60、80 mg/kg を妊娠9日目に単回腹腔内投与された T-stock マウスへの影響が検討されている。その結果として、80mg/kg の投与群で、F<sub>1</sub> の SGR (SGR = sports of genetic relevance : 遺伝子に関連する斑点) 発生率の高値が認められた。(5052)

### 評価を行った報告

5053 : Vernot EH, MacEwen JD, Bruner RH, Haun CC, Kinkead ER, Prentice DE, and Hall A 3rd, Schmidt RE, Eason RL, Hubbard GB, et al. (1985) Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5 (6), 1050-1064.

5052 : Neuhauser-Klaus A, and Chauhan PS (1987) Studies on somatic mutation induction in the mouse with isoniazid and hydrazine. *Mutation Research*, 191, (2), 111-116.

## 9. フェンチオンの内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

フェンチオンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖への影響、血清中コリンエステラーゼ濃度への影響及びアンドロジェン様作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

### (1) 生態影響

①McKenney らによって、フェンチオン 16、37、79、166、300ng/L に 24 時間齢未滿から生涯ばく露されたミシッドシュリンプ *Mysidopsis bahia* への影響が検討されている。その結果として、79ng/L 以上のばく露区で雌の生涯出産児数、総出産児数、初出産児数、総初出産児数、9～16 日齢（幼若後期～成熟）個体の日毎体重増加量の低値、166ng/L 以上のばく露区で 0～4 日齢（幼若初期）個体の日毎体重増加量、4～9 日齢（幼若）個体の日毎体重増加量の低値、初産までの所要日数の遅延、300ng/L のばく露区で 16 日後の生残率、初産までの生残率の低値が認められた。(12289)

②Kling らによって、フェンチオン 7mg/L に 14 日間内に 24 時間×5 回ばく露された成熟雌淡水産カワスズメ属の一種 *Tilapia leucosticta* への影響が検討されている。その結果として、卵巣相対重量の低値、変性卵による卵巣閉鎖、段階 6 成熟卵母細胞の消失、段階 3～4 未成熟卵母細胞の胚吸収、卵胞上皮細胞の腫大が認められた。(5036)

③Schoor らによって、フェンチオン 5.0～6.5、26、36µg/L (140、760、800µg/m<sup>2</sup>) に一晩単回散布ばく露された成熟雌雄シオマネキ *Uca panacea* への影響が検討されている。その結果として、26µg/L 以上のばく露区で 2 回目以降の産卵周期における孵化幼生数の低値が認められた。(5034)

④Francis らによって、フェンチオン 10、30mg/kg を単回経口投与された雌白色レグホンニワトリへの影響が検討されている。その結果として、10.0mg/kg 以上の投与群で歩行行動に遅発性神経毒性が認められた。

また、フェンチオン 4.2～5.1mg/kg/day を 17～21 日間経皮投与された雌白色レグホンニワトリへの影響が検討されている。その結果として、歩行行動に遅発性神経毒性が認められた。(12136)

⑤Singh らによって、フェンチオン 1、10、50、100ppm (餌中濃度) を 24 週間混餌投与された幼若雄白色レグホンニワトリへの影響が検討されている。その結果として、10ppm 以上の投与群で脾臓絶対重量、甲状腺絶対重量の低値、50ppm 以上の投与群で 2 週間後の血球凝集検査における抗体力

価の低値が認められた。(12290)

⑥Tuler らによって、フェンチオン 1、4mg/kg/week を 24 週間経皮投与された成熟雌白色レグホンニワトリへの影響が検討されている。その結果として、1mg/kg/week 以上の投与群で 12、16 週目の右長腓骨筋膨化頻度、12、24 週目の右長腓骨筋萎縮化頻度、24 週目の脳中ジヒドロキシフェニル酢酸、ノルエピネフリン、5-ヒドロキシトリプタミン濃度の高値、24 週目の血清中コリンエステラーゼ活性、4 週目の脳中コリンエステラーゼ活性の低値、4mg/kg/week 以上の投与群で 8 週目のエピネフリン濃度の高値、12、16、24 週目の産卵数、12、16、20 週目の体重、16、20、24 週目の飛行行動の低値が認められた。(5035)

## (2) 生殖への影響

①Astroff らによって、フェンチオン 1.0、4.2、18.0mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1.0mg/kg/day 以上の投与群で母動物血清中赤血球中、脳中コリンエステラーゼ活性の低値、18.0mg/kg/day の投与群で母動物体重、摂餌量の低値が認められた。しかし、生存胎児妊娠率、妊娠率、同腹胎児数、黄体数、着床数、着床前消失胚数、着床後消失胚数、胎児体重、胎盤重量、外的奇形・変化が認められる胎児数、内臓奇形・変化が認められる胎児数、骨格奇形・変化が認められる胎児数、胎児脳中コリンエステラーゼ活性には影響が認められなかった。(12134)

②Budreau らによって、フェンチオン 60ppm を 5 世代飲水投与された CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、F<sub>0b</sub>、F<sub>1a</sub>における出産率、F<sub>1a</sub>、F<sub>3a</sub>、F<sub>3b</sub>の 4~28 日齢における新生児生存率の低値、F<sub>0a</sub>、F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>、F<sub>2a</sub>における交配から出産に至るまでの所要日数の遅延が認められた。しかし、4~28 日齢新生児体重、肝臓と腎臓の組織病理学的検査には影響が認められなかった。(5038)

③Kitamura らによって、フェンチオン 25、50 mg/kg/day を 7 日間皮下投与された幼若雄 Wistar ラットへの Hershberger 試験（精巣摘出处置後、テストステロンプロピオネート 500µg/kg/day をフェンチオンと同時投与）が検討されている。その結果として、25 mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺相対重量、精囊相対重量の低値が認められた。(5033)

## (3) 血清中コリンエステラーゼ濃度への影響

①Johnson らによって、フェンチオン 25、50、100ppm（餌中濃度）を 28

日間混餌投与された雌 Jersey ウシへの影響が検討されている。その結果として、25ppm 以上の投与群で血清中コリンエステラーゼ濃度の低値が認められた。(5039)

(4) アンドロジェン様作用

①Kitamura らによって、フェンチオンについて、形質転換マウス線維芽細胞 NIH3T3 によるレポーター試験が検討されている。その結果として、フェンチオンは、1 $\mu$ M の濃度において、0.0001 $\mu$ M ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。(5033)

評価を行った報告

12289 : McKenney CL (1986) Influence of the organophosphate insecticide fenthion on *Mysidopsis bahia* exposed during a complete life cycle. I. Survival, reproduction and age-specific growth. *Diseases of Aquatic Organisms*, 1 (2), 131-140.

5036 : Kling D (1981) Total atresia of the ovaries of *Tilapia leucosticta* (Cichlidae) after intoxication with the insecticide Lebaycid. *Experientia*, 37 (1), 73-74.

5034 : Schoor WP, Middaugh DP, and Marcovich DT (2000) Effects of aerially applied fenthion on survival and reproduction of the panacea sand fiddler, *Uca panacea*, in laboratory habitats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 38 (3), 327-333.

12136 : Francis BM, Metcalf RL, and Hansen LG (1985) Toxicity of organophosphorus esters to laying hens after oral and dermal administration. *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 20 (1), 73-95.

12290 : Singh SP, Sharma LD, Bahga HS, and Garg SK (1988) A note on the effect of fenthion feeding on the immunological response of chickens. *Indian Journal of Veterinary Medicine*, 8 (2), 174-175.

5035 : Tuler SM and Bowen JM (1999) Chronic fenthion toxicity in laying hens. *Veterinary and Human Toxicology*, 41 (5), 302-307.

12134 : Astroff AB and Young AD (1998) The relationship between maternal and fetal effects following maternal organophosphate exposure during gestation in the rat. *Toxicology and Industrial Health*, 14(6), 869-889.

5038 : Budreau CH and Singh RP (1973) Effect of fenthion and dimethoate on reproduction in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 26 (1), 29-38.

5033 : Kitamura S, Suzuki T, Ohta S, and Fujimoto N (2003) Antiandrogenic activity and metabolism of the organophosphorus pesticide fenthion and related compounds. *Environmental Health Perspectives*, 111 (4), 503-508.

5039 : Johnson JC Jr, and Bowman MC (1972) Responses from cows fed diets containing fenthion or fenitrothion. *Journal of Dairy Science*, 55 (6), 777-782.

## 10. トリフルラリンの内分泌かく乱作用に関連する報告の調査結果

トリフルラリンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響の有無に関する報告がある。これらの報告について、以下のようにまとめた。

### (1) 生殖への影響

①Byrd らによって、トリフルラリン 100、225、475、1,000 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与された CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上の投与群で妊娠 6～11 日目における母動物摂餌量の低値、475mg/kg/day 以上の投与群で妊娠 20 日目における母動物体重の低値、1,000mg/kg/day 投与群で妊娠 20 日目における雌雄胎児体重の低値が認められた。

また、トリフルラリン 100、225、500mg/kg/day を妊娠 6 日目から 13 日間経口投与された雌 DB ウサギへの影響が検討されている。その結果として、225mg/kg/day 以上の投与群で妊娠 6～18 日目における母動物摂餌量の低値、500 mg/kg/day の投与群で妊娠 28 日目における母動物体重、雌雄胎児体重の低値が認められた。しかし、いずれの試験においても、死亡率、妊娠率、流産率、黄体数、着床数、生胎児数、着床後吸収胚数、雌雄胎児異常・奇形発生率には有意差が認められなかった。(4143)

②Beck によって、トリフルラリン 1,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与された CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、60～65 日齢新生児の骨格異常発生率の高値が認められた。(4144、4145)

③Nehéz らによって、トリフルラリン 6mg/kg を単回腹腔投与された雄 CFLP ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与 5～7 週間後における生殖細胞の染色体異常発生率の高値が認められた。

また、トリフルラリン 200mg/kg を単回腹腔投与された雄 CFLP ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与 1～8 週間後における生殖細胞の染色体異常発生率、投与 1～6 週間後における F<sub>1</sub> 雄生殖細胞の染色体異常発生率の高値が認められた。(4146)

### 評価を行った報告

4143 : Byrd RA, Markham JK, and Emmerson JL (1995) Developmental toxicity of dinitroaniline herbicides in rats and rabbits. I. Trifluralin. *Fundamental and Applied Toxicology*, 26, 181-190.

4144 : Beck SL (1993) Additional endpoints and overview of a mouse skeletal variant assay for detecting exposure to teratogens. *Teratology*, 47, 147-157.

4145 : Beck SL (1981) Assessment of adult skeletons to detect prenatal exposure to 2,4,5-T or Trifluralin in mice. *Teratology*, 23, 33-55.

4146 : Nehez M, Paldy A, Selyes A, Korosfalvi M, Lorinczi I, and Berencsi G (1980) The mutagenic effect of trifluralin-containing herbicide on mouse germ cells in vivo. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 4 (3), 263-266.