

資料 2-1

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(案)

I. 平成 27 年度及び平成 28 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)について

平成 27 年度に信頼性評価を実施する対象として選定した物質のうち、表 1 に記載された 9 物質について平成 27 年度及び平成 28 年度に信頼性評価を実施した。

表 1 平成 27 年度及び平成 28 年度に信頼性評価を実施した 9 物質

	物質名	選定年度	信頼性評価 の実施年度
1	酢酸クロルマジノン	平成 27 年度	平成 27 年度
2	チオ尿素(チオウレア)	平成 27 年度	平成 27 年度
3	2-エチルヘキサン酸	平成 27 年度	平成 27 年度
4	エチレンオキシド	平成 27 年度	平成 27 年度
5	クロロタロニル又は TPN	平成 27 年度	平成 27 年度
6	ジラム	平成 27 年度	平成 27 年度
7	マンゼブ又はマンコゼブ	平成 27 年度	平成 28 年度
8	マンネブ	平成 27 年度	平成 28 年度
9	リニュロン	平成 27 年度	平成 28 年度

(参考)

表2 平成27年度に信頼性評価の対象とする18物質

	名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号**	
1	1,1-ジクロロエチレン (塩化ビニリデン)	包装フィルム、紙やプラスチックフィルム類のコーティング剤 ²⁾	①	報告済み
2	プロピコナゾール*	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③	
3	tert-ブチルアルコール	各種有機合成原料、試薬 ²⁾	①及び②	
4	酢酸クロルマジノン	医薬 (黄体ホルモン剤) ¹⁾	①	今回報告
5	チオ尿素 (チオウレア)	有機合成触媒、医薬・写真薬原料、樹脂加工剤配合剤 ²⁾	①	
6	2-エチルヘキサン酸*	ペンキのドライヤー、合成原料 (グリース)、安定剤 (塩化ビニル樹脂用) ³⁾	③	
7	エチレンオキシド*	合成原料 (エチレングリコール、エタノールアミン、1,4-ジオキサン、合成原料 (エチレングリコール、エタノールアミン、1,4-ジオキサン、界面活性剤)、殺菌剤) ³⁾	③	
8	クロロタロニル又はTPN*	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③	
9	ジラム*	農薬 (殺菌剤)、加硫促進剤 (チウラム系) ³⁾	③	
10	マンゼブ又はマンコゼブ*	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③	
11	マンネブ*	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③	
12	リニュロン*	農薬 (除草剤) ³⁾	③	
13	クロルピリホス*	農薬 (殺虫剤) ³⁾	③	
14	エチレングリコールモノメチルエーテル*	溶媒 (各種樹脂用、印刷インキ、ポリサルファイトゴム製造用)、電解コンデンサー、ガソリン添加剤 ³⁾	③	評価実施中
15	ジメトエート*	農薬 (殺虫剤) ³⁾	③	
16	エチレングリコールモノエチルエーテル*	溶媒 (各種樹脂用、印刷インキ)、医薬品抽出剤 ³⁾	③	
17	トリクロルホン又はDEP*	農薬 (殺虫剤) ³⁾	③	
18	4-ビニル-1-シクロヘキセン*	合成原料 (難燃剤、塗料) ³⁾	③	

* PRTR 第一種指定化学物質

1) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム (CHRIP)

(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)

2) 化学工業日報社、16514の化学商品(2014)及びバックナンバー

3) 環境省、PRTR インフォメーション広場 対象物質情報

(http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi.html)

**選定根拠となった調査区分の記号

①：化学物質環境実態調査

②：公共用水域水質測定結果

③ : PRTR 第一種指定化学物質であって化学物質環境実態調査結果及び要調査項目等存在
状況調査結果にて不検出であった物質

II. 平成 27 年度及び平成 28 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)の結果について

平成 27 年度及び平成 28 年度に信頼性評価を実施した 9 物質について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用について物質ごとに表 3 に示した。

表 3 平成 27 年度及び平成 28 年度に信頼性評価を実施した 9 物質の評価結果

		示唆された作用						
		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
1	酢酸クロルマジノン	—	○	○	○	—	—	○
2	チオ尿素(チオウレア)	—	—	—	—	○	○	○
3	2-エチルヘキササン酸	現時点では試験対象物質としない物質						
4	エチレンオキシド	—	—	—	—	—	—	○
5	クロロタロニル又は TPN	—	—	—	—	—	—	○
6	ジラム	—	—	—	—	○	○	—
7	マンゼブ又はマンコゼブ	—	—	○	○	○	○	○
8	マンネブ	—	—	—	○	○	○	○
9	リニューロン	—	○	○	○	○	○	○

○：既存知見から示唆された作用

1. 平成 27 年度及び平成 28 年度に実施した 9 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物質(8 物質)

* 酢酸クロルマジノン：動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、プロゲステロン様作用、糖質コルチコイド様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、プロゲステロン作用または抗プロゲステロン作用、糖質コルチコイド作用または抗糖質コルチコイド作用等を示すことが示唆されたため。

* チオ尿素：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—生殖腺軸への作用等を示すことが示唆されたため。

* エチレンオキシド：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。

- *クロロタロニル：動物試験の報告において、脱皮ホルモン様作用を示すことが示唆されたため。
- *ジラム：動物試験の報告において、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。
- *マンゼブ：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、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、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、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
- *マンネブ：動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、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
- *リニューロン：動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、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、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン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としない物質(1物質)

- *2-エチルヘキサン酸: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としない。

I. 酢酸クロルマジノン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

酢酸クロルマジノンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、副腎影響、脂質代謝影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、抗グルココルチコイド作用、ステロイド産生及び代謝への影響、正常乳腺上皮細胞への影響、子宮内膜腺がん細胞への影響、膵臓細胞への影響、心臓及び血管収縮への影響の有無に関する報告がある。

(1)生殖影響

①Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 0.005、0.045mg/kg/day を 5 日間経口投与した雌 NZW ウサギへの影響が検討されている。その結果として、0.005mg/kg/day 以上のばく露群で子宮内膜細胞増殖スコアの高値、0.045mg/kg/day のばく露群で子宮相対重量の高値が認められた。(13294)(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：プロゲステロン様作用

②Imai ら(1991)によって、酢酸クロルマジノン 1.7、3.3、10mg/kg/day を 10 週齢以上から 14 日間皮下投与(9:00 及び 21:00 に分割投与)した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、1.7mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量、精嚢相対重量の低値が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 3.3mg/kg/day を 10 週齢以上から 14 日間皮下投与(9:00 及び 21:00 に分割投与、副腎性アンドロゲン硫酸デヒドロエピアンドロステロン及びアンドロステンジオンを同時投与、黄体形成ホルモン受容体アンタゴニスト Leuprolide を徐放性投与)した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、精嚢相対重量の低値が認められた。(13333)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

③Mieda ら(1994)によって、酢酸クロルマジノン 2、10、50mg/kg/day を 15 週齢から 11 日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day 以上のばく露群で精嚢相対重量の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量、副腎相対重量の低値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中黄体ホルモン濃度には影響は認められなかった。(13326)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

④Gould ら(1984)によって、酢酸クロルマジノン 4 mg/kg/day を 13 日間経口投与(エストロゲン受容体アゴニストクメステロール 200µg/monkey/day を 14 日間経口投与し 10 日目から 5 日間同時投与)した卵巣摘出チンパージー雌への影響が検討されている。その結果として、循環血液中黄体ホルモン濃度、循環血液中卵胞刺激ホルモン濃度の高値(同時投与期間中)が認められた。(13353)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、プロゲステロン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

⑤Imaiら(1990)によって、酢酸クロルマジノン 5、10、20mg/kg/day を 10 週齢以上から 14 日間皮下投与(9:00 及び 21:00 に分割投与)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量、腹側前立腺中オルニチンデカルボキシラーゼ活性の高値が認められた。なお、体重、精嚢相対重量には影響は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 10、20mg/kg/day を 10 週齢以上から 14 日間皮下投与(9:00 及び 21:00 に分割投与)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量の高値、20mg/kg/day のばく露群で精嚢相対重量の高値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。(13338)(△○P)

想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用

⑧Honmaら(1995)によって、酢酸クロルマジノン 16mg/kg/day を 11 週齢に 5 週間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、前立腺絶対重量、精巣のテストステロン産生能(標識プレグネノロンを基質とする)、精巣中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、精巣絶対重量、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 0.5mg/kg/day を 2～4 年齢から 8 週間経口投与した雄 Beagle イヌへの影響が検討されているが、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった(ただし、投与期間中及び投与期間後に一過的な変動あり)。

また、酢酸クロルマジノン 2 mg/kg を 2～4 年齢に単回経口投与した雄 Beagle イヌへの影響が検討されているが、血漿中テストステロン濃度には影響は認められなかった(ただし、投与期間中及び投与期間後に一過的な変動あり)。(13322)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

⑨Kobayashiら(2011)によって、酢酸クロルマジノン 30、100mg/kg/day を 14 日間経口投与(日毎 2 回分割投与)した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺相対重量、精嚢相対重量、前立腺中テストステロン濃度の低値、100mg/kg/day のばく露群で前立腺中ジヒドロテストステロン濃度の低値が認められた。(13292)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

⑩Shibataら(2003)によって、酢酸クロルマジノン 30mg/kg を 11 週齢以上から単回皮下投与した雄 Wistar ラットへの影響(投与 24 時間後)が検討されている。その結果として、前立腺中ジヒドロテストステロン濃度の低値が認められた。なお、前立腺中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 20、30mg/kg/day を 11 週齢以上から 4 日間投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺中血流量の低値が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 10mg/kg/day を 11 週齢以上から 5 日間投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、腹側前立腺毛細管内腔面積の低値が認められた。(13303)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

⑪Botella ら(1987)によって、酢酸クロルマジノン 2 mg/kg を単回経口投与した精巣摘出雄ラットへの影響が検討されているが、前立腺中(核細胞分画及びサイトゾル分画)アンドロゲン受容体数には影響は認められなかった。(13344)(△○N)

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

⑥Lax ら(1984)によって、酢酸クロルマジノン 5 mg/kg/day を 75 日齢から 15 日間皮下投与した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、肝臓ミクロソーム中 5 α レダクターゼ比活性の低値、肝臓ミクロソーム中 3 α ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、肝臓ミクロソーム中 3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性の高値が認められた。なお、精囊相対重量、肛門挙筋相対重量には影響は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 5 mg/kg/day を 75 日齢から 15 日間皮下投与した卵巣摘出雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、肝臓ミクロソーム中 5 α レダクターゼ比活性の低値が認められた。なお、肝臓ミクロソーム中 3 α ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、肝臓ミクロソーム中 3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、子宮相対重量には影響は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 5 mg/kg/day を 75 日齢から 15 日間皮下投与した雌 SD ラット(無処置)への影響が検討されているが、肝臓ミクロソーム中 5 α レダクターゼ比活性、肝臓ミクロソーム中 3 α ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、肝臓ミクロソーム中 3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼには影響は認められなかった。(13352)

⑦Honma ら(1994)によって、酢酸クロルマジノン 8 mg/kg を 12 週齢に単回経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(投与 24 時間後まで経時的に追跡)が検討されている。その結果として、血漿中テストステロン濃度の低値(6 及び 8 時間後)が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 20mg/kg を 12~15 週齢に単回経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(投与 24 時間後に前立腺採取)が検討されているが、腹側前立腺中(核細胞分画及びサイトゾル分画)アンドロゲン受容体数には影響は認められなかった。(13324)

(2)副腎影響

②Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 21.5、100mg/kg/day を 6 日間経口投与した未成熟雄 Wistar 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 のばく露群で胸腺相対重量、副腎相対重量の低値が認められた。(13294)(△○P)

想定される作用メカニズム：糖質コルチコイド様作用

③Labrie ら(1987)によって、酢酸クロルマジノン 6、20mg/kg/day を 14 日間皮下投与(日毎 2 回分割投与)した精巣摘出成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、6 mg/kg/day 以上のばく露群で副腎絶対重量の低値、前立腺中オルニチンデカルボキシラーゼ比活性、腹側前立腺相対重量の高値が認められた。(13343)(△○P)

想定される作用メカニズム：アンドロゲン作用

※参考 副腎影響(今回評価対象としなかった文献)

①Ohtaら(1994)によって、酢酸クロルマジノン 0.5mg/kg/day を1～6年齢から8週間経口投与した雄 Beagle イヌへの影響が検討されている。その結果として、血漿中コルチゾール濃度の低値(投与開始1～8週間にかけて)が認められた。(13325)

※参考 (3)脂質代謝影響(今回評価対象としなかった文献)

①Tkoczら(1988)によって、酢酸クロルマジノン 2.5、10mg/kg/day を3回(17 β エチニルエストラジオール 700 μ g/rat 埋設処置 19日後の14:00、20日後の7:00及び14:00)経口投与した精巣摘出成熟雄 SD ラットへの影響(最終投与 17時間後)が検討されている。その結果として、2.5mg/kg のばく露群で血清中 HDL コレステロール濃度の低値が認められた。なお、血清中総コレステロール濃度、血清中 LDL コレステロール濃度、血清中 VLDL コレステロール濃度、血清中リポ蛋白質に占める α の割合、血清中リポ蛋白質に占める β の割合、血清中リポ蛋白質に占める pre- β の割合には影響は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 2.5、10mg/kg/day を3回(1日目の14:00、2日目の7:00及び14:00)経口投与した成熟雄 SD ラットへの影響(最終投与 17時間後)が検討されている。その結果として、10mg/kg のばく露群で血清中リポ蛋白質に占める β の割合が認められた。なお、血清中総コレステロール濃度、血清中 HDL コレステロール濃度、血清中 LDL コレステロール濃度、血清中 VLDL コレステロール濃度、血清中リポ蛋白質に占める α の割合、血清中リポ蛋白質に占める pre- β の割合には影響は認められなかった。(13341)

(4)エストロゲン作用

①Krämerら(2006)によって、酢酸クロルマジノン 0.1、1 μ M(=40.5、405 μ g/L)の濃度に7日間ばく露(上皮成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子及びインシュリン様成長因子各 1pM 共存下)したヒト乳がん細胞 HCC1500 (エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=40.5 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 0.1、1 μ M(=40.5、405 μ g/L)の濃度に7日間ばく露(上皮成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子及びインシュリン様成長因子各 1pM 共存下)したヒト正常乳腺上皮細胞 MCF10A (エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体を発現しない)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=40.5 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。(13299)(Δ ?)

※参考 エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

②Ruanら(2012)によって、酢酸クロルマジノン 0.01、0.1、1 μ M(=4.05、40.5、405 μ g/L)の濃度に5日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 (ヒトエストロゲン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。

また、酢酸クロルマジノン 0.01、0.1、1 μ M(=4.05、40.5、405 μ g/L)の濃度に5日間ばく露した

ヒト乳がん細胞 WT-12 (プロゲステロン受容体膜成分 1 発現系を遺伝子導入)による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(13291)

(5)抗エストロゲン作用

①Krämer ら(2006)によって、酢酸クロルマジノン 0.1、1 μ M(=40.5、405 μ g/L)の濃度に7日間ばく露(17 β エストラジオール 100pM 共存下)したヒト乳がん細胞 HCC1500 (エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=40.5 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 0.1、1 μ M(=40.5、405 μ g/L)の濃度に7日間ばく露(上皮成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子及びインシュリン様成長因子各 1 pM 及び 17 β エストラジオール 100pM 共存下)したヒト乳がん細胞 HCC1500 (エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、1 μ M(=405 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。(13299)(Δ OP)

(6)アンドロゲン作用

①Térouanne ら(2002)によって、酢酸クロルマジノン 0.001、0.01、0.03、0.1、0.3、1 μ M(=0.405、4.05、12.2、40.5、122、405 μ g/L)の濃度に30時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 PALM(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた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、およそ EC₆₀値 1 μ M(=405 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。(13307)(Δ OP)

(7)抗アンドロゲン作用

①Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 0.001 から 10 μ M(=0.405 から 4,050 μ g/L)までの濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 サイトゾル中ヒトアンドロゲン受容体による標識メチルトリエノロン 0.5nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀値 0.0047 μ M(=1.90 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 4.64、21.5mg/kg/day を7日間経口投与(及びテストステロン 1 mg/animal/day を7日間皮下投与)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、4.64mg/kg/day 以上のばく露群で総付属性腺相対重量、精囊相対重量の低値が認められた。(13294)(Δ OP)

②Térouanne ら(2002)によって、酢酸クロルマジノン 0.001、0.01、0.1、1 μ M(=0.405、4.05、40.5、405 μ g/L)の濃度に2時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 PALM(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるアンドロゲン受容体アゴニスト R1881 標識体 1 nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、およそ Ki 値 0.033 μ M(=13 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、酢酸クロルマジノン 0.001、0.01、0.03、0.1、0.3、1 μ M(=0.405、4.05、12.2、40.5、122、405 μ g/L)の濃度に30時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.5nM 共存下)したヒト前立腺がん細胞 PALM(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応

答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた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、およそ IC_{40} 値 $0.3\mu M (=122\mu g/L)$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(13307)(Δ OP)

③Botella ら(1987)によって、酢酸クロルマジノン 0.02、0.2、 $2\mu M (=8.01、80.1、810\mu g/L)$ の濃度でラット前立腺サイトゾル中アンドロゲン受容体による標識 α メチルミボレロン 2 nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 $2\mu M (=801\mu g/L)$ の濃度区で結合阻害が認められた。

なお、抗アンドロゲン作用のみならずアンドロゲン作用も示唆された。(13344)(Δ OP)

④Mieda ら(1994)によって、酢酸クロルマジノン 15、45、 135 mg/kg/day を4週齢から7日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 1 mg/kg/day を7日間皮下投与)した精巣摘出雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、 45 mg/kg/day 以上のばく露群で精囊相対重量の低値、 10 mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺相対重量、精囊相対重量、肛門挙筋相対重量の低値が認められた。(13326)(Δ OP)

⑤Imai ら(1991)によって、酢酸クロルマジノン 3.3 mg/kg/day を10週齢以上から14日間皮下投与(9:00 及び 21:00 に分割投与、副腎性アンドロゲン硫酸デヒドロエピアンドロステロン及びアンドロステンジオンを同時投与)した精巣摘出雄 Wistar ラットへの影響が検討されているが、腹側前立腺相対重量、精囊相対重量には影響は認められなかった。(13333)(Δ ON)

(8)プロゲステロン作用または抗プロゲステロン作用

①Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 0.001 から $10\mu M (=0.405$ から $4,050\mu g/L)$ までの濃度でヒト前立腺がん細胞 LNCaP サイトゾル中ヒトプロゲステロン受容体によるプロゲステロン受容体アゴニスト R5020 標識体 2 nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $0.0074\mu M (=3.00\mu g/L)$ の濃度で結合阻害が認められた。(13294)(Δ OP)

(9)(抗)糖質コルチコイド作用または抗糖質コルチコイド作用

①Schneider ら(2009)によって、酢酸クロルマジノン 0.001 から $10\mu M (=0.405$ から $4,050\mu g/L)$ までの濃度でヒト骨髄腫細胞 IM-9 サイトゾル中ヒトグルココルチコイド受容体による標識デキサメタゾン 1.5 nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $0.032\mu M (=13.0\mu g/L)$ の濃度で結合阻害が認められた。
(13294)(Δ OP)

(10)ステロイド産生及び代謝への影響

②Honma ら(1995)によって、酢酸クロルマジノン 0.1、1、10、 $100\mu M (=40.5、405、4,050、40,500\mu g/L)$ の濃度でラット精巣ホモジネートへの影響が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $100\mu M (=40,500\mu g/L)$ の濃度でテストステロン産生(標識プレグネロンを基質とする)の阻害が認められた。なお、テストステロン産生能(標識 20α ヒドロキシコレステロールを基質とする)には影響は認められなかった。(13322)(Δ OP)

※参考 ステロイド産生及び代謝への影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Prost-Avallet ら(1991)によって、酢酸クロルマジノン 10、40、80 μ M(=4,050、16,200、32,400 μ g/L)の濃度でヒト乳がん上皮細胞マイクロソームを用いたアロマターゼ活性への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=4,050 μ g/L)の濃度区でエストロンスルファターゼ活性の阻害が認められた。(13334)
- ③Kitawaki ら(1988)によって、酢酸クロルマジノン 1 μ M(=405 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮内膜組織(増殖組織又は分泌組織)への影響が検討されているが、17 β エストラジオールデヒドロゲナーゼ比活性には影響は認められなかった。(13342)

※参考 (11)正常乳腺上皮細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Krämer ら(20068)によって、酢酸クロルマジノン 0.1、1 μ M(=40.5、405 μ g/L)の濃度に 3 日間ばく露したヒト正常乳腺上皮細胞 MCF10A(エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体を発現していない)による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。なお、上皮成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子及びインシュリン様成長因子各 1 pM 共存下における細胞増殖誘導は、増殖阻害剤 PD98059 又は LY294002 1 μ M で阻害された。(13300)

(12)子宮内膜腺がん細胞への影響

- ①Misao ら(1998)によって、酢酸クロルマジノン 1 μ M(=405 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮内膜腺がん細胞 Ishikawa への影響が検討されている。その結果として、性ホルモン結合グロブリン mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、この影響はプロゲステロン受容体アゴニスト Onapristone(試験濃度記載なし)の阻害を受けなかった。(13319)(Δ ○P)
- 想定される作用メカニズム：性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 発現抑制作用と一部促進作用

(13)膵臓細胞への影響

- ①Nielsen (1984)によって、酢酸クロルマジノン 100 μ g/L の濃度に 4 日間ばく露したマウス膵臓細胞への影響が検討されている。その結果として、分泌インシュリン量の高値が認められた。なお、細胞内インシュリン量、細胞内グルカゴン量、細胞内 DNA 量には影響は認められなかった。(13354)(Δ ?)

※参考 (14)心臓及び血管収縮への影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①García Valencia ら(1992)によって酢酸クロルマジノン 0.1、0.5、1 μ M(=40.5、203、405 μ g/L)の濃度でラット左心房による収縮阻害試験(イソプロテレノール 1 μ M による収縮誘導に対する)が検討されている。その結果として、0.5 μ M(=203 μ g/L)以上の濃度区で収縮阻害(弛緩)が認められた。(13330)
- ②García Valencia ら(1991)によって酢酸クロルマジノン 0.01、0.1、1 μ M(=4.05、40.5、405 μ g/L)の濃度でラット左心房による収縮阻害試験(CaCl_2 1.8mM による収縮誘導に対する)が検討されて

いる。その結果として、1 μM (=405 $\mu\text{g/L}$)の濃度区で収縮阻害(弛緩)が認められた。(13336)

③Glusaら(1997)によって酢酸クロルマジノン1、10 μM (=405、4,050 $\mu\text{g/L}$)の濃度でラット大動脈環(内皮を有する)による収縮阻害試験(60分間ばく露後、フェニレフリン1 μM による収縮誘導)が検討されている。その結果として、10 μM (=4,050 $\mu\text{g/L}$)の濃度区で収縮阻害(弛緩)が認められた。

また、酢酸クロルマジノン10 μM (=4,050 $\mu\text{g/L}$)の濃度でラット大動脈環(内皮を有する又は内皮を脱離処理)による収縮阻害試験(CaCl_2 3 mMによる収縮誘導後、30~90分間ばく露)が検討されている。その結果として、収縮阻害(弛緩)が認められた。(13320)

④Herkertら(2000)によって酢酸クロルマジノン0.01~30 μM (=4.05~12,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度でウサギ頸静脈による収縮阻害試験(ジクロルフェナック1 μM 存在下U46619 0.1~0.3 μM による収縮誘導に対する)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 20.6 μM (=8,300 $\mu\text{g/L}$)の濃度で収縮阻害(弛緩)が認められた。(13314)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、プロゲステロン様作用、糖質コルチコイド様作用、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、プロゲステロン作用または抗プロゲステロン作用、糖質コルチコイド作用または抗糖質コルチコイド作用等を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表1に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：酢酸クロルマジノン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾	
(1) 生殖影響	プロゲステロン様作用	①Schneider ら(2009)	△	○P	○
	抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	②Imai ら(1991)	△	○P	○
	抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	③Mieda ら(1994)	△	○P	○
	抗エストロゲン様作用、プロゲステロン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	④Gould ら(1984)	△	○P	○
	アンドロゲン様作用	⑤Imai ら(1990)	△	○P	○
		⑥Lax ら(1984) 評価未実施			
		⑦Honma ら(1994) 評価未実施			
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑧Honma ら(1995)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑨Kobayashi ら(2011)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑩Shibata ら(2003)	△	○P	○
	⑪Botella ら(1987)	△	○N	×	
(2) 副腎影響		①Ohta ら(1994) 評価未実施			
	糖質コルチコイド様作用	②Schneider ら(2009)	△	○P	○
	アンドロゲン作用	③Labrie ら(1987)	△	○P	○
(3) 脂質代謝影響		①Tkocz ら(1988) 評価未実施			

(4)エストロゲン作用	①Krämer ら(2006)	△	?	—	
	②Ruan ら(2012) 評価未実施				
(5)抗エストロゲン作用	①Krämer ら(2006)	△	○P	○	
(6)アンドロゲン作用	①Térouanne ら(2002)	△	○P	○	
(7)抗アンドロゲン作用 *③はアンドロゲン作用の 可能性もあり	①Schneider ら(2009)	△	○P	○	
	②Térouanne ら(2002)	△	○P	○	
	③Botella ら(1987)	△	○P	○	
	④Mieda ら(1994)	△	○P	○	
	⑤Imai ら(1991)	△	○N	×	
(8)プロゲステロン作用ま たは抗プロゲステロン作用	①Schneider ら(2009)	△	○P	○	
(9)糖質コルチコイド作用 または抗糖質コルチコイド 作用	①Schneider ら(2009)	△	○P	○	
(10)ステロイド産生及び代 謝への影響	①Prost-Avallet ら (1991) 評価未実施				
	②Honma ら(1995)	△	○P	○	
	③Kitawaki ら(1988) 評価未実施				
(11)正常乳腺上皮細胞への 影響	①Krämer ら(2006) 評価未実施				
(12)子宮 内膜腺が ん細胞へ の影響	性ホルモン結 合グロブリン (SHBG) 発 現抑制作用と 一部促進作用	①Misao ら(1998)	△	○P	○
(13)膵臓細胞への影響	①Nielsen (1984)	△	?	—	
(14)心臓及び血管収縮への 影響	①García Valencia ら (1992) 評価未実施				
	②García Valencia ら (1991) 評価未実施				
	③Glusa ら(1997) 評価未実施				
	④Herkert ら(2000) 評価未実施				

今後の対応案	動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、プロゲステロン様作用、糖質コルチコイド様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、プロゲステロン作用または抗プロゲステロン作用、糖質コルチコイド作用または抗糖質コルチコイド作用等を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。
--------	--

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
- 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
- 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 13294: Schneider J, Kneip C and Jahnel U (2009) Comparative effects of chlormadinone acetate and its 3alpha- and 3beta-hydroxy metabolites on progesterone, androgen and glucocorticoid receptors. *Pharmacology*, 84 (2), 74-81.
- 13333: Imai K, Takahashi O, Watanabe K, Nakazawa Y, Nakata S and Yamanaka H (1991) [The effects of antiprosthetic agents on the accessory sex organs of rats treated with adrenal androgens]. *Hinyokika Kiyu. Acta Urologica Japonica*, 37 (12), 1669-1676.
- 13326: Mieda M, Ohta Y, Saito T, Takahashi H, Shimazawa E and Miyasaka K (1994) Antiandrogenic activity and endocrinological profile of a novel antiandrogen, TZP-4238, in the rat. *Endocrine Journal*, 41 (4), 445-452.
- 13353: Gould KG, Faulkner JR and Pernikoff D (1984) Alteration in circulating LH level and in cervical mucus induced by mid-cycle progesterone in chimpanzees. *Journal of Reproduction and Fertility*, 70 (2), 379-385.
- 13338: Imai K, Watanabe K, Takahashi O, Shimizu N, Nakata S, Kawashima K, Suzuki T and Yamanaka H (1990) A study of the androgenic activity of anti-androgen. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 66 (6), 597-606.

- 13352: Lax ER, Baumann P and Schriefers H (1984) Changes in the activities of microsomal enzymes involved in hepatic steroid metabolism in the rat after administration of androgenic, estrogenic, progestational, anabolic and catatoxic steroids. *Biochemical Pharmacology*, 33 (8), 1235-1241.
- 13324: Honma S, Suzuki K, Takezawa Y, Minato K, Fukabori Y and Yamanaka H (1994) Effects of antiandrogen TZP-4238 on the prostatic androgen receptor and prostatic androgen in rat. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 70 (8), 925-940.
- 13322: Honma S, Takezawa Y and Yamanaka H (1995) The effects of antiandrogen TZP-4238 on plasma testosterone and LH and steroidogenesis in rat and canine testis. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 71 (5), 679-694.
- 13292: Kobayashi H, Gotanda K, Shibata Y, Watanabe J, Nakano Y, Shinbo A and Suzuki K (2011) Suppressive effects of the antiandrogen agent, chlormadinone acetate and the 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride on prostate weight and intraprostatic androgen levels in rats. *Arzneimittelforschung*, 61 (9), 515-520.
- 13303: Shibata Y, Ono Y, Kashiwagi B, Suzuki K, Fukabori Y, Honma S and Yamanaka H (2003) Hormonal and morphologic evaluation of the effects of antiandrogens on the blood supply of the rat prostate. *Urology*, 62 (5), 942-946.
- 13344: Botella J, Paris J and Lahlou B (1987) The cellular mechanism of the antiandrogenic action of norgestrel acetate, a new 19-nor progestagen, on the rat prostate. *Acta Endocrinologica*, 115 (4), 544-550.
- 13325: Ohta Y, Minato K, Hoshino T, Hirabayashi N and Honma S (1994) The effect of antiandrogen TZP-4238 on corticosteroid hormone in the dog. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 70 (8), 913-924.
- 13343: Labrie C, Cusan L, Plante M, Lapointe S and Labrie F (1987) Analysis of the androgenic activity of synthetic "progestins" currently used for the treatment of prostate cancer. *Journal of Steroid Biochemistry*, 28 (4), 379-384.
- 13341: Tkocz R, Hillesheim HG, Schmidt G and Hoffmann H (1988) Serum lipoprotein changes in female rats treated with progesterone or synthetic gestagens alone or in combination with estradiol. I. Total and fractionated cholesterol and lipoprotein pattern. *Experimental and Clinical*

Endocrinology, 91 (3), 319-326.

13299: Krämer EA, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D and Mueck AO (2006) The effect of progesterone, testosterone and synthetic progestogens on growth factor- and estradiol-treated human cancerous and benign breast cells. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 129 (1), 77-83.

13291: Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, Cahill MA, Seeger H and Mueck AO (2012) Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric*, 15 (5), 467-472.

13307: Térouanne B, Paris F, Servant N, Georget V and Sultan C (2002) Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 198 (1-2), 143-147.

13342: Kitawaki J, Yamamoto T and Okada H (1988) Induction of estradiol dehydrogenase activity in human uterine endometrium by synthetic steroids. *Journal of Endocrinological Investigation*, 11 (5), 351-354.

13300: Krämer EA, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D and Mueck AO (2006) Characterization of the stimulatory effect of medroxyprogesterone acetate and chlormadinone acetate on growth factor treated normal human breast epithelial cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 98 (2-3), 174-178.

13319: Misao R, Nakanishi Y, Fujimoto J and Tamaya T (1998) Effect of medroxyprogesterone acetate on sex hormone-binding globulin mRNA expression in the human endometrial cancer cell line Ishikawa. *European Journal of Endocrinology of the European Federation of Endocrine Societies*, 138 (5), 574-582.

13354: Nielsen JH (1984) Direct effect of gonadal and contraceptive steroids on insulin release from mouse pancreatic islets in organ culture. *Acta Endocrinologica*, 105 (2), 245-250.

13330: García Valencia V, Gutierrez M, Cantabrana B and Hidalgo A (1992) Effects of androgens and antiandrogens on the inotropism induced by ouabain and isoproterenol on the left atrium of the rat *in vitro*. *General Pharmacology*, 23 (5), 897-902.

13336: García Valencia V, Sanchez M, Gutierrez M, Cantabrana B and Hidalgo A (1991) Effects of

steroidal and non-steroidal antiandrogens on the left atrium of the rat *in vitro*. *General Pharmacology*, 22 (6), 1081-1086.

13320: Glusa E, Graser T, Wagner S and Oettel M (1997) Mechanisms of relaxation of rat aorta in response to progesterone and synthetic progestins. *Maturitas*, 28 (2), 181-191.

13314: Herkert O, Kuhl H, Busse R and Schini-Kerth VB (2000) The progestin levonorgestrel induces endothelium-independent relaxation of rabbit jugular vein via inhibition of calcium entry and protein kinase C: role of cyclic AMP. *British Journal of Pharmacology*, 130 (8), 1911-1918.

II. チオ尿素

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

チオ尿素の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響及び膀胱影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Swapna ら(2006)によって、チオ尿素 300,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 21 日間ばく露したヒメナマズ科の一種アフリカンクララ(*Clarias gariepinus*)成熟雄(精巣発達周期として resting phase から preparatory phase に相当)への影響が検討されている。その結果として、精巣中蛋白質濃度、精囊中蛋白質濃度、精巣中過酸化脂質濃度、精囊中過酸化脂質濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中テストステロン濃度、血清中 11-ケトテストステロン濃度、精巣中テストステロン濃度、精巣中 11-ケトテストステロン濃度、精囊中テストステロン濃度、精囊中 11-ケトテストステロン濃度、精巣中精子形成段階に占める精子細胞及び精子比の低値、精巣中精子形成段階に占める精原細胞の割合、精巣中精子形成段階に占める精母細胞の割合の高値が認められた。(13363)(評価結果の略号： ΔOP)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用（甲状腺ホルモン濃度の低下）、甲状腺ホルモン濃度低下による性ホルモン生成への影響、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

⑤Madsen (1989)によって、チオ尿素 3,000,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に淡水中 17 日間、更に海水中最長 14 日間ばく露(海水飼育、-1、1 及び 3 日目に生理食塩水を腹腔内投与)したニジマス(*Salmo gairdneri*, *旧学名)への影響が検討されている。その結果として、鰓中 N+K+ATPase 比活性(海水飼育 7 日目)の低値、血漿中 Na イオン濃度、血漿中 Cl イオン濃度、ヘマトクリット値の高値が認められた。なお、血漿中総サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、チオ尿素 5,000,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に淡水中 2 日間、更に海水中最長 14 日間ばく露(海水飼育、-1、1 及び 3 日目に生理食塩水を腹腔内投与)したニジマス(*S. gairdneri*, *旧学名)への影響が検討されている。その結果として、鰓中 N+K+ATPase 比活性(海水飼育 7、14 日目)の低値、血漿中 Cl イオン濃度の高値が認められた。なお、血漿中総サイロキシン濃度、血漿中 Na イオン濃度、ヘマトクリット値には影響は認められなかった。(13385)(ΔON)

想定される作用メカニズム：毒性作用

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

②Begum ら(1984)によって、チオ尿素 1,000,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 7 日間ばく露したヒメナマズ科の一種アフリカンクララ(*C. gariepinus*)成熟雌個体への影響が検討されている。その結果として、脳中コハク酸デヒドロゲナーゼ活性(7 日後)、脳中蛋白質濃度(5 日後)の高値が認められた。(13379)

③Medda と Ghosh (1984)によって、チオ尿素 1,000,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 45 日間ばく露した Singi fish (*Heteropneustes fossilis*)への影響が検討されている。その結果として、脳体指数、大脳相対重

量、小脳相対重量、間脳相対重量、延髄相対重量の低値(蛋白質濃度及び RNA 濃度の低値も伴う)が認められた。

また、チオ尿素 1,000,000 μ g/L(設定濃度)に 30 日間ばく露した Singi fish (*H. fossilis*)への影響(30 日目にトリヨードサイロキシン 5mg/kg を単回注射、33 日目に試験)が検討されている。その結果として、脳体指数、脳中ミトコンドリア α グリセロフォスファートデヒドロゲナーゼ比活性、脳中蛋白質濃度、脳中 RNA 濃度の低値が認められた。(13380)

④Ghosh と Medda (1984)によって、チオ尿素 1,000,000 μ g/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した Singi fish (*H. fossilis*)への影響が検討されている。その結果として、大脳中コレステロール濃度、小脳中コレステロール濃度、間脳中コレステロール濃度、延髄中コレステロール濃度、総脳中脂質濃度、総脳中グリコーゲン濃度の低値が認められた。(13381)

⑥Sahu と Patnaik (1989)によって、チオ尿素 50mg/kg/day を 1 年齢未満から 1、3、5 日目に経口投与したアガマ科の一種 Garden lizard (*Calotes versicolor*)への影響(10 日目に試験)が検討されている。その結果として、肝臓中酸素消費量の低値が認められた。

また、チオ尿素 50mg/kg/day を 1 年齢から 1、3、5 日目に経口投与したアガマ科の一種 Garden lizard (*C.versicolor*)への影響(10 日目に試験)が検討されている。その結果として、肝臓中酸素消費量の低値が認められた。

また、チオ尿素 50mg/kg/day を 2～4 年齢から 1、3、5 日目に経口投与したアガマ科の一種 Garden lizard (*C.versicolor*)への影響(10 日目に試験)が検討されている。その結果として、肝臓中酸素消費量の低値が認められた。(13371)

⑦Sahu と Patnaik (1988)によって、チオ尿素 50mg/kg/day を 1 年齢未満から 1、3、5 日目に経口投与したアガマ科の一種 Garden lizard (*C.versicolor*)への影響(10 日目に試験)が検討されている。その結果として、肝臓中コハク酸デヒドロゲナーゼ活性の低値、肝臓中蛋白質濃度の高値が認められた。

また、チオ尿素 50mg/kg/day を 1 年齢から 1、3、5 日目に経口投与したアガマ科の一種 Garden lizard (*C.versicolor*)への影響(10 日目に試験)が検討されている。その結果として、肝臓中コハク酸デヒドロゲナーゼ活性の低値、肝臓中蛋白質濃度の高値が認められた。

また、チオ尿素 50mg/kg/day を 2～4 年齢から 1、3、5 日目に経口投与したアガマ科の一種 Garden lizard (*C.versicolor*)への影響(10 日目に試験)が検討されている。その結果として、肝臓中コハク酸デヒドロゲナーゼ活性の低値が認められた。(13373)

⑧Brahma と Patnaik (1984)によって、チオ尿素 50mg/kg/day を隔日 2 週間経口投与したアガマ科の一種 Garden lizard (*C.versicolor*)幼若個体への影響(15 日目に試験)が検討されている。その結果として、皮膚中コラーゲンに示す 0.15M 食塩水可溶性分画率、筋肉中コラーゲンに示す 0.45M 酢酸可溶性分画率の低値、筋肉中コラーゲン相対重量の高値が認められた。なお、体重、鼻-排泄口長には影響は認められなかった。(13382)

(2)生殖影響

①Chan と Ng (1995)によって、チオ尿素 200mg/kg/week を 1 日齢から皮下投与(4 週間と思われる)

した雌 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、始原卵胞及び成熟途上一次卵胞数の低値(28 日齢)、縮退卵胞数の高値(28 日齢)が認められた。なお、非ばく露雄との交配試験(8～9 週齢から開始)においては交尾率、妊娠率、同腹仔数、仔動物体重、仔動物尾長には影響は認められなかった。

また、チオ尿素 200mg/kg/week を 1 日齢から皮下投与(4 週間と思われる)した雄 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、細長い精子細胞を含有する精細管率の低値(28 日齢)が認められた。なお、精細管中細胞に占めるセルトリ細胞の割合(28 日齢)、精細管中細胞に占める生殖細胞の割合(28 日齢)、精細管直径(28 日齢)には影響は認められなかった。非ばく露雌との交配試験(8～9 週齢から開始)においても交尾率、妊孕率、同腹仔数、仔動物体重、仔動物尾長には影響は認められなかった。(13366)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

(3) 膵臓影響

①Ammon ら(1984)によって、チオ尿素 800、1,600、3,200、5,600 μ M(=60,900、122,000、244,000、426,000 μ g/L)の濃度に 90 分間ばく露したラット膵臓への影響(グルコース 11.1mM 共存下)が検討されている。その結果として、5,600 μ M(=426,000 μ g/L)の濃度区でインシュリン分泌量の高値が認められた。(13378)(△○P)

想定される作用メカニズム：インスリン分泌の促進

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、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、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用等を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 2 に示した。

表2 信頼性評価のまとめ

物質名：チオ尿素

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾	
(1) 生態影響	甲状腺ホルモン様作用 (甲状腺ホルモン濃度の低下)、甲状腺ホルモン濃度低下による性ホルモン生成への影響、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	①Swapna ら(2006)	△	○P	○
		②Begum ら(1984) 評価未実施			
		③Medda と Ghosh (1984) 評価未実施			
		④Ghosh と Medda (1984) 評価未実施			
	毒性作用	⑤Madsen (1989)	△	○N	×
		⑥Sahu と Patnaik (1989) 評価未実施			
		⑦Sahu と Patnaik (1988) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾
	⑧Brahma と Patnaik (1984) 評価未実施			
(2) 生殖影響	抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 ①Chan と Ng (1995)	△	○P	○
(3) 膵臓影響	インスリン分泌の促進 ②Ammon ら(1984)	△	○P	○
今後の対応案	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、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用等を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

13363: Swapna I, Rajasekhar M, Supriya A, Raghuvveer K, Sreenivasulu G, Rasheeda MK, Majumdar KC, Kagawa H, Tanaka H, Dutta-Gupta A and Senthilkumaran B (2006)

Thiourea-induced thyroid hormone depletion impairs testicular recrudescence in the air-breathing catfish, *Clarias gariepinus*. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 144 (1), 1-10.

13379: Begum KA, Behera HN and Patnaik BK (1984) Thyroid hormones and carbohydrate metabolism of brain in the teleost, *Channa punctatus*. I. Effect of T4 and thiourea on succinic dehydrogenase (SDH) activity and protein content. *General and Comparative Endocrinology*, 53 (3), 402-409.

13380: Medda AK and Ghosh RK (1984) Inhibitory influence of thiourea on brain of singi fish (*Heteropneustes fossilis* Bloch) and subsequent recovery by L-triiodothyronine. *Neurochemistry International*, 6 (4), 527-532.

13381: Ghosh RK and Medda AK (1984) Effect of thyroxine and thiourea on cholesterol total lipid and glycogen contents of brain of Singi fish (*Heteropneustes fossilis* Bloch). *Neurochemistry International*, 6 (1), 97-101.

13385: Madsen SS (1989) Extrathyroidal effects of thiourea treatment in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) rapidly transferred from fresh water to dilute sea-water. *Comparative Biochemistry and Physiology. A: Comparative Physiology*, 94 (2), 277-282.

13371: Sahu N and Patnaik BK (1989) Effect of thyroxine (T4) and thiourea on the hepatic oxygen consumption of male garden lizards of three different age groups. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 8 (1), 55-62.

13373: Sahu N and Patnaik BK (1988) Age-related changes in the response of hepatic succinic dehydrogenase activity to thyroxine and thiourea in lizards. *Gerontology*, 34 (4), 179-183.

13382: Brahma KC and Patnaik BK (1984) Changes in morphometric parameters and the characteristics of collagen following thyroxine and thiourea treatments in young male garden lizards. *General and Comparative Endocrinology*, 53 (1), 100-106.

13366: Chan WY and Ng TB (1995) Effect of hypothyroidism induced by propylthiouracil and thiourea on male and female reproductive systems of neonatal mice. *Journal of Experimental Zoology*, 273 (2), 160-169.

13378: Ammon HP, Melien MC and Pfaffle T (1984) Potentiation of glucose-induced insulin

release by thiourea and thiourea derivatives. Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology, 327 (3), 234-237.

Ⅲ. 2-エチルヘキサン酸

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2-エチルヘキサン酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響及びステロイド産生への影響の有無に関する報告がある。

※参考 (1)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Pennanen ら(1993)によって、2-エチルヘキサン酸 100、300、600mg/kg/day を雌は交配前2週間、交配期間、妊娠期間及び哺育期間に渡って(雄は交配前 10 週間及び交配期間のみ)飲水投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物影響として、600mg/kg/day のばく露群で妊娠期間体重(妊娠 7、14、21 日目)、妊娠期間中増加体重、日毎摂水量の低値が認められた。なお、出産後 21 日目体重、日毎摂餌量、左右卵巣相対重量には影響は認められなかった。

仔動物発達影響として、100mg/kg/day 以上のばく露群で雄握り反射完成日の遅延、300mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄耳介展開日の遅延、600mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄切歯萌出日、雌雄眼瞼開裂日、発毛日(雌雄混合)、雌雄断崖回避反応完成日、雌握り反射完成日の遅延が認められた。なお、雌雄正向反射完成日、雌雄空中立ち直り反応完成日には影響は認められなかった。

出産影響として、100mg/kg/day のばく露群で新生仔死亡率の高値、300mg/kg/day のばく露群で外表異常仔動物数の高値、300mg/kg/day のばく露群で雌雄仔動物体重(7、14 日齢)の低値が認められた。なお、新生仔性比、離乳仔死亡率には影響は認められなかった。21 日齢雄仔動物影響として、100、600mg/kg/day のばく露群で運動精子率の低値、600mg/kg/day のばく露群で右精巣上体相対重量の高値が認められた。なお、体重、左及び右精巣相対重量、精巣上体中精子密度、形態異常精子率には影響は認められなかった。(13798)

②Pennanen ら(1992)によって、2-エチルヘキサン酸 100、300、600mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 19 日目まで飲水投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目)が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔骨格異常発生率の高値、300mg/kg/day 以上のばく露群で胎盤絶対重量、雌仔動物体重の低値、胎仔総奇形発生率、胎仔骨格奇形発生率の高値、300mg/kg/day のばく露群で胎仔内臓異常発生率の高値、600mg/kg/day のばく露群で雄仔動物体重、母動物体重、母動物補正体重の低値が認められた。なお、妊娠子宮絶対重量、同腹着床数、同腹生存着床数、胎仔雄性比、着床前及び着床後胚消失率、胎仔内臓奇形発生率、胎仔外表奇形発生率には影響は認められなかった。(13800)

③Hendrickx ら(1993)によって、2-エチルヘキサン酸 100、250、500mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した F344 ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、500mg/kg/day のばく露群で雌雄胎仔体重、母動物肝臓絶対及び相対重量が認められた。なお、母動物増加体重、着床後胚消失率、同腹胎仔生存率、同腹生存胎仔数、同腹雄胎仔性比、外表奇形及び異常発生率、内臓奇形及び異常発生率、骨格奇形及び異常発生率には影響は認められなかった。

また、2-エチルヘキサン酸 25、125、250mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 18 日目まで経口投与

した NZW ウサギへの影響(妊娠 29 日目)が検討されているが、母動物増加体重、母動物肝臓絶対及び相対重量、雌雄胎仔体重、着床後胚消失率、同腹胎仔生存率、同腹生存胎仔数、同腹雄胎仔性比、外表奇形及び異常発生率、内臓奇形及び異常発生率、骨格奇形及び異常発生率には影響は認められなかった。(13799)

(2)ステロイド産生への影響

①Piche ら(2012)によって、2-エチルヘキサン酸 1、10、100、1,000 μ M(=144、1,440、14,400、144,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したマウスライディッチ腫瘍細胞 MA-10 への影響が検討されているが、生存率には影響は認められなかった。

また、2-エチルヘキサン酸 0.1、1、10、100 μ M(=14.4、144、1,440、14,400 μ g/L)の濃度に 24 時間(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン 0.5nM 共存下 4 時間後)ばく露したマウスライディッチ腫瘍細胞 MA-10 への影響が検討されているが、プロゲステロン産生量には影響は認められなかった。

また、2-エチルヘキサン酸 1、10、100 μ M(=144、1,440、14,400 μ g/L)の濃度に 24 時間(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン 0.5nM 共存下 4 時間後)ばく露したマウスライディッチ腫瘍細胞 MA-10 への影響が検討されているが、*star* (steroidogenic acute regulatory protein) mRNA 相対発現量、*tspo* (translocator protein) mRNA 相対発現量、*cyp11a1* (cytochrome P450 side chain cleavage enzyme) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(13796)(評価結果の略号： Δ ○N)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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として認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 3 に示した。

表3 信頼性評価のまとめ

物質名：2-エチルヘキサン酸

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾	
(1)発達影響	①Pennanen ら(1993) 評価未実施				
	②Pennanen ら(1992) 評価未実施				
	③Hendrickx ら(1993) 評価未実施				
(2)ステロイド 産生への影響	抗アンドロ ゲン作用	①Piche ら(2012)	△	○N	×
今後の対応案	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としない。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

13798: Pennanen S, Tuovinen K, Huuskonen H, Kosma VM and Komulainen H (1993) Effects of 2-ethylhexanoic acid on reproduction and postnatal development in Wistar rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21 (2), 204-212.

- 13800: Pennanen S, Tuovinen K, Huuskonen H and Komulainen H (1992) The developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in Wistar rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19 (4), 505-511.
- 13799: Hendrickx AG, Peterson PE, Tyl RW, Fisher LC, Fosnight LJ, Kubena MF, Vrbanic MA and Katz GV (1993) Assessment of the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in rats and rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 20 (2), 199-209.
- 13796: Piche CD, Sauvageau D, Vanlian M, Erythropel HC, Robaire B and Leask RL (2012) Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and four of its metabolites on steroidogenesis in MA-10 cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 79, 108-115.

IV. エチレンオキシド

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エチレンオキシドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、発達影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生殖影響

①Moriら(1991)によって、エチレンオキシド 50、100、250ppm (チャンバー内空气中設定濃度)に(おそらく8週齢から)13週間(週5日、日毎6時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、50ppm 以上のばく露群で頭部奇形精子率の低値、250ppm のばく露群で頭部異常精子率、未成熟精子率、精巣上体中精子数、精巣上体絶対重量の低値が認められた。なお、体重、精巣絶対重量には影響は認められなかった。(13742)(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

②Ribeiroら(1987)によって、エチレンオキシド 200、400ppm (チャンバー内空气中設定濃度)に 11～15週齢から5週間(週5日、日毎6時間、前細糸期精原細胞へのばく露に相当)吸入ばく露した雄 Swiss Webster マウスへの影響が検討されている。その結果として、200ppm 以上のばく露群で精子奇形率の高値が認められた。

また、エチレンオキシド 200、400ppm (チャンバー内空气中設定濃度)に 11～15週齢から3週間(週5日、日毎6時間、精子細胞へのばく露に相当)吸入ばく露した雄 Swiss Webster マウスへの影響が検討されている。その結果として、200ppm 以上のばく露群で精子奇形率の高値が認められた。

また、エチレンオキシド 200、400ppm (チャンバー内空气中設定濃度)に 11～15週齢から1週間(週5日、日毎6時間、精原細胞へのばく露に相当)吸入ばく露した雄 Swiss Webster マウスへの影響が検討されている。その結果として、200ppm 以上のばく露群で精子奇形率の高値が認められた。

(13749)(△?)

想定される作用メカニズム：毒性

③Moriら(1989)によって、エチレンオキシド 500ppm (チャンバー内空气中設定濃度)に(おそらく8週齢から)13週間(週3日、日毎6時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、精巣相対重量、精巣上体相対重量、精巣中グルタチオンレダクターゼ活性の低値、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ活性、精巣中グルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性の高値が認められた。なお、増加体重、血漿中テストステロン濃度、精巣中グルタチオン濃度には影響は認められなかった。(13743)(○○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

(2)発達影響

①LaBordeら(1980)によって、エチレンオキシド 75、150mg/kg/day を妊娠4日目から3日間(日毎6時間)静脈内投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重、胎仔体重の低値が認められた。なお、同腹着床数、同腹生存胎仔数、

同腹胚死亡率、同腹胎仔奇形率には影響は認められなかった。

また、エチレンオキシド 75、150mg/kg/day を妊娠 6 日目から 3 日間(日毎 6 時間)静脈内投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day のばく露群で胎仔体重の低値、同腹胎仔奇形率の高値が認められた。なお、母動物増加体重、同腹着床数、同腹生存胎仔数、同腹胚死亡率には影響は認められなかった。

また、エチレンオキシド 75、150mg/kg/day を妊娠 8 日目から 3 日間(日毎 6 時間)静脈内投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重、胎仔体重、同腹生存胎仔数の低値、同腹胚死亡率、同腹胎仔奇形率の高値が認められた。なお、同腹着床数には影響は認められなかった。

また、エチレンオキシド 75、150mg/kg/day を妊娠 10 日目から 3 日間(日毎 6 時間)静脈内投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重、胎仔体重、同腹生存胎仔数の低値、同腹胚死亡率、同腹胎仔奇形率の高値が認められた。なお、同腹着床数には影響は認められなかった。(13753)(△?)

※参考 発達影響(今回評価対象としなかった文献)

②Snellings ら(1982)によって、エチレンオキシド 10±3.4、32±2.9、96±3.0ppm (チャンバー内空気中測定濃度、設定濃度 10、33、100ppm に相当)に交配前 12 週間(週 5 日、日毎 6 時間)、交配期間最長 2 週間(週 7 日、日毎 6 時間)、妊娠 0 日目から妊娠 19 日目まで 20 日間(週 7 日、日毎 6 時間)及び出産 5 日後から 21 日後(週 7 日、日毎 6 時間)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、32ppm のばく露群で 21 日齢雄仔動物体重の低値(雌は有意差なし)、96ppm のばく露群で同腹着床部位数、出産率の低値、4 日齢仔動物体重の高値(14 日齢では有意差なし)が認められた。(13752)

③Snellings ら(1982)によって、エチレンオキシド 10、33、100ppm (チャンバー内空気中設定濃度。測定濃度の変動はそれぞれ 1.2、2.8、0.8%以内)に妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで 10 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した F344 ラットへの影響(妊娠 20 日目)が検討されている。その結果として、100ppm のばく露群で雌雄胎仔体重の低値が認められた。なお、雌雄胎仔頭臀長、胎仔異常発生率(外表、骨格、内臓について 100ppm 群のみ試験)には影響は認められなかった。(13751)

④Saillenfait ら(1996)によって、エチレンオキシド 196±10、401±25、818±58、1,208±60ppm (チャンバー内空気中測定濃度、設定濃度 200、400、800、1,200ppm に相当)に妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで 10 日間(日毎 8:00 から 16:00 にかけて 0.5 時間×3回)吸入ばく露した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、196ppm 以上のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、1,208ppm のばく露群で母動物増加体重、母動物増加体重－妊娠子宮絶対重量の低値が認められた。なお、同腹着床部位数、同腹生存胎仔数、同腹胚吸収率、同腹異常胚発生率、胎仔雄性比、外表奇形及び異常発生率、柔組織奇形及び異常発生率、骨格奇形及び異常発生率には影響は認められなかった。(13737)

(3)疫学的調査

①Gresie-Brusin ら(2007)によって、エチレンオキシドについて、南アフリカ Gauteng 州にて 1992 年 1 月 1 日以降、医療機関においてエチレンオキシドを用いた消毒業務に従事する単一児妊娠が確認された女性 98 名を対象に、ばく露と出産との関連性について検討されている。その結果として、高ばく露群(19 名、作業室内エチレンオキシド平均濃度 5.87 ± 8.7 ppm にほぼ相当すると思われる)と低ばく露群(79 名、作業室内エチレンオキシド平均濃度 0.01ppm 未満にほぼ相当すると思われる)との比較において、流産発生率オッズ比、妊娠損失発生率オッズ比の高値が認められた。(13734)(○?)

②Lindbohm ら(1991)によって、エチレンオキシドについて、フィンランドにて 1975 年から 1980 年代にかけて、妊娠 99,186 件(自然流産発生率 8.8%、このうち、父親に弱いエチレンオキシドばく露歴がある妊娠 10 件及び流産発生率 3/10)を対象に、父親のばく露と自然流産発生率との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群と非ばく露群との比較において、自然流産発生率の補正オッズ比の高値が認められた。(8834)(×—)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 4 に示した。

表4 信頼性評価のまとめ

物質名：エチレンオキシド

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾
(1)生殖影響	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	①Mori ら(1991)	△	○P	○
	毒性	②Ribeiro ら(1987)	△	?	—
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	③Mori ら(1989)	○	○P	○
(2)発達影響		①LaBorde ら(1980)	△	?	—
		②Snellings ら(1982) 評価未実施			
		③Snellings ら(1982) 評価未実施			
		④Saillenfait ら(1996) 評価未実施			
(3)疫学的調査		①Gresie-Brusin ら(2007)	○	?	—
		②Lindbohm ら(1991)	×	—	×
今後の対応案		動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：

内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

13742: Mori K, Kaido M, Fujishiro K, Inoue N, Koide O, Hori H and Tanaka I (1991) Dose dependent effects of inhaled ethylene oxide on spermatogenesis in rats. *British Journal of Industrial Medicine*, 48 (4), 270-274.

13749: Ribeiro LR, Salvadori DM, Pereira CA and Becak W (1987) Activity of ethylene oxide in the mouse sperm morphology test. *Archives of Toxicology*, 60 (4), 331-333.

13743: Mori K, Kaido M, Fujishiro K and Inoue N (1989) Testicular toxicity and alterations of glutathione metabolism resulting from chronic inhalation of ethylene oxide in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 101 (2), 299-309.

13753: LaBorde JB and Kimmel CA (1980) The teratogenicity of ethylene oxide administered intravenously to mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 56 (1), 16-22.

13752: Snellings WM, Zelenak JP and Weil CS (1982) Effects on reproduction in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation for one generation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 63 (3), 382-388.

13751: Snellings WM, Maronpot RR, Zelenak JP and Laffoon CP (1982) Teratology study in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 64 (3), 476-481.

13737: Saillenfait AM, Gallissot F, Bonnet P and Protois JC (1996) Developmental toxicity of inhaled ethylene oxide in rats following short-duration exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 34 (2), 223-227.

13734: Gresie-Brusin DF, Kielkowski D, Baker A, Channa K and Rees D (2007) Occupational exposure to ethylene oxide during pregnancy and association with adverse reproductive outcomes. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 80 (7), 559-565.

8834: Lindbohm ML, Hemminki K, Bonhomme MG, Anttila A, Rantala K, Heikkila P and Rosenberg MJ (1991) Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. *American Journal of Public Health*, 81 (8), 1029-1033.

V. クロロタロニル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

クロロタロニル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、エストロゲン作用、アロマターゼ活性への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生態影響

- ①Keyら(2003)によって、クロロタロニル 31.3、62.5、125 μ g/L(設定濃度。250、500 μ g/L 区も設定しているが強い毒性影響が認められた)に孵化直後から5日間(日毎6時間)ばく露したテナガエビ科の一種グラスシュリンプ(*Palaemonetes pugio*)への影響が検討されている。その結果として、31.3 μ g/L以上のばく露区で成体に至るまでの脱皮回数の高値が認められた。なお、成体に至るまでの所要日数、乾燥体重には影響は認められなかった。(5025)(評価結果の略号：〇〇P)
想定される作用メカニズム：脱皮ホルモン様作用

(2)発達影響

- ①de Castroら(2007)によって、クロロタロニル(Syngenta社製、Vanox[®]、750g/kg) 200、400、800mg/kg/dayを出産後1日目から出産後21日目まで腹腔内投与したWistarラットへの影響(仔動物)が検討されている。その結果として、200mg/kg/day以上のばく露群で切歯萌出日の早期化、200、800mg/kg/dayのばく露群で耳介展開日の遅延(400mg/kg/day群では早期化)、精巣下降日の遅延、200mg/kg/dayのばく露群で21日齢体重の高値が認められた。なお、眼瞼開裂日には影響は認められなかった。(13777)(Δ ?)
- ②de Castroら(2000)によって、クロロタロニル(Syngenta社製、Vanox[®]) 200mg/kg/dayを妊娠1日目から6日目まで経口投与したWistarラットへの影響(仔動物)が検討されている。その結果として、切歯萌出日、膈開口日、精巣下降日の早期化が認められた。なお、同腹産仔数、新生仔生存率、離乳仔生存率、包皮分離日、体毛発達日、眼瞼開裂日、外耳道開通日、体重(1、10、21日齢)、遊泳行動試験スコア(7、14、21日齢)には影響は認められなかった。
- また、クロロタロニル(Syngenta社製、Vanox[®]) 200mg/kg/dayを妊娠1日目から6日目まで経口投与したWistarラットへの影響(妊娠18、19、20日目)が検討されているが、母動物妊娠子宮絶対重量、母動物卵巢重量、胎仔体重、胎盤絶対重量には影響は認められなかった。(5027)(Δ ?)

※参考 発達影響(今回評価対象としなかった文献)

- ③Faragら(2006)によって、クロロタロニル 100、400、600mg/kg/dayを妊娠6日目から妊娠15日目まで経口投与したCD-1マウスへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day以上のばく露群で母動物体重、母動物増加体重、胎仔体重、同腹胎仔生存率の低値、着床後胚吸収率、初期胚吸収率、胚吸収を伴う出産率の高値、600mg/kg/dayのばく露群で胎盤絶対重量の低値、母動物肝臓絶対重量、母動物腎臓絶対重量の高値が認められた。なお、母動物脳絶対及び相対重量、母動物脾臓絶対及び相対重量、母動物心臓絶対及び相対重量、同腹着床数、胎仔雄性比、胎仔外表

異常発生率、胎仔内臓異常発生率、胎仔骨格異常発生率には影響は認められなかった。(13778)

(3)エストロゲン作用

- ①Petit ら(1997)によって、クロロタロニル 0.01~100 μ M(=2.66~26,600 μ g/L)の濃度に4時間ばく露した酵母 BJ-ECZ(ニジマスエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されているが、 β -ガラクトシダーゼ活性誘導は認められなかった。なお、1 μ M 以上の濃度では細胞毒性(細胞増殖阻害)が認められた。(843)(Δ ○N)
- ②Soto ら(1995)によって、ジラム 0.001~10 μ M(=0.266~2,660 μ g/L)の濃度に6日間ばく露したエストロゲン感受性ヒト乳腺がん細胞 MCF-7 への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(539)(\times —)

(4)アロマトラーゼ活性への影響

- ①Andersen ら(2002)によって、クロロタロニル 50 μ M(=11,500 μ g/L)の濃度で、ヒト胎盤マイクロソームを用いたアロマトラーゼ活性への影響が検討されている。その結果として、アロマトラーゼ活性の阻害が認められた。(4147)(Δ ?)

(5)疫学的調査

- ①Barr ら(2010)によって、クロロタロニルについて、米国 New Jersey 州にて 2003 年 7 月~2004 年 5 月にかけて出産した母親と新生児 150 組を対象に、ばく露と出産影響との関連性について検討されているが、多変数回帰分析による母親血液又は臍帯血の血清中クロルピリホス濃 75 パーセントイル超群と未満群との比較において、新生児の体重、体長、頭囲、腹囲とに影響は認められなかった。(10330)(○?)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、脱皮ホルモン様作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 5 に示した。

表5 信頼性評価のまとめ

物質名：クロロタロニル

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に関 する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との 関連の有無 ²⁾	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 根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	脱皮ホルモン様作用	①Key ら(2003)	○	○P	○
(2)発達影響		①de Castro ら(2007)	△	?	—
		②de Castro ら(2000)	△	?	—
		③Farag ら(2006) 評価未実施			
(3)エストロゲン作用		①Petit ら(1997)	△	○N	×
		②Soto ら(1995)	×	—	×
(4)アロマトーゼ活性への影響		①Andersen ら(2002)	△	?	—
(5)疫学的調査		①Barr ら(2010)	○	?	—
今後の対応案		動物試験の報告において、脱皮ホルモン様作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

5025: Key PB, Meyer SL and Chung KW (2003) Lethal and sub-lethal effects of the fungicide chlorothalonil on three life stages of the grass shrimp, *Palaemonetes pugio*. *Journal of*

Environmental Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 38 (5), 539-549.

13777: de Castro VL and Chiorato SH (2007) Effects of separate and combined exposure to the pesticides methamidophos and chlorothalonil on the development of suckling rats. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 210 (2), 169-176.

5027: de Castro VL, Chiorato SH and Pinto NF (2000) Biological monitoring of embryo-fetal exposure to methamidophos or chlorothalonil on rat development. Veterinary and Human Toxicology, 42 (6), 361-365.

13778: Farag AT, Karkour TA and El Okazy A (2006) Embryotoxicity of oral administered chlorothalonil in mice. Birth Defects Research. Part B: Developmental and Reproductive Toxicology, 77 (2), 104-109.

843: Petit F, Le Goff P, Cravedi JP, Valotaire Y and Pakdel F (1997) Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. Journal of Molecular Endocrinology, 19 (3), 321-335.

539: Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. Environmental Health Perspectives, 103 (SUPPL. 7), 113-122.

4147: Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermandsen IM and Bonefeld-Jorgensen EC (2002) Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. Toxicology and Applied Pharmacology, 179 (1), 1-12.

10330: Barr DB, Ananth CV, Yan X, Lashley S, Smulian JC, Ledoux TA, Hore P and Robson MG (2010) Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. Science of the Total Environment, 408 (4), 790-795.

VI. ジラム

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジラムの内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響、甲状腺影響、エストロゲン作用及び甲状腺ペルオキシダーゼへの影響の有無に関する報告がある。

※参考 (1)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Giavini ら(1983)によって、ジラム 12.5、25、50、100mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで 10 日間経口投与した CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重の低値、25mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔体重の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で着床後胚吸収数、胎仔の骨化胸骨分節数の高値、100mg/kg/day のばく露群で胎仔外表異常発生率、母動物死亡数、胎仔内臓奇形発生率の高値が認められた。なお、胎仔骨格奇形発生率、胎仔内臓異常発生率、胎仔骨格異常発生率、着床数、生存胎仔数、外表異常出産率には影響は認められなかった。(4234)

②Ema ら(1994)によって、ジラム 9.5±1.1、16.2±1.5、23.4±4.3mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間混餌投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、16.2mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重絶対値及び補正值、母動物摂餌量の低値が認められた。なお、同腹着床数、同腹吸収胚及び死亡胎仔数、着床後同腹胚消失数、同腹生存胎仔数、胎仔性比、雄及び胎仔体重、胎仔の外表奇形発生率、胎仔の骨格奇形発生率、胎仔の内臓奇形発生率には影響は認められなかった。(4233)

(2)甲状腺影響

①Pandey ら(1990)によって、ジラム 5、25mg/kg/day を最長 90 日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓相対重量、血清蛋白質へのヨウ素結合率の低値、甲状腺相対重量の高値、25mg/kg/day のばく露群で甲状腺へのヨウ素吸収率の低値が認められた。なお、精巣相対重量、精巣上体相対重量、前立腺相対重量、肝臓中過酸化脂質濃度、脳中過酸化脂質濃度、肝臓中蛋白質濃度、脳中蛋白質濃度、血清中蛋白質濃度、血清中コレステロール濃度、赤血球中アセチルコリンエステラーゼ濃度、脳中アセチルコリンエステラーゼ濃度には影響は認められなかった。(13807)(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

②Maita ら(1997)によって、ジラム 20、200、2,000ppm(餌中濃度)を 104 週間混餌投与した雌雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、200ppm 以上のばく露群で雌雄腓筋絶対及び相対重量の低値、2,000ppm のばく露群で雌雄体重の低値、雌甲状腺絶対及び相対重量の低値(雄は有意差なし)、雌雄腎臓絶対重量の低値(相対重量は有意差なし)、雌雄肝臓相対重量の高値(相対重量は低値)、雄精巣間質細胞腫瘍発生率の高値(雌は腫瘍全般について発生率の高値なし)、雄脾臓相対重量の高値(絶対重量は有意差なし、雌は有意差なし)が認められた。

また、ジラム 0.2、1、5 mg/kg/day を、104 週間経口投与した雌雄 Beagle イヌへの影響が検討

されている。その結果として、1 mg/kg/day のばく露群で雌肝臓小肉芽腫発生率の高値、5 mg/kg/day のばく露群で雄脾臓褐色色素沈着発生率の高値が認められた。なお、雌雄甲状腺絶対及び相対重量、雌雄肝臓絶対及び相対重量、雌雄腎臓絶対及び相対重量、雌雄脾臓絶対及び相対重量には影響は認められなかった。(13809)(○?)

※参考 甲状腺影響(今回評価対象としなかった文献)

③Enomotoら(1989)によって、ジラム 20、200、2,000ppm(餌中濃度)を 104 週間混餌投与した F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、200ppm 以上のばく露群で雌雄筋肉萎縮発生率の高値、2,000ppm のばく露群で雌雄体重の低値、雌雄甲状腺濾胞肥大発生率、雌雄坐骨神経変性発生率、雌雄骨端板閉鎖遅延発生率、雄骨端板細胞増殖発生率、雄後脚湾曲症発生率、雄後脚関節伸展異常発生率の高値が認められた。(13808)

(3)エストロゲン作用

①Sotoら(1995)によって、ジラム 0.001~10 μ M(=0.306~3,060 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露したエストロゲン感受性ヒト乳腺がん細胞 MCF-7 への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(539)(×一)

(4)甲状腺ペルオキシダーゼへの影響

①Marinovichら(1997)によって、ジラム 0.5、5、10 μ M(=138、1,380、2,760 μ g/L)の濃度に 5 分間ばく露したヒト甲状腺ペルオキシダーゼ遺伝子導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞への影響が検討されている。その結果として、5 μ M(=1,379 μ g/L)以上の濃度区で甲状腺ペルオキシダーゼ活性(グアイアコールを基質とする)の低値が認められた。なお、甲状腺ペルオキシダーゼ活性(Glu-Tyr-Glu ヨウ素化反応)には影響は認められなかった。(4907)(Δ ?)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 6 に示した。

表6 信頼性評価のまとめ

物質名：ジラム

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾
(1)発達影響		①Giavini ら(1983) 評価未実施			
		②Ema ら(1994) 評価未実施			
(2)甲状腺影響	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	①Pandey ら(1990)	△	○P	○
		②Maita ら(1997)	○	?	—
		③Enomoto ら(1989) 評価未実施			
(3)エストロゲン作用		①Soto ら(1995)	×	—	×
(4)甲状腺ペルオキシダーゼへの影響		②Marinovich ら(1997)	△	?	—
今後の対応案		動物試験の報告において、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内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 4234: Giavini E, Vismara C and Broccia ML (1983) Pre- and postimplantation embryotoxic effects of zinc dimethyldithiocarbamate (Ziram) in the rat. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 7 (6), 531-537.
- 4233: Ema M, Itami T, Ogawa Y and Kawasaki H (1994) Developmental toxicity evaluation of zinc dimethyldithiocarbamate (Ziram) in rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 53 (6), 930-936.
- 13807: Pandey M, Raizada RB and Dikshith TS (1990) 90-day oral toxicity of ziram: a thyrostatic and hepatotoxic study. *Environmental Pollution*, 65 (4), 311-322.
- 13809: Maita K, Enomoto A, Nakashima N, Yoshida T, Sugimoto K, Kuwahara M and Harada T (1997) Chronic toxicity studies with ziram in F344 rats and beagle dogs. *Journal of Pesticide Science*, 22 (3), 193-207.
- 13808: Enomoto A, Harada T, Maita K and Shirasu Y (1989) Epiphyseal lesions of the femur and tibia in rats following oral chronic administration of zinc dimethyldithiocarbamate (ziram). *Toxicology*, 54 (1), 45-58.
- 539: Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 103 (SUPPL. 7), 113-122.
- 4907: Marinovich M, Guizzetti M, Ghilardi F, Viviani B, Corsini E and Galli CL (1997) Thyroid peroxidase as toxicity target for dithiocarbamates. *Archives of Toxicology*, 71 (8), 508-512.

VII. マンゼブ

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

マンゼブの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、発達影響、甲状腺影響、神経行動影響、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用、卵巣顆粒細胞への影響、副腎皮質細胞への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生態影響

①Pandey と Mohanty (2015)によって、マンゼブ(Uthane M-45、純度 75%)860mg/kg/day を繁殖期(9月中旬から10月中旬)に30日間混餌投与した成熟雄ベニスズメ(*Amandava amandava*)への影響が検討されている。その結果として、体重、血漿中サイロキシン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺中濾胞数、甲状腺上皮細胞核幅の低値、甲状腺絶対重量、甲状腺容積、甲状腺コロイド容積の高値が認められた。

また、マンゼブ 860mg/kg/day を繁殖期前(7月中旬から8月中旬)に30日間混餌投与した成熟雄ベニスズメ(*A. amandava*)への影響が検討されている。その結果として、血漿中サイロキシン濃度、甲状腺中濾胞数、甲状腺上皮細胞核幅の低値、甲状腺絶対重量、甲状腺容積、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、体重、甲状腺コロイド容積、甲状腺上皮細胞厚には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、市販農薬(wetable powder)を用いて高用量にて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(13651)(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

②Shenoy ら(2009)によって、マンゼブ 16、80、400µg/L(設定濃度)に4日齢から49日間ばく露したヒョウガエル(*Rana pipens*)への影響が検討されている。その結果として、16µg/L以上のばく露区で生存率、成長(体長増加)速度の低値が認められた。(13660)

(2)生殖影響

①Bindali と Kaliwal (2002)によって、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)18、24、30、36mg/kg/day を妊娠1日目から8日間経口投与した Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、24mg/kg/day 以上のばく露群で子宮相対重量、発情間期の長さ、着床数、剖検時妊娠率の低値、着床前胚消失数の高値が認められた。なお、黄体数、増加体重、卵巣相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、甲状腺相対重量、胸腺相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。

また、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)36mg/kg/day を妊娠1日目から5日間経口投与した Swiss マウス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、発情間期の長さ、着床数、剖検時妊娠率の低値、着床前胚消失数の高値が認められた。なお、黄体数、増加体

重、卵巣相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、甲状腺相対重量、胸腺相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。

また、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)36mg/kg/day を妊娠 1 日目から 3 日間経口投与した Swiss マウス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、発情間期の長さ、着床数、剖検時妊娠率の低値、着床前胚消失数の高値が認められた。なお、黄体数、増加体重、卵巣相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、甲状腺相対重量、胸腺相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。

また、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)36mg/kg を妊娠 3 日目に単回経口投与した Swiss マウスへの影響が検討されているが、発情間期の長さ、着床数、着床前胚消失数、剖検時妊娠率、黄体数、増加体重、卵巣相対重量、子宮相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、甲状腺相対重量、胸腺相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(4173)(○○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

②Axelstad ら(2011)によって、マンゼブ(VWR-Bie & Berntsen、純度未記載)50、100mg/kg/day (150mg/kg/day 群も設定しているが強い毒性影響が認められた)を妊娠 7 日目から出産後 16 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠期間中増加体重、妊娠 15 日目血漿中サイロキシン濃度の低値が認められた。なお、妊娠期間、着床後胚消失率、周産期胚死亡率、同腹産仔数には影響は認められなかった。新生仔についても、死亡率、雄性比、体重、雌雄の肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)、雌雄の乳頭数には影響は認められなかった。16 日齢仔動物についても、体重(雌雄混合)、雄精巣相対重量、雄精巣上体相対重量、雄前立腺相対重量、雄血漿中テストステロン濃度、雌卵巣相対重量、副腎相対重量(雌雄混合)、肝臓相対重量(雌雄混合)、甲状腺相対重量(雌雄混合)、血漿中サイロキシン濃度(雌雄混合)には影響は認められなかった。24 日齢仔動物についても、体重(雌雄混合又は雄)、甲状腺相対重量(雌雄混合)、雄精巣相対重量、雄血漿中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

(13658)(△?)

想定される作用メカニズム：一般毒性

③Baligar と Kaliwal (2001)によって、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)500、600、700、800mg/kg/day を(おそらく 12~17 週齢から)30 日間経口投与した雌 Wistar 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 以上のばく露群で発情周期の回数、発情前期の長さ、発情期の長さ、発情後期の長さ、正常卵胞数、正常卵胞径(II 及び III 期)の低値、発情間期の長さ、肝臓中総脂質濃度の高値、600mg/kg/day 以上のばく露群で正常卵胞径(I、IV、V 及び VI 期)、子宮中グリコーゲン濃度、子宮中総脂質濃度の低値、閉鎖卵胞数、甲状腺相対重量の高値、700mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中リン脂質濃度、子宮中中性脂質濃度、卵巣中蛋白質濃度の低値、卵巣中リン脂質濃度、卵巣中中性脂質濃度、肝臓中リン脂質濃度、肝臓中中性脂質濃度の高値、800mg/kg/day のばく露群で卵巣中グリコーゲン濃度、子宮中総蛋白質濃度の低値、卵巣中総脂質濃度の高値が認められた。なお、増加体重、卵巣相対重量、子宮相対重量、腎臓相対重量、副

腎相対重量、脾臓相対重量、肝臓相対重量、肺相対重量、心臓相対重量、胸腺相対重量、肝臓中蛋白質濃度、肝臓中グリコーゲン濃度には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬を用いて高用量にて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(4174)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- ④Mahadevaswami ら(2000)によって、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)500、600、700、800mg/kg/day を 15 日間経口投与した右卵巢摘出(80~120 日齢にて処置)雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、600mg/kg/day 以上のばく露群で発情周期回数、発情周期に占める発情前期の割合、発情周期に占める発情期の割合、発情周期に占める発情後期の割合の低値、発情周期に占める発情間期の割合の高値が認められた。なお、体重、子宮絶対重量、腎臓絶対重量、副腎絶対重量、脾臓絶対重量、肝臓絶対重量、肺絶対重量、心臓絶対重量、胸腺絶対重量、甲状腺絶対重量には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬を用いて高用量にて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(4179)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- ⑤ Baligar と Kaliwal (2004) によって、マンゼブ (Indofil Chemical Company、純度 75%)700mg/kg/day を 90~120 日齢から 30 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、健全卵胞数、発情周期回数、発情周期に占める発情前期の割合、発情周期に占める発情期の割合、発情周期に占める発情後期の割合の低値、発情周期に占める発情間期の割合、閉鎖卵胞数、甲状腺相対重量の高値が認められた。なお、体重、卵巢相対重量、子宮相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、脾臓相対重量、肝臓相対重量、肺相対重量、心臓相対重量、胸腺相対重量には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬を用いて高用量にて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(13663)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- ⑥ Ksheerasagar と Kaliwal (2003) によって、マンゼブ (Indofil Chemical Company、純度 75%)800mg/kg/day を 80~90 日齢から 30 日間経口投与した雄 Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、精巣相対重量、前立腺相対重量、カウパー腺相対重量、腎臓相対重量、脾臓相対重量、肝臓相対重量、精巣中精原細胞数、精巣中精母細胞数、精巣中精子細胞数、精巣中精原細胞径、精巣中精母細胞径、精巣中精子細胞径の低値、胸腺相対重量、甲状腺相対重量の高値が認められた。なお、体重、副腎相対重量には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬を用いて高用量にて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(13664)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

※参考 (3)発達影響 (今回評価対象としなかった文献)

- ①Lu と Kennedy (1986) によって、マンゼブ 1 ± 1 、 17 ± 5 、 55 ± 7 mg/m³ (チャンバー内空气中測定濃度)。

設定濃度 100、1,000、5,000mg/m³群も設定しているが強い毒性影響が認められた)に妊娠 6 日目から 10 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した CD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、55mg/m³のばく露群で母動物増加体重の低値、胎仔骨格変化(特に肋骨湾曲)発生率の高値が認められた。なお、母動物体重、同腹黄体数、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数、同腹胎仔体重、胎仔外表奇形及び変化発生率、胎仔内臓奇形及び変化発生率には影響は認められなかった。(4182)

(4)甲状腺影響

①Szépvölgyi ら(1989)によって、マンゼブ(Rohm and Haas、純度 80%)7、35、52.5、79.1、118.3、177.1、265.3mg/kg/day を(おそらく 8 週齢から)12 週間混餌投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、35mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺中ヨウ素濃度の低値、52.5mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓相対重量、甲状腺相対重量、血清中総コレステロール濃度の高値、79.1、118.3、177.1mg/kg/day のばく露群で肝臓中トリグリセリド濃度の高値、118.3mg/kg/day 以上のばく露群で血清中蛋白質結合態ヨウ素濃度の低値、177.1mg/kg/day 以上のばく露群で体重、増加体重の低値、腎臓相対重量、副腎相対重量、精巣相対重量の高値が認められた。なお、総摂餌量、心臓相対重量、脾臓相対重量、血清中トリグリセリド濃度、肝臓中総コレステロール濃度、肝臓中総脂質濃度には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(13672)(○○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

③Trivedi ら(1993)によって、マンゼブ(M/s Bharat Pulversing Mills Ltd.、純度 75%)500、1,000、1,500mg/kg/day を離乳後から 90 日間経口投与した雄アルビノ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 以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度、甲状腺相対重量の高値、1,500mg/kg/day のばく露群で甲状腺ペルオキシダーゼ濃度の低値、甲状腺の組織病理学的検査における異常所見(濾胞細胞の腫大、過形成、コロイド消失)が認められた。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬を用いて高用量にて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(4903)(△OP)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

※参考 甲状腺影響(今回評価対象としなかった文献)

②Kackar ら(1997)によって、マンゼブ 500、1,000、1,500mg/kg/day を 360 日間経口投与した雄 Wistar 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 以上のばく露群で体重、甲状腺中サイロキシン濃度、甲状腺ペルオキシダーゼ活性、甲状腺におけるヨウ素取り込み速度、甲状腺中におけるヨウ素の蛋白質結合速度の低値、甲状腺相対重量、死亡率の高値、100mg/kg/day のばく露群で甲状腺中蛋白質濃度の低値が認められた。(13668)

④Belpoggi ら(2002)によって、マンゼブ、10、100、500、1,000ppm(餌中濃度)を 8 週齢から 104 週間混餌投与した雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、10ppm 以上のばく露

群で雌雄の悪性腫瘍総発生率、雌雄の頭頸部上皮がん発生率、雌雄の血液リンパ細網系腫瘍発生率、雌の甲状腺悪性腫瘍発生率、雌雄の頭骨部骨肉種発生率の高値、100ppm以上のばく露群で雌雄の膵臓悪性腫瘍発生率、雌の乳腺悪性腫瘍発生率の高値、500ppm以上のばく露群で雌雄の甲状腺悪性腫瘍、1,000ppmのばく露群で雄の悪性肝臓腫瘍発生率の高値が認められた。(13665)

- ⑤Tomasi ら(2001)によって、マンゼブ 8 mg/kg/day を4日間混餌投与した成熟コットラットへの影響が検討されているが、血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中総トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、代謝速度(休止、ノルエピネフリン投与、又は低温条件下にて測定)には影響は認められなかった。(4175)

※参考 (5)神経行動影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Miranda-Contreras ら(2005)によって、マンゼブ 30mg/kg/day を妊娠12日目から妊娠20日目まで(隔日、合計5回)腹腔内投与したNMRIマウスへの影響(30日齢仔動物)が検討されている。その結果として、体重、自発運動量、小脳皮質中アスパラギン酸濃度、小脳皮質中 γ -アミノ酪酸濃度、小脳皮質中グリシン濃度の低値、小脳皮質中グルタミン酸濃度の高値が認められた。なお、小脳皮質中タウリン濃度には影響は認められなかった。

また、マンゼブ 30mg/kg/day を妊娠12日目から妊娠20日目まで(隔日、合計5回)腹腔内投与したNMRIマウスへの影響(14~15日齢仔動物)が検討されている。その結果として、小脳皮質中アスパラギン酸濃度、小脳皮質中グルタミン酸濃度の低値、自発運動量、小脳皮質中グリシン濃度の高値が認められた。なお、体重、小脳皮質中 γ -アミノ酪酸濃度、小脳皮質中タウリン濃度には影響は認められなかった。(13662)

- ②Subramoniam ら(1991)によって、マンゼブ 50、250mg/kg/day を30日間(週5日、21回)経口投与した雄アルビノラットへの影響が検討されている。その結果として、250mg/kg/dayのばく露群で肝臓相対重量、肝臓中フォスファチジン酸濃度、肝臓中ファスファチジルイノシトール濃度、肝臓中ファスファチジルイノシトール-4-リン酸濃度、肝臓中ファスファチジルイノシトール-4,5-ニリン酸濃度、大脳中フォスファチジン酸濃度、大脳中ファスファチジルイノシトール濃度の高値が認められた。なお、体重、大脳相対重量、大脳中ファスファチジルイノシトール-4-リン酸濃度、大脳中ファスファチジルイノシトール-4,5-ニリン酸濃度には影響は認められなかった。(4181)

(6)アンドロゲン作用

- ①Kjeldsen ら(2013)によって、マンゼブ(Sigma-Aldrich、純度>96%)0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0265、0.265、2.65、26.5、265、2,650 μ g/L)の濃度に20時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた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、10 μ M(=2,650 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。(13654)(〇〇P)

(7)抗アンドロゲン作用

- ①Viswanath ら(2010)によって、マンゼブ(Rankem、純度未記載)0.01、0.1、1、10 μ M(=2.65、26.5、265、2,650 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 又はテストステロン 0.4nM 共存下)したマウス胎仔皮膚細胞 NIT3T3 (アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた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、1 μ M(=265 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(13454)(Δ OP)
- ②Kjeldsen ら(2013)によって、マンゼブ(Sigma-Aldrich、純度>96%)0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0265、0.265、2.65、26.5、265、2,650 μ g/L)の濃度に 20 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 又はジヒドロテストステロン 25pM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO (アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた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、10 μ M(=2,650 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(13654)(\circ OP)

(8)甲状腺ホルモン作用

- ①Ghisari ら(2015)によって、マンゼブ(Sigma-Aldrich、純度>96%)0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0265、0.265、2.65、26.5、265、2,650 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 (甲状腺ホルモン受容体を発現)を用いた細胞増殖試験が検討されている。その結果として、1 μ M(=265 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖が認められた。(13650)(\circ OP)

(9)抗甲状腺ホルモン作用

- ①Ghisari ら(2015)によって、マンゼブ(Sigma-Aldrich、純度>96%)0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0265、0.265、2.65、26.5、265、2,650 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露(トリヨードサイロニン 0.5nM 共存下)したラット下垂体腫瘍細胞 GH3(甲状腺ホルモン受容体を発現)を用いた細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導の阻害は認められなかった。(13650)(\circ ON)

(10)卵巣顆粒細胞への影響

- ①Paro ら(2012)によって、マンゼブ(AccuAtandard Inc.、純度>99%)1、10、100、1,000 μ g/L の濃度に 36 時間ばく露した Swiss マウス卵巣顆粒細胞への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L 以上の濃度区で p53 mRNA 相対発現量、p53 蛋白質相対発現量の低値、細胞数の高値が認められた。

また、マンゼブ(AccuAtandard Inc.、純度>99%)1、10、100、1,000 μ g/L の濃度に 36 時間ばく露したヒト卵巣顆粒細胞への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L 以上の濃度区で p53 mRNA 相対発現量、p53 蛋白質相対発現量の低値が認められた。(13656)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：生殖毒性

(11)副腎皮質細胞への影響

①Bisson と Hontela (2002)によって、マンゼブ(Riedel deHaen、純度 80%)0.5、5、50、500、5,000 μ M(=133、1,330、13,300、133,000、1,330,000 μ g/L)の濃度に 60 分間ばく露した幼若ニジマス副腎皮質細胞への影響が検討されている。その結果として、50 μ M(=13,300 μ g/L)以上の濃度区でコルチゾール分泌量(dbcAMP 2.0mM 共存下)の低値、500 μ M(=133,000 μ g/L)以上の濃度区でコルチゾール分泌量(副腎皮質刺激ホルモン 1.0 IU/mL 共存下)の低値、5,000 μ M(=1330,000 μ g/L)の濃度区で細胞生存率の低値が認められた。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(5237)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

(12)疫学的調査

①Steenland ら(1997)によって、メキシコ中部 Cuernavaca 市近郊にて、エチレンビス(ジチオカーバメート)系農薬(主にマンゼブを含む混合農薬液剤)ばく露群として噴霧作業従事者男性 49 名(平均年齢 26.2 \pm 1.6 歳、尿中エチレンチオ尿素平均濃度 58.2ppb)と非ばく露群として男性 31 名(平均年齢 22.0 \pm 1.2 歳、尿中エチレンチオ尿素平均濃度 10ppb 未満)を対象に、エチレンビス(ジチオカーバメート)ばく露と甲状腺ホルモン濃度及び細胞遺伝学的変化との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、全血染色体異常試験における姉妹染色分体交換数及び転座総数の高値が認められた。なお、血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。(13669)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、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、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、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、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。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 7 に示した。

表7 信頼性評価のまとめ

物質名：マンゼブ

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾
(1)生態影響	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	①Pandey と Mohanty (2015)	△	○P	○
		②Shenoy ら(2009) 評価未実施			
(2)生殖影響	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	①Bindali と Kaliwal (2002)	○	○P	○
	一般毒性	②Axelstad ら(2011)	△	?	—
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	③Baligar と Kaliwal (2001)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用				
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	④Mahadevaswami ら(2000)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑤Baligar と Kaliwal (2004)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑥Ksheerasagar と Kaliwal (2003)	△	○P	○
(3)発達影響		①Lu と Kennedy (1986) 評価未実施			
(4)甲状腺影響	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	①Szépvölgyi ら (1989)	○	○P	○
		②Kackar ら(1997) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾
視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	③Trivedi ら(1993)	△	○P	○
	④Belpoggi ら(2002) 評価未実施			
	⑤Tomasi ら(2001) 評価未実施			
(5)神経行動影響	①Miranda-Contreras ら(2005) 評価未実施			
	②Subramoniam ら(1991) 評価未実施			
(6)アンドロゲン作用	①Kjeldsen ら(2013)	○	○P	○
(7)抗アンドロゲン作用	①Viswanath ら(2010)	△	○P	○
	②Kjeldsen ら(2013)	○	○P	○
(8)甲状腺ホルモン作用	①Ghisari ら(2015)	○	○P	○
(9)抗甲状腺ホルモン作用	①Ghisari ら(2015)	○	○N	×
(10)卵巣顆粒細胞への影響	①Paro ら(2012)	△	?	—
(11)副腎皮質細胞への影響	①Bisson と Hontela (2002)	△	○P	○
(12)疫学的調査	①Steenland ら(1997)	△	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾
今後の対応案	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、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、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、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内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

13651: Pandey SP and Mohanty B (2015) The neonicotinoid pesticide imidacloprid and the dithiocarbamate fungicide mancozeb disrupt the pituitary-thyroid axis of a wildlife bird. *Chemosphere*, 122, 227-234.

13660: Shenoy K, Cunningham BT, Renfroe JW and Crowley PH (2009) Growth and survival of northern leopard frog (*Rana pipiens*) tadpoles exposed to two common pesticides. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28 (7), 1469-1474.

4173: Bindali BB and Kaliwal BB (2002) Anti-implantation effect of a carbamate fungicide mancozeb in albino mice. *Industrial Health*, 40 (2), 191-197.

- 13658: Axelstad M, Boberg J, Nellemann C, Kiersgaard M, Jacobsen PR, Christiansen S, Hougaard KS and Hass U (2011) Exposure to the widely used fungicide mancozeb causes thyroid hormone disruption in rat dams but no behavioral effects in the offspring. *Toxicological Sciences*, 120 (2), 439-446.
- 4174: Baligar PN and Kaliwal BB (2001) Induction of gonadal toxicity to female rats after chronic exposure to mancozeb. *Industrial Health*, 39 (3), 235-243.
- 4179: Mahadevaswami MP, Jadaramkunti UC, Hiremath MB and Kaliwal BB (2000) Effect of mancozeb on ovarian compensatory hypertrophy and biochemical constituents in hemicastrated albino rat. *Reproductive Toxicology*, 14 (2), 127-134.
- 13663: Baligar PN and Kaliwal BB (2004) Morphometric analysis of follicular growth and biochemical constituents in albino rats exposed to mancozeb. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 15 (3-4), 241-262.
- 13664: Ksheerasagar RL and Kaliwal BB (2003) Temporal effects of mancozeb on testes, accessory reproductive organs and biochemical constituents in albino mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 15 (1), 9-17.
- 4182: Lu MH and Kennedy GL, Jr. (1986) Teratogenic evaluation of mancozeb in the rat following inhalation exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 84 (2), 355-368.
- 13672: Szépvölgyi J, Nagy K, Sajgone Vukan K, Regoly-Merei A, Soos K, Toth K, Pinter A and Antal M (1989) Subacute toxicological examination of Dithane M-45. *Food and Chemical Toxicology*, 27 (8), 531-538.
- 13668: Kackar R, Srivastava MK and Raizada RB (1997) Studies on rat thyroid after oral administration of mancozeb: morphological and biochemical evaluations. *Journal of Applied Toxicology*, 17 (6), 369-375.
- 4903: Trivedi N, Kakkar R, Srivastava MK, Mithal A and Raizada RB (1993) Effect of oral administration of fungicide-mancozeb on thyroid gland of rat. *Indian Journal of Experimental Biology*, 31 (6), 564-566.

- 13665: Belpoggi F, Soffritti M, Guarino M, Lambertini L, Cevolani D and Maltoni C (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of ethylene-*bis*-dithiocarbamate (Mancozeb) in rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 982, 123-136.
- 4175: Tomasi TE, Ashcraft J and Britzke E (2001) Effects of fungicides on thyroid function, metabolism, and thermoregulation in cotton rats. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20 (8), 1709-1715.
- 13662: Miranda-Contreras L, Davila-Ovalles R, Benitez-Diaz P, Pena-Contreras Z and Palacios-Pru E (2005) Effects of prenatal paraquat and mancozeb exposure on amino acid synaptic transmission in developing mouse cerebellar cortex. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 160 (1), 19-27.
- 4181: Subramoniam A, Agrawal D, Srivastava SP and Seth PK (1991) Influence of mancozeb on mitogenically responsive lipids in rat cerebrum and liver. *Indian Journal of Experimental Biology*, 29 (10), 943-945.
- 13654: Kjeldsen LS, Ghisari M and Bonefeld-Jorgensen EC (2013) Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272 (2), 453-464.
- 13454: Viswanath G, Chatterjee S, Dabral S, Nanguneri SR, Divya G and Roy P (2010) Anti-androgenic endocrine disrupting activities of chlorpyrifos and piperophos. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 120 (1), 22-29.
- 13650: Ghisari M, Long M, Tabbo A and Bonefeld-Jorgensen EC (2015) Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 284 (3), 292-303.
- 13656: Paro R, Tiboni GM, Buccione R, Rossi G, Cellini V, Canipari R and Cecconi S (2012) The fungicide mancozeb induces toxic effects on mammalian granulosa cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 260 (2), 155-161.
- 5237: Bisson M and Hontela A (2002) Cytotoxic and endocrine-disrupting potential of atrazine, diazinon, endosulfan, and mancozeb in adrenocortical steroidogenic cells of rainbow trout exposed *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 180 (2), 110-117.

13669: Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J and Cruz V (1997)
Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using
ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environmental Health Perspectives*,
105 (10), 1126-1130.

Ⅷ. マンネブ

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

マンネブの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、甲状腺影響、エストロゲン作用、ステロイド産生への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1) 生殖影響

②Manfoら(2011)によって、マンネブ(Sigma、純度未記載) 1、4 mg/kg/day を 18 日間腹腔内投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day 以上のばく露群でライディッヒ細胞のプレグネノロン産生速度(3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤トリロスタン 10 μ M 共存下)の低値、4 mg/kg/day のばく露群で血漿中テストステロン濃度、ライディッヒ細胞のテストステロン産生速度の低値が認められた。なお、血漿中アラニントランスフェラーゼ濃度、肝臓中過酸化脂質濃度、肝臓中グルタチオン濃度には影響は認められなかった。(13705)(評価結果の略号： Δ OP)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

①Deveci(2006)によって、マンネブ 0.125mg/kg/day を 3 週間(週 5 日)経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重の低値が認められた。なお、精巣絶対重量には影響は認められなかった。(13708)

(2) 甲状腺影響

①Laisiら(1985)によって、マンネブ(Ehrenstorfer, FRG、純度未記載) 5、20、50mg/kg を単回腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day のばく露群で低温誘導性(投与 30 分間後から 4 $^{\circ}$ C)血清中トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、低温誘導性(投与 30 分間後から 4 $^{\circ}$ C)血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、マンネブ(Ehrenstorfer, FRG、純度未記載) 5、20、50、100、200mg/kg を単回腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で低温誘導性(投与 30 分間後から 4 $^{\circ}$ C)血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。なお、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性(投与 30 分間後に 100ng/rat 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンを腹腔内投与)血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(4905)(Δ OP)
想定される作用メカニズム：視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用

(3) エストロゲン作用

①Sotoら(1995)によって、マンネブ(入手先、純度ともに未記載)0.001~10 μ M(=0.265~2,650 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露したエストロゲン感受性ヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(539)(\times -)

(4)ステロイド産生への影響

- ①Manfo ら(2011)によって、マンネブ(Sigma、純度未記載) 1、3、10、30、100 μ M(=265、795、2,650、7,950、26,500 μ g/L)の濃度に2時間ばく露した雄 SD ラット由来ライディッチ細胞への影響が検討されているが、テストステロン産生量(基底状態及びヒト絨毛性性腺刺激ホルモン 0.05 IU/mL 共存下)には影響は認められなかった。(13705)(Δ ○N)

(5)疫学的調査

- ①Steenland ら(1997)によって、メキシコ中部 Cuernavaca 市近郊にて、エチレンビス(ジチオカーバメート)系農薬(主にマンゼブを含む混合農薬液剤)ばく露群として噴霧作業従事者男性 49 名(平均年齢 26.2 \pm 1.6 歳、尿中エチレンチオ尿素平均濃度 58.2ppb)と非ばく露群として男性 31 名(平均年齢 22.0 \pm 1.2 歳、尿中エチレンチオ尿素平均濃度 10ppb 未満)を対象に、エチレンビス(ジチオカーバメート)ばく露と甲状腺ホルモン濃度及び細胞遺伝学的変化との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、全血染色体異常試験における姉妹染色分体交換数及び転座総数の高値が認められた。なお、血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。(13669)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、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。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 8 に示した。

表8 信頼性評価のまとめ

物質名：マンネブ

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	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としての評価 ³⁾
(1) 生殖影響		①Deveci (2006) 評価未実施			
	抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用	②Manfo ら(2011)	△	○P	○
(2) 甲状腺影響	視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用	①Laisi ら(1985)	△	○P	○
(3) エストロゲン作用		①Soto ら(1995)	×	—	×
(4) ステロイド産生への影響		①Manfo ら(2011)	△	○N	×
(5) 疫学的調査		①Steenland ら(1997)	△	?	—
今後の対応案		動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、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内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 13708: Deveci E (2006) Histopathological effects of organometallic maneb on testis in rats: a light and electron microscopic study. *Toxicology and Industrial Health*, 22 (9), 395-398.
- 13705: Manfo FP, Chao WF, Moundipa PF, Pugeat M and Wang PS (2011) Effects of maneb on testosterone release in male rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 34 (2), 120-128.
- 4905: Laisi A, Tuominen R, Mannisto P, Savolainen K and Mattila J (1985) The effect of maneb, zineb, and ethylenethiourea on the humoral activity of the pituitary-thyroid axis in rat. *Archives of Toxicology. Supplement. Archiv für Toxikologie. Supplement*, 8, 253-258.
- 539: Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 103 (SUPPL. 7), 113-122.
- 13669: Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J and Cruz V (1997) Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environmental Health Perspectives*, 105 (10), 1126-1130.

IX. リニュロン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

リニュ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、生殖影響、脂質代謝への影響、カルシウム代謝への影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、アロマターゼ活性への影響及びステロイド産生への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Marlatt ら(2013)によって、リニュロン(Sigma-Aldrich、純度 99.7%) 1、10、100 μ g/L(設定濃度)に 24 \pm 2 週齢から 21 日間ばく露した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、1、100 μ g/L のばく露区で雌血漿中ビテロゲニン濃度の低値が認められた(濃度相関性なし)。なお、雄血漿中ビテロゲニン濃度、雌雄の性徴突起(nuptial tubercle)スコア、雌雄生殖腺体指数、雌卵巣中ステロイド生合成関連遺伝子(*p450scc*、*cyp19a*、*star*、*tspo*、*hsd17b*、*hsd11b* 等) mRNA 相対発現量、雌卵巣中エストロゲン応答関連遺伝子(*esr1*、*esr2b*、*esr2a* 等) mRNA 相対発現量、産卵数、卵パラメーター(非ばく露条件下にて、孵化率 100%に至るまでの所要日数、7 日齢幼生生存率及び奇形率)には影響は認められなかった。(13631)(評価結果の略号：○?)

想定される作用メカニズム：不明

②Uren Webster ら(2015)によって、リニュロン(Pestanol Sigma analytical standard、純度未記載)1.7、15.3、225.9 μ g/L(測定濃度)に 4 日間ばく露した成熟雄ブラウントラウト(学名の記載がないが *Salmo trutta* と思われる)への影響が検討されている。その結果として、1.7 μ g/L 以上のばく露区で肝臓中コレステロール濃度の低値、1.7 μ g/L のばく露区で肝臓中コレステロール生合成関連遺伝子 LSS (lanosterol synthase) mRNA 相対発現量の低値、225.9 μ g/L のばく露区で肝臓中コレステロール生合成関連遺伝子 ACAT2 (acetyl-CoA acetyltransferase 2)、HMGCS (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase)、HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase)、MVD (mevalonate decarboxylase)、IDI1 (isopentenyl-diphosphate delta isomerase 1)、FDPS (farnesyl diphosphate synthase)、FDFT1 (farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1)、SQLE (squalene epoxidase)、CYP51A1 (cytochrome P450, family 51)、TM7SF2 (transmembrane 7 superfamily member 2)、SC4MOL (methylsterol monooxygenase 1)、NSDHL (NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like)、HSD17B7 (hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 7)及び EBP (sterol isomerase) mRNA 相対

発現量の低値が認められた。(13626)(△○P)

想定される作用メカニズム：ステロイド合成阻害

- ③Jolly ら(2009)によって、リニュロン(QMX Laboratories、純度>99%) 2、10、25、75、100、250µg/L(設定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌イトヨ(*Gasterosteus aculeatus*)への影響(ジヒドロテストステロン 5 µg/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、100µg/L 以上のばく露区で腎臓中スピギン濃度(体重補正值)の低値が認められた。

また、リニュロン 250µg/L(設定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(ジヒドロテストステロンの共存なし)が検討されているが、腎臓中スピギン濃度(体重補正值)には影響は認められなかった。(12386)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ④Katsiadaki ら(2006)によって、リニュロン(QMX Laboratories、純度未記載)15、150µg/L(設定濃度)に 3 週間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(17αメチルテストステロン 0.5µg/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、150µg/L のばく露区で腎臓中スピギン濃度(体重補正值)の低値が認められた。

また、リニュロン(QMX Laboratories、純度未記載)15、150µg/L(設定濃度)に 3 週間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(17αメチルテストステロン 5µg/L 共存条件下)が検討されているが、腎臓中スピギン濃度(体重補正值)には影響は認められなかった。(12050)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ⑤Pottinger ら(2013)によって、リニュロン(QMX Laboratories、純度 99%)0.25~250µg/L(設定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(ジヒドロテストステロン 5 µg/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、IC₅₀値 172µg/L(測定濃度換算)の濃度で腎臓中スピギン濃度(体重補正值)の用量相関的低値が認められた。(13630)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ⑥Hogan ら(2012)によって、リニュロン(Sigma-Aldrich、純度未記載)250µg/L(設定濃度)に 72 時間ばく露した成熟雄イトヨ(*G. aculeatus*)への影響が検討されている。その結果として、腎臓中アンドロゲン受容体 α mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、腎臓中スピギン mRNA 相対発現量、腎臓中アンドロゲン受容体 β mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、リニュロン(Sigma-Aldrich、純度未記載)250µg/L(設定濃度)に 72 時間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(17αメチルテストステロン 0.5µg/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、腎臓中スピギン mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、腎臓中アンドロゲン受容体 α 又は β mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(13632)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ⑦Sébillot ら(2014)によって、リニュロン(Sigma-Aldrich、純度未記載)249、498、1,245、2,490µg/L(設定濃度)に孵化 0 時間後から 4 日間ばく露した遺伝子組み換え(アンドロゲン応答遺伝子発現系として spg.1.22-gfp 配列をもつ)メダカ(*Oryzias latipes*)への影響(17αメチルテストステロン 3.0µg/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、249µg/L 以上のばく露区でレポーター遺伝子相対発現量(体表面上の緑色蛍光蛋白質による蛍光強度)の低値が認められた。

また、リニユロン(Sigma-Aldrich、純度未記載)2,490 μ g/L(設定濃度)に孵化0時間後から4日間ばく露した遺伝子組み換え(アンドロゲン応答遺伝子発現系として spg.1.22-gfp 配列をもつ)メダカ(*O. latipes*)への影響(17α メチルテストステロンの共存なし)が検討されているが、レポーター遺伝子相対発現量(体表面上の緑色蛍光蛋白質による蛍光強度)には影響は認められなかった。(13628)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ⑧Schiller ら(2014)によって、リニユロン(Sigma-Aldrich、純度未記載)700 μ g/L(設定濃度)に孵化後3～4日目(32～64細胞期)から7日間ばく露したメダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、 11β ヒドロキシラーゼ(*cyp11b*) mRNA 相対発現量、 3β ヒドロキシステロイド-D5-D4 イソメラーゼ(*3\beta*-*hsd*) mRNA 相対発現量、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体2(*gnrhr2*) mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、アロマターゼb(*cyp19a1b*) mRNA 相対発現量、ピテロゲニン1(*vtg1*) mRNA 相対発現量、アンドロゲン受容体(*ar*) mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体2 α (*esr2a*) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(10506)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

- ⑨Kashian と Dodson (2002)によって、リニユロン 10～100 μ g/L(設定濃度)に6日間ばく露した成熟オオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されているが、新生仔雄性比、親及び仔生存率、同腹産仔数、休眠卵産卵の有無、親体長、親及び仔形態には影響は認められなかった。(5095)

(2)生殖影響

- ①McIntyre ら(2000)によって、リニユロン(Chem Service、純度 99%)12.5、25、50mg/kg/day を妊娠12日目から21日目まで経口投与したSDラットへの影響(雄仔動物)が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で精巢の外観異常及び組織学的異常発生率(95～105日齢)、精巢上体の外観異常及び組織学的異常発生率(95～105日齢)、精細管縮退発生率及び重篤度(95～105日齢)の高値、50mg/kg/day のばく露群で生存率、背側精囊絶対重量(100日齢)、腎臓絶対重量(100日齢)の低値、乳輪及び乳頭数(13日齢)、輸精管外観異常発生率(95～105日齢)の高値が認められた。なお、体重(1、21、100日齢)、雄性比(0日齢)、肛門生殖突起間距離(1日齢)、精巢上体絶対重量(100日齢)、精巢絶対重量(100日齢)、輸精管絶対重量(100日齢)、腹側精囊絶対重量(100日齢)、精囊+凝固腺絶対重量(100日齢)、肛門挙筋絶対重量(100日齢)、副腎絶対重量(100日齢)、肝臓絶対重量(100日齢)には影響は認められなかった。(9745)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ②Wolf ら(1999)によって、リニユロン(Dupont Chemical、純度 100%Technical grade)10、20、40mg/kg/day を21日齢(離乳後)から最長80日経口投与したLEラットへの影響が検討されている。その結果として、40mg/kg/day のばく露群で精囊絶対重量(凝固腺及び液体を含む)、精巢上体尾絶対重量の低値、包皮分離日の遅延が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、両副腎重量、精巢上体尾中精子数には影響は認められなかった。

また、リニユロン(Dupont Chemical、純度 100%Technical grade)40mg/kg/day を 21 日齢(離乳後)から成熟、交配、出産、哺育にかけて経口投与した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、12 回出産後の累積産仔数、雄仔動物(21 日齢)精巣絶対重量、雄仔動物(21 日齢)精巣上体絶対重量、雄仔動物(21 日齢)精子細胞数の低値が認められた。

また、リニユロン(Dupont Chemical、純度 100%Technical grade)100mg/kg/day を妊娠 14 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(雄仔動物)が検討されている。その結果として、体重(2 日齢、5~6 ヶ月齢)、肛門生殖突起間距離絶対値及び体重補正值(2 日齢)、腹側前立腺絶対重量(5~6 ヶ月齢)、精巣上体絶対重量(5~6 ヶ月齢)、精巣上体尾絶対重量(5~6 ヶ月齢)、精巣絶対重量(5~6 ヶ月齢)、陰茎絶対重量(5~6 ヶ月齢)、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量(5~6 ヶ月齢)の低値、乳輪をもつ個体率(2 日齢)、乳頭数(2 日齢、5~6 ヶ月齢)の高値が認められた。(7861)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ③Wilson ら(2009)によって、リニユロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%)12.5、25、50、75mg/kg/day を妊娠 13 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(最終投与 1 時間後の雄胎仔精巣)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群でテストステロン産生能の低値が認められた。なお、プロゲステロン産生能、*cyp11a* mRNA 相対発現量、*cyp17a* mRNA 相対発現量、*StAR* mRNA 相対発現量、*insl3* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(13638)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- ⑥McIntyre ら(2002)によって、リニユロン(Chem Service、純度未記載)50mg/kg/day を妊娠 12 日目から最長妊娠 21 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(雄胎仔)が検討されている。その結果として、妊娠 17 日目において、体重の低値が認められた。なお、精巣上体における病変発生率、精巣における原生殖細胞発現率、精巣中テストステロン濃度には影響は認められなかった。妊娠 19 日目において、肛門生殖突起間距離の低値が認められた。なお、体重、精巣上体における病変発生率、精巣における原生殖細胞発現率、精巣中テストステロン濃度、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。妊娠 21 日目において、体重、肛門生殖突起間距離の低値、精巣における原生殖細胞発現率の高値が認められた。なお、精巣上体における病変発生率、精巣中テストステロン濃度、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。(13644)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- ⑦Cook ら(1993)によって、リニユロン(Dupont、純度 97%)200mg/kg/day を 32 日齢から 45 日齢まで経口投与した雄 SD ラットへの影響(pair-fed 対照群との比較)が検討されている。その結果として、精巣上体相対重量、附属性腺相対重量、前立腺相対重量、精囊相対重量の低値が認められた。なお、体重、増加体重、摂餌量、精巣相対重量、凝固腺相対重量、血清中テストステロン濃度、血清中エストラジオール濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、リニユロン(Dupont、純度 97%)200mg/kg/day を 93 日齢から 107 日齢まで経口投与した雄 SD ラットへの影響(pair-fed 対照群との比較)が検討されている。その結果として、体重、増加体重、附属性腺相対重量、前立腺相対重量の低値、血清中エストラジオール濃度、血清中黄体形成

ホルモン濃度の高値が認められた。なお、精巣相対重量、精巣上体相対重量、精嚢相対重量、凝固腺相対重量、血清中テストステロン濃度、摂餌量には影響は認められなかった。(13648)(〇〇P)
想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

④Muら(2006)によって、リニユロン 50mg/kg/day を妊娠 12 日目から妊娠 19 日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物体重の低値、雄胎仔精巣中 *Hbb-y* (hemoglobin Y, beta-like embryonic chain) mRNA 相対発現量、雄胎仔精巣中 *Myom2* (Myomesin 2) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、雄胎仔数、雄胎仔体重、雄胎仔精巣病変発生率、雄胎仔精巣中テストステロン濃度、雄胎仔精巣中 *Ebp* (カルシウムアゴニスト結合蛋白質) mRNA 相対発現量、雄胎仔精巣中 *Idi1* (イソペンテニルニリン酸 Δ イソメラーゼ) mRNA 相対発現量、雄胎仔精巣中 *Star* (ステロイド産生急性調節蛋白質) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(13641)

⑤Turnerら(2003)によって、リニユロン 50mg/kg/day を妊娠 12 日目から妊娠 21 日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物増加体重の低値、雄胎仔精巣上体未発達率、雄胎仔精巣上体奇形率の高値が認められた。また、妊娠 21 日目雄胎仔精巣上体中において、アンドロゲン受容体(AR) mRNA 相対発現量、上皮成長因子受容体(EGFR) mRNA 相対発現量、Notch 2 受容体 mRNA 相対発現量、インシュリン様成長因子-1 受容体(IGF-1R) mRNA 相対発現量、骨形成蛋白質 2 (BMP2) mRNA 相対発現量、骨形成蛋白質 4 (BMP4) mRNA 相対発現量、骨形成蛋白質-1B 受容体(BMPR-1B) mRNA 相対発現量、グリピカン(ヘパラン硫酸プロテオグリカンの一種) mRNA 相対発現量の低値、デルタ様(Dlk)受容体 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、リニユロン 50mg/kg/day を妊娠 12 日目から妊娠 21 日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、雄胎仔体重の低値、雄胎仔精巣上体未奇形率の高値が認められた。

また、リニユロン 50mg/kg/day を妊娠 12 日目から妊娠 21 日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物体重、母動物増加体重の低値、雄胎仔精巣上体奇形率の高値が認められた。また、7 日齢雄胎仔精巣上体中において、インシュリン様成長因子受容体-1 (IGF-1R) mRNA 相対発現量、インシュリン様成長因子結合蛋白質 5 (IGFBP5) mRNA 相対発現量、骨形成蛋白質 4 (BMP4) mRNA 相対発現量、骨形成蛋白質-1B 受容体(BMPR-1B) mRNA 相対発現量、線維芽細胞増殖因子受容体 2 (FGFR2) mRNA 相対発現量、グリピカン(ヘパラン硫酸プロテオグリカンの一種) mRNA 相対発現量、組織性メタロプロテアーゼ 3 阻害因子(TIMP3) mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、アンドロゲン受容体(AR) mRNA 相対発現量、上皮成長因子受容体(EGFR) mRNA 相対発現量、デルタ様(Dlk)受容体 mRNA 相対発現量、Notch 2 受容体 mRNA 相対発現量、インシュリン様成長因子-1 (IGF-1) mRNA 相対発現量、骨形成蛋白質 2 (BMP2) mRNA 相対発現量、骨形成蛋白質-1A 受容体 mRNA (BMPR-1A)相対発現量には影響は認められなかった。(13643)

(3)脂質代謝への影響

①Seidlova-Wuttke ら(1999)によって、リニュロン(HELM AG、純度未記載)16.3、65.5mg/kg/day を3ヶ月齢にて卵巣摘出处置後12週間混餌投与した雌SDラットへの影響が検討されている。その結果として、16.3mg/kg/day以上のばく露群で増加体重、血清中レプチン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、摂水量の高値、16.3mg/kg/dayのばく露群で血清中高密度リポ蛋白質濃度の高値、65.5mg/kg/dayのばく露群で摂餌量、後脚脂肪蓄積量、血清中サイロキシン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中トリグリセリド濃度、血清中低密度リポ蛋白質濃度、血清中コレステロール濃度の低値が認められた。

なお、本論文における *in vitro* 試験については、詳細な記載がなされていなかったため、信頼性評価の対象外とした。(5602)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

※参考 (4)カルシウム代謝への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Andrews と Gray (1990)によって、リニュロン10、20、40mg/kg/day を21日齢から10週間経口投与した雄LEラットへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/day以上のばく露群で血清中トリグリセリド濃度、大腿骨断面の髄質面積の低値、40mg/kg/dayのばく露群で大腿骨密度、大腿骨強度、大腿骨断面の低値、血清中コレステロール濃度の高値が認められた。なお、体重、腎臓絶対及び相対重量、血清中カルシウム濃度、血清中リン濃度、血清中ラクトースデヒドロゲナーゼ活性、血清中アルカリ性フォスファターゼ活性、大腿骨長さ、大腿骨柔軟性、大腿骨断面の皮質面積、大腿骨断面に占める髄質面積比には影響は認められなかった。(13649)

(5)エストロゲン作用

①Orton ら(2009)によって、リニュロン(Sigma、純度97%)0.49~1,000µM(=122~249,000µg/L)の濃度に3~6日間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたβガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されているが、βガラクトシダーゼ活性誘導は認められなかった。(12747)(△○N)

②Vinggaard ら(1999)によって、リニュロン(US EPA、純度97.0~99.9%)10µM(=2,490µg/L)の濃度に9日間ばく露したヒト乳がん細胞MCF-7による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(2690)(×—)

(6)抗エストロゲン作用

①Orton ら(2009)によって、リニュロン(Sigma、純度97%)0.49~1,000µM(=122~249,000µg/L)の濃度に3~6日間ばく露(17βエストラジオール0.25nM共存下)した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたβガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として、1.9µM~31.3µM(=473µg/L)

～7,800 $\mu\text{g/L}$ の濃度区で β ガラクトシダーゼ活性誘導の阻害が認められた。(12747)(Δ OP)

(7)アンドロゲン作用

- ①Jolly ら(2009)によって、リニュロン(QMX Laboratories、純度>99%)0.00000001、0.000001、0.0001、0.01、1 μM (=0.00000249、0.000249、0.0249、2.49、249 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 48 時間ばく露したイトヨ腎臓細胞(ジヒドロステロンばく露により腎臓肥大が認められた成熟雌由来)への影響が検討されているが、スピギン発現量には影響は認められなかった。(12386)(Δ ON)
- ②Orton ら(2009)によって、リニュロン(Sigma、純度 97%)0.49～1,000 μM (=122～249,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 3～6 日間ばく露した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた β ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ活性誘導は認められなかった。(12747)(Δ ON)
- ③McIntyre ら(2000)によって、リニュロン(Chem Service、純度 99%)0.1、0.5、1、5、10、50 μM (=24.9、125、249、1,250、2,490、12,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ活性発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ活性誘導は認められなかった。(9745)(\circ ON)

(8)抗アンドロゲン作用

- ①Jolly ら(2009)によって、リニュロン(QMX Laboratories、純度>99%)0.00000001、0.000001、0.0001、0.01、1 μM (=0.00000249、0.000249、0.0249、2.49、249 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 48 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 10nM 共存下)したイトヨ腎臓細胞(ジヒドロステロンばく露により腎臓肥大が認められた成熟雌由来)への影響が検討されている。その結果として 0.0001 μM (=0.0249 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でスピギン発現量の低値が認められた。(12386)(Δ OP)
- ②McIntyre ら(2000)によって、リニュロン(Chem Service、純度 99%)0.1、0.5、1、5、10、50 μM (=24.9、125、249、1,250、2,490、12,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 100nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として K_B 値 0.758 μM (=189 $\mu\text{g/L}$)の濃度でルシフェラーゼ活性誘導の阻害が認められた。(9745)(\circ OP)
- ③Orton ら(2009)によって、リニュロン(Sigma、純度 97%)0.49～1,000 μM (=122～249,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 3～6 日間ばく露(テストステロン 2.5nM 共存下)した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた β ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として、0.98 μM ～62.5 μM (=244 $\mu\text{g/L}$ ～15,600 $\mu\text{g/L}$)の濃度区で β ガラクトシダーゼ活性誘導の阻害が認められた。(12747)(Δ OP)
- ⑤Lambright ら(2000)によって、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%)0.5、1、5、10、15、20 μM (=125、249、1,250、2,490、3,740、4,980 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 0.1nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-MB-453-KB2 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によ

るレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として 5 μ M(=1,250 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ活性発現誘導の阻害が認められた。

また、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%)0.5、1、5、10、15、20 μ M(=125、249、1,250、2,490、3,740、4,980 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 0.1nM 共存下)したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として 10 μ M(=2,490 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ活性発現誘導の阻害が認められた。

また、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%)0.5、1、5、10、15、20 μ M(=125、249、1,250、2,490、3,740、4,980 μ g/L)の濃度で、ヒトアンドロゲン受容体(アフリカミドリザル腎臓細胞 COS 中で大量発現)によるアンドロゲン受容体アゴニスト R1881 5 μ M に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀値 20 μ M(=4,980 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%)0.312、1、3.12、10、31.2、100、312 μ M(=77.7、249、777、2,490、7,770、24,900、77,700 μ g/L)の濃度で、アンドロゲン受容体(ラット腹側前立腺磨砕物)によるアンドロゲン受容体アゴニスト R1881 10 μ M に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀値 200 μ M(=49,800 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。(9625)(○○P)

⑥Cook ら(1993)によって、リニュロン(Dupont、純度 97%)について(試験濃度範囲の記載なし)、アンドロゲン受容体(ラット腹側前立腺サイトゾル)による標識テストステロン 7.3nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀値 64 μ M(=15,900 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。(13648)(○○P)

⑦Bauer ら(1998)によって、リニュロン(Promochem, certified standards)について(試験濃度範囲の記載なし)、アンドロゲン受容体(ブタ子宮サイトゾル)による標識 5 α -ジヒドロテストステロン 0.4nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、Ki 値 86 μ M(=21,400 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。(12758)(Δ ○P)

⑧Freyberger ら(2010)によって、リニュロン(Riedel-de-Haen、純度 99.7%)0.3、1、3、10、30、100 μ M(=74.7、249、747、2,490、7,470、24,900 μ g/L)の濃度で、ラットアンドロゲン受容体(リガンド結合ドメイン配列はヒトと同一)によるアンドロゲン受容体アゴニスト R1881 2 nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀値 162.8 μ M(=40,500 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。(13635)(○○P)

想定される作用メカニズム：アンドロゲン作用の可能性もあり

⑨Moon ら(2009)によって、リニュロン(OECD Chemical Repository、純度未記載)10、100mg/kg/day を 55 日齢から 10 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上の投与群で腹側前立腺絶対重量、精嚢+凝固腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、陰茎絶対重量、カウパー腺絶対重量の低値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、

腎臓絶対重量、副腎絶対重量には影響は認められなかった。(13637)(△○P)

④Lambright ら(2000)によって、リニユロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%)100mg/kg/day を 28 日齢から 7 日間日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 50µg/rat/day を 7 日間皮下投与)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、増加体重、精嚢絶対重量、腹側前立腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、副腎絶対重量の高値が認められた。なお、体重、下垂体絶対重量、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量には影響は認められなかった。

また、リニユロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%)100mg/kg/day を 99 日齢から 7 日間日間経口投与(及びテストステロン含有材埋設処置)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重、増加体重、精巣上体絶対重量、腹側前立腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値が認められた。なお、肝臓絶対重量、精嚢絶対重量、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、リニユロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%)100mg/kg/day を 99 日齢から 4 日間日間経口投与(及びテストステロン含有材埋設処置)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、腹側前立腺 *TRPM2* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、腹側前立腺 *C3* mRNA 相対発現量、体重、肝臓絶対重量、精巣上体絶対重量、腹側前立腺絶対重量、精嚢絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。(9625)(○○P)

※参考 抗アンドロゲン作用(今回評価対象としなかった文献。無処置雄動物に対するテストステロン同時投与試験を含む)

④Freyberger ら(2010)によって、リニユロン 0.01~10µM(=2.49~249µg/L)の濃度に 22~24 時間ばく露(17αメチルジヒドロテストステロン 0.2nM 共存下)したヒト前立腺がん細胞 PALM(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として IC₅₀ 値 2.336µM(=582µg/L)の濃度で微弱なルシフェラーゼ活性誘導の阻害が認められた(ただし、複数試験機関間で再現性なし)。(13634)

⑩Owens ら(2007)によって、リニユロン 3、10、30、100mg/kg/day を 10 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した精巣摘出雄ラットへの影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上の投与群で腹側前立腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、100mg/kg/day の投与群で精嚢+凝固腺絶対重量、陰茎絶対重量、カウパー腺絶対重量の低値が認められた。(12046)

⑪Ashby ら(2004)によって、リニユロン 3、10、30、100mg/kg/day を 22~23 日齢から 10 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 1 mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上の投与群でカウパー腺絶対重量の低値、肝臓絶対重量の高値、30mg/kg/day の投与群で腎臓絶対重量の高値、100mg/kg/day の投与群で精巣上体絶対重量、精嚢絶対重量、前立腺絶対重量の低値、精巣絶対重量の高値が認められた。なお、体重、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量には影響は認められなかった。(12062)

- ⑫Kang ら(2004)によって、リニユロン 25、50、100mg/kg/day を 10 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した精巢摘出雄 SD ラットへの影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上の投与群で精囊+凝固腺絶対重量、腹側前立腺絶対重量、カウパー腺絶対重量の低値、100mg/kg/day の投与群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、陰茎絶対重量の低値、副腎絶対重量の高値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量には影響は認められなかった。(12061)
- ⑬Freyberger ら(2007)によって、リニユロン 10、100mg/kg/day を約 52 日齢から 10 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を 10 日間皮下投与)したへの影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、100mg/kg/day の投与群で腹側前立腺絶対重量、精囊絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、カウパー腺絶対重量の低値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、陰茎絶対重量には影響は認められなかった。(13639)
- ⑭Moon ら(2010)によって、リニユロン 10、30、100mg/kg/day を 22 日齢から 10 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 1 mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した雄 SD 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 の投与群で腹側前立腺絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、カウパー腺絶対重量、精巢上体絶対重量の低値が認められた。なお、体重、精巢絶対重量、肝臓絶対重量、副腎絶対重量、腎臓絶対重量には影響は認められなかった。(13633)
- ⑯Freyberger と Schladt (2009)によって、リニユロン 10、100mg/kg/day を 22 日齢から 10 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 1 mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した雄 Wistar 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 の投与群で精囊絶対重量の低値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、精巢絶対重量、精巢上体絶対重量、腹側前立腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、カウパー腺絶対重量には影響は認められなかった。(13636)
- ⑰Tinwell ら(2007)によって、リニユロン 3、10、10、100mg/kg/day を 23 日齢から 10 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 1 mg/kg/day を 10 日間皮下投与)したへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day の投与群で体重、腎臓絶対重量、精巢上体絶対重量、カウパー腺絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量、腹側前立腺絶対重量の低値が認められた。なお、肝臓絶対重量、副腎絶対重量、精巢絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量には影響は認められなかった。(13640)

(9)抗甲状腺ホルモン作用

- ①van den Berg ら(1991)によって、リニユロン(入手先について複数社を記載、最高純度との記載)100 μ M(=24,900 μ g/L)の濃度で、ヒトトランスサイレチンによる結合阻害試験(非標識サイロキシンの IC₅₀値 0.04 μ M が検出可能な濃度の標識サイロキシン共存下)が検討されている。その結果として、結合阻害(阻害率 11~40%)が認められた。(2700)(Δ OP)
- 想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン作用の可能性もあり

※参考 (10)アロマトーゼ活性への影響

①Vinggaard ら(2000)によって、リニュロン 500 μ M(=12,500 μ g/L)の濃度で、ヒト胎盤ミクロソームへの影響が検討されているが、CYP19 アロマトーゼ活性に影響は認められなかった。(2665)

(11)ステロイド産生への影響

①Wilson ら(2009)によって、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%) 1、3、10、30、100、300 μ M(=249、747、2,490、7,470、24,900、74,700 μ g/L)の濃度に3時間ばく露したSDラット胎仔精巣組織への影響が検討されている。その結果として、30 μ M(=7,470 μ g/L)以上の濃度区でテストステロン産生量の低値が認められた。なお、プロゲステロン産生量には影響は認められなかった。(13638)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

②Orton ら(2009)によって、リニュロン(Sigma、純度 97%)6.25、62.5 μ M(=1,560、15,600 μ g/L)の濃度に20時間ばく露(ヒト絨毛性ゴナドトロピン刺激ホルモン共存下)したアフリカツメガエル卵母細胞への影響が検討されている。その結果として、62.5 μ M(15,600 μ g/L)の濃度区でプロゲステロン産生濃度の高値が認められた。なお、テストステロン産生濃度、エストロゲン産生濃度、排卵率には影響は認められなかった。(12747)(△○P)

想定される作用メカニズム：プロゲステロン産生促進

※参考 ステロイド産生への影響(今回評価対象としなかった文献)

③Ornostay ら(2013)によって、リニュロン 0.01、0.1、1 μ M(=2.5、25、250 μ g/L)の濃度に12時間ばく露した卵黄形成期ファットヘッドミノー卵巣組織への影響が検討されているが、17 β エストラジオール産生濃度には影響は認められなかった。(13629)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—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、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表9に示した。

表9 信頼性評価のまとめ

物質名：リニユロン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に 関する記載の有無 及びその評価 ¹⁾	内分泌かく 乱作用との 関連の有無 ²⁾	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 根拠として の評価 ³⁾	
(1) 生態 影響		①Marlatt ら(2013)	○	?	—
	ステロイド合成阻害	②Uren Webster ら (2015)	△	○P	○
	抗アンドロゲン作用	③Jolly ら(2009)	△	○P	○
	抗アンドロゲン作用	④Katsiadaki ら(2006)	△	○P	○
	抗アンドロゲン作用	⑤Pottinger ら(2013)	○	○P	○
	抗アンドロゲン作用	⑥Hogan ら(2012)	△	○P	○
	抗アンドロゲン作用	⑦Sébillot ら(2014)	△	○P	○
	抗アンドロゲン作用	⑧Schiller ら(2014)	△	○P	○
		⑨Kashian と Dodson (2002) 評価未実施			
(2) 生殖 影響	抗アンドロゲン様作 用	①McIntyre ら(2000)	△	○P	○
	抗アンドロゲン様作 用	②Wolf ら(1999)	○	○P	○
	抗アンドロゲン様作 用、視床下部—下垂体 —生殖腺軸への作用	③Wilson ら(2009)	○	○P	○
		④Mu ら(2006) 評価未実施			
		⑤Turner ら(2003) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に 関する記載の有無及びその 評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に 関する試験対象物質として 選定する根拠としての 評価 ³⁾	
	抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	⑥McIntyre ら(2002)	△	○P	○
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	⑦Cook ら(1993)	○	○P	○
(3) 脂質代謝への影響	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	①Seidlova-Wuttke ら(1999)	△	○P	○
(4)カルシウム代謝への影響	①Andrews と Gray (1990) 評価未実施				
(5)エストロゲン作用	①Orton ら(2009)	△	○N	×	
	②Vinggaard ら(1999)	×	—	×	
(6)抗エストロゲン作用	①Orton ら(2009)	△	○P	○	
(7)アンドロゲン作用	①Jolly ら(2009)	△	○N	×	
	②Orton ら(2009)	△	○N	×	
	③McIntyre ら(2000)	○	○N	×	
(8)抗アンドロゲン作用 *ただし⑧はアンドロゲン作用の可能性もあり	①Jolly ら(2009)	△	○P	○	
	②McIntyre ら(2000)	○	○P	○	
	③Orton ら(2009)	△	○P	○	

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に 関する記載の有無及びその 評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に 関する試験対象物質として 選定する根拠としての 評価 ³⁾
	④Freyberger ら(2010) 評価未実施			
	⑤Lambright ら(2000)	○	○P	○
	⑥Cook ら(1993)	○	○P	○
	⑦Bauer ら(1998)	△	○P	○
	⑧Freyberger ら(2010)	○	○P	○
	⑨Moon ら(2009)	△	○P	○
	⑩Owens ら(2007) 評価未実施			
	⑪Ashby ら(2004) 評価未実施			
	⑫Kang ら(2004) 評価未実施			
	⑬Freyberger ら(2007) 評価未実施			
	⑭Lambright ら(2000)	○	○P	○
	⑮Moon ら(2010) 評価未実施			
	⑯Freyberger と Schladt (2009) 評価未実施			
	⑰Tinwell ら(2007) 評価未実施			
(9)抗甲状腺ホルモン作用 *ただし甲状腺ホルモン作 用の可能性もあり	①van den Berg ら(1991)	△	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に 関する記載の有無及びその 評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に 関する試験対象物質として 選定する根拠としての 評価 ³⁾
(10)アロマトーゼ活性への 影響	①Vinggaard ら(2000) 評価未実施			
(11) ステロイド産 生への影 響	抗アンドロゲン作用 ①Wilson ら(2009)	○	○P	○
	プロゲステロン産生促進 ②Orton ら(2009)	△	○P	○
	③Ornostay ら(2013) 評価未実施			
今後の対応案	動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—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、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

13631: Marlatt VL, Lo BP, Ornostay A, Hogan NS, Kennedy CJ, Elphick JR and Martyniuk CJ (2013) The effects of the urea-based herbicide linuron on reproductive endpoints in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 157 (1), 24-32.

- 13626: Uren Webster TM, Perry MH and Santos EM (2015) The herbicide linuron inhibits cholesterol biosynthesis and induces cellular stress responses in brown trout. *Environmental Science & Technology*, 49 (5), 3110-3118.
- 12386: Jolly C, Katsiadaki I, Morris S, Le Belle N, Dufour S, Mayer I, Pottinger TG and Scott AP (2009) Detection of the anti-androgenic effect of endocrine disrupting environmental contaminants using *in vivo* and *in vitro* assays in the three-spined stickleback. *Aquatic Toxicology*, 92 (4), 228-239.
- 12050: Katsiadaki I, Morris S, Squires C, Hurst MR, James JD and Scott AP (2006) Use of the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) as a sensitive *in vivo* test for detection of environmental antiandrogens. *Environmental Health Perspectives*, 114 Suppl 1, 115-121.
- 13630: Pottinger TG, Katsiadaki I, Jolly C, Sanders M, Mayer I, Scott AP, Morris S, Kortenkamp A and Scholze M (2013) Anti-androgens act jointly in suppressing spiggin concentrations in androgen-primed female three-spined sticklebacks prediction of combined effects by concentration addition. *Aquatic Toxicology*, 140-141, 145-156.
- 13632: Hogan NS, Gallant MJ and van den Heuvel MR (2012) Exposure to the pesticide linuron affects androgen-dependent gene expression in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31 (6), 1391-1395.
- 13628: Sébillot A, Damdimopoulou P, Ogino Y, Spirhanzlova P, Miyagawa S, Du Pasquier D, Mouatassim N, Iguchi T, Lemkine GF, Demeneix BA and Tindall AJ (2014) Rapid fluorescent detection of (anti)androgens with spiggin-*gfp* medaka. *Environmental Science & Technology*, 48 (18), 10919-10928.
- 10506: Schiller V, Zhang X, Hecker M, Schafers C, Fischer R and Fenske M (2014) Species-specific considerations in using the fish embryo test as an alternative to identify endocrine disruption. *Aquatic Toxicology*, 155, 62-72.
- 5095: Kashian DR and Dodson SI (2002) Effects of common-use pesticides on developmental and reproductive processes in *Daphnia*. *Toxicology and Industrial Health*, 18 (5), 225-235.
- 9745: McIntyre BS, Barlow NJ, Wallace DG, Maness SC, Gaido KW and Foster PM (2000) Effects of *in utero* exposure to linuron on androgen-dependent reproductive development in the male

CrI:CD(SD)BR rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 167 (2), 87-99.

7861: Wolf C, Jr., Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J and Gray LE, Jr. (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, *p,p'*DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicology and Industrial Health*, 15 (1-2), 94-118.

13638: Wilson VS, Lambright CR, Furr JR, Howdeshell KL and Earl Gray L, Jr. (2009) The herbicide linuron reduces testosterone production from the fetal rat testis during both *in utero* and *in vitro* exposures. *Toxicology Letters*, 186 (2), 73-77.

13641: Mu X, Liu K, Klymenova E, Sar M, Young SS and Gaido KW (2006) Gene expression profiling of androgen receptor antagonists in the rat fetal testis reveals few common gene targets. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 20 (1), 7-17.

13643: Turner KJ, McIntyre BS, Phillips SL, Barlow NJ, Bowman CJ and Foster PM (2003) Altered gene expression during rat Wolffian duct development in response to *in utero* exposure to the antiandrogen linuron. *Toxicological Sciences*, 74 (1), 114-128.

13644: McIntyre BS, Barlow NJ, Sar M, Wallace DG and Foster PM (2002) Effects of *in utero* linuron exposure on rat Wolffian duct development. *Reproductive Toxicology*, 16 (2), 131-139.

13648: Cook JC, Mullin LS, Frame SR and Biegel LB (1993) Investigation of a mechanism for Leydig cell tumorigenesis by linuron in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 119 (2), 195-204.

5602: Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G and Wuttke W (2005) Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. *Toxicology*, 213 (1-2), 13-24.

13649: Andrews JE and Gray LE (1990) The effects of lindane and linuron on calcium metabolism, bone morphometry and the kidney in rats. *Toxicology*, 60 (1-2), 99-107.

12747: Orton F, Lutz I, Kloas W and Routledge EJ (2009) Endocrine disrupting effects of

herbiicides and pentachlorophenol: *in vitro* and *in vivo* evidence. Environmental Science & Technology, 43 (6), 2144-2150.

2690: Vinggaard AM, Breinholt V and Larsen JC (1999) Screening of selected pesticides for oestrogen receptor activation *in vitro*. Food Additives and Contaminants, 16 (12), 533-542.

13634: Freyberger A, Witters H, Weimer M, Lofink W, Berckmans P and Ahr HJ (2010) Screening for (anti)androgenic properties using a standard operation protocol based on the human stably transfected androgen sensitive PALM cell line. First steps towards validation. Reproductive Toxicology, 30 (1), 9-17.

9625: Lambright C, Ostby J, Bobseine K, Wilson V, Hotchkiss AK, Mann PC and Gray LE, Jr. (2000) Cellular and molecular mechanisms of action of linuron: an antiandrogenic herbicide that produces reproductive malformations in male rats. Toxicological Sciences, 56 (2), 389-399.

12758: Bauer ER, Meyer HH, Stahlschmidt-Allner P and Sauerwein H (1998) Application of an androgen receptor assay for the characterisation of the androgenic or antiandrogenic activity of various phenylurea herbicides and their derivatives. Analyst, 123 (12), 2485-2487.

13635: Freyberger A, Weimer M, Tran HS and Ahr HJ (2010) Assessment of a recombinant androgen receptor binding assay: initial steps towards validation. Reproductive Toxicology, 30 (1), 2-8.

13637: Moon HJ, Kang TS, Kim TS, Kang IH, Ki HY, Kim SH and Han SY (2009) OECD validation of phase 3 Hershberger assay in Korea using surgically castrated male rats with coded chemicals. Journal of Applied Toxicology, 29 (4), 350-355.

12046: Owens W, Gray LE, Zeiger E, Walker M, Yamasaki K, Ashby J and Jacob E (2007) The OECD program to validate the rat Hershberger bioassay to screen compounds for *in vivo* androgen and antiandrogen responses: phase 2 dose-response studies. Environmental Health Perspectives, 115 (5), 671-678.

12062: Ashby J, Lefevre PA, Tinwell H, Odum J and Owens W (2004) Testosterone-stimulated weanlings as an alternative to castrated male rats in the Hershberger anti-androgen assay. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 39 (2), 229-238.

12061: Kang IH, Kim HS, Shin JH, Kim TS, Moon HJ, Kim IY, Choi KS, Kil KS, Park YI, Dong

- MS and Han SY (2004) Comparison of anti-androgenic activity of flutamide, vinclozolin, procymidone, linuron, and *p, p'*DDE in rodent 10-day Hershberger assay. *Toxicology*, 199 (2-3), 145-159.
- 13639: Freyberger A, Ellinger-Ziegelbauer H and Krotlinger F (2007) Evaluation of the rodent Hershberger bioassay: testing of coded chemicals and supplementary molecular-biological and biochemical investigations. *Toxicology*, 239 (1-2), 77-88.
- 13633: Moon HJ, Kang TS, Kim TS, Kang IH, Kim SH and Han SY (2010) OECD validation of phase-3 Hershberger assay using the stimulated weanling male rat in Korea. *Journal of Applied Toxicology*, 30 (4), 361-368.
- 13636: Freyberger A and Schladt L (2009) Evaluation of the rodent Hershberger bioassay on intact juvenile males-testing of coded chemicals and supplementary biochemical investigations. *Toxicology*, 262 (2), 114-120.
- 13640: Tinwell H, Friry-Santini C, Rouquie D, Belluco S, Elies L, Pallen C and Bars R (2007) Evaluation of the antiandrogenic effects of flutamide, DDE, and linuron in the weanling rat assay using organ weight, histopathological, and proteomic approaches. *Toxicological Sciences*, 100 (1), 54-65.
- 2700: van den Berg KJ, van Raaij JAG, Bragt PC and Notten WR (1991) Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. *Archives of Toxicology*, 65 (1), 15-19.
- 2665: Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V and Larsen JC (2000) Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity *in vitro*. *Toxicology in Vitro*, 14 (3), 227-234.
- 13629: Ornostay A, Cowie AM, Hindle M, Baker CJ and Martyniuk CJ (2013) Classifying chemical mode of action using gene networks and machine learning: a case study with the herbicide linuron. *Comparative Biochemistry and Physiology: Part D, Genomics & Proteomics*, 8 (4), 263-274.