

## 第 1 段階生物試験の実施結果について（案）

### 1. 平成 27 年度に実施した試験結果について

試験管内試験の結果等から第 1 段階生物試験を実施する優先順位が高いと考えられた 2 物質（ダイアジノン及びフェンバレレート）について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験(修正 TG229)を実施した（試験法の概要については p 3 参照）。

#### （1）ダイアジノンの試験結果

38、196、598、952 $\mu\text{g/L}$ (実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、二次性徴、雌雄の肝臓中ビテロゲニン濃度に統計学的に有意な変化は認められなかった。

雌雄の全長・体重・生殖腺体指数・肝臓体指数、産卵数、受精卵数、受精率は、196  $\mu\text{g/L}$  以上のばく露群において、統計学的に有意な低値が認められた。なお、196  $\mu\text{g/L}$  以上のばく露群において、全個体に運動麻痺が認められた。

598 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露群において雌雄の死亡率の統計学的に有意な高値が認められた。

#### （2）フェンバレレートの試験結果

0.019、0.294、1.30 $\mu\text{g/L}$ (実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、死亡率、産卵数、受精率、全長、体重、二次性徴、生殖腺体指数、肝臓体指数、肝臓中ビテロゲニン濃度に統計学的に有意な変化は認められなかった。

### 2. 試験結果のまとめ

#### （1）ダイアジノン

196 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露群において産卵数、受精卵数、受精率の統計学的に有意な低値が認められたことから、メダカの生殖に対する有害性を示すことが示唆された。

ダイアジノンについては既存知見からエストロゲン作用を持つことが想定されたが、今回の試験結果において、死亡が認められない濃度範囲において、エストロゲン作用を示す雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の高値は認められなかったため、エストロゲン作用を持つことは確認できなかった。

メダカの生殖に対する有害性が示唆されたばく露濃度 196 $\mu\text{g/L}$  は、平成 18 年度に実施された化学物質環境実態調査において測定された最高濃度 0.019 $\mu\text{g/L}$  の約 10,300 倍であった。

また、メダカに対する有害性が認められなかったばく露濃度 38 $\mu\text{g/L}$  は、平成 18 年度に

実施された化学物質環境実態調査において測定された最高濃度0.019 $\mu$ g/Lの20,000倍であった。

## (2) フェンバレレート

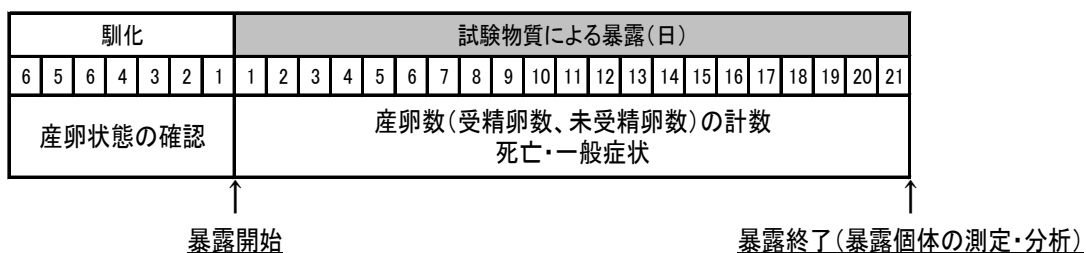
フェンバレレートについては既存知見からエストロゲン作用を持つことが想定された。今回の試験結果において、死亡が認められない濃度範囲において、エストロゲン作用を示す雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の高値は認められなかったため、エストロゲン作用を持つことは確認できなかった。

メダカに対する有害性が認められなかったばく露濃度1.30 $\mu$ g/Lは、平成18年度に実施された要調査項目測定結果において測定された最高濃度0.041 $\mu$ g/Lの約32倍であった。

(参考)

### メダカを用いた魚類短期繁殖試験法

魚類短期繁殖試験（OECD TG229）は、成熟したメダカを雌雄混合で試験対象物質に21日間ばく露し、ばく露期間中の産卵状況並びにばく露終了時の生存個体の肝臓中ピテロジェニン濃度及び二次性徴を調べる試験法である。



**エンドポイント**

- ・産卵状態(産卵数、受精率、受精卵数)
- ・肝臓中ピテロジェニン濃度
- ・二次性徴
- ・生殖腺組織(オプション:実施せず)

- ・全長、体重
- ・肝臓、生殖腺重量(HSI、GSI)
- ・肝臓中ピテロジェニン濃度
- ・二次性徴(尻鰭乳頭状突起)

## 第1段階生物試験結果(TG229)

### ダイアジノン

実施機関：住化テクノサービス株式会社

表 2-A 試験結果

平均濃度実測値 ( $\mu$ g/L)	生存個体数		死亡率 (%)		全長(mm)		体重(mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	10	13	9.1	0	30.7 $\pm$ 0.4	31.7 $\pm$ 1.7	300 $\pm$ 46	375 $\pm$ 57
38	12	11	0	8.3	30.0 $\pm$ 1.1	30.6 $\pm$ 1.2	294 $\pm$ 36	333 $\pm$ 42
196	11	8	8.3	33.3	28.5 $\pm$ 0.8**	28.2 $\pm$ 1.0**	199 $\pm$ 20**	213 $\pm$ 18**
598	6	4	50.0*	66.7*	29.5 $\pm$ 0.7*	28.7 $\pm$ 0.9**	191 $\pm$ 14**	203 $\pm$ 48**
952	5	5	58.3*	58.3*	28.1 $\pm$ 1.2**	27.5 $\pm$ 1.2**	179 $\pm$ 19**	201 $\pm$ 30**

表 2-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu$ g/L)	産卵数 (eggs/female/day)	受精卵数 (eggs/female/day)	受精率 (%)	生殖腺体指数 (%)	
				雄	雌
対照区	19.7 $\pm$ 5.9	19.3 $\pm$ 5.7	97.9 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 0.2	12.9 $\pm$ 2.1
38	18.8 $\pm$ 4.4	18.1 $\pm$ 4.3	96.3 $\pm$ 0.9	0.9 $\pm$ 0.4	12.3 $\pm$ 1.3
196	1.1 $\pm$ 2.4**	0.1 $\pm$ 0.6**	11.6 $\pm$ 6.2**	0.6 $\pm$ 0.2*	6.8 $\pm$ 3.5**
598	0.4 $\pm$ 1.2**	0.2 $\pm$ 1.1**	55.3 $\pm$ 6.7**	0.4 $\pm$ 0.1**	3.3 $\pm$ 0.7**
952	0.2 $\pm$ 1.1**	0.0 $\pm$ 0.2**	8.8 $\pm$ 14.3**	0.5 $\pm$ 0.1*	6.9 $\pm$ 2.4**

表 2-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu$ g/L)	肝臓体指数 (%)		ビテロゲニン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	3.6 $\pm$ 1.0	5.8 $\pm$ 1.5	nd	984 $\pm$ 374	80.5 $\pm$ 13.6	0.0 $\pm$ 0.0
38	2.8 $\pm$ 1.7	5.3 $\pm$ 1.2	nd	2,670 $\pm$ 1,940	81.8 $\pm$ 15.8	0.0 $\pm$ 0.0
196	1.6 $\pm$ 0.6**	2.0 $\pm$ 0.7**	nd	1,720 $\pm$ 1,390	83.7 $\pm$ 19.3	0.0 $\pm$ 0.0
598	1.2 $\pm$ 0.4**	2.0 $\pm$ 0.3**	nd	577 $\pm$ 482	89.0 $\pm$ 16.9	0.0 $\pm$ 0.0
952	1.5 $\pm$ 0.6**	1.6 $\pm$ 0.5**	nd	1,960 $\pm$ 1,250	88.6 $\pm$ 15.3	0.0 $\pm$ 0.0

表 2-D 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu$ g/L)	その他の所見
対照区	特になし
38	12.5%の個体が運動麻痺
196	全個体が運動麻痺
598	全個体が運動麻痺
952	全個体が運動麻痺

結果は平均値 $\pm$ 標準偏差.

有意差水準 (\*\* $p<0.01$ , \* $p<0.05$ ).

ビテロゲニン濃度の検出下限値は 1 ng/mg liver

二次性徴：乳頭状小突起が発現した節板数

## フェンバレレート

実施機関：一般財団法人 化学物質評価研究機構

表 2-A 試験結果

平均濃度実測値 ( $\mu$ g/L)	生存個体数		死亡率 (%)		全長(mm)		体重(mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	12	12	0	0	34.5 $\pm$ 0.7	34.1 $\pm$ 0.4	435 $\pm$ 20	471 $\pm$ 40
助剤対照区	12	12	0	0	34.7 $\pm$ 0.9	33.7 $\pm$ 0.2	449 $\pm$ 28	442 $\pm$ 29
0.0619	12	12	0	0	33.8 $\pm$ 1.4	33.5 $\pm$ 1.1	418 $\pm$ 51	454 $\pm$ 36
0.294	12	12	0	0	34.0 $\pm$ 0.2	34.4 $\pm$ 0.9	422 $\pm$ 22	484 $\pm$ 33
1.30	12	12	0	0	33.9 $\pm$ 1.9	34.1 $\pm$ 0.5	416 $\pm$ 56	491 $\pm$ 33

表 2-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu$ g/L)	産卵数	受精卵数	受精率	生殖腺体指数 (%)	
	(eggs/female/day)	(eggs/female/day)	(%)	雄	雌
対照区	19.8 $\pm$ 5.1	-	90.99 $\pm$ 5.2	0.7 $\pm$ 0.2	10.4 $\pm$ 0.5
助剤対照区	22.2 $\pm$ 4.0	-	89.6 $\pm$ 5.7	0.7 $\pm$ 0.1	10.0 $\pm$ 0.9
0.0619	19.3 $\pm$ 3.6	-	91.9 $\pm$ 3.2	0.7 $\pm$ 0.1	9.9 $\pm$ 0.7
0.294	20.9 $\pm$ 3.1	-	92.7 $\pm$ 4.3	0.7 $\pm$ 0.1	9.7 $\pm$ 0.5
1.30	24.1 $\pm$ 1.8	-	93.5 $\pm$ 2.8	0.7 $\pm$ 0.1	10.0 $\pm$ 0.1

表 2-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu$ g/L)	肝臓体指数 (%)		ビテロゲニン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	2.4 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 1.2	2.10 $\pm$ 3.20	296 $\pm$ 154	82.0 $\pm$ 12.7	0.0 $\pm$ 0.0
助剤対照区	2.7 $\pm$ 0.4	5.0 $\pm$ 0.3	7.22 $\pm$ 13.4	298 $\pm$ 193	87.8 $\pm$ 3.9	0.0 $\pm$ 0.0
0.0619	2.7 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.7	nd	390 $\pm$ 67.7	80.3 $\pm$ 5.6	0.0 $\pm$ 0.0
0.294	2.3 $\pm$ 0.5	4.7 $\pm$ 0.4	nd	370 $\pm$ 212	87.8 $\pm$ 7.2	0.0 $\pm$ 0.0
1.30	2.5 $\pm$ 0.2	4.4 $\pm$ 0.8	nd	237 $\pm$ 152	82.6 $\pm$ 4.8	0.0 $\pm$ 0.0

表 2-D 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu$ g/L)	その他の所見
対照区	-
助剤対照区	-
0.0619	-
0.294	-
1.30	-

結果は平均値 $\pm$ 標準偏差.

有意差水準 (\*\* $p<0.01$ , \* $p<0.05$ ).

ビテロゲニン濃度の検出下限値は 1 ng/mg liver

二次性徴：乳頭状小突起が発現した節板数

# ダイアジノン

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

移動先: [案内](#)、[検索](#)

ダイアジノン	
	
<a href="#">IUPAC名</a> <a href="#">[表示]</a>	
<b>識別情報</b>	
<a href="#">CAS登録番号</a>	<a href="#">333-41-5</a>
<a href="#">PubChem</a>	<a href="#">3017</a>
<a href="#">ChemSpider</a>	<a href="#">2909</a>
<a href="#">KEGG</a>	<a href="#">D07856</a>
<a href="#">SMILES</a>	
<a href="#">[表示]</a>	
<b>特性</b>	
<a href="#">化学式</a>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> PS
<a href="#">モル質量</a>	304.35 g mol <sup>-1</sup>
<a href="#">外観</a>	無色の油状液体
<a href="#">沸点</a>	120°Cで分解
<a href="#">水への溶解度</a>	0.006 g/100ml(20°C)
特記なき場合、データは <a href="#">常温</a> (25 ° C)・ <a href="#">常圧</a> (100 kPa) におけるものである。	



ダイアジノン(英 *Diazinon*)は、[有機リン系](#) [殺虫剤](#) の一種。

## 用途[編集]

[チバガイギー](#)社が開発した殺虫剤で、日本では [日本化薬](#) が製造している。[1999年](#)の実績では単剤が1,474トン生産されている。日本での [農薬](#) 登録は [1955年](#) 4月22日で、農薬としては稲の [ウンカ](#) や [ツマグロヨコバイ](#)、野菜の [アオムシ](#) や [アブラムシ](#)、果樹の [シンクイムシ](#) や [カイガラムシ](#) に有効。防疫用として [ハエ](#)、[蚊](#)、[ゴキブリ](#) に対しても使用される。ペット用ノミ取り首輪にも、本剤を使用した製品がある。

## 性質[編集]

120°C以上に加熱すると分解し、窒素酸化物、リン酸化物、硫黄酸化物などを含む有毒なフュームを生じる。強酸や塩基と反応し、猛毒の [チオピロリン酸テトラエチル](#) を生成する場合がある。[一日許容摂取量](#) は0.002mg/kg/日。吸入・経口摂取・皮膚からの吸収により、[縮瞳](#)・[唾液](#) 分泌過多・[頭痛](#)・[嘔吐](#)・[痙攣](#) などの有機リン化合物共通の中毒症状が現れる。[厚生労働省](#) は [シックハウス症候群](#) の原因となるとして、室内空气中化学物質濃度の指針値を0.29  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (0.02ppb)と定めている<sup>[1]</sup>。水生生物に対する毒性が強く、環境中に放出した場合には [鳥類](#) や [ミツバチ](#) への影響がある。日本の [毒物及び劇物取締法](#) により劇物に分類されていたが、2009年4月8日付けの『毒物及び劇物指定令の一部を改正する政令』により劇物指定が解除された<sup>[2]</sup>。

## 参考文献[編集]

- 植村振作・河村宏・辻万千子・富田重行・前田静夫著 『農薬毒性の事典 改訂版』三省堂、2002年。[ISBN 978-4385356044](#)。
- [国際化学物質安全性カード](#)

## 化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の 信頼性評価結果と今後の対応 (案)

### 1. 平成 22 年度に実施した 3 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 3 物質

\*ジクロロブロモメタン：動物試験において、ほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、抗生殖腺刺激ホルモン様作用を持つことが示唆され、疫学的調査においてばく露歴と低体重児発生率、死産発生率との間に関連性が認められたため

\*ダイアジノン：動物試験において、ほ乳類の生殖、発達及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン様作用を持つことが示唆され、疫学的調査においてばく露歴と精子減少症例群との間に関連性が認められたため

\*フェニトイン：動物試験において、ほ乳類の生殖及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、アンドロゲン様作用及び甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆され、疫学的調査においてばく露歴と血清中ホルモン濃度等の低値等との間に関連性が認められたため

#### (2) 現時点では試験対象物質にしない物質

\*該当する物質はなかった。

### 2. 信頼性評価の内容

平成 22 年度に実施した 3 物質の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作業班会議（平成 22 年 7 月 16 日開催、非公開）において評価を行い、信頼性評価のまとめと今後の対応案を検討した。信頼性評価の結果は以下の通り。

## II. ダイアジノン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ダイアジノ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、発達影響、甲状腺影響、エストロゲン様作用の有無に関する報告及び疫学的調査に関する報告がある。

#### (1) 生態影響

- ① Moore と Waring (1996) によって、ダイアジノン 0.06、0.26、0.49、1.42、3.12、4.82、7.52、15.22 $\mu\text{g/L}$  (実測値) に 5 日間 (ばく露終了前 3 時間、排卵期雌魚の尿によるプライミング処理を実施) ばく露した成熟雄アトランティックサーモン *Salmo salar* への影響が検討されている。その結果として、0.06 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で血漿中 17,18 $\beta$ -ジヒドロキシ-4-プログネン-3-オン濃度の低値、放出精子相対重量の低値、0.26 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で血漿中ゴナドトロピン II 濃度の低値、0.26、0.49、1.42、7.52、15.22 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、0.49、7.52、15.22 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で血漿中テストステロン濃度の低値が認められた。(12588) (評価結果の略号: ○?、参考資料 2 評価シート (ダイアジノン) のページ数: p. 1 ~ 4、以下同じ。)

#### (2) 生殖影響

- ① Ducolomb ら (2009) によって、ダイアジノン 50、100、500 $\mu\text{M}$  に 7 時間ばく露したブタ成熟卵細胞への影響が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値 502 $\mu\text{M}$  の濃度で受精率の低値が認められた。  
また、ダイアジノン 50、100、500 $\mu\text{M}$  に 96 時間ばく露したブタ人工受精胚への影響が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値 344 $\mu\text{M}$  の濃度で桑実胚形成率の低値が認められた。(12536) ( $\Delta$ ○P、p. 5 ~ 7)
- ② Betancourt ら (2006) によって、ダイアジノン 50、100、500 $\mu\text{M}$  に 1 時間ばく露したブタ精子への影響が検討されている。その結果として、50、500 $\mu\text{M}$  の濃度区で直進運動を示す精子率の低値、100 $\mu\text{M}$  以上の濃度区で精子生存率の低値が認められた。(12548) ( $\Delta$ ?、p. 8 ~ 10)

#### (3) 発達影響

- ① Spyker と Avery (1977) によって、ダイアジノン 0.18、9.0 $\text{mg/kg/day}$  を受精日から出産日まで経口投与された Hybrid マウスへの影響が検討され

ている。その結果として、0.18mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠期間中の母動物の体重増加量の低値、60日齢児動物の rod cling endurance 試験における行動時間の低値、70日齢児動物の inclined place 試験における落下耐久角度の低値、0.18mg/kg/day のばく露群で同腹産児数の低値、よじ登り行動日の遅延、膣開口日及び包皮分離日の遅延、9.0mg/kg/day のばく露群で1、2、3週齢児動物体重の低値、100日齢児動物の Lashley III 迷路試験における走行速度の低値が認められた。(12570) (△○P、p. 11～12)

②Timofeeva ら (2008) によって、ダイアジノン 0.5、2mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与された雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、0.5mg/kg/day 以上のばく露群で4～5週齢雌雄の T字型迷路試験における自発的交替行動潜時の高値、11～12週齢雄の先行刺激抑制 (PPI) 行動の低値、0.5mg/kg/day のばく露群で13～18週齢雌雄の放射状迷路試験におけるエラー回数の高値が認められた。(12541) (○?、p. 13～14)

③Roegge ら (2008) によって、ダイアジノン 0.5、2mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与された雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、0.5mg/kg/day 以上のばく露群で64～67日齢雄の NSF (Novelty Suppressed Feeding) 試験における摂餌開始潜時の低値、0.5mg/kg/day のばく露群で73～74日齢雄の快感消失試験における嗜好比の低値、15～21週齢雌雄の高脂肪餌投与による体重増加量の高値、2mg/kg/day のばく露群で52～56日齢雄の高架十字迷路試験におけるオーブンアーム上滞在時間の低値が認められた。(12540) (△?、p. 15～17)

#### (4) 甲状腺影響

①Hanna ら (2003) によって、ダイアジノン 3.67mg/kg/day を17週間 (週5日) 経口投与された Swiss albino マウスへの影響が検討されている。その結果として、血清中トリヨードチロニン濃度の高値、肝臓中アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低値が認められた。(5236) (△○P、p. 18～19)

#### (5) エストロゲン作用

①Manabe ら (2006) によって、ダイアジノンについて、ラット下垂体がん細胞 MtT/Se 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、ダイアジノンは、REC<sub>10</sub>値 (17β-エストラジオール 1,000μM が示す活性の10%に相当する活性を示す濃度) 97μM の濃度において細胞増殖を誘導した。

(12546) (〇〇P、p. 20～22)

②Kojima ら (2005) によって、ダイアジノンについて、ヒト卵巣がん細胞 BG1 を用いたレポーターアッセイ (プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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、ダイアジノンは、REC<sub>10</sub> 値 460 $\mu$ M の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導した。(12552) ( $\Delta$ 〇P、p. 23～25)

③Soto ら (1995) によって、ダイアジノンについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 を用いた細胞増殖試験 (E-Screen) が検討されている。その結果として、ダイアジノンは、0.001～10 $\mu$ M の濃度において細胞増殖を誘導しなかった。(539) ( $\Delta$ 〇N、p. 26～27)

#### (6) 疫学的調査

①Swan ら (2003) によって、ダイアジノンについて、米国 Missouri 州 Columbia 市にて 1999 から 2001 年に妊娠が診療確認された妊婦の配偶者 (202 名中、精子減少症例群 25 名、対照群 25 名) への影響が検討されている。その結果として、精子減少症例群では対照群との比較において尿中ダイアジノン代謝物濃度の高値が認められた。

また、ダイアジノンについて、米国 Minnesota 州 Minneapolis 市にて 1999 から 2001 年に妊娠が診療確認された妊婦の配偶者 (215 名中、精子減少症例群 9 名、対照群 27 名) への影響が検討されている。その結果として、精子減少症例群では対照群との比較において尿中ダイアジノン代謝物濃度とに関連性は認められなかった。(12558) (〇〇P、p. 28～29)

②Swan (2006) によって、ダイアジノンについて、米国 Missouri 州 Columbia 市にて 1999 から 2001 年に妊娠が診療確認された妊婦の配偶者 (21～24 歳、白人男性のうち精子減少症例群 25 名、対照群 25 名) への影響が検討されている。その結果として、精子減少症例群では対照群との比較において尿中ダイアジノン代謝物濃度の高値が認められた。(7112) ( $\Delta$ ?, p. 30～31)

③Saldana ら (2007) によって、ダイアジノンについて、米国 Iowa 及び North Carolina 州にて 1993 年から 1997 年に農薬散布資格者及びその家族 (過去 25 年以内に妊娠歴がある女性 11,273 名) への影響が検討されている。その結果として、妊娠糖尿病発症と農業用農薬ばく露歴 (混合、散布、関連器具の修理) とに補正オッズ比 2.2 (95%信頼区間 1.5～3.3) で正の相関、妊娠糖尿病発症とダイアジノンばく露歴に補正オッズ比約 2～3 で正の相関が

認められた。(12425) (○?、p. 32～33)

- ④Whyatt ら (2004) によって、ダイアジノンについて、米国 New York 州 New York 市にて 1998 年から 2002 年にマイノリティー集団の出産 314 件 (妊娠前に Northern Manhattan 又は South Bronx に一年以上の居住歴がある 18～35 歳のアフリカ系アメリカ人及びドミニカ人の母親及び新生児) への影響が検討されている。その結果として、臍帯血漿中 (ダイアジノン + クロルピリフォス) 濃度四分位群間比較において、最高四分位群の新生児体重、新生児体長は最低四分位群と比較して低値であった。また、2001 年 1 月 1 日以前の出産 137 件において、臍帯血漿中 (ダイアジノン + クロルピリフォス) 濃度と新生児体重、新生児体長とに負の相関性が認められた。(12557) (○?、p. 34～35)

## 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、動物試験において、ほ乳類の生殖、発達及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン作用を持つことが示唆され、疫学的調査においてばく露歴と精子減少症例群との間に関連性が認められた。

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：ダイアジノン

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)を検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 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	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 <sup>3)</sup>
(1)生態影響	①Moore と Waring	○	?	—
(2)生殖影響	①Ducolomb ら	△	○P	○
	②Betancourt ら	△	?	—
(3)発達影響	①Spyker と Avery	△	○P	○
	②Timofeeva ら	○	?	—
	③Roegge ら	△	?	—
(4)甲状腺影響	①Hanna ら	△	○P	○
(5)エストロゲン作用	①Manabe ら	○	○P	○
	②Kojima ら	△	○P	○
	③Soto ら	△	○N	×
(6)疫学的調査	①Swan ら	○	○P	○
	②Swan	△	?	—
	③Saldana ら	○	?	—
	④Whyatt ら	○	?	—
今後の対応案	動物試験において、ほ乳類の生殖、発達及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン作用を持つことが示唆され、疫学的調査においてばく露歴と精子減少症例群との間に関連性が認めら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

- 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.
- 5236: Hanna LS, Medhat AM, and Abdel-Menem HA (2003) Biochemical changes after subchronic and chronic interaction of *Schistosoma mansoni* infection in Swiss albino mice with two specific compounds. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 33 (1), 245-260.
- 7112: Swan SH (2006) Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. *International Journal of Andrology*, 29 (1), 62-68.
- 12425: Saldana TM, Basso O, Hoppin JA, Baird DD, Knott C, Blair A, Alavanja MC, and Sandler DP (2007) Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes Care*, 30 (3), 529-534.
- 12536: Ducolomb Y, Casas E, Valdez A, González G, Altamirano-Lozano M, and Betancourt M (2009) *In vitro* effect of malathion and diazinon on oocytes fertilization and embryo development in porcine. *Cell Biology and Toxicology*, 25 (6), 623-633.
- 12540: Roegge CS, Timofeeva OA, Seidler FJ, Slotkin TA, and Levin ED (2008) Developmental diazinon neurotoxicity in rats: later effects on emotional response. *Brain Research Bulletin*, 75 (1), 166-172.
- 12541: Timofeeva OA, Roegge CS, Seidler FJ, Slotkin TA, and Levin ED (2008) Persistent cognitive alterations in rats after early postnatal exposure to low doses of the organophosphate pesticide, diazinon. *Neurotoxicology and Teratology*, 30 (1), 38-45.
- 12546: Manabe M, Kanda S, Fukunaga K, Tsubura A, and Nishiyama T (2006) Evaluation of the estrogenic activities of some pesticides and their combinations using MtT/Se cell proliferation assay. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 209 (5), 413-421.
- 12548: Betancourt M, Reséndiz A, and Fierro EC (2006) Effect of two insecticides and two herbicides on the porcine sperm motility patterns using computer-assisted semen analysis (CASA) *in vitro*. *Reproductive Toxicology*, 22 (3), 508-512.
- 12552: Kojima M, Fukunaga K, Sasaki M, Nakamura M, Tsuji M, and Nishiyama T (2005) Evaluation of estrogenic activities of pesticides using an *in vitro* reporter gene assay. *International Journal of Environmental Health Research*, 15 (4), 271-280.
- 12557: Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, Hoepner LA, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Tang D, Kinney PL, and Perera FP (2004)



Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112 (10), 1125-1132.

12558: Swan SH, Kruse RL, Liu F, Barr DB, Drobni EZ, Redmon JB, Wang C, Brazil C, and Overstreet JW (2003) Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. Study for Future Families Research Group. *Environmental Health Perspectives*, 111 (12), 1478-1484.

12570: Spyker JM and Avery DL (1977) Neurobehavioral effects of prenatal exposure to the organophosphate Diazinon in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3 (5-6), 989-1002.

12588: Moore A and Waring CP (1996) Sublethal effects of the pesticide Diazinon on olfactory function in mature male Atlantic salmon parr. *Journal of Fish Biology*, 48 (4), 758-775.

## 資料 2

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の  
信頼性評価結果と今後の対応(案)

## 1. 信頼性評価の実施

平成 25 年度に実施した 4 物質の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、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作業班会議(平成 26 年 2 月 13 日開催、非公開)において、評価を実施し、信頼性評価のまとめと今後の対応案について検討を行った。(信頼性評価の結果は別添参照)

## 2. 平成 25 年度に実施した 4 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 4 物質

- \*フルタミド：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、ホルモン産生への影響及び脱皮ホルモン様作用を示すことが示唆されたため。
- \*アセトアルデヒド：試験管内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(テストステロン合成阻害)を示すことが示唆されたを示すことが示唆されたため。
- \*二硫化炭素：動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用を示すこと、疫学的調査の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用及び甲状腺への作用を示すことが示唆されたため。
- \*フェンバレレート：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—甲状腺軸への作用及び性ホルモンの生合成と性ホルモン受容体生成に関する影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、ホルモン産生への影響及び視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用(プロゲステロン合成系)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にしない物質

今回は、該当する物質はなかった。

#### IV. フェンバレレート

##### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

フェンバレレート及びその構成物質であるエスフェンバレレート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、甲状腺影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン、抗アンドロゲン作用、プロゲステロン作用、抗プロゲステロン作用、卵胞及び顆粒膜細胞への影響、ライディッヒ腫瘍細胞への影響及び精子への影響の有無に関する報告がある。

##### (1)生態影響

①Day と Kaushik (1987)によって、フェンバレレート 0.005、0.01、0.05、0.10 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 48 時間齢以後から死亡までばく露したミジンコ属の一種(*Daphnia galeata mendotae*)への影響が検討されている。その結果として、0.005 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で出産当産仔数の低値、0.01 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で総産仔数の低値、0.01 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で生存日数、出産回数の低値(ただし 0.005 $\mu\text{g/L}$  のばく露区では高値)が認められた。(8790)(評価結果の略号：○?、参考資料 1 評価シート(フェンバレレート)のページ数：p.45~46、以下同じ)

想定される作用メカニズム：毒性

②McKee と Knowles (1986)によって、フェンバレレート 0.03、0.06、0.13、0.25、0.50 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に富栄養条件にて 24 時間齢未満から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、0.25 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で累積産仔数の低値が認められた。(4215)(×一、p.47~48)

想定される作用メカニズム：毒性

③Pieters と Liess (2006)によって、フェンバレレート 0.03、0.1、0.3、0.6、1.0 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間齢未満から 24 時間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響(ばく露終了から 21 日間試験)が検討されている。その結果として、0.3 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で増殖速度の低値、初出産までの所要日数の遅延、0.6 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で生存率、累積産仔数の低値が認められた。

また、フェンバレレート 0.03、0.06、0.13、0.25、0.50 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に貧栄養条件にて 24 時間齢未満から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*D. magna*)への影響(ばく露終了から 21 日間試験)が検討されている。その結果として、0.3 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で増殖速度の低値、0.6 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で初出産までの所要日数の遅延、1.0 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で体長の低値、累積産仔数の低値(0.1 及び 0.3 $\mu\text{g/L}$  のばく露区では高値)が認められた。(8778)(○?、p.49~50)

想定される作用メカニズム：毒性

##### ※参考 生態影響 (今回評価対象としなかった文献)

④Floyd ら(2008)によって、フェンバレレート 0.072 $\pm$ 0.01、0.455 $\pm$ 0.03、1.142 $\pm$ 0.19 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に 8 日齢から 4 時間ばく露したファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)幼生への影響が検討されている。その結果として、0.455 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で視運動試験における遊泳時間 (ばく露終了直後 10 分間) の低値、摂餌量低下個体率 (ばく露終了 1 日後)、遊泳異常個体率 (ばく露終了 1

日後)、対幼若イトヨ被捕食試験(ばく露終了直後 45 分間)における被捕食率の高値が認められた。(8771)

## (2)生殖影響

①Pine ら(2008)によって、エスフェンバレレート 0.5、1、5 mg/kg/day を 22 日齢から膣開口日まで経口投与した幼若雌 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 以上のばく露群で膣開口日の遅延、血清中エストラジオール濃度(29 日齢朝 10:00)、血清中黄体形成ホルモン濃度(29 日齢朝 15:00)の低値が認められた。(8768)(○○P、p. 1～2)

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

②Liu ら(2011)によって、フェンバレレート 7.5、30mg/kg/day を 28 日齢から 56 日齢まで経口投与した雌雄 ICR マウスへの影響(大脳皮質中濃度及び相対発現量を測定)が検討されている。その結果として、雄において、7.5mg/kg/day 以上のばく露群で 17β-HSD 相対発現量の低値、アンドロゲン受容体相対発現量の高値、30mg/kg/day のばく露群でテストステロン濃度の低値、エストロゲン受容体 β 相対発現量の高値が認められた。雌において、7.5mg/kg/day 以上のばく露群でテストステロン濃度、アンドロゲン受容体相対発現量の高値、30mg/kg/day のばく露群で 17β-エストラジオール濃度、CYP450scc 相対発現量の高値が認められた。(8758)(△○P、p. 3～4)

想定される作用メカニズム：性ホルモンの生合成と性ホルモン受容体生成に関する影響

③Arena ら(2008)によって、フェンバレレート 20、40mg/kg/day を 30 日間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対重量の低値、40mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量、日毎精巣中精子産生量、日毎精巣重量当精子産生量、精巣中精子数、精巣重量当精子数、精巣上体中精子数、精巣上体重量当精子数の低値が認められた。

また、フェンバレレート 0.4、1、4、8、40mg/kg/day を 20～22 日齢から 3 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が、子宮相対重量には影響は認められなかった。(8767)(○○P、p. 5～7)

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)

④Zhao ら(2011)によって、フェンバレレート 15、60mg/kg/day を 28 日間経口投与した成熟雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、15mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対及び相対重量の低値、精細管中アポトーシス細胞数、精細管中アポトーシス細胞率、精巣中精細管 Stage VII-VIII 存在率、精巣中活性カスパーゼ-3 相対発現量、精巣中活性カスパーゼ-3/プロカスパーゼ-3 比、精巣中 Fas 相対発現量、精巣中 FasL 相対発現量の高値、60mg/kg/day のばく露群で精巣中精細管 Stage IX-XII 存在率、精巣中プロカスパーゼ-3 相対発現量の高値が認められた。(8757)

⑤Zhang ら(2010)によって、フェンバレレート 30mg/kg/day を妊娠 13 日目から妊娠 18 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、雄胎仔において、肛門生殖突起間距離、精巣中 P45017α mRNA 相対発現量、精巣中 P45017α 相対発現量、精巣中 StAR 相

対発現量、精巣中ライディッチ細胞の小型クラスター存在率の低値が認められた。また、80日齢雄胎仔において、精巣中精細管 Stage VII-VIII 存在率、精巣中 P45017a mRNA 相対発現量、精巣中 P45017a 相対発現量、精巣中 17 $\beta$ -HSD mRNA 相対発現量、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精巣上体中精子数の低値が認められた。(8762)

想定される作用メカニズム：

- ⑥Guerra ら(2011)によって、フェンバレレート 40mg/kg/day を妊娠 12 日目から哺育 21 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、雌仔動物において、1 日齢体重、75 日齢体重、75 日齢卵巣絶対及び相対重量、75 日齢前胎状卵胞数、75 日齢黄体数の低値が認められた。また、80 日齢雌仔動物の交配試験(妊娠 20 日目に開腹)において、母動物体重、生存胎仔数の低値、初期吸収胚数、着床後胚消失率の高値が認められた。(8754)
- ⑦Nassr ら(2010)によって、フェンバレレート 40mg/kg/day を妊娠 12 日目から哺育 21 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、雄及び雌新生仔において、体重の低値が認められた。また、60 日齢雄仔動物において、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、日毎精巣中精子産生量、精巣中精子数、精巣上体頭部及び胴部中精子数、精巣上体頭部及び胴部中精子数重量当精子数、交配試験における射精後の初挿入行動潜時の低値、交配試験における射精回数の高値が認められた。(8760)
- ⑧Zhang ら(2009)によって、フェンバレレート 60mg/kg/day を妊娠 0 日目から哺育 21 日目まで経口投与した ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、21 日齢雄離乳仔において、精巣絶対及び相対重量、精巣中ライディッチ細胞数、精巣中 P450scc mRNA 相対発現量、精巣中 P450scc 相対発現量、精巣中 P45017a 相対発現量の低値、精巣中精細管アポトーシス発生率、精細管中生殖細胞アポトーシス発生率、精巣中アポトーシス係数の高値が認められた。また、80 日齢雄仔動物において、精巣絶対及び相対重量、前立腺(精嚢も含む)絶対及び相対重量、精巣上体中精子数、精巣中精細管 Stage VII-VIII 存在率の低値が認められた。(8766)
- ⑨Zhang ら(2010)によって、フェンバレレート 60mg/kg/day を 35 日齢から 63 日齢まで経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、精巣上体中精子数、血清中テストステロン濃度、精巣中テストステロン濃度、精巣中 StAR mRNA 相対発現量、精巣中 P45017a 相対発現量、精巣中 P45017a mRNA 相対発現量、精巣中 P450scc 相対発現量、精巣中 P450scc mRNA 相対発現量の低値、精巣中アポトーシス細胞密度、精細管アポトーシス発生頻度の高値が認められた。(8763)

### (3)甲状腺影響

- ①Giray ら(2010)によって、フェンバレレート 100mg/kg/day を 1 週間腹腔内投与(3 週齢から 7 週間の各種餌投与における最後週に相当)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、普通餌投与条件において、血清中総トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。また、ヨウ素欠乏餌投与条件において、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、甲状腺相対重量、血清中総サイロキシン濃度、血清中総トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。セレン欠乏餌投与条件において、血清中総サイロキシン濃度の低値、甲状腺相対重量、血清中総トリヨードサイロニ

ン濃度の高値、ヨウ素及びセレン欠乏餌投与条件において、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、血清中総サイロキシン濃度、血清中総トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。(8765)(△○P、p.8～11)

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

#### (4)エストロゲン作用

①Chenら(2002)によって、フェンバレレート 0.00001～1 μM(=0.0042～420μg/L)の濃度に 144 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による E-Screen Assay(細胞増殖試験)が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、0.0001μM(=0.042μg/L)以上の濃度で細胞増殖を誘導した(エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182.780 による誘導阻害も確認)。

また、フェンバレレート 0.0001～1 μM(=0.042～420μg/L)の濃度に 6 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるエストロゲン応答遺伝子 PS2 mRNA 相対発現量への影響が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、1 μM(=420μg/L)以上の濃度で PS2 mRNA の発現を誘導した。(4117)(○○P、p.12～13)

②Goら(1999)によって、フェンバレレート 0.001～100μM(=0.42～42,000μg/L)の濃度に 6 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による E-Screen Assay(細胞増殖試験)が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、10μM(=4,200μg/L)以上の濃度で細胞増殖を誘導した。

また、フェンバレレート 30μM(=12,600μg/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるエストロゲン応答遺伝子 PS2 mRNA 相対発現量への影響が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、PS2 mRNA の発現を誘導した(ただし、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182.780 による誘導阻害なし)。(4211)(○○P、p.14～15)

③Garey と Wolff (1998)によって、フェンバレレート 0.1～10μM(=42.0～4,200μg/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト子宮内膜腺がん細胞 Ishikawa Var-I によるアルカリ性フォスファターゼ活性相対発現量への影響が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、EC<sub>50</sub> 値 1.1μM(=462μg/L)の濃度でアルカリ性フォスファターゼ活性発現を誘導した。

また、フェンバレレート 30μM(=12,600μg/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト子宮内膜腺がん細胞 Ishikawa Var-I によるアルカリ性フォスファターゼ活性相対発現量への影響が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、アルカリ性フォスファターゼ活性発現を誘導した。(2758)(△○P、p.16～18)

④Kunimatsuら(2002)によって、エスフェンバレレート 5、10、20mg/kg/day を 3 日間経口投与した卵巣摘出雌 SD ラットへの影響(OECD 準拠子宮肥大試験)が検討されているが、体重、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、フェンバレレート 20、40、80mg/kg/day を 3 日間経口投与した卵巣摘出雌 SD ラットへの影響(OECD 準拠子宮肥大試験)が検討されているが、体重、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量には影響は認められなかった。(4206)(○○N、p.19～21)

※参考 エストロゲン作用 (今回評価対象としなかった文献)

⑤Gaoら(2010)によって、フェンバレレート 0.1、1、10 $\mu$ M(=42、420、4,200 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露した子宮平滑筋腫細胞 UtLM(ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体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発現誘導は認められなかった。

また、フェンバレレート 0.1、1、10 $\mu$ M(=42、420、4,200 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露した子宮平滑筋腫細胞 UtLM(ヒトエストロゲン受容体  $\beta$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体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発現誘導は認められなかった。

フェンバレレート 0.1、1、10 $\mu$ M(=42、420、4,200 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露した子宮平滑筋細胞 UtSMC(ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体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発現誘導は認められなかった。

また、フェンバレレート 0.1、1、10 $\mu$ M(=42、420、4,200 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露した子宮平滑筋細胞 UtSMC(ヒトエストロゲン受容体  $\beta$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体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発現誘導は認められなかった。(8761)

⑥Saitoら(2000)によって、フェンバレレート 10 $\mu$ M(=4,200 $\mu$ g/L)の濃度に40時間ばく露したヒト子宮頸がん細胞 Hela(ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体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)が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。

また、フェンバレレート 10 $\mu$ M(=4,200 $\mu$ g/L)に4時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた  $\beta$  ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されているが、 $\beta$  ガラクトシダーゼ活性発現誘導は認められなかった。(4196)

## (5)抗エストロゲン作用

①Kimら(2004)によって、フェンバレレート 1 $\mu$ M(=420 $\mu$ g/L)の濃度に6時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による E-Screen Assay(細胞増殖試験)が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、17 $\beta$ -エストラジオール 0.1nM による細胞増殖誘導を阻害した。(8785)(〇〇P、p.22~24)

②Chenら(2002)によって、SD ラット子宮サイトゾル由来エストロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、IC<sub>50</sub>値 479 $\mu$ M(=201,000 $\mu$ g/L)の濃度で標識 17 $\beta$ -エストラジオール 1nM による結合を阻害した。(4117)(〇〇P、p.12~13)

### ※参考 抗エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

③Gaoら(2010)によって、フェンバレレート 1 $\mu$ M(=420 $\mu$ g/L)までの濃度範囲で、ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  を用いた結合阻害試験が検討されているが、17 $\beta$ -エストラジオール 5.9nM による結合に

対する阻害は認められなかった。結合阻害は認められなかった。

また、フェンバレレート 1  $\mu\text{M}$ (=420 $\mu\text{g/L}$ )までの濃度範囲で、ヒトエストロゲン受容体  $\beta$  を用いた結合阻害試験が検討されているが、17 $\beta$ -エストラジオール 20.8nM の結合に対する阻害は認められなかった。(8761)

- ④Saito ら(2000)によって、フェンバレレート 10 $\mu\text{M}$ (=4,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 40 時間ばく露したヒト子宮頸がん細胞 Hela (ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体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)が検討されているが、17 $\beta$ -エストラジオール 0.1nM による細胞増殖誘導の阻害は認められなかった。

また、フェンバレレート 10 $\mu\text{M}$ (=4,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 4 時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた  $\beta$  ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されているが、17 $\beta$ -エストラジオール 0.1nM による  $\beta$  ガラクトシダーゼ活性発現誘導の阻害は認められなかった。

また、フェンバレレート 0.01~10 $\mu\text{M}$ (=4.2~4,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度範囲で、ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  を用いた結合阻害試験(蛍光ポーラリゼーション法)が検討されているが、結合阻害は認められなかった。(4196)

## (6)アンドロゲン作用

- ①Kunimatsu ら(2002)によって、エスフェンバレレート 5、10、20mg/kg/day を 5 日間経口投与した精巣摘出雄 SD ラットへの影響(OECD 準拠 Hershberger 試験)が検討されているが、体重、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、精囊絶対重量、前立腺絶対重量、肛門挙筋(球海綿体筋を含む)絶対重量には影響は認められなかった。

また、フェンバレレート 20、40、80mg/kg/day を 5 日間経口投与した精巣摘出雄 SD ラットへの影響(OECD 準拠 Hershberger 試験)が検討されているが、体重、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、精囊絶対重量、前立腺絶対重量、肛門挙筋(球海綿体筋を含む)絶対重量には影響は認められなかった。(4206)(〇〇N、p.19~21)

## (7)抗アンドロゲン作用

- ①Xu ら(2006)によって、フェンバレレート 0.1、1、10 $\mu\text{M}$ (=42、420、4,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 24 時間ばく露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(アンドロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、10 $\mu\text{M}$ (=4,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度で 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン 0.5nM によるクロラムフェニコールトランスフェラーゼ発現誘導を阻害した。(8779)( $\Delta$ OP、p.25~27)

- ②Sun ら(2007)によって、フェンバレレート 1、10、100 $\mu\text{M}$ (=4420、4,200、42,000 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 24 時間ばく露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(アンドロゲン受容体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、フェンバレレートは、100 $\mu\text{M}$ (=42,000 $\mu\text{g/L}$ )



の濃度で 5 $\alpha$ -ジヒドロテストテロン 1nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。(8775)( $\times$ 、p.28~30)

- ③Kunimatsu ら(2002)によって、エスフェンバレレート 5、10、20mg/kg/day を 5 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.25mg/kg/day を 5 日間連続皮下注射)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響(OECD 準拠 Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、20mg/kg/day の投与群で、体重、腎臓絶対重量(相対重量は有意差なし)の低値が認められたが、肝臓絶対及び相対重量、精嚢絶対重量、前立腺絶対重量、肛門挙筋(球海綿体筋を含む)絶対重量には影響は認められなかった。

また、フェンバレレート 20、40、80mg/kg/day を 5 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.25mg/kg/day を 5 日間連続皮下注射)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響(OECD 準拠 Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、80mg/kg/day の投与群で、体重、腎臓絶対重量の低値(相対重量は有意差なし)が認められたが、肝臓絶対及び相対重量、精嚢絶対重量、前立腺絶対重量、肛門挙筋(球海綿体筋を含む)絶対重量には影響は認められなかった。(4206)( $\circ$  $\circ$ N、p.19~21)

#### (8)プロゲステロン作用

- ①Garey と Wolff (1998)によって、フェンバレレート 30 $\mu$ M(=12,600 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D によるアルカリ性フォスファターゼ活性相対発現量への影響が検討されているが、アルカリ性フォスファターゼ発現誘導は認められなかった。(2758)( $\Delta$  $\circ$ N、p.16~18)

※参考 プロゲステロン作用 (今回評価対象としなかった文献)

- ②Kim ら(2005)によって、フェンバレレート 1 $\mu$ M(=420 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D によるアルカリ性フォスファターゼ活性相対発現量への影響が検討されているが、アルカリ性フォスファターゼ発現誘導は認められなかった。(8777)

- ③Sumida ら(2001)によって、フェンバレレート 0.001、0.01、0.1、10 $\mu$ M(=0.42、4.2、42、420、4,200 $\mu$ g/L)の濃度に 28 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D (ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロン受容体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発現誘導は認められなかった。

また、フェンバレレート 10 $\mu$ M(=4,200 $\mu$ g/L)の濃度に 4 時間ばく露した酵母(ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた  $\beta$ ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されているが、 $\beta$ ガラクトシダーゼ活性発現誘導は認められなかった。(8787)

#### (9)抗プロゲステロン作用

- ①Garey と Wolff (1998)によって、フェンバレレート 30 $\mu$ M(=12,600 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D によるアルカリ性フォスファターゼ活性相対発現量への影響が検討されて

いる。その結果として、フェンバレレートは、プロゲステロン 1 ppm によるアルカリ性フォスファターゼ活性誘導を阻害した。(2758)(△OP、p.16~18)

※参考 抗プロゲステロン作用（今回評価対象としなかった文献）

②Kim ら(2005)によって、フェンバレレート 1  $\mu\text{M}$ (=420 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D によるアルカリ性フォスファターゼ活性相対発現量への影響が検討されているが、プロゲステロン 10nM によるアルカリ性フォスファターゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(8777)

③Sumida ら(2001)によって、フェンバレレート 10 $\mu\text{M}$ (=4,200 $\mu\text{g/L}$ )に 28 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D (ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロン受容体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、プロゲステロン 10nM によるルシフェラーゼの阻害は認められなかった。

また、フェンバレレート 10 $\mu\text{M}$ (=4,200 $\mu\text{g/L}$ )に 4 時間ばく露した酵母(ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた  $\beta$ ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されているが、プロゲステロン 10nM による  $\beta$ ガラクトシダーゼ活性発現誘導の阻害は認められなかった。

また、フェンバレレート 0.001~10 $\mu\text{M}$ (=0.42~4,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度範囲で、ヒトプロゲステロン受容体(無傷ヒト乳がん細胞 T47D)を用いた結合阻害試験が検討されているが、標識プロゲステロン 300nM による結合の阻害は認められなかった。(8787)

(10)卵胞及び顆粒膜細胞への影響

①Fei ら(2010)によって、フェンバレレート 1、5、25 $\mu\text{M}$ (=420、2,100、10,500 $\mu\text{g/L}$ )に 72 時間ばく露したラット由来前胞状卵胞への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu\text{M}$ (=420 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で細胞直径、プロゲステロン産生量、StAR mRNA 相対発現量の低値、5  $\mu\text{M}$ (=2,100 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区でテストステロン産生量、17 $\beta$ -エストラジオール産生量、P450scc mRNA 相対発現量の低値が認められた。(8764)(○OP、p.31~32)

想定される作用メカニズム：ホルモン産生への影響

②Chen ら(2005)によって、フェンバレレート 1、5、25、125、625 $\mu\text{M}$ (=420、2,100、10,500、52,500、262,500 $\mu\text{g/L}$ )に 24 時間ばく露したラット由来顆粒膜細胞(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、5  $\mu\text{M}$ (=2,100 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区でプロゲステロン産生量の低値、25 $\mu\text{M}$ (=10,500 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で P450sec 相対発現量の低値、StAR 相対発現量の高値が認められた。

また、フェンバレレート 25、125 $\mu\text{M}$ (=10,500、52,500 $\mu\text{g/L}$ )に 24 時間ばく露したラット由来顆粒膜細胞(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、25 $\mu\text{M}$ (=10,500 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区でプロゲステロン産生量(基底状態)、プロゲステロン産生量(2 mg/L 卵胞刺激ホルモン刺激性)、プロゲステロン産生量(1 mM 8-Br-cAMP 刺激性)の低値が認められた。

また、フェンバレレート 1、5、25、125、625 $\mu\text{M}$ (=420、2,100、10,500、52,500、262,500 $\mu\text{g/L}$ )に 24 時間ばく露したラット由来顆粒膜細胞(一次培養、卵胞刺激ホルモン 2 mg/L 共存下)への影響

が検討されている。その結果として、 $5\mu\text{M}(=2,100\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で P450sec 相対発現量の低値、 $25\mu\text{M}(=10,500\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で cAMP 相対発現量の低値が認められた。(8783)(〇〇P、p.33~34)

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン産生の阻害

③Heら(2004)によって、フェンバレレート 1、5、25、 $125\mu\text{M}(=420, 2,100, 10,500, 52,500\mu\text{g/L})$ に 24 時間ばく露したヒト由来黄体形成顆粒細胞(一次培養、アカゲザル卵胞刺激ホルモン  $200\text{ng/mL}$  共存下)への影響が検討されている。その結果として、 $5\mu\text{M}(=2,100\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区でプロゲステロン産生量の低値、 $125\mu\text{M}(=52,500\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で cAMP 産生量の低値が認められた。

また、フェンバレレート 5、25、 $125\mu\text{M}(=2,100, 10,500, 52,500\mu\text{g/L})$ に 24 時間ばく露したヒト由来黄体形成顆粒細胞(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、 $5\mu\text{M}(=2,100\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区でカルモジュリン産生量の高値が認められた。(8784)(〇〇P、p.35~36)

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン産生の阻害

#### (11)ライディッヒ腫瘍細胞への影響

①Quら(2012)によって、フェンバレレート 1、5、25、 $125\mu\text{M}(=420, 2,100, 10,500, 52,500\mu\text{g/L})$ に 24 時間(ヒト絨毛性ゴナドトロピン  $0.1\text{U/mL}$  に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、 $1\mu\text{M}(=420\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区でインシュリン様成長因子 IGF-1 mRNA 相対発現量の低値、 $25\mu\text{M}(=10,500\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区でインシュリン様成長因子 IGF-1 産生量、プロゲステロン産生量の低値が認められた。

また、フェンバレレート  $25\mu\text{M}(=10,500\mu\text{g/L})$ に 24 時間(ヒト絨毛性ゴナドトロピン  $0.1\text{U/mL}$  に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、 $25\mu\text{M}(=10,500\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で細胞外シグナル調節キナーゼ 1/2 相対活性の低値が認められた。(8753)(〇〇P、p.37~38)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン作用

②Quら(2008)によって、フェンバレレート 1、5、25、 $125\mu\text{M}(=420, 2,100, 10,500, 52,500\mu\text{g/L})$ に 24 時間(コレラトキシシン  $30\text{ng/mL}$  に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、 $1\mu\text{M}(=420\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区でプロゲステロン産生量の低値が認められた。

また、フェンバレレート 1、5、25、 $125\mu\text{M}(=420, 2,100, 10,500, 52,500\mu\text{g/L})$ に 24 時間(フォルスコリン  $10\mu\text{M}$  に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、 $5\mu\text{M}(=2,100\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区でプロゲステロン産生量の低値が認められた。

また、フェンバレレート 1、5、25、 $125\mu\text{M}(=420, 2,100, 10,500, 52,500\mu\text{g/L})$ に 24 時間(8-ブromo-cAMP  $500\mu\text{M}$  に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、 $5\mu\text{M}(=2,100\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区でプロゲステロン産生量の低値が認められた。

また、フェンバレレート 1、5、25、125 $\mu$ M(=420、2,100、10,500、52,500 $\mu$ g/L)に 24 時間(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 0.1U/mL に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッチ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、5 $\mu$ M(=2,100 $\mu$ g/L)以上のばく露区でプロゲステロン産生量、P450sec mRNA 相対発現量、P450sec 相対発現量、StAR mRNA 相対発現量、StAR 相対発現量の低値が認められた。(8773)(〇〇P、p.39~42)

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 (プロゲステロン合成系)

## (12)精子への影響

①Song ら(2008)によって、フェンバレレート 1、4、16、64 $\mu$ M(=420、1,680、6,720、26,880 $\mu$ g/L)に 1 時間ばく露したラット由来精子への影響が検討されている。その結果として、16 $\mu$ M(=6,720 $\mu$ g/L)以上のばく露区で Beat Frequency (BCF:頭部振動数)、Linearity (LIN:直線性)の低値、64 $\mu$ M(=26,880 $\mu$ g/L)のばく露区で前進運動性精子率、Progressive Velocity (VSL:直線地点移動速度)の低値、Path Velocity (VAP:進行方向性速度)の高値が認められた。(8772)(〇?、p.43~44)

想定される作用メカニズム：不明

## ※参考

### (13)発達影響 (今回評価対象としなかった文献)

①Meng ら(2011)によって、フェンバレレート 7.5、30mg/kg/day を 28 日齢から 56 日齢まで経口投与した雌雄 ICR マウスへの影響(67~73 日齢にかけて行動試験を実施)が検討されている。その結果として、雄において、7.5mg/kg/day のばく露群でオープンフィールド探索及び不安行動試験における peripheral time の低値、30mg/kg/day のばく露群で Morris 水迷路試験における遊泳速度、オープンフィールド探索及び不安行動試験における white alley 侵入潜時の低値が認められた。また雌において、7.5mg/kg/day 以上のばく露群で Morris 水迷路試験における Time Proportion of objective quadrant、逃避行動潜時、遊泳距離の低値、7.5mg/kg/day 以上のばく露群で Morris 水迷路試験における objective quadrant 横断回数の低値、30mg/kg/day のばく露群でオープンフィールド探索及び不安行動試験における peripheral time の高値が認められた。(8756)

## ※参考

### (14)子宮平滑筋細胞への影響 (今回評価対象としなかった文献)

①Gao ら(2010)によって、フェンバレレート 0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=4.2、42、420、4,200 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した子宮平滑筋腫細胞 UtLM への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu$ M(=42 $\mu$ g/L)以上のばく露区で細胞増殖試験における BrdU 取り込み率の高値、10 $\mu$ M(=4,200 $\mu$ g/L)以上のばく露区で細胞増殖試験における細胞数の高値が認められた。

フェンバレレート 10 $\mu$ M(=4,200 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した子宮平滑筋腫細胞 UtLM への影響が検討されている。その結果として、アポトーシス細胞率の低値、コラーゲン I mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、フェンバレレート 0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=4.2、42、420、4,200 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した子宮平滑筋細胞 UtSMC への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu$ M(=42 $\mu$ g/L)以上のばく露区で細胞増殖試験における細胞数の高値、1  $\mu$ M(=420 $\mu$ g/L)以上のばく露区で細胞増殖試験における BrdU 取り込み率の高値が認められた。

フェンバレレート 10 $\mu$ M(=4,200 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した子宮平滑筋細胞 UtSMC への影響が検討されている。その結果として、アポトーシス細胞率の低値、コラーゲン I mRNA 相対発現量の高値が認められた。(8761)

## 2. 総合的判断(案)

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—甲状腺軸への作用及び性ホルモンの生合成と性ホルモン受容体生成に関する影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、ホルモン産生への影響及び視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用(プロゲステロン合成系)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：フェンバレレート

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 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	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 <sup>3)</sup>	
(1) 生態影響	毒性	①Day と Kaushik (1987)	○	?	—
	毒性	②McKee と Knowles (1986)	×	—	×
	毒性	③Pieters と Liess (2006)	○	?	—
	評価未実施	④Floyd ら(2008)			
(2) 生殖影響	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	①Pine ら(2008)	○	○P	○
	性ホルモンの合成と性ホルモン受容体生成に関する影響	②Liu ら(2011)	△	○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	③Arena ら(2008)	○	○P	○
		④Zhao ら(2011)評価未実施			
		⑤Zhang ら(2010)評価未実施			
		⑥Guerra ら(2011)評価未実施			
		⑦Nassr ら(2010)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 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	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 <sup>3)</sup>
	⑧Zhangら(2009)評価未実施			
	⑨Zhangら(2010)評価未実施			
(3) 甲状腺影響	①Girayら(2010)	△	○P	○
(4)エストロゲン作用	①Chenら(2002)	○	○P	○
	②Goら(1999)	○	○P	○
	③GareyとWolff(1998)	△	○P	○
	④Kunimatsuら(2002)	○	○N	×
	⑤Gaoら(2010)評価未実施			
	⑥Saitoら(2000)評価未実施			
(5)抗エストロゲン作用	①Kimら(2004)	○	○P	○
	②Chenら(2002)	○	○P	○
	③Gaoら(2010)評価未実施			
	④Saitoら(2000)評価未実施			
(6)アンドロゲン作用	①Kunimatsuら(2002)	○	○N	×

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 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	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 <sup>3)</sup>	
(7)抗アンドロゲン作用	①Xu ら(2006)	○	○P	○	
	②Sun ら(2006)	×	—	×	
	③Kunimatsu ら(2002)	○	○N	×	
(8)プロゲステロン作用	①Garey と Wolff (1998)	△	○N	×	
	②Kim ら(2005)評価未実施				
	③Sumida ら(2001)評価未実施				
(9)抗プロゲステロン作用	①Garey と Wolff (1998)	△	○P	○	
	②Kim ら(2005)評価未実施				
	③Sumida ら(2001)評価未実施				
(10)卵胞及び顆粒	ホルモン産生への影響、卵胞生育阻害	①Fei ら(2010)	○	○P	○
	ステロイドホルモン産生の阻害	②Chen ら(2005)	○	○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 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	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 <sup>3)</sup>
膜細胞への影響	③He ら(2004)	○	○P	○
(11) ライディッツヒ腫瘍細胞への影響	①Qu ら(2012)	○	○P	○
	②Qu ら(2008)	○	○P	○
(12) 精子への影響	①Song ら(2008)	○	?	—

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 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	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 <sup>3)</sup>
(13) 発達影響	①Meng ら(2011)評価未実施			
(14) 子宮平滑筋細胞への影響	①Gao ら(2010)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—甲状腺軸への作用及び性ホルモンの生合成と性ホルモン受容体生成に関する影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、ホルモン産生への影響及び視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用(プロゲステロン合成系)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

- 8790: Day K and Kaushik NK (1987) An assessment of the chronic toxicity of the synthetic pyrethroid, fenvalerate, to *Daphnia galeata mendotae*, using life tables. *Environmental Pollution*, 44 (1), 13-26.
- 4215: McKee MJ and Knowles CO (1986) Effects of fenvalerate on biochemical parameters, survival, and reproduction of *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 12 (1), 70-84.
- 8778: Pieters BJ and Liess M (2006) Maternal nutritional state determines the sensitivity of *Daphnia magna* offspring to short-term Fenvalerate exposure. *Aquatic Toxicology*, 76 (3-4), 268-277.
- 8771: Floyd EY, Geist JP and Werner I (2008) Acute, sublethal exposure to a pyrethroid insecticide alters behavior, growth, and predation risk in larvae of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27 (8), 1780-1787.
- 8768: Pine MD, Hiney JK, Lee B and Dees WL (2008) The pyrethroid pesticide esfenvalerate suppresses the afternoon rise of luteinizing hormone and delays puberty in female rats. *Environmental Health Perspectives*, 116 (9), 1243-1247.
- 8758: Liu P, Meng XH, Wang H, Ji YL, Zhao M, Zhao XF, Xu ZM, Chen YH, Zhang C and Xu DX (2011) Effects of pubertal fenvalerate exposure on testosterone and estradiol synthesis and the expression of androgen and estrogen receptors in the developing brain. *Toxicology Letters*, 201 (2), 181-189.
- 8757: Zhao XF, Wang Q, Ji YL, Wang H, Liu P, Zhang C, Zhang Y and Xu DX (2011) Fenvalerate induces germ cell apoptosis in mouse testes through the Fas/FasL signaling pathway. *Archives of Toxicology*, 85 (9), 1101-1108.
- 8767: Arena AC, Fernandez CD, Porto EM, Bissacot DZ, Pereira OC and Kempinas WG (2008) Fenvalerate, a pyrethroid insecticide, adversely affects sperm production and storage in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71 (23), 1550-1558.

- 8762: Zhang H, Wang H, Ji YL, Zhang Y, Yu T, Ning H, Zhang C, Zhao XF, Wang Q, Liu P and Xu DX (2010) Maternal fenvalerate exposure during pregnancy persistently impairs testicular development and spermatogenesis in male offspring. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (5), 1160-1169.
- 8754: Guerra MT, de Toledo FC and Kempinas Wde G (2011) *In utero* and lactational exposure to fenvalerate disrupts reproductive function in female rats. *Reproductive Toxicology*, 32 (3), 298-303.
- 8760: Nassr AC, Arena AC, Toledo FC, Bissacot DZ, Fernandez CD, Spinardi-Barbisan AL, Pires PW and Kempinas WG (2010) Effects of gestational and lactational fenvalerate exposure on immune and reproductive systems of male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73 (13-14), 952-964.
- 8766: Zhang H, Wang H, Ji YL, Ning H, Yu T, Zhang C, Zhang Y, Zhao XF, Wang Q, Liu P, Meng XH and Xu DX (2009) Lactational fenvalerate exposure permanently impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Toxicology Letters*, 191 (1), 47-56.
- 8763: Zhang H, Wang H, Wang Q, Zhao XF, Liu P, Ji YL, Ning H, Yu T, Zhang C, Zhang Y, Meng XH and Xu DX (2010) Pubertal and early adult exposure to fenvalerate disrupts steroidogenesis and spermatogenesis in mice at adulthood. *Journal of Applied Toxicology*, 30 (4), 369-377.
- 8756: Meng XH, Liu P, Wang H, Zhao XF, Xu ZM, Chen GH and Xu DX (2011) Gender-specific impairments on cognitive and behavioral development in mice exposed to fenvalerate during puberty. *Toxicology Letters*, 203 (3), 245-251.
- 8765: Giray B, Caglayan A, Erkekoglu P and Hincal F (2010) Fenvalerate exposure alters thyroid hormone status in selenium- and/or iodine-deficient rats. *Biological Trace Element Research*, 135 (1-3), 233-241.
- 4117: Chen H, Xiao J, Hu G, Zhou J, Xiao H and Wang X (2002) Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 65 (19), 1419-1435.
- 4211: Go V, Garey J, Wolff MS and Pogo BG (1999) Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental Health Perspectives*, 107 (3), 173-177.

- 2758: Garey J and Wolff MS (1998) Estrogenic and antiprogestagenic activities of pyrethroid insecticides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251 (3), 855-859.
- 8761: Gao X, Yu L, Castro L, Moore AB, Hermon T, Bortner C, Sifre M and Dixon D (2010) An endocrine-disrupting chemical, fenvalerate, induces cell cycle progression and collagen type I expression in human uterine leiomyoma and myometrial cells. *Toxicology Letters*, 196 (3), 133-141.
- 4196: Saito K, Tomigahara Y, Ohe N, Isobe N, Nakatsuka I and Kaneko H (2000) Lack of significant estrogenic or antiestrogenic activity of pyrethroid insecticides in three *in vitro* assays based on classic estrogen receptor alpha-mediated mechanisms. *Toxicological Sciences*, 57 (1), 54-60.
- 4206: Kunimatsu T, Yamada T, Ose K, Sunami O, Kamita Y, Okuno Y, Seki T and Nakatsuka I (2002) Lack of (anti-) androgenic or estrogenic effects of three pyrethroids (esfenvalerate, fenvalerate, and permethrin) in the Hershberger and uterotrophic assays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 35 (2 Pt 1), 227-237.
- 8785: Kim IY, Shin JH, Kim HS, Lee SJ, Kang IH, Kim TS, Moon HJ, Choi KS, Moon A and Han SY (2004) Assessing estrogenic activity of pyrethroid insecticides using *in vitro* combination assays. *Journal of Reproduction and Development*, 50 (2), 245-255.
- 8779: Xu LC, Sun H, Chen JF, Bian Q, Song L and Wang XR (2006) Androgen receptor activities of *p,p'*DDE, fenvalerate and phoxim detected by androgen receptor reporter gene assay. *Toxicology Letters*, 160 (2), 151-157.
- 8775: Sun H, Xu XL, Xu LC, Song L, Hong X, Chen JF, Cui LB and Wang XR (2007) Antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides and their metabolite in reporter gene assay. *Chemosphere*, 66 (3), 474-479.
- 8777: Kim IY, Han SY, Kang TS, Lee BM, Choi KS, Moon HJ, Kim TS, Kang IH, Kwack SJ, Moon A, Ahn MY and Kim HS (2005) Pyrethroid insecticides, fenvalerate and permethrin, inhibit progesterone-induced alkaline phosphatase activity in T47D human breast cancer cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 68 (23-24), 2175-2186.
- 8787: Sumida K, Saito K, Ooe N, Isobe N, Kaneko H and Nakatsuka I (2001) Evaluation of *in vitro* methods for detecting the effects of various chemicals on the human progesterone receptor, with a

focus on pyrethroid insecticides. *Toxicology Letters*, 118 (3), 147-155.

8764: Fei J, Qu JH, Ding XL, Xue K, Lu CC, Chen JF, Song L, Xia YK, Wang SL and Wang XR (2010) Fenvalerate inhibits the growth of primary cultured rat preantral ovarian follicles. *Toxicology*, 267 (1-3), 1-6.

8783: Chen J, Chen H, Liu R, He J, Song L, Bian Q, Xu L, Zhou J, Xiao H, Dai G, Chang HC and Wang X (2005) Effects of fenvalerate on progesterone production in cultured rat granulosa cells. *Reproductive Toxicology*, 20 (2), 195-202.

8784: He J, Chen J, Liu R, Wang S, Song L, Chang HC and Wang X (2004) Alterations of FSH-stimulated progesterone production and calcium homeostasis in primarily cultured human luteinizing-granulosa cells induced by fenvalerate. *Toxicology*, 203 (1-3), 61-68.

8753: Qu JH, Fei J, Hong X, Chen JF, Gu AH, Sun H, Xu XL, Song L, Wang SL and Wang XR (2012) Involvement of IGF-I signaling pathway in the regulation of steroidogenesis in mouse Leydig cells treated with fenvalerate. *Toxicology*, 292 (2-3), 151-155.

8773: Qu JH, Hong X, Chen JF, Wang YB, Sun H, Xu XL, Song L, Wang SL and Wang XR (2008) Fenvalerate inhibits progesterone production through cAMP-dependent signal pathway. *Toxicology Letters*, 176 (1), 31-39.

8772: Song L, Wang YB, Sun H, Yuan C, Hong X, Qu JH, Zhou JW and Wang XR (2008) Effects of fenvalerate and cypermethrin on rat sperm motility patterns *in vitro* as measured by computer-assisted sperm analysis. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71 (5), 325-332.