

# フィプロニル (CAS no. 120068-37-3)

## 文献信頼性評価結果

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	脱皮ホルモン	その他*
－	－	－	○	○	○	－	○

○：既存知見から示唆された作用

－：既存知見から示唆されなかった作用

\*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

フィプロニルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、甲状腺への作用、無脊椎動物の繁殖への影響を示すこと、試験管内試験の報告において抗アンドロゲン作用を示すこと、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。

### (1) 生態影響

- Chandler ら(2004a)によって、フィプロニル  $0.16 \pm 0.15$ 、 $0.22 \pm 0.17$ 、 $0.42 \pm 0.25 \mu\text{g/L}$ (測定濃度)に Stage I コペポダイト幼生から最長 21 日間ばく露したカイアシ類ソコミジンコ目の一種 (*Amphiascus tenuiremis*)への影響が検討されている。その結果として、 $0.16 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で雌が交配から排卵に至るまでの所要日数の遅延、 $0.22 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で成体率(ばく露 12 日後)、生存雌の抱卵率の低値、雄及び雌が成体に至るまでの所要日数の遅延が認められた。

また、フィプロニル  $0.16 \pm 0.15$ 、 $0.22 \pm 0.17$ 、 $0.42 \pm 0.25 \mu\text{g/L}$ (測定濃度)に Stage I コペポダイト幼生から三世代に渡ってばく露したカイアシ類ソコミジンコ目の一種 (*Amphiascus tenuiremis*) への影響が検討されている。その結果として、 $0.16 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で総個体数の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：その他の作用(不明)

- Chandler ら(2004b)によって、フィプロニル  $0.25$ 、 $0.50 \mu\text{g/L}$ (設定濃度)にノープリウス幼生から 32 日間(ばく露開始から 18 から 21 日目に交配を開始し、その後の交配期間において 3 回の産卵を観察)ばく露したカイアシ類ソコミジンコ目の一種 (*Amphiascus tenuiremis*)への影響が検討されている。その結果として、 $0.25 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で抱卵雌の生存卵出産率の低値、個体数の 80%が Stage I コペポダイトに至るまでの所要日数、雌が交配から排卵に至るまでの所要日数の遅延、 $0.5 \mu\text{g/L}$  のばく露区で生存率の低値が認められた。

また、フィプロニル  $0.25$ 、 $0.50 \mu\text{g/L}$ (設定濃度)にノープリウス幼生から三世代に渡ってばく露したカイアシ類ソコミジンコ目の一種 (*Amphiascus tenuiremis*)への影響が検討されている。その結果として、総ノープリウス幼生数( $F_1$ 、 $F_2$  及び  $F_3$  それぞれについて)の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：その他の作用(不明)

- Cary ら(2004)によって、フィプロニル  $0.63 \pm 0.05 \mu\text{g/L}$ (測定濃度)に Stage I コペポダイト幼生から 12 日間ばく露後、交配期間として更に 12 日間ばく露したカイアシ類ソコミジンコ目の一種 (*Amphiascus tenuiremis*)への影響が検討されている。その結果として、生存雌の抱卵率の低値、雌が交配から排卵に至るまでの所要日数の遅延が認められた。

また、フィプロニル  $0.63 \pm 0.05 \mu\text{g/L}$  (測定濃度) に Stage I コペポダイト幼生から 12 日間ばく露したカイアシ類ソコミジンコ目の一種 (*Amphiascus tenuiremis*) 雌雄への影響(ばく露後、12 日間の交配試験)が検討されている。その結果として、生存雌の抱卵率の低値、雌が交配から排卵に至るまでの所要日数の遅延が認められた。

また、フィプロニル  $0.63 \pm 0.05 \mu\text{g/L}$  (測定濃度) に Stage I コペポダイト幼生から 12 日間ばく露したカイアシ類ソコミジンコ目の一種 (*Amphiascus tenuiremis*) 雄への影響(ばく露後、非ばく露雌との 12 日間の交配試験)が検討されている。その結果として、生存雌の抱卵率の低値、雌が交配から排卵に至るまでの所要日数の遅延が認められた。

また、フィプロニル  $0.63 \pm 0.05 \mu\text{g/L}$  (測定濃度) に Stage I コペポダイト幼生から 12 日間ばく露したカイアシ類ソコミジンコ目の一種 (*Amphiascus tenuiremis*) 雌への影響(ばく露後、非ばく露雄との 12 日間の交配試験)が検討されているが、生存雌の抱卵率、雌が交配から排卵に至るまでの所要日数には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：その他の作用(不明)

## (2) 甲状腺影響

● Leghait ら(2009)によって、フィプロニル  $3 \text{ mg/kg/day}$  を 11 週齢以上から 14 又は 28 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、血清中総サイロキシニン濃度、血清中遊離サイロキシニン濃度、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の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。

また、フィプロニル  $3 \text{ mg/kg/day}$  を 11 週齢以上から 14 又は 28 日間経口投与した雌 Wistar ラット(甲状腺摘出处置後、トリヨードサイロニン  $12 \mu\text{g/kg/day}$  を 14 又は 28 日間皮下投与)への影響が検討されている。その結果として、血清中総サイロキシニン体内半減期、血清中遊離サイロキシニン体内半減期の低値が認められた。

なお、フィプロニル代謝物フィプロニルスルホンの血清中濃度がフィプロニルの 20 倍超であったことから、これらの甲状腺影響がフィプロニルの代謝活性化によるものであることが示唆された。

想定される作用メカニズム：その他の作用(肝臓における甲状腺ホルモン代謝)

## (3) 抗アンドロゲン作用

● Ait-Aissa ら(2010)によって、フィプロニル  $0.1$ 、 $0.3$ 、 $1$ 、 $3$ 、 $10 \mu\text{M}$  ( $=43.7$ 、 $131$ 、 $437$ 、 $1,310$ 、 $4,370 \mu\text{g/L}$ ) の濃度に 18 時間ばく露 ( $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン  $0.1 \text{ nM}$  共存下) したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (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、 $\text{IC}_{50}$  値  $6.82 \mu\text{M}$  ( $=2,980 \mu\text{g/L}$ ) の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

## (4) 疫学的調査

● Herin ら(2011)によって、フィプロニルについて、フランスにて 2008 年にかけて、フィプロニル含有獣医薬製造業従事者 159 名 (男性 80 名、女性 79 名、平均年齢  $34.1 \pm 7.5$  歳、フィプロニルばく露業務従事平均年数  $4 \pm 3.6$  年、血清中フィプロニルは 33 名について検出され平均濃度  $0.47 \pm 0.28 \mu\text{g/L}$ 、血清中フィプロニルスルホンは 155 名について検出され平均濃度  $7.79 \pm 7.65 \mu\text{g/L}$ ) を対象に、フィプロニルばく露と血清中甲状腺ホルモン関連ホルモン濃度との関連性について検討されている。その結果として、血清中フィプロニルスルホン濃度と血清中甲状腺刺激ホル

モン濃度とに負の相関性が認められた。

なお、血清中フィプロニルスルホン濃度と血清中遊離サイロキシシン濃度、血清中フィプロニルスルホン濃度と血清中総サイロキシシン濃度、血清中フィプロニル濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中フィプロニル濃度と血清中遊離サイロキシシン濃度、血清中フィプロニル濃度と血清中総サイロキシシン濃度とには相関性は認められなかった。

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

## 参考文献

- Volz DC, Wirth EF, Fulton MH, Scott GI, Strozier E, Block DS, Ferry JL, Walse SS and Chandler GT (2003) Effects of fipronil and chlorpyrifos on endocrine-related endpoints in female grass shrimp (*Palaemonetes pugio*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 71 (3), 497-503.
- Chandler GT, Cary TL, Volz DC, Walse SS, Ferry JL and Klosterhaus SL (2004a) Fipronil effects on estuarine copepod (*Amphiascus tenuiremis*) development, fertility, and reproduction: a rapid life-cycle assay in 96-well microplate format. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (1), 117-124.
- Gaertner K, Chandler GT, Quattro J, Ferguson PL and Sabo-Attwood T (2012) Identification and expression of the ecdysone receptor in the harpacticoid copepod, *Amphiascus tenuiremis*, in response to fipronil. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 76 (2), 39-45.
- Chandler GT, Cary TL, Bejarano AC, Pender J and Ferry JL (2004b) Population consequences of fipronil and degradates to copepods at field concentrations: an integration of life cycle testing with Leslie matrix population modeling. *Environmental Science and Technology*, 38 (23), 6407-6414.
- Volz DC and Chandler GT (2004) An enzyme-linked immunosorbent assay for lipovitellin quantification in copepods: a screening tool for endocrine toxicity. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (2), 298-305.
- Cary TL, Chandler GT, Volz DC, Walse SS and Ferry JL (2004) Phenylpyrazole insecticide fipronil induces male infertility in the estuarine meiobenthic crustacean *Amphiascus tenuiremis*. *Environmental Science and Technology*, 38 (2), 522-528.
- Wilson WA, Konwick BJ, Garrison AW, Avants JK and Black MC (2008) Enantioselective Chronic Toxicity of Fipronil to *Ceriodaphnia dubia*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 54 (1), 36-43.
- Stehr CM, Linbo TL, Incardona JP and Scholz NL (2006) The developmental neurotoxicity of fipronil: notochord degeneration and locomotor defects in zebrafish embryos and larvae. *Toxicological Sciences*, 92 (1), 270-278.
- Bencic DC, Villeneuve DL, Biales AD, Blake L, Durhan EJ, Jensen KM, Kahl MD, Makynen EA, Martinovic-Weigelt D and Ankley GT (2013) Effects of the insecticide fipronil on reproductive endocrinology in the fathead minnow. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32 (8), 1828-1834.
- Leghait J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Camp M, Perdu E, Toutain PL and Viguié C (2009) Fipronil-induced disruption of thyroid function in rats is mediated by increased total and free thyroxine clearances concomitantly to increased activity of hepatic enzymes. *Toxicology*, 255 (1-2), 38-44.

- Hurley PM (1998) Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environmental Health Perspectives*, 106 (8), 437-445.
- Leghait J, Gayrard V, Toutain PL, Picard-Hagen N and Viguié C (2010) Is the mechanisms of fipronil-induced thyroid disruption specific of the rat: Re-evaluation of fipronil thyroid toxicity in sheep? *Toxicology Letters*, 194 (3), 51-57.
- Roques BB, Lacroix MZ, Puel S, Gayrard V, Picard-Hagen N, Jouanin I, Perdu E, Martin PG and Viguié C (2012). CYP450-dependent biotransformation of the insecticide fipronil into fipronil sulfone can mediate fipronil-induced thyroid disruption in rats. *Toxicological Sciences*, 127 (1), 29-41.
- Ait-Aissa S, Laskowski S, Laville N, Porcher JM and Brion F (2010) Anti-androgenic activities of environmental pesticides in the MDA-kb2 reporter cell line. *Toxicology In Vitro*, 24 (7), 1979-1985.
- Sidiropoulou E, Sachana M, Flaskos J, Harris W, Hargreaves AJ and Woldehiwet Z (2011) Fipronil interferes with the differentiation of mouse N2a neuroblastoma cells. *Toxicology Letters*, 201 (1), 86-91.
- Herin F, Boutet-Robinet E, Levant A, Dulaurent S, Manika M, Galatry-Bouju F, Caron P and Soulat JM (2011) Thyroid function tests in persons with occupational exposure to fipronil. *Thyroid*, 21 (7), 701-706.
- Lu M, Du J, Zhou P, Chen H, Lu C and Zhang Q (2015) Endocrine disrupting potential of fipronil and its metabolite in reporter gene assays. *Chemosphere*. 120, 246-251.

(平成 27 年度第 1 回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 参考資料 2-1 より抜粋)