

フェニトイン (CAS no. 57-41-0)

第 1 段階生物試験

(1) 試験結果

2.25、4.76、8.72、18.51mg/L(実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、雌雄の全長、体重、肝臓中ピテロゲニン濃度、二次性徴、雄の生殖腺体指数、雌の肝臓体指数に統計学的に有意な変化は認められなかった。

2.25mg/L 以上のばく露区において、雌雄の平衡喪失が観察され、4.76mg/L 以上のばく露区において、雌雄の横転、過運動が観察された。

雄については、18.51mg/L のばく露区において、死亡率の統計学的に有意な高値が認められた。

8.72mg/L 以上のばく露区において産卵数、受精卵数、受精率は、ばく露濃度の上昇と共に低下し、統計学的に有意な低値が認められた。また、雌の生殖腺体指数、雄の肝臓体指数の統計学的に有意な高値が認められた。

(2) まとめ

8.72mg/L 以上のばく露区において、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、18.51mg/L 以上のばく露区において死亡が認められたことから、有害性を示すことが示唆された。このほか、2.25mg/L 以上のばく露区において雌雄の平衡喪失が観察されるなど、行動異常が認められた。

フェニトインについては既存知見から抗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は、抗エストロゲン作用を示す雌の肝臓中ピテロゲニン濃度の低値は認められなかったため、抗エストロゲン作用を持つことは確認できなかった。

なお、有害性が示唆されたばく露濃度 8.72mg/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 112ng/L の約 78,000 倍、雌雄の平衡喪失が観察されたばく露濃度 2.25mg/L は、約 20,000 倍であった。

表 1-A 試験結果

濃度実測値 (mg/L)	試験個体数		死亡率(%)		全長(mm)		体重(mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	12	12	0	0	36.60±0.80	35.07±0.64	450.2±3.35	467.4±26.2
2.25	12	12	0	0	35.92±0.61	35.88±0.38	434.8±26.2	466.4±25.6
4.76	12	12	0	0	36.49±1.48	35.48±0.95	434.5±62.9	462.8±10.2
8.72	11	12	8.33	0	36.54±0.12	35.96±0.52	415.0±31.0	575.5±28.0
18.51	5	11	58.33**	80.33	38.42±1.44	37.46±1.42	506.9±82.9	609.4±67.4

表 1-B 試験結果(続き)

濃度実測値 (mg/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	23.9±5.6	22.1±6.7	90.9±8.6	0.78±0.14	8.45±1.04
2.25	20.0±5.0	18.3±4.3	91.7±2.8	1.32±0.77	8.32±0.76
4.76	19.7±2.0	17.1±3.2	86.1±9.3	1.00±0.26	8.97±1.43
8.72	9.4±1.8**	4.5±1.1**	48.5±12.1**	1.04±0.31	19.26±10.45**
18.51	5.4±1.1**	1.0±0.4**	17.8±4.1**	0.44±0.26	17.00±9.67**

表 1-C 試験結果(続き)

濃度実測値 (mg/L)	肝臓体指数(%)		ビテロゲン濃度(ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	1.31±0.55	3.56±1.19	2.97±1.45	780.14±72.47	104.58±22.30	0
2.25	1.43±0.36	2.79±1.03	1.38±0.45	684.56±109.58	95.08±14.34	0
4.76	1.57±0.35	2.85±1.18	4.20±6.72	1,013.49±183.26	99.50±19.68	0
8.72	2.22±0.30**	2.98±1.31	0.96±0.38	661.04±199.14	99.09±21.00	0
18.51	3.43±0.47**	3.38±0.88	1.36±0.93	693.01±242.76	85.00±14.75	0

表 1-D 試験結果(続き)

濃度実測値 (mg/L)	その他の所見
対照区	特になし
2.25	平衡喪失
4.76	横転、平衡喪失、過運動
8.72	横転、平衡喪失、過運動
18.51	横転、平衡喪失、過運動

結果は平均値±標準偏差。

有意差水準(** $p<0.01$ 、* $p<0.05$)

nd は未検出(ビテロゲン濃度の検出下限値は 1ng/mg liver)

(-)は未測定

二次性徴：乳頭状突起数

(EXTEND2010 に基づく平成 24 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 資料 3-3 より抜粋)