

# プロシミドン (CAS no. 32809-16-8)

## 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

プロシミドン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、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、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を示すことが示唆された。

### (1) 生殖影響

- Hass ら(2012)によって、プロシミドン 12.5、50mg/kg/day を妊娠 7 日目から出産 16 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で肛門生殖突起間距離絶対値及び体重補正值の低値(22 から 24 日齢)、乳輪数の高値(13 日齢)、50mg/kg/day ばく露群で生殖腺奇形重篤度スコアの高値(16 から 22 日齢)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。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Jacobsen ら(2012)によって、プロシミドン 12.5、50mg/kg/day を妊娠 7 日目から出産 16 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、16 日齢雄仔動物において、12.5mg/kg/day のばく露群で精巣絶対重量の高値、50mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量、尿道球腺絶対重量の低値が認められた。また、260 から 280 日齢雄仔動物において、50mg/kg/day のばく露群で前立腺絶対重量、肝臓絶対重量の低値が認められた。なお、4～5 ヶ月雄仔動物の性行動試験におけるマウント回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：抗アンドロゲン様作用

- Seidlová-Wuttke ら(2005)によって、プロシミドン 21、84mg/kg/day を 12 週間混餌投与した雌 SD ラット(3 ヶ月齢で卵巣摘出处置後、回復期間を設定せずに投与開始)への影響が検討されている。その結果として、21mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重の低値、21mg/kg/day のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、84mg/kg/day のばく露群で血清中レプチン濃度、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、血清中高密度リポ蛋白質濃度、摂水量の高値が認められた。

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。

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

- Ostby ら(1999)によって、プロシミドン 25、50、100、200mg/kg/day に妊娠 14 日目から哺育 3 日後まで経口投与した LE ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、2 日齢雄仔動物において、25mg/kg/day 以上のばく露群で肛門生殖突起間距離の低値が認められた。また、16 ヶ月齢雄仔動物において、25mg/kg/day 以上のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺絶対重量の低値、精囊病変発生率、腹側前立腺病変発生率、乳輪数の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群でカウパー腺絶対重量、陰茎絶対重量の低値、滞留精巢発生率の高値、200mg/kg/day のばく露群で背側前立腺絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量の低値、異所性精巢発生率、膣囊(vaginal pouch)発生率、背側前立腺病変発生率の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Wolf ら(1999)によって、プロシミドン 100mg/kg/day に妊娠 14 日目から出産 3 日後まで経口投与した LE ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、肛門生殖突起間距離(2 日齢)、腹側前立腺絶対重量(15 ヶ月齢)、精囊絶対重量(15 ヶ月齢)の低値、乳輪をもつ個体率(10 から 13 日齢)、乳頭数(10 から 13 日齢)、尿道下裂発生率(15 ヶ月齢)、慢性進行性腹側前立腺炎発生率(15 ヶ月齢)、慢性進行性精囊炎発生率(15 ヶ月齢)の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Hotchkiss ら(2010)によって、プロシミドン 25、50、100、150、250mg/kg/day に妊娠 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(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、2 日齢雄仔動物において、AGD(肛門生殖突起間距離、EC<sub>50</sub> 値 177mg/kg/day)の用量相関的低値、13 日齢雄仔動物において、乳輪数(EC<sub>50</sub> 値 90.0mg/kg/day)の用量相関的低値、約 4 ヶ月齢雄仔動物において、精巢上体絶対重量(EC<sub>50</sub> 値 220mg/kg/day)、精囊絶対重量(EC<sub>50</sub> 値 242mg/kg/day)、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量(EC<sub>50</sub> 値 272mg/kg/day)、腹側前立腺絶対重量(EC<sub>50</sub> 値 276.1mg/kg/day)の用量相関的低値、乳輪以外の生殖腺奇形率(EC<sub>50</sub> 値 188mg/kg/day)、滞留精巢発生率(EC<sub>50</sub> 値 191.2mg/kg/day)の用量相関の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Hosokawa ら(1993)によって、プロシミドン 100、300、700、2,000ppm (餌中濃度)に約 13 週齢から 6 ヶ月間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300ppm 以上のばく露群で精囊絶対重量の高値、300ppm のばく露群で精巢絶対重量の高値、700ppm 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の高値、2,000ppm のばく露群で体重の低値が認められた。

また、プロシミドン 700、2,000、6,000ppm (餌中濃度)に約 13 週齢から 1 ヶ月間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、700ppm 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の高値、700ppm のばく露群で精囊絶対重量の高値、2,000ppm 以上のばく露群で体重、精巢上体絶対重量の低値、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値、6,000ppm のばく露群で精巢絶対重量の高値が認められた。

また、プロシミドン 6,000ppm (餌中濃度)に約 13 週齢から 1 ヶ月間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、精巢上体絶対重量の低値が認められた。

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、抗アンドロゲン様作用

- Murakami ら(1995)によって、プロシミドン 700、2,000、6,000ppm (47、132、388 mg/kg/day に

相当する餌中濃度)に約6週齢から13週間混餌投与した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、700ppm以上のばく露群で精巣細胞(hCG投与培養細胞)テストステロン産生能の高値、6,000ppmのばく露群で精巣中テストステロン濃度、下垂体中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

また、プロシミドン700、2,000、6,000ppm(47、132、388mg/kg/dayに相当する餌中濃度)に約6週齢から4週間混餌投与した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、700ppm以上のばく露群で下垂体中黄体形成ホルモン濃度の高値、6,000ppmのばく露群で精巣細胞(hCG投与培養細胞)テストステロン産生能、精巣中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

また、プロシミドン1,000、5,000、10,000ppm(餌中濃度133、688、1,340mg/kg/day)に約6週齢から13週間混餌投与した雄ICRマウスへの影響が検討されている。その結果として、5,000ppmのばく露群で血清中テストステロン濃度の低値が認められた。

また、プロシミドン1,000、5,000、10,000ppm(餌中濃度133、688、1,340mg/kg/day)に約6週齢から4週間混餌投与した雄ICRマウスへの影響が検討されている。その結果として、5,000ppm以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度、下垂体中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

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、抗アンドロゲン様作用

- Hosokawaら(1993)によって、プロシミドン700、2,000、6,000ppm(餌中濃度)に約6週齢から2週間混餌投与した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、2,000ppm以上のばく露群で体重の低値、6,000ppmのばく露群で精巣相対重量の低値、精巣相対重量、下垂体中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

また、プロシミドン1,000、5,000、10,000ppm(餌中濃度)に約6週齢から2週間混餌投与した雄ICRマウスへの影響が検討されている。その結果として、10,000ppmのばく露群で精巣中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

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) エストロゲン作用

- Radiceら(2006)によって、プロシミドン100 $\mu$ M(=28,400 $\mu$ g/L)の濃度にばく露したヒト乳がん細胞MCF-7への影響が検討されている。その結果として、細胞増殖試験における細胞数(3日間)の高値(エストロゲン受容体アンタゴニストICI182780 1 $\mu$ M共存下では影響消失、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ阻害剤PD98059 50 $\mu$ M共存下でも影響消失)、エストロン調節蛋白質pS2発現量(60分間)の高値(エストロゲン受容体アンタゴニストICI182780 1 $\mu$ M共存下では影響消失、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ阻害剤PD98059 50 $\mu$ M共存下でも影響消失)、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ活性(15又は30分間)の高値( $\alpha$ -トコフェロール5 $\mu$ M共存下では影響消失)が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用(エストロゲン受容体を經由しないMAPK関連経路を經由したVTG誘導を提案)

- Radiceら(2004)によって、プロシミドン150 $\mu$ M(=42,600 $\mu$ g/L)の濃度にばく露した未成熟ニジマス由来肝臓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、ビテロゲニン相対発現量(24時間)、活性酸素種産生量(24時間)、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼMAPK活性(30、60分間)の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用(エストロゲン受容体を經由しないMAPK関

連経路を經由した VTG 誘導を提案)

- Radice ら(2004)によって、プロシミドン 150 $\mu$ M(=42,600 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した未成熟ニジマス由来肝臓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、ビテロゲン相対発現量、活性酸素種産生量の高値、ヒートショック蛋白質 HSP27 及び HSP70 の発現が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用(エストロゲン受容体を經由しない MAPK 関連経路を經由した VTG 誘導を提案)

### (3) 抗アンドロゲン作用

- Ashby ら(2004)によって、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day を 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(6 週齢で去勢後 8 日間馴養)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、3 mg/kg/day 以上のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、カウパー腺絶対重量、精囊絶対重量の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺絶対重量、陰茎絶対重量の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、30mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対重量の低値が認められた。

また、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day を 22 から 23 日齢から 10 日間経口投与(並行して 17 $\alpha$ -メチルテストステロン 100mg/kg/day を経口投与)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、3、10、100mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、100mg/kg/day のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、前立腺絶対重量の高値が認められた。

また、プロシミドン 3、10mg/kg/day を 22 から 23 日齢から 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 1.0mg/kg/day を皮下投与)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、3mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体絶対重量の低値、10mg/kg/day のばく露群でカウパー腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、精囊絶対重量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- Shin ら(2007)によって、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day を 49 日齢から 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(42 日齢で去勢後 7 日間馴養)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 以上のばく露群で精囊+凝固腺絶対及び相対重量、腹側前立腺絶対及び相対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対及び相対重量の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で陰茎絶対及び相対重量の低値、100mg/kg/day のばく露群でカウパー腺絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量の低値が認められた。

また、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day を 49 日齢から 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(42 日齢で去勢後 7 日間馴養)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 以上のばく露群で腹側前立腺絶対及び相対重量、カウパー腺絶対及び相対重量の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対及び相対重量、精囊+凝固腺絶対及び相対重量の低値、100mg/kg/day のばく露群で陰茎絶対及び相対重量の低値、副腎絶対及び相対重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- Kennel ら(2004)によって、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day に 53 から 57 日齢から 10

日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(42 から 46 日齢で去勢後 5 から 6 日間馴養)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 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の高値、30mg/kg/day 以上のばく露群で精囊+凝固腺絶対重量、腹側前立腺絶対重量の低値、100mg/kg/day のばく露群でカウパー腺絶対重量の低値、副腎絶対重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- Kang ら(2004)によって、プロシミドン 25、50、100mg/kg/day、10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(6 週齢で去勢後 8 日間馴養)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群で精囊+凝固腺絶対重量、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の低値、100mg/kg/day のばく露群で陰茎絶対重量の低値、副腎絶対重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- Rosen ら(2005)によって、プロシミドン 200mg/kg を単回経口投与した雄 SD ラット(100 日齢で精巣及び精巣上体摘出处置かつテストステロン皮下埋設処置)への影響(投与 4 日後に試験)が検討されている。その結果として、腹側前立腺絶対重量の低値、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

プロシミドン 200mg/kg を単回経口投与した雄 SD ラット(100 日齢で精巣及び精巣上体摘出处置かつテストステロン皮下埋設処置)への影響(投与 20 時間後に試験)が検討されている。その結果として、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- Hosokawa ら(1993)によって、プロシミドン 250pM(=0.071µg/L)までの濃度で雄マウス腹側前立腺サイトゾル由来アンド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、Kd 値 99.0pM(=0.028µg/L)の濃度で標識 5α-ジヒドロテストステロン 0.047 から 6 nM に対する結合阻害が認められた。

また、プロシミドン 250pM(=0.071µg/L)までの濃度で雄ラット腹側前立腺サイトゾル由来アンド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、Kd 値 227pM(=0.064µg/L)の濃度で標識 5α-ジヒドロテストステロン 0.047 から 6nM に対する結合阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用又はアンドロゲン作用

- Ostby ら(1999)によって、プロシミドン 0.05、0.2、0.5、1.0、10µM(=14.2、57、142、284、2,840µg/L)の濃度に 24 時間ばく露(5α-ジヒドロテストステロン 1 nM 共存下)したサル腎臓細胞 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発現誘導)が検討されている。その結果として、0.2µM(=57µg/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、プロシミドン 0.00316、0.1、0.316、1、3.16、10µM(=0.9、28、90、284、898、2,840µg/L)の濃度に 2 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 標識体 5nM 共存下)したサル腎臓細胞 COS(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、3.16µM(=900µg/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

- Blake ら(2010)によって、プロシミドン 0.000005 から 10µM(=0.0014 から 2,840µg/L)の濃度に 16 時間ばく露(5α-ジヒドロテストステロン 0.58nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-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発現誘導)が検討されている。その結果として、 $IC_{50}$  値  $0.27\mu M(=77\mu g/L)$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、プロシミドン  $0.000005$  から  $10\mu M(=0.0014$  から  $2,840\mu g/L)$ の濃度に 16 時間ばく露( $17\beta$ -トレンボロン  $0.11nM$  共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-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発現誘導)が検討されている。その結果として、 $IC_{50}$  値  $0.31\mu M(=88\mu g/L)$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、プロシミドン  $0.000005$  から  $10\mu M(=0.0014$  から  $2,840\mu g/L)$ の濃度に 16 時間ばく露(アンドロステンジオン  $76nM$  共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-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発現誘導)が検討されている。その結果として、 $IC_{50}$  値  $0.56\mu M(=159\mu g/L)$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

- Tamura ら(2006)によって、プロシミドン  $0.01$  から  $100\mu M(=2.84$  から  $28,400\mu g/L)$ の濃度に 24 時間ばく露( $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン  $0.2nM$  共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-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発現誘導)が検討されている。その結果として、 $IC_{50}$  値  $0.8\mu M(=227\mu g/L)$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

## 参考文献

- Hass U, Boberg J, Christiansen S, Jacobsen PR, Vinggaard AM, Taxvig C, Poulsen ME, Herrmann SS, Jensen BH, Petersen A, Clemmensen LH and Axelstad M (2012) Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reproductive Toxicology*, 34 (2), 261-274.
- Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J, Isling LK, Christiansen S, Mandrup KR, Berthelsen LO, Vinggaard AM and Hass U (2012) Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reproductive Toxicology*, 34 (2), 237-250.
- 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.
- Ostby J, Kelce WR, Lambright C, Wolf CJ, Mann P and Gray LE, Jr. (1999) The fungicide procymidone alters sexual differentiation in the male rat by acting as an androgen-receptor antagonist *in vivo* and *in vitro*. *Toxicology and Industrial Health*, 15 (1-2), 80-93.
- 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.
- Hotchkiss AK, Rider CV, Furr J, Howdeshell KL, Blystone CR, Wilson VS and Gray LE, Jr. (2010) *In utero* exposure to an AR antagonist plus an inhibitor of fetal testosterone synthesis induces cumulative effects on F1 male rats. *Reproductive Toxicology*, 30 (2), 261-270.
- Hosokawa S, Murakami M, Ineyama M, Yamada T, Koyama Y, Okuno Y, Yoshitake A, Yamada H and Miyamoto J (1993) Effects of procymidone on reproductive organs and serum gonadotropins in male rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 18 (2), 111-124.
- Murakami M, Hosokawa S, Yamada T, Harakawa M, Ito M, Koyama Y, Kimura J, Yoshitake A and Yamada H (1995) Species-specific mechanism in rat Leydig cell tumorigenesis by procymidone. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 131 (2), 244-252.
- Svechnikov K, Supornsilchai V, Strand ML, Wahlgren A, Seidlova-Wuttke D, Wuttke W and Soder O (2005) Influence of long-term dietary administration of procymidone, a fungicide with anti-androgenic effects, or the phytoestrogen genistein to rats on the pituitary-gonadal axis and Leydig cell steroidogenesis. *Journal of Endocrinology*, 187 (1), 117-124.

- Hosokawa S, Murakami M, Ineyama M, Yamada T, Yoshitake A, Yamada H and Miyamoto J (1993) The affinity of procymidone to androgen receptor in rats and mice. *Journal of Toxicological Sciences*, 18 (2), 83-93.
- Malendowicz LK, Trejter M, Rebuffat P, Ziolkowska A, Nussdorfer GG and Majchrzak M (2006) Effects of some endocrine disruptors on the secretory and proliferative activity of the regenerating rat adrenal cortex. *International Journal of Molecular Medicine*, 18 (1), 197-200.
- Inawaka K, Kishimoto N, Higuchi H and Kawamura S (2010) Maternal exposure to procymidone has no effects on fetal external genitalia development in male rabbit fetuses in a modified developmental toxicity study. *Journal of Toxicological Sciences*, 35 (3), 299-307.
- Inawaka K, Kawabe M, Takahashi S, Doi Y, Tomigahara Y, Tarui H, Abe J, Kawamura S and Shirai T (2009) Maternal exposure to anti-androgenic compounds, vinclozolin, flutamide and procymidone, has no effects on spermatogenesis and DNA methylation in male rats of subsequent generations. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 237 (2), 178-187.
- Radice S, Chiesara E, Frigerio S, Fumagalli R, Parolaro D, Rubino T and Marabini L (2006) Estrogenic effect of procymidone through activation of MAPK in MCF-7 breast carcinoma cell line. *Life Sciences*, 78 (23), 2716-2723.
- Radice S, Fumagalli R, Chiesara E, Ferraris M, Frigerio S and Marabini L (2004) Estrogenic activity of procymidone in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes: a possible mechanism of action. *Chemico-Biological Interactions*, 147 (2), 185-193.
- Radice S, Ferraris M, Marabini L and Chiesara E (2002) Estrogenic activity of procymidone in primary cultured rainbow trout hepatocytes (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicology in Vitro*, 16 (4), 475-480.
- Rucinski M, Ziolkowska A, Hochol A, Pucher A, Macchi C, Belloni AS, Nussdorfer GG and Malendowicz LK (2006) Estradiol and resveratrol stimulating effect on osteocalcin, but not osteonectin and collagen-1alpha gene expression in primary culture of rat calvarial osteoblast-like cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 18 (4), 565-570.
- 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.
- Shin JH, Moon HJ, Kang IH, Kim TS, Lee SJ, Ahn JY, Bae H, Jeung EB and Han SY (2007) OECD validation of the rodent Hershberger assay using three reference chemicals; 17alpha-methyltestosterone, procymidone, and *p,p'*-DDE. *Archives of Toxicology*, 81 (5), 309-318.



- Kennel PF, Pallen CT and Bars RG (2004) Evaluation of the rodent Hershberger assay using three reference endocrine disrupters (androgen and antiandrogens). *Reproductive Toxicology*, 18 (1), 63-73.
- 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.
- Rosen MB, Wilson VS, Schmid JE and Gray LE (2005) Gene expression analysis in the ventral prostate of rats exposed to vinclozolin or procymidone. *Reproductive Toxicology*, 19 (3), 367-379.
- Blake LS, Martinovic D, Gray LE, Jr., Wilson VS, Regal RR, Villeneuve DL and Ankley GT (2010) Characterization of the androgen-sensitive MDA-kb2 cell line for assessing complex environmental mixtures. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29 (6), 1367-1376.
- Tamura H, Ishimoto Y, Fujikawa T, Aoyama H, Yoshikawa H and Akamatsu M (2006) Structural basis for androgen receptor agonists and antagonists: interaction of SPEED 98-listed chemicals and related compounds with the androgen receptor based on an *in vitro* reporter gene assay and 3D-QSAR. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14 (21), 7160-7174.

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