

## ExTEND2005 における詳細調査の検討について

### 1 .ExTEND2005 における化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価の流れについて

ExTEND2005 において化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価の流れ (p3 参照) について、「我が国の一般環境において暴露の可能性があるかどうか、その程度はどのくらいか、という観点から検出状況・測定状況・使用状況を把握する。暴露の可能性があると特定された場合には、その時点での最新の検索によって抽出された文献情報によって内分泌かく乱作用に関連する影響・事象情報の評価を行い、試験対象物質の選定を行う。」と記載されている (ExTEND2005 p24 より)。

ばく露の可能性の特定においては、化管法等関係法令における化学物質の有害性を調査する条件としてのばく露情報の取り扱いをふまえ、平成 8 ~ 17 年度に実施した化学物質環境実態調査 (通称：黒本調査) 等の検出状況を踏まえるものとする。

### 2 . 内分泌かく乱作用に関連する報告に関する信頼性評価を行う物質の選定

平成 17 年度に化学物質環境実態調査を実施したのべ 83 物質 (群) のうち、平成 17 年度化学物質環境実態調査の対象物質選定時に実施した文献調査において化学物質の内分泌かく乱作用に関する影響有りとする報告が得られた物質 (群) 及び 環境省において化学物質の内分泌かく乱作用に関する魚類及びほ乳類による動物試験を実施していない物質 (群) に該当する 22 物質 (群) のうち、平成 8 ~ 17 年度に実施した化学物質環境実態調査等において、複数地点あるいは単地点から検出された 15 物質を内分泌かく乱作用に関連する報告に関する信頼性評価を行う物質とする。

15 物質とその主な用途は以下のとおり。

エストロン (女性ホルモンの代謝物質)

直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩 (洗剤)

2,4,6-トリプロモフェノール (樹脂添加剤)

2,4-トルエンジアミン (ポリウレタン合成原料)

*o*-ジクロロベンゼン (失効した殺虫剤)  
*p*-ジクロロベンゼン (未登録の防虫剤)  
*N,N'*-ジメチルホルムアミド (人工皮革)  
ヒドラジン (ロケット燃料)  
ペルフルオロオクタン酸 (フッ素ポリマー製造時の助剤)  
フェンチオン (農薬 (殺虫剤))  
トリフルラリン (農薬 (除草剤))  
カルバリル (NAC) (農薬 (殺虫剤))  
トキサフェン (未登録の殺虫剤、POPs)  
ピンクロゾリン (失効した殺菌剤)  
メトキシクロル (失効した殺虫剤)

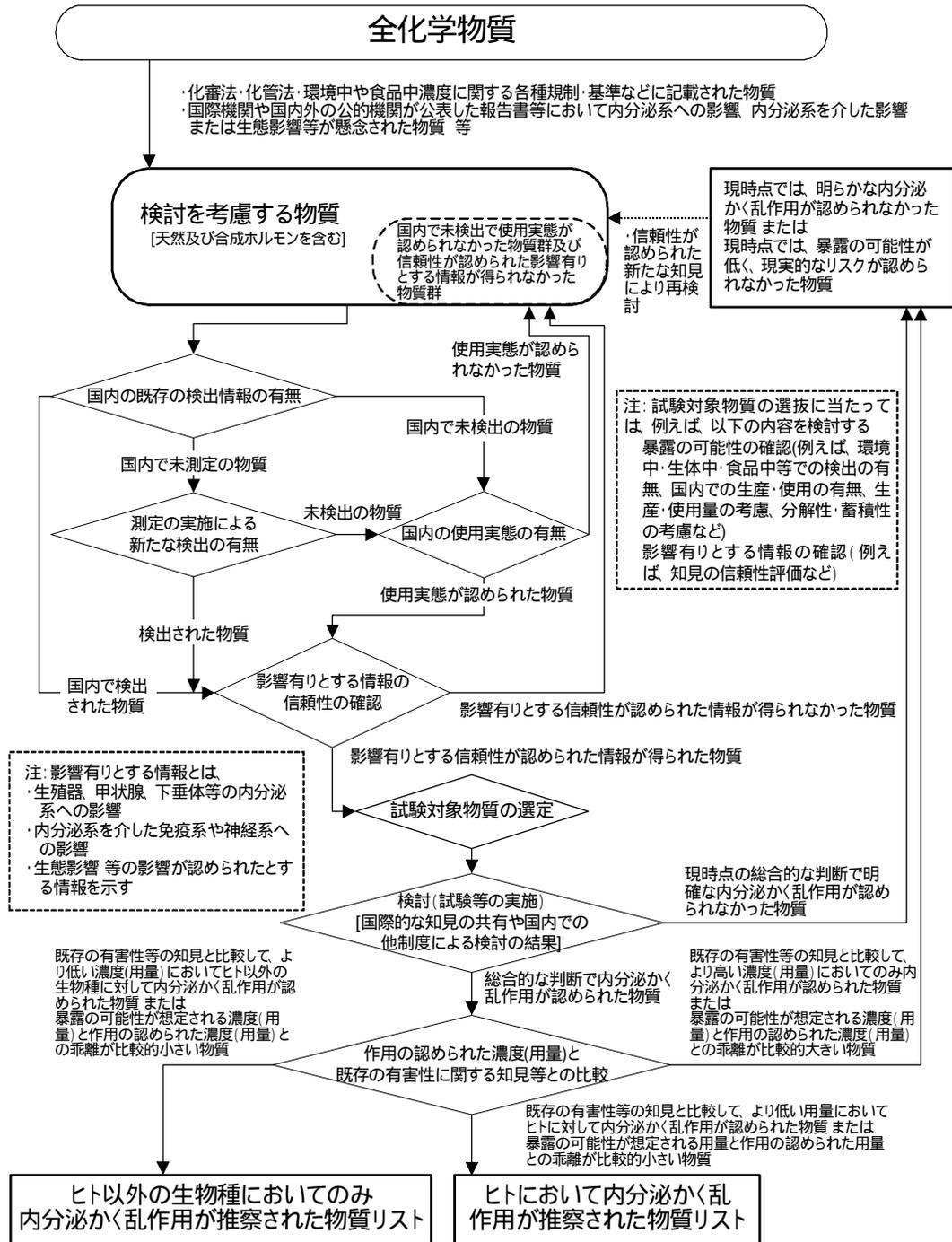
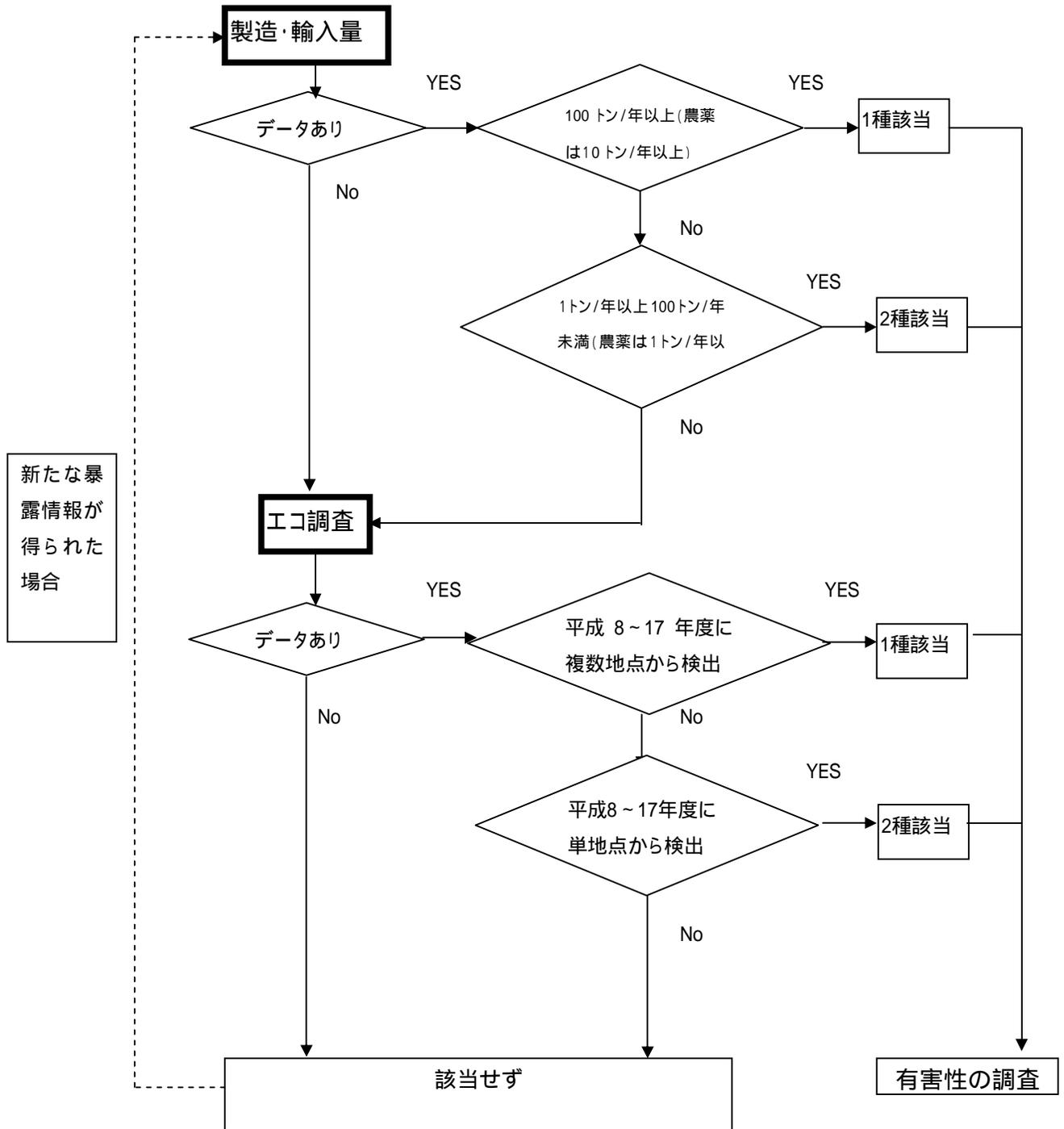


図6 化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価の流れ

(参考) 化管法対象物質見直し合同会合(第1回)  
資料より抜粋

### 暴露情報の調査フロー



### 3. 文献調査結果

選定された 15 物質について、平成 19 年 12 月 7 日、平成 20 年 5 月 22 日及び 9 月 3 日に文献データベースとして情報源が比較的広い MEDLINE を利用して、各物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、文献要旨の作成を行った。

検索に用いたキーワードは、(物質名 OR CAS 番号) AND (endocrine OR reproduction OR estrogen OR androgen OR thyroid OR hormone) とした。



表 15 物質の環境中での検出状況と検索された文献数

物質名（主な用途）		検出状況(検出地点数/調査地点数)最高濃度 A	検索された文献数
初期 5	エストロン（17 $\beta$ -エストラジオール及び17 $\beta$ -エチニルエストラジオールの代謝物）	H17 水質(6/11)5.8ng/L	2 4 5
初期 18	直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩（洗剤）	H17 底質(4/4)1,100 $\mu$ g/kg	8
暴露 3		H17 食事(150/150)1,600 $\mu$ g/kg	
初期 20	2,4,6-トリブロモフェノール（樹脂添加剤）	H17 水質(5/6)80ng/L H8 水質(0/11)ND<350ng/L	9
初期 21	2,4-トルエンジアミン（ポリウレタン合成原料）	H17 水質(0/4)ND<5.9ng/L	5
		H17 底質(2/6)1.7 $\mu$ g/kg	
詳細 6	<i>o</i> -ジクロロベンゼン（失効、殺虫剤）	H17 水質(0/8)ND<7ng/L H14 水質(10/38)200ng/L H10 水質(1/18)13ng/L H9 水質(3/18)34ng/L H8 水質(4/18)85ng/L	4
詳細 7	<i>p</i> -ジクロロベンゼン（未登録、防虫剤）	H17 水質(3/8)55ng/L H10 水質(8/18)94ng/L H9 水質(11/18)242ng/L H8 水質(11/18)320ng/L	1 3

物質名（主な用途）		検出状況(検出地点数/調査地点数)最高濃度 A	検索された文献数
詳細 8	N,N-ジメチルホルムアミド（人工皮革）	H17 水質(4/9)1,500ng/L	1 3 8
		H10 水質(2/12)110ng/L	
		H17 大気(16/16)620ng/m <sup>3</sup>	
		H9 水質(12/17)620ng/m <sup>3</sup>	
詳細 11	ヒドラジン（ロケット燃料）	H17 水質(0/3) ND<1.3ng/L	2 8
		H17 底質(6/6)66 μ g/kg	
詳細 12	ペルフルオロオクタン酸（フッ素ポリマー製造時の助剤）	H17 水質(7/7)47ng/L	7 5
		H14 水質(20/20)100ng/L	
		H17 底質(5/6)1.3 μ g/kg	
		H15 底質(12/20)0.55 μ g/kg	
		H17 生物・貝類(6/6)0.27 μ g/kg	
		H17 生物・魚類(17/19)0.66 μ g/kg	
暴露 17	チオリン酸 O,O-ジメチル-O-(3-メチル-4-メチルチオフェニル)(フェンチオン、MPP)(殺虫剤)	H17 水質(2/6)76ng/L	2 2

	物質名 (主な用途)	検出状況(検出地点数/調査地点数)最高濃度 A	検索された文献数
暴露 20	, , -トリフルオロ-2,6-ジニトロ-N,N-ジプロピル-p-トルイジン (トリフルラリン) (除草剤)	H17 水質(2/6)tr(4.2)ng/L H10 水質(1/772)50ng/L H10 底質(0/129)ND<0.7-10 μ g/kg H10 土壌(0/101)ND<0.7-1.2 μ g/kg H17 生物(1/3)2.5 μ g/kg H16 生物(12/60)13 μ g/kg H15 生物(3/77)7.6 μ g/kg H14 生物(6/66)55 μ g/kg H13 生物(0/39)ND<0.61-11 μ g/kg H12 生物(51/84)12 μ g/kg H10 生物(3/221)11 μ g/kg H12 生物・魚類(1/4)2 μ g/kg H10 生物・魚類(8/48)4 μ g/kg	2 2

物質名（主な用途）		検出状況(検出地点数/調査地点数)最高濃度 A	検索された文献数
暴露 21	N-メチルカルバミン酸 1-ナフチル（カルバリル、NAC）(殺虫剤)	H17 水質(0/1)ND<14ng/L	9 5
		H12 水質(4/25)80ng/L	
		H10 水質(7/747)390ng/L	
		H12 底質(0/15)ND<1 μ g/kg	
		H10 底質(0/94)ND<10 μ g/kg	
		H10 土壌(0/94)ND<1 μ g/kg	
		H17 生物(0/1)ND<1.3 μ g/kg	
		H12 生物・魚類(0/93)ND<0.15-18 μ g/kg	
		H10 生物・魚類(0/48)ND<2 μ g/kg	

物質名（主な用途）		検出状況(検出地点数/調査地点数)最高濃度 A	検索された文献数
モニタリング 9	トキサフェン(Parlar-26) (未登録、殺虫剤、POPs)	H17 水質(0/47)ND<4pg/L H16 水質(0/38)ND<3pg/L H15 水質(0/36)ND<20pg/L	9 9
		H17 底質(0/63)ND<30ng/kg H16 底質(0/63)ND<20ng/kg H15 底質(0/62)ND<30ng/kg	
		H17 生物・貝類(4/7)tr(28)ng/kg H16 生物・貝類(3/7)tr(32)ng/kg H15 生物・貝類(3/6)tr(39)ng/kg	
		H17 生物・魚類(13/16)900ng/kg H16 生物・魚類(13/14)1,000ng/kg H15 生物・魚類(11/14)810ng/kg	
		H17 生物・鳥類(1/2)1,200ng/kg H16 生物・鳥類(1/2)810ng/kg H15 生物・鳥類(1/2)2,500ng/kg	
		H17 大気(0/74)ND<0.1pg/m <sup>3</sup> H16 大気(74/74)0.50pg/m <sup>3</sup> H15 大気(69/69)0.77pg/m <sup>3</sup>	

モニタ リング 9	トキサフェン(Parlar-50) (未登録、殺虫剤、POPs)	H17 水質(0/47)ND<5pg/L H16 水質(0/38)ND<7pg/L H15 水質(0/36)ND<30pg/L	
		H17 底質(0/63)ND<40ng/kg H16 底質(0/63)ND<20ng/kg H15 底質(0/62)ND<50ng/kg	
		H17 生物・貝類(4/7)tr(38)ng/kg H16 生物・貝類(3/7)tr(45)ng/kg H15 生物・貝類(4/6)58ng/kg	
		H17 生物・魚類(13/16)1,400ng/kg H16 生物・魚類(14/14)1,300ng/kg H15 生物・魚類(14/14)1,100ng/kg	
		H17 生物・鳥類(1/2)1,500ng/kg H16 生物・鳥類(1/2)1,000ng/kg H15 生物・鳥類(1/2)3,000ng/kg	
		H17 大気(0/74)ND<0.2pg/m <sup>3</sup> H16 大気(0/74)ND<0.4pg/m <sup>3</sup> H15 大気(2/69)tr(0.37)pg/m <sup>3</sup>	

モニタ リング 9	トキサフェン(Parlar-62) (未登録、殺虫剤、POPs)	H17 水質(0/47)ND<30pg/L H16 水質(0/38)ND<30pg/L H15 水質(0/36)ND<90pg/L	
		H17 底質(0/63)ND<700ng/kg H16 底質(0/63)ND<400ng/kg H15 底質(0/62)ND<2,000ng/kg	
		H17 生物・貝類(0/7)ND<34ng/kg H16 生物・貝類(0/7)ND<33ng/kg H15 生物・貝類(0/6)ND<40ng/kg	
		H17 生物・魚類(8/16)830ng/kg H16 生物・魚類(7/14)870ng/kg H15 生物・魚類(3/14)580ng/kg	
		H17 生物・鳥類(1/2)460ng/kg H16 生物・鳥類(1/2)280ng/kg H15 生物・鳥類(1/2)530ng/kg	
		H17 大気(0/74)ND<0.4pg/m <sup>3</sup> H16 大気(0/74)ND<0.81pg/m <sup>3</sup> H15 大気(0/69)ND<0.52pg/m <sup>3</sup>	

物質名（主な用途）		検出状況(検出地点数/調査地点数)最高濃度 A	検索された文献数
暴露 10	ピンクロゾリン（失効、殺菌剤）	H17 水質(0/42)ND<5.0ng/L	1 6 3
		H10 水質(0/249)ND<50ng/L	
		H17 底質(1/35)2.2 μ g/kg	
		H10 底質(0/94)ND<20 μ g/kg	
		H10 土壌(0/94)ND<1 μ g/kg	
暴露 11	メトキシクロル（失効、殺虫剤）	H17 水質(0/42)ND<2.0ng/L	3 1 5
		H10 水質(0/249)ND<50ng/L	
		H17 底質(1/35)7.3 μ g/kg	
		H10 底質(0/94)ND<5 μ g/kg	
		H10 土壌(0/94)ND<10 μ g/kg	
		H17 生物(0/9)ND<1.8 μ g/kg	
		H10 生物・魚類(0/48)ND<20 μ g/kg	
H15 大気(0/20)ND<0.001ng/m <sup>3</sup>			
H14 大気(0/20)ND<0.001ng/m <sup>3</sup>			

## 信頼性について評価すべきと考えられる文献例

### エストロン

Bigsby RM.

Synergistic tumor promoter effects of estrone and progesterone in methylnitrosourea-induced rat mammary cancer.

Cancer Lett. 2002 May 28;179(2):113-119.

PMID: 11888665 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Lundon KM, Jayo MJ, Register TC, Dumitriu M, and Grynblas MD.

The effect of androstenedione/estrone supplementation on cortical and cancellous bone in the young intact female monkey: a model for the effects of polycystic ovarian disease on the skeleton?

Osteoporos Int. 2000;11(9):778-789.

PMID: 11210841 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Holland MB and Roy D.

Estrone-induced cell proliferation and differentiation in the mammary gland of the female Noble rat.

Carcinogenesis. 1995 Aug;16(8):1955-19561.

PMID: 7634427 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Li S, Martel C, Dauvois S, Belanger A and Labrie F.

Effect of estrone on the growth of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in the rat: a model of postmenopausal breast cancer.

Endocrinology. 1994 Mar;134(3):1352-1357.

PMID: 8119175 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Chua BH, Chua CC, Zhao ZY and Krebs CJ.

Estrone modulates the EGF receptor in the liver of db/db mouse.

J Recept Res. 1991;11(6):941-957.

PMID: 1753381 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Eljarmak D, Marchisio AM, Lis M and Collu R.

Presence of high affinity dopamine receptors in estrone-induced, prolactin-secreting rat pituitary adenomas: a model for human prolactinomas.

Horm Res. 1985;21(2):107-116.

PMID: 3920132 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Lis M, Cantin M, Marchisio AM, Eljarmak D and Collu R.

Estrone-induced, prolactin-secreting and dopamine-sensitive rat pituitary tumor.

Eur J Cancer Clin Oncol. 1984 Jun;20(6):829-839.

PMID: 6540183 [PubMed - indexed for MEDLINE]

### 直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩（洗剤）

Buehler EV, Newmann EA and King WR.

Two-year feeding and reproduction study in rats with linear alkylbenzene sulfonate (LAS).

Toxicol Appl Pharmacol. 1971 Jan;18(1):83-91.  
PMID: 5542836 [PubMed - indexed for MEDLINE]

#### 2,4,6-トリブロモフェノール

Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Holme JA and Hongslo JK.  
Brominated phenols: characterization of estrogen-like activity in the human breast cancer cell-line MCF-7.

Toxicol Lett. 2002 Mar 24;129(1-2):55-63.  
PMID: 11879974 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Lyubimov AV, Babin VV and Kartashov AI.  
Developmental neurotoxicity and immunotoxicity of 2,4,6-tribromophenol in Wistar rats.

Neurotoxicology. 1998 Apr;19(2):303-312.  
PMID: 9553967 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, Murk AJ, Kester MH, Andersson PL, Legler J and Brouwer A.

*In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants.  
Toxicol Sci. 2006 Jul;92(1):157-173. Epub 2006 Apr 6.  
PMID: 16601080 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Cantón RF, Sanderson JT, Letcher RJ, Bergman A and van den Berg M.  
Inhibition and induction of aromatase (CYP19) activity by brominated flame retardants in H295R human adrenocortical carcinoma cells.

Toxicol Sci. 2005 Dec;88(2):447-455. Epub 2005 Sep 21.  
PMID: 16177243 [PubMed - indexed for MEDLINE]

#### 2,4-トルエンジアミン

Varma SK, Bloch E, Gondos B, Rossi V, Gunsalus GL and Thyssen B  
Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 3. Effects on androgen-binding protein levels, selected seminiferous tubule characteristics, and spermatogenesis.

J Toxicol Environ Health. 1988;25(4):435-451.  
PMID: 3199457 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Thyssen B, Varma SK and Bloch E  
Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 1. Effect on male fertility.  
J Toxicol Environ Health. 1985;16(6):753-761.

PMID: 4093994 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Thyssen B, Bloch E and Varma SK  
Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 2. Spermatogenic and hormonal effects.

J Toxicol Environ Health. 1985;16(6):763-769.  
PMID: 3937900 [PubMed - indexed for MEDLINE]

#### o-ジクロロベンゼン

Versonnen BJ, Arijis K, Verslycke T, Lema W and Janssen CR.

In vitro and in vivo estrogenicity and toxicity of *o*-, *m*-, and *p*-dichlorobenzene.  
Environ Toxicol Chem. 2003 Feb;22(2):329-335.  
PMID: 12558164 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Pagano G, Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Giordano GG, Ragucci E and Trieff NM.  
Comparative toxicities of benzene, chlorobenzene, and dichlorobenzenes to sea urchin embryos and sperm.  
Bull Environ Contam Toxicol. 1988 Apr;40(4):481-488.  
PMID: 3370342 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hayes WC, Hanley TR Jr, Gushow TS, Johnson KA and John JA.  
Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits.  
Fundam Appl Toxicol. 1985 Feb;5(1):190-202.  
PMID: 3987993 [PubMed - indexed for MEDLINE]

### *p*-ジクロロベンゼン

Versonnen BJ, Arijs K, Verslycke T, Lema W and Janssen CR.  
*In vitro* and *in vivo* estrogenicity and toxicity of *o*-, *m*-, and *p*-dichlorobenzene.  
Environ Toxicol Chem. 2003 Feb;22(2):329-335.  
PMID: 12558164 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Pagano G, Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Giordano GG, Ragucci E and Trieff NM.  
Comparative toxicities of benzene, chlorobenzene, and dichlorobenzenes to sea urchin embryos and sperm.  
Bull Environ Contam Toxicol. 1988 Apr;40(4):481-488.  
PMID: 3370342 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hayes WC, Hanley TR Jr, Gushow TS, Johnson KA and John JA.  
Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits.  
Fundam Appl Toxicol. 1985 Feb;5(1):190-202.  
PMID: 3987993 [PubMed - indexed for MEDLINE]

National Toxicology Program .  
NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,4-Dichlorobenzene (CAS No. 106-46-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies).  
Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1987 Jan;319:1-198.  
PMID: 12748734 [PubMed - as supplied by publisher]

Giavini E, Broccia ML, Prati M and Vismara C.  
Teratologic evaluation of *p*-dichlorobenzene in the rat.  
Bull Environ Contam Toxicol. 1986 Aug;37(2):164-168.  
PMID: 3742069 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Takahashi O, Oishi S, Yoneyama M, Ogata A and Kamimura H.

Antiestrogenic effect of paradichlorobenzene in immature mice and rats.  
Archives of Toxicology, 2007 Jul;81(7):505-517. Epub 2007 Feb 16.  
PMID: 17593412 [PubMed - indexed for MEDLINE]

*N,N'* - ジメチルホルムアミド

Fail PA, George JD, Grizzle TB and Heindel JJ.  
Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice.  
Reprod Toxicol. 1998 May-Jun;12(3):317-332.  
PMID: 9628555 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Heck J, MacKenzie DS, Rostal D, Medler K and Owens D.  
Estrogen induction of plasma vitellogenin in the Kemp's ridley sea turtle (*Lepidochelys kempfi*).  
Gen Comp Endocrinol. 1997 Aug;107(2):280-288.  
PMID: 9245536 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Ren L, Meldahl A and Lech JJ.  
Dimethyl formamide (DMFA) and ethylene glycol (EG) are estrogenic in rainbow trout.  
Chem Biol Interact. 1996 Sep 27;102(1):63-67. Review.  
PMID: 8827063 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Malley LA, Slone TW Jr, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC and Kennedy GL Jr.  
Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure.  
Fundam Appl Toxicol. 1994 Aug;23(2):268-279.  
PMID: 7982535 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hurt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW and Kennedy GL Jr.  
13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys.  
Fundam Appl Toxicol. 1992 May;18(4):596-601.  
PMID: 1526372 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Levine AE and Chakrabarty S.  
Response of FR3T3 cells transformed by Ha-ras oncogene and epidermal growth factor gene to differentiation induction by *N,N*-dimethylformamide.  
Int J Cancer. 1992 Feb 20;50(4):653-658.  
PMID: 1537633 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Lewis SC, Schroeder RE and Kennedy GL Jr.  
Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure.  
Drug Chem Toxicol. 1992;15(1):1-14.  
PMID: 1555521 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ and Jackh R.  
Studies on the prenatal toxicity of *N,N*-dimethylformamide in mice, rats and rabbits.  
Food Chem Toxicol. 1991 Mar;29(3):193-201.  
PMID: 1827770 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hansen E and Meyer O.  
Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with dimethylformamide (DMF).  
J Appl Toxicol. 1990 Oct;10(5):333-338.  
PMID: 2254584 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Guilbaud NF, Gas N, Dupont MA and Valette A.  
Effects of differentiation-inducing agents on maturation of human MCF-7 breast cancer cells.  
J Cell Physiol. 1990 Oct;145(1):162-172.  
PMID: 2211839 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Sasson S and Notides AC.  
The effects of dimethylformamide on the interaction of the estrogen receptor with estradiol.  
J Steroid Biochem. 1988 May;29(5):491-495.  
PMID: 3379958 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Levine AE, McRae LJ and Brattain MG.  
Changes in receptor occupancy and growth factor responsiveness induced by treatment of a transformed mouse embryo cell line with *N,N*-dimethylformamide.  
Cancer Res. 1985 Dec;45(12 Pt 1):6401-6405.  
PMID: 2998599 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Levine AE, Hamilton DA, McRae LJ and Brattain MG.  
Elevated growth factor levels in transformed mouse embryo cells treated with *N,N*-dimethylformamide.  
Cancer Res. 1985 Jan;45(1):108-111.  
PMID: 2981156 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hanada A and Nagase H.  
Cryoprotective effects of some amides on rabbit spermatozoa.  
J Reprod Fertil. 1980 Sep;60(1):247-252.  
PMID: 7431324 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP and Gallissot F.  
Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of *N,N*-dimethylformamide administered to pregnant rats.  
Fundamental and Applied Toxicology, 1997 Sep;39(1):33-43.  
PMID: 9325025 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## ヒドラジン

Kleno TG, Leonardsen LR, Kjeldal HO, Laursen SM, Jensen ON, and Baunsgaard D.  
Mechanisms of hydrazine toxicity in rat liver investigated by proteomics and multivariate data analysis.  
Proteomics. 2004 Mar;4(3):868-880.  
PMID: 14997507 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Neuhauser-Klaus A and Chauhan PS.

Studies on somatic mutation induction in the mouse with isoniazid and hydrazine.  
Mutat Res. 1987 Jun;191(2):111-116.  
PMID: 3600692 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Vernot EH, MacEwen JD, Bruner RH, Haun CC, Kinkead ER, Prentice DE and Hall A  
3rd, Schmidt RE, Eason RL, Hubbard GB, et al.  
Long-term inhalation toxicity of hydrazine.  
Fundam Appl Toxicol. 1985 Dec;5(6 Pt 1):1050-1064.  
PMID: 4092868 [PubMed - indexed for MEDLINE]

### ペルフルオロオクタン酸

Oakes KD, Sibley PK, Solomon KR, Mabury SA and van der Kraak GJ.  
Impact of perfluorooctanoic acid on fathead minnow (*Pimephales promelas*) fatty  
acyl-CoA oxidase activity, circulating steroids, and reproduction in outdoor microcosms.  
Environ Toxicol Chem. 2004 Aug;23(8):1912-1919.  
PMID: 15352480 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Frame SR, O'Connor JC and York RG.  
The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat.  
Toxicology. 2004 Mar 1;196(1-2):95-116.  
PMID: 15036760 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Xie Y, Yang Q, Nelson BD and DePierre JW.  
The relationship between liver peroxisome proliferation and adipose tissue atrophy  
induced by peroxisome proliferator exposure and withdrawal in mice.  
Biochem Pharmacol. 2003 Sep 1;66(5):749-756.  
PMID: 12948855 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Liu RC, Hurtt ME, Cook JC and Biegel LB.  
Effect of the peroxisome proliferator, ammonium perfluorooctanoate (C8), on hepatic  
aromatase activity in adult male Crl:CD BR (CD) rats.  
Fundam Appl Toxicol. 1996 Apr;30(2):220-228.  
PMID: 8812269 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Cai Y, Nelson BD, Li R, Luciakova K and dePierre JW.  
Thyromimetic action of the peroxisome proliferators clofibrate, perfluorooctanoic acid,  
and acetylsalicylic acid includes changes in mRNA levels for certain genes involved in  
mitochondrial biogenesis.  
Arch Biochem Biophys. 1996 Jan 1;325(1):107-112.  
PMID: 8554334 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Biegel LB, Liu RC, Hurtt ME and Cook JC.  
Effects of ammonium perfluorooctanoate on Leydig cell function: *in vitro*, *in vivo*, and *ex vivo*  
studies.  
Toxicol Appl Pharmacol. 1995 Sep;134(1):18-25.  
PMID: 7676454 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Sohlenius AK, Andersson K and DePierre JW.  
The effects of perfluoro-octanoic acid on hepatic peroxisome proliferation and related  
parameters show no sex-related differences in mice.

Biochem J. 1992 Aug 1;285 ( Pt 3):779-783.  
PMID: 1497616 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Cook JC, Murray SM, Frame SR and Hurtt ME.  
Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism.  
Toxicol Appl Pharmacol. 1992 Apr;113(2):209-217.  
PMID: 1561629 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Thottassery J, Winberg L, Youssef J, Cunningham M and Badr M.  
Regulation of perfluorooctanoic acid--induced peroxisomal enzyme activities and hepatocellular growth by adrenal hormones.  
Hepatology. 1992 Feb;15(2):316-322.  
PMID: 1735536 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Vanden Heuvel JP, Davis JW 2nd, Sommers R and Peterson RE.  
Renal excretion of perfluorooctanoic acid in male rats: inhibitory effect of testosterone.  
J Biochem Toxicol. 1992 Spring;7(1):31-36.  
PMID: 1375295 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Uy-Yu N, Kawashima Y, Horii S and Kozuka H.  
Effects of chronic administration of perfluorooctanoic acid on fatty acid metabolism in rat liver: relationship among stearyl-coenzyme A desaturase, 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase, and acyl composition of microsomal phosphatidylcholine.  
J Pharmacobiodyn. 1990 Sep;13(9):581-590.  
PMID: 1982135 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Uy-Yu N, Kawashima Y and Kozuka H.  
Comparative studies on sex-related difference in biochemical responses of livers to perfluorooctanoic acid between rats and mice.  
Biochem Pharmacol. 1990 May 1;39(9):1492-1495.  
PMID: 2334448 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kawashima Y, Uy-Yu N and Kozuka H.  
Sex-related differences in the enhancing effects of perfluoro-octanoic acid on stearyl-CoA desaturase and its influence on the acyl composition of phospholipid in rat liver. Comparison with clofibrac acid and tiadenol.  
Biochem J. 1989 Nov 1;263(3):897-904.  
PMID: 2574572 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Ylinen M, Hanhijarvi H, Jaakonaho J and Peura P.  
Stimulation by oestradiol of the urinary excretion of perfluorooctanoic acid in the male rat.  
Pharmacol Toxicol. 1989 Oct;65(4):274-247.  
PMID: 2587510 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kawashima Y, Uy-Yu N and Kozuka H.  
Sex-related difference in the inductions by perfluoro-octanoic acid of peroxisomal beta-oxidation, microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase and cytosolic long-chain acyl-CoA hydrolase in rat liver.  
Biochem J. 1989 Jul 15;261(2):595-600.

PMID: 2570571 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hanhijarvi H, Ylinen M, Kojo A and Kosma VM.  
Elimination and toxicity of perfluorooctanoic acid during subchronic administration in the Wistar rat.  
Pharmacol Toxicol. 1987 Jul;61(1):66-68.  
PMID: 3628184 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Jensen AA and Leffers H.  
Emerging endocrine disrupters: perfluoroalkylated substances.  
International Journal of Andrology, 2008 Apr;31(2):161-169.  
PMID: 18315716 [PubMed - in process]

Yanai J, Dotan S, Goz R, Pinkas A, Seidler FJ, Slotkin TA and Zimmerman F.  
Exposure of developing chicks to perfluorooctanoic acid induces defects in prehatch and early posthatch development.  
Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 2008;71(2):131-133.  
PMID: 18080903 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Johansson N, Fredriksson A and Eriksson P.  
Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice.  
Neurotoxicology. 2008 Jan;29(1):160-169. Epub 2007 Nov 1.  
PMID: 18063051 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wei Y, Liu Y, Wang J, Tao Y and Dai J.  
Toxicogenomic analysis of the hepatic effects of perfluorooctanoic acid on rare minnows (*Gobiocypris rarus*).  
Toxicology and Applied Pharmacology, 2008 Feb 1;226(3):285-297. Epub 2007 Oct 4.  
PMID: 17976672 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wei Y, Dai J, Liu M, Wang J, Xu M, Zha J and Wang Z.  
Estrogen-like properties of perfluorooctanoic acid as revealed by expressing hepatic estrogen-responsive genes in rare minnows (*Gobiocypris rarus*).  
Environmental and Toxicological Chemistry, 2007 Nov;26(11):2440-2447.  
PMID: 17941737 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, and Nakayama S, Lindstrom AB, Strynar MJ and Lau C.  
Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha.  
Toxicological Sciences, 2007 Aug;98(2):571-581. Epub 2007 May 7.  
PMID: 17488742 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Martin MT, Brennan RJ, Hu W, Ayanoglu E, Lau C, Ren H, Wood CR, Corton JC, Kavlock RJ and Dix DJ.  
Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity.  
Toxicological Sciences, 2007 Jun;97(2):595-613. Epub 2007 Mar 22.  
PMID: 17383973 [PubMed - indexed for MEDLINE]

White SS, Calafat AM, Kuklenyik Z, Villanueva L, Zehr RD, Helfant L, Strynar MJ,

- Lindstrom AB, Thibodeaux JR, Wood C and Fenton SE.  
Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring.  
Toxicological Sciences, 2007 Mar;96(1):133-144. Epub 2006 Nov 28.  
PMID: 17132714 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Wolf CJ, Fenton SE, Schmid JE, Calafat AM, Kuklenyik Z, Bryant XA, Thibodeaux J, Das KP, White SS, Lau CS and Abbott BD.  
Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures.  
Toxicological Sciences, 2007 Feb;95(2):462-473. Epub 2006 Nov 10.  
PMID: 17098816 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kudo N, Suzuki-Nakajima E, Mitsumoto A and Kawashima Y.  
Responses of the liver to perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in male and female mice: in relation to induction of hepatomegaly, peroxisomal beta-oxidation and microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase.  
Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2006 Sep;29(9):1952-1957.  
PMID: 16946516 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB and Strynar MJ.  
Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse.  
Toxicological Sciences, 2006 Apr;90(2):510-518. Epub 2006 Jan 16.  
PMID: 16415327 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Perkins RG, Butenhoff JL, Kennedy GL Jr and Palazzolo MJ.  
13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats.  
Drug and Chemical Toxicology, 2004 Nov;27(4):361-378.  
PMID: 15573472 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- MacDonald MM, Warne AL, Stock NL, Mabury SA, Solomon KR and Sibley PK.  
Toxicity of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid to *Chironomus tentans*.  
Environmental and Toxicological Chemistry, 2004 Sep;23(9):2116-2123.  
PMID: 15378987 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, Jung R, Kennedy G Jr, Lieder P, Olsen G and Thomford P.  
Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months.  
Toxicological Sciences, 2002 Sep;69(1):244-257.  
PMID: 12215680 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC and Cook JC.  
Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats.  
Toxicological Sciences, 2001 Mar;60(1):44-55.  
PMID: 11222872 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Kudo N, Bandai N, Suzuki E, Katakura M and Kawashima Y.  
Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of

peroxisomal beta-oxidation in the liver of rats.  
Chemico-Biological Interactions, 2000 Jan 15;124(2):119-132.  
PMID: 10670823 [PubMed - indexed for MEDLINE]

### フェンチオン

Kitamura S, Suzuki T, Ohta S and Fujimoto N.  
Antiandrogenic activity and metabolism of the organophosphorus pesticide fenthion and related compounds.  
Environ Health Perspect. 2003 Apr;111(4):503-508.  
PMID: 12676606 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Schoor WP, Middaugh DP and Marcovich DT.  
Effects of aerially applied fenthion on survival and reproduction of the panacea sand fiddler, *Uca panacea*, in laboratory habitats.  
Arch Environ Contam Toxicol. 2000 Apr;38(3):327-333.  
PMID: 10667930 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Tuler SM and Bowen JM.  
Chronic fenthion toxicity in laying hens.  
Vet Hum Toxicol. 1999 Oct;41(5):302-307.  
PMID: 10509433 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kling D.  
Total atresia of the ovaries of *Tilapia leucosticta* (Cichlidae) after intoxication with the insecticide Lebaycid.  
Experientia. 1981 Jan 15;37(1):73-74.  
PMID: 7202677 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Joubert JP and Minne JA.  
The safety of fenthion 29% m/v when applied topically to pregnant cows.  
J S Afr Vet Assoc. 1979 Mar;50(1):47-48.  
PMID: 551185 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Budreau CH and Singh RP.  
Effect of fenthion and dimethoate on reproduction in the mouse.  
Toxicol Appl Pharmacol. 1973 Sep;26(1):29-38. No abstract available.  
PMID: 4748136 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Johnson JC Jr and Bowman MC.  
Responses from cows fed diets containing fenthion or fenitrothion.  
J Dairy Sci. 1972 Jun;55(6):777-782.  
PMID: 5064126 [PubMed - indexed for MEDLINE]

### トリフルラリン

Beck SL

Assessment of adult skeletons to detect prenatal exposure to 2,4,5-T or Trifluralin in mice. Teratology, 23, 33-55. (1981)

Beck SL

Additional endpoints and overview of a mouse skeletal variant assay for detecting exposure to teratogens. *Teratology*, 47, 147-157. (1993)

### カルバリル

Vonesh JR and Buck JC.

Pesticide alters oviposition site selection in gray treefrogs.

*Oecologia*, 2007 Nov;154(1):219-226. Epub 2007 Jul 31.

PMID: 17665220 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Gupta SK and Saxena PN.

Carbaryl-induced behavioural and reproductive abnormalities in the earthworm

*Metaphire posthuma*: a sensitive model.

*Altern Lab Anim*. 2003 Dec;31(6):587-593.

PMID: 15560748 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hopkins WA, Winne CT and DuRant SE.

Differential swimming performance of two natricine snakes exposed to a cholinesterase-inhibiting pesticide.

*Environmental Pollution*, 2005 Feb;133(3):531-540.

PMID: 15519728 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Pesando D, Huitorel P, Dolcini V, Angelini C, Guidetti P and Falugi C.

Biological targets of neurotoxic pesticides analysed by alteration of developmental events in the Mediterranean sea urchin, *Paracentrotus lividus*.

*Marine Environmental Research*, 2003 Feb;55(1):39-57.

PMID: 12469775 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hanazato T.

Effects of long- and short-term exposure to carbaryl on survival, growth and reproduction of *Daphnia ambigua*.

*Environmental Pollution*, 1991;74(2):139-148.

PMID: 15092070 [PubMed]

Klotz DM, Arnold SF, and McLachlan JA

Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sciences*, 60, 1467-1475. (1997)

Pant N, Srivastava SC, Prasad AK, Shankar R, and Srivastava SP

Effects of carbaryl on the rat's male reproductive system. *Veterinary and Human Toxicology*, 37, 421-425. (1995)

Pant N, Shankar R, and Srivastava SP

Spermatotoxic effects of carbaryl in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 15, 736-738. (1996)

Mathur A and Hatnagar P

A teratogenic study of carbaryl in Swiss albino mice. *Food and Chemical Toxicology*, 29, 629-632. (1991)

Hernandez DA, Lombardo RJ, Ferrari L, and Tortorelli MC

Toxicity of ethyl-parathion and carbaryl on early development of sea urchin. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 45, 734-741. (1990)

Beauvais SL, Jones SB, Parris JT, Brewer SK, and Little EE

Cholinergic and behavioral neurotoxicity of carbaryl and cadmium to larval rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 49, 84-90. (2001)

Tripathi PK and Singh A

Toxic effects of dimethoate and carbaryl pesticides on reproduction and related enzymes of the freshwater snail *Lymnaea acuminata*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 71, 535-542. (2003)

Virgintino D, L'Abbate N, Ribatti D, Bertossi M, Roncali L, and Ambrosi L

Methylcarbamate effects on Meckel's cartilages in the chick embryo. *Biological Structures and Morphogenesis*, 2, 85-88. (1989)

### トキサフェン

Kashian DR and Dodson SI.

Effects of common-use pesticides on developmental and reproductive processes in *Daphnia*.

*Toxicol Ind Health*. 2002 Jun;18(5):225-235.

PMID: 14653311 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Bezchlebová J, Cernohlávková J, Lána J, Sochová I, Kobeticová K and Hofman J.

Effects of toxaphene on soil organisms.

*Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2007 Nov;68(3):326-334. Epub 2007 Jun 26.

PMID: 17597206 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Gunderson MP, Kohno S, Blumberg B, Iguchi T and Guillette LJ Jr.

Up-regulation of the alligator CYP3A77 gene by toxaphene and dexamethasone and its short term effect on plasma testosterone concentrations.

*Aquatic Toxicology*, 2006 Jun 30;78(3):272-283. Epub 2006 Apr 18.

PMID: 16713641 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Milnes MR, Allen D, Bryan TA, Sedacca CD and Guillette LJ Jr.  
Developmental effects of embryonic exposure to toxaphene in the American alligator (*Alligator mississippiensis*).  
Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, 2004 May;138(1):81-87.  
PMID: 15313450 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Bryce F, Iverson F, Andrews P, Barker M, Cherry W, Mueller R, Pulido O, Hayward S, Fernie S and Arnold DL.  
Effects elicited by toxaphene in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*): a pilot study.  
Food and Chemical Toxicology, 2001 Dec;39(12):1243-1251.  
PMID: 11696398 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Soto AM, Chung KL, and Sonnenschein C  
The Pesticides Endosulfan, Toxaphene, and Dieldrin Have Estrogenic Effects on Human Estrogen-Sensitive Cells. Environmental Health Perspectives, 102, 80-383. (1994)

Stelzer A and Chan HM  
The relative estrogenic activity of technical toxaphene mixture and two individual congeners. Toxicology, 138, 69-80. (1999)

Jørgensen ECB, Autrup H, and Hansen JC  
Effect of toxaphene on estrogen receptor functions in human breast cancer cells. Carcinogenesis, 18,1651-1654 (1997)

Hodges LC, Bergerson JS, Hunter DS, and Walker CL  
Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells *in vitro*. Toxicological Sciences, 54, 355-364. (2000)

Gaido K, Dohme L, Wang F, Chen I Blankvoort B, Ramamoorthy K, and Safe S.  
Comparative estrogenic activity of wine extracts and organochlorine pesticide residues in food. Environmental Health Perspectives 106, 1347-1351. (1998)

Crain DA, Noriega N, Vonier PM, Arnold SF, McLachlan JA, and Guillette LJ Jr  
Cellular bioavailability of natural hormones and environmental contaminants as a function of serum and cytosolic binding factors. Toxicology and Industrial Health, 14, 261-273. (1998)

Waritz RS, Steinberg M, Kinoshita FK, Kelly CM, and Richter WR

Thyroid function and thyroid tumors in toxaphene-treated rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24, 184-192. (1996)

Olson KL, Matsumura F, and Boush GM

Behavioral effects on juvenile rats from perinatal exposure to low levels of toxaphene, and its toxic components, toxicant A, and toxicant B. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 9, 247-257. (1980)

Campbell, MA., Gyorkos, J, Leece, B, Homonko, K, and Safe, S

The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 445-454. (1983)

### ビクロゾリン

Sohoni P and Sumpter JP

Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal of Endocrinology*, 158, 327-339. (1998)

Wong C-I, Kelce WR, Sar M, and Wilson EM

Androgen receptor antagonist versus agonist activities of the fungicide vinclozolin relative to hydroxyflutamide. *Journal of Biological Chemistry*, 270, 1998-2003 (1995)

Wilson VS, Bobseine K, Lambright CR and Gray LE Jr

A Novel Cell Line, MDA-kb2, That stably expresses an androgen and glucocorticoid-responsive reporter for the detection of hormone receptor agonists and Antagonists. *Toxicological Sciences*, 66, 69-81 (2002)

Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, Laws SC, and Gray LE Jr

Toxicology and Applied Pharmacology, 126, 276-285. Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. (1994)

Kelce WR, Lambringht CR, Gray LE, and Roberts KP

Vinclozolin and *p,p'*-DDE alter androgen-dependent gene expression: *in vivo* confirmation of an androgen receptor mediated mechanism. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 142, 192-200. (1997)

Ashby J and Lefevre PA

The Peripubertal Male Rat Assay as an Alternative to the Hershberger Castrated Male Rat Assay for the Detection of Anti-androgens, Oestrogens and Metabolic Modulators.. *Journal of Applied Toxicology*, 20, 35-47. (2000)

Ashby J and Lefevre PA

The weanling male rat as an assay for endocrine disruption: preliminary observations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 26, 330-337. (1997)

Gray LE Jr, Ostby, JS and Kelce WR

Developmental Effects of an Environmental Antiandrogen: The Fungicide Vinclozolin Alters Sex Differentiation of the Male Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 129, 46-52. (1994)

Moorman WJ, Cheever KL, Skaggs SR, Clark JC, Turner TW, Marlow KL, and Schrader SM

Male adolescent exposure to endocrine-disrupting pesticides: vinclozolin exposure in peripubertal rabbits. *Andrologia*, 32, 285-293. (2000)

Thomas TE, Ashcraft J, and Britzke E

Effects of fungicides on thyroid function, metabolism, and thermoregulation in cotton rats. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20, 1709-1715. (2001)

Tillmann M, Schulte-Oehlmann U, Duft M, Markert B, and Oehlmann J

Effects of endocrine disruptors on prosobranch snails (Mollusca: Gastropoda) in the laboratory. Part III: Cyproterone acetate and vinclozolin as antiandrogens. *Ecotoxicology*, 10, 373-388. (2001)

Makynen EA, Kahl MD, Jensen KM, Tietge JE, Wells KL, Van Der Kraak G, and Ankley GT

Effects of the mammalian antiandrogen vinclozolin on development and reproduction of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology*, 48, 461-475. (2000)

McGary S, Henry PF, and Ottinger MA

Impact of vinclozolin on reproductive behavior and endocrinology in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20, 2487-2493. (2001)

### メトキシクロル

Hodges LC, Bergerson JS, Hunter DS and Walker CL

Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells *in vitro*.

Toxicological Sciences, 54, 355-364. (2000)

Legler J, van den Brink CE, Brouwer A, Murk AJ, van der Saag PT, Vethaak AD and van der Burg B

Development of a Stably Transfected Estrogen Receptor-Mediated Luciferase Reporter Gene Assay in the Human T47D Breast Cancer Cell Line. Toxicological Sciences, 48, 55-66. (1999)

Charles GD, Gennings C, Zacharewski TR, Gollapudi BB and Carney EW Assessment of Interactions of Diverse Ternary Mixtures in an Estrogen Receptor-alpha Reporter Assay. Toxicology and Applied Pharmacology. 180, 11-21. (2002)

Jørgensen M, Vendelbo B, Skakkebaek NE and Leffers H

Assaying Estrogenicity by Quantitating the Expression Levels of Endogenous Estrogen-Regulated Genes. Environmental Health Perspectives. 108, 403-412. (2000)

Gaido KW, Leonard LS, Lovell S, Gould JC, Babai D, Portier CJ and McDonnell DP

Evaluation of Chemicals with Endocrine Modulating Activity in a Yeast-Based Steroid Hormone Receptor Gene Transcription Assay. Toxicology and Applied Pharmacology, 413, 205-212. (1997)

Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, Bodman GJ and Cooper RL

Estrogenic Activity of Octylphenol, Nonylphenol, Bisphenol A and Methoxychlor in Rats. Toxicological Sciences, 54, 154-167(2000)

Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, Tong W, Shi L, Perkins R and Sheehan DM

The Estrogen Receptor Relative Binding Affinities of 188 Natural and Xenochemicals: Structural Diversity of Ligands. Toxicological Sciences, 54, 138-153. (2000)

Smeets JMW, van Holsteijn I, Giesy JP, Seinen W, and van den Berg M

Estrogenic Potencies of Several Environmental Pollutants, as Determined by Vitellogenin Induction in a Carp Hepatocyte Assay. Toxicological Sciences, 50, 206-213. (1999)

Chedrese JP and Feyles F

The diverse mechanism of action of dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and methoxychlor in ovarian cells *in vitro*. *Reproductive Toxicology*, 15, 693-698. (2001)

Pickford DB, Morris ID

Effects of endocrine-disrupting contaminants on amphibian oogenesis: Methoxychlor inhibits progesterone-induced maturation of *Xenopus laevis* oocytes *in vitro*. *Environmental Health Perspectives*, 107, 285-292. (1999)

Maness SC, McDonnell DP, and Gaido KW

Inhibition of androgen receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicology and Applied Toxicology*, 151, 135-142. (1998)

Gaido KW, Maness SC, McDonnell DP, Dehal SS, Kupfer D, and Safe S.

Interaction of methoxychlor and related compounds with estrogen receptor alpha and beta, and androgen receptor: structure-activity studies. *Molecular Pharmacology*, 58, 852-858. (2000)

Cupp AS and Skinner MK

Actions of the endocrine disruptor methoxychlor and its estrogenic metabolite on *in vitro* embryonic rat seminiferous cord formation and perinatal testis growth. *Reproductive Toxicology*, 15, 317-326. (2001)

Blizard D, Sueyoshi T, Negishi M, Dehal SS, and Kupfer D

Mechanism of induction of cytochrome p450 enzymes by the proestrogenic endocrine disruptor pesticide-methoxychlor: interactions of methoxychlor metabolites with the constitutive androstane receptor system. *Drug Metabolism and Disposition*, 29, 781-785. (2001)

Das S and Thomas P

Pesticides interfere with the nongenomic action of a progestogen on meiotic maturation by binding to its plasma membrane receptor on fish oocytes. *Endocrinology*, 4, 1953-1956. (1999)

Mehmood Z, Smith AG, Tucker MJ, Chuzel F, and Carmichael NG

The development of methods for assessing the *in vivo* oestrogen-like effects of

xenobiotics in CD-1 mice. *Food and Chemical Toxicology*, 38, 493-501. (2000)

Okazaki K, Okazaki S, Nishimura S, Nakamura H, Kitamura Y, Hatayama K, Nakamura A, Tsuda T, Katsumata T, Nishikawa A and Hirose M  
A repeated 28-day oral dose toxicity study of methoxychlor in rats, based on the enhanced OECD test guideline 407' for screening endocrine-disrupting chemicals. *Archives of Toxicology*, 75, 513-521. (2001)

Ashby J and Lefevre PA

The Peripubertal Male Rat Assay as an Alternative to the Hershberger Castrated Male Rat Assay for the Detection of Anti-androgens, Oestrogens and Metabolic Modulators. *Journal of Applied Toxicology*, 20, 35-47. (2000)

Gray LE Jr, Ostby J, Ferrell J, Rehnberg G, Linder R, Cooper R, Goldman J, Slott V, and Laskey J

A dose-response analysis of methoxychlor-induced alterations of reproductive development and function in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12, 92-108. (1989)

Gray LE Jr, Ostby J, Cooper RL, and Kelce WR

The estrogenic and antiandrogenic pesticide methoxychlor alters the reproductive tract and behavior without affecting pituitary size or LH and prolactin secretion in male rats. *Toxicology and Industrial Health*, 15, 37-47. (1999)

Linder RE, Strader LF, Slott VL. and Suarez JD

Endpoint of spermatotoxicity in the rat after short duration exposures to fourteen reproductive toxicants. *Reproductive Toxicology*, 6, 491-505. (1992)

Cummings AM and Gray LE Jr

Methoxychlor affects the decidual cell response of the uterus but not other progesterational parameters in female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 90, 330-336. (1987)

Walters LM, Rourke AW and Eroschenko VP

Purified methoxychlor stimulates the reproductive tract in immature female mice. *Reproductive Toxicology* 7, 599-606. (1993)

You L, Casanova M, Bartolucci EJ, Fryczynski MW, Dorman DC, Everitt JI, Gaido KW, Ross SM, and Heck H.

Combined effects of dietary phytoestrogen and synthetic endocrine-active compound on reproductive development in Sprague-Dawley rats: genistein and methoxychlor. *Toxicological Sciences*, 66, 91-104. (2002)

Palanza P, Morellini F, Parmigiani S and vom Saal FS

Ethological methods to study the effects of maternal exposure to estrogenic endocrine disruptors: a study with methoxychlor. *Neurotoxicology and Teratology*, 24, 55-69. (2002)

vom Saal FS, Nagel SC, Palanza P, Boechler M, Parmigiani S and Welshons WV

Estrogenic pesticides: binding relative to E2 in MCF-7 cells and effects of exposure during fetal life on subsequent territorial behaviour in male mice. *Toxicology Letters*, 77, 343-350 (1995)

Golub MS

Cognitive testing (delayed non-match to sample) during oral treatment of female adolescent monkeys with the estrogenic pesticide methoxychlor. *Neurotoxicology and Teratology*, 24, 87-92. (2002)

Panter GH, Hutchinson TH, Lange R, Lye CM, Sumpter JP, Zerulla M, and Tyler CR

Utility of a juvenile fathead minnow screening assay for detecting (anti-)estrogenic substances. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21, 319-326. (2002)

Ankley GT, Jensen KM, Kahl MD, Korte JJ, and Makynen EA

Description and evaluation of a short-term reproduction test with the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 10, 1276-1290. (2001)



(参考)

H16 年度第 3 回内分泌攪乱化学物質問題検討会

05.03.08

資料 2 - 4

## 文献調査・信頼性評価の結果について(抜粋)

### 文献調査・信頼性評価の結果

平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会(平成 14 年度 10 月 7 日開催)において、10 物質\* について、平成 15 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会(平成 15 年度 11 月 14 日開催)において、17 物質\* について、物質ごとに文献検索データベースを利用して、文献検索を行い、人健康影響に関する文献、生態影響に関する文献及びレセプターバインディングアッセイや E-screen 法などの試験管内試験に関する文献について専門家による信頼性評価を実施することとなっている。

\* 2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸、エチルパラチオン、1,2-ジブromo-3-クロロプロパン、メトキシクロル、ニトロフェン、トキサフェン、アルディカーブ、キーボン、メチラム及びピンクロゾリン

\*\* 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、アトラジン、アラクロール、CAT、NAC、エンドスルファン、メソミル、トリフルラリン、ベノミル、マンゼブ、マンネブ、メトリブジン、シベルメトリン、エスフェンバレレート、フェンバレレート、ジネブ及びジラム

## 7. NACの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

NAC(カルバリル)の有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用に関連した作用の有無、プロゲステロン様作用に関連した作用の有無、生殖への影響に関連した作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1)エストロゲン様作用

Klotzらによって、NACについて、エストロゲン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 での  $\beta$ -エストラジオール共存または非共存下におけるルシフェラーゼ活性誘導に対する影響について検討が行われている。NACは、 $1.0 \times 10^{-7} \text{M}$ の濃度において形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 のルシフェラーゼ活性誘導を  $\beta$ -エストラジオール共存下において抑制し、単独では促進した。また、エストロゲン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換 Ishikawa 子宮内膜がん細胞での  $\beta$ -エストラジオール共存または非共存下におけるルシフェラーゼ活性誘導に対する影響について検討が行われている。NACは、 $1.0 \times 10^{-7} \text{M}$ の濃度において形質転換 Ishikawa 子宮内膜がん細胞のルシフェラーゼ活性誘導を  $\beta$ -エストラジオール共存下において抑制した。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Klotzらによって、NACについて、エストロゲン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 由来エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合阻害について検討が行われている。NACは、 $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$ の濃度において形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 由来エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (2)プロゲステロン様作用

Klotzらによって、NACについて、プロゲステロン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 T47D でのプロゲステロン共存または非共存下におけるルシフェラーゼ活性誘導に対する影響について検討が行われている。NACは、 $1.0 \times 10^{-7} \text{M}$ の濃度において形質転換ヒト乳がん細胞 T47D のルシフェラーゼ活性をプロゲステロン共存下において抑制し、単独では促進した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Klotzらによって、NACについて、プロゲステロン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 T47D 由来プロゲステロン受容体への R5020(強力なプロゲステロン受容体アゴニストの一種)の結合阻害

について検討が行われている。NACは、 $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$ の濃度において形質転換ヒト乳がん細胞 T47D 由来プロジェステロン受容体への R5020 の結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (3)生殖への影響

Pantらによって、NAC 50、100 mg/kg/day を 90 日間(週 5 回)経口投与された成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、50 mg/kg/day 以上の投与群で精巣上体中精子数・運動性精子率の低値、奇形精子率・精巣中ラクテートデヒドロゲナーゼ活性・精巣中  $\alpha$ -グルタミルトランスペプチダーゼ活性の高値、100 mg/kg/day 投与群で体重・精巣中グルコース 6-フォスフェートデヒドロゲナーゼ活性・精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Pantらによって、NAC 25、50、100 mg/kg/day を 90 日間(週 5 回)経口投与された幼若及び成熟雄 Drucker ラットへの影響が検討されている。その結果として、50 mg/kg/day 以上の投与群で精巣上体中精子数・運動性精子率の低値、奇形精子率の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Mathur と Bhatanger によって、NAC 100、150、200 mg/kg を妊娠 8 日目に単回経口投与された Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、妊娠 18 日目において、100 mg/kg 以上の投与群で胎児奇形(中指骨・前指骨・後指骨の部分的骨化)個体発生頻度の高値、100 mg/kg 投与群で胎盤重量・胎児奇形(腎盂肥大、頭蓋骨・胸骨・脊柱の部分的骨化、肋骨数減少)個体発生頻度の高値、150 mg/kg 以上の投与群で胎児奇形(開眼、小脳室肥大)個体発生頻度の高値、150 mg/kg 投与群で胎児体重の低値、200 mg/kg 投与群で着床数・同腹胎児数・母動物体重増加率の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。また、NAC 100、150、200 mg/kg を妊娠 12 日目に単回経口投与された Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、妊娠 18 日目において、100 mg/kg 以上の投与群で胎児奇形(開眼、中足骨・前指骨の部分的骨化)個体発生頻度の高値、100 mg/kg 投与群で胎児奇形(頭蓋骨・胸骨・脊柱の部分的骨化)個体発生頻度の高値、150 mg/kg 以上の投与群で胎児奇形(肋骨数の減少、後指骨の部分的骨化)個体発生頻度の高値、150 mg/kg 投与群で胎児奇形(腎臓肥大)個体発生頻度の高値、200 mg/kg 投与群で同腹胎児数・胎児体重・母動物体重増加率の低値、胎児奇形(中指骨の部分的骨化)個体発生頻度の高値が認められた。さらに NAC 100、150、200 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与された Swiss マウスへの影響が検討されている。

その結果として、妊娠 18 日目において、100 mg/kg/day 以上の投与群で胎児奇形(肋骨数の減少、頭蓋骨・胸骨・中手骨・中足骨の部分的骨化)個体発生頻度の高値、100 及び 150 mg/kg/day 投与群で胎児奇形(脊柱の部分的骨化)個体発生頻度の高値、100 及び 200 mg/kg/day 投与群で胎児奇形(後指骨の部分的骨化)個体発生頻度の高値、150 mg/kg/day 以上の投与群で胎児奇形(開眼、小脳・腎盂肥大)個体発生頻度の高値、150 mg/kg/day 投与群で胎児奇形(前指骨の部分的骨化)個体発生頻度の高値、200 mg/kg/day 投与群で胎児体重の低値、母動物死亡率の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (4)生態影響

Hernandez らによって、N A C 18、32、56、100、180 mg/L に授精卵の段階から曝露されたウニ類(*Pseudechinus maqellanicus*)幼生への影響が検討されている。その結果として、EC<sub>50</sub> 値 6.3 µg/L で Blastula 幼生(12 時間曝露)、EC<sub>50</sub> 値 10.7 µg/L で Gastrula 幼生(36 時間曝露)、EC<sub>50</sub> 値 92.5 µg/L で Pluteus 幼生(96 時間曝露)、EC<sub>50</sub> 値 157.4 µg/L で Prism 幼生(48 時間曝露)の奇形発生率の高値が認められた。この試験結果については文献上からみてある程度の信頼性が認められた。

Beauvais らによって、N A C 188、375、750 µg/L に産卵直後から 4 日間曝露されたニジマス幼魚への影響が検討されている。その結果として、188 µg/L 以上の曝露区で脳内コリンエステラーゼ活性の低値、375 µg/L 以上の曝露区で回復期間(2 日間)後の脳内コリンエステラーゼ活性の高値が認められた。この試験結果については文献上からみてある程度の信頼性が認められた。

Tripathi と Singh によって、N A C 1.0、3.0、6.0、9.0 mg/L に産卵期に 96 時間曝露された淡水産モノアラガイ類(*Lymnaea acuminata*)への影響が検討されている。その結果として、1.0 mg/L 以上の曝露区で神経中アセチルコリンエステラーゼ活性・生殖腺中アセチルコリンエステラーゼ活性・肝臓中アセチルコリンエステラーゼ活性・産卵数・孵化数・孵化幼生の生存率の低値が認められた。この試験結果については文献上からみてある程度の信頼性が認められた。

Virgintino らによって、N A C 0.5 mg/egg を産卵後 5~6 日に単回尿膜嚢内投与されたニワトリ胚への影響が検討されている。その結果として、投与 10 及び 12 日後の発達胚において下顎奇形発生個体頻度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみてある程度の信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

・NAC(カルバリル)のエストロゲン様作用については、試験管内試験において、形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 でのルシフェラーゼ活性誘導の -エストラジオール共存下での抑制・形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 でのルシフェラーゼ活性誘導の促進・形質転換 Ishikawa 子宮内膜がん細胞でのルシフェラーゼ活性誘導の -エストラジオール共存下での抑制・形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 由来エストロゲン受容体への -エストラジオールの結合の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・NACのプロゲステロン様作用については、試験管内試験において、形質転換ヒト乳がん細胞 T47D でのルシフェラーゼ活性のプロゲステロン共存下での抑制・形質転換ヒト乳がん細胞 T47D でのルシフェラーゼ活性の促進・形質転換ヒト乳がん細胞 T47D 由来プロゲステロン受容体への R5020(強力なプロゲステロン受容体アゴニストの一種)の結合を阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・動物実験において、NACについて精巣上体中精子数・運動性精子率・体重・精巣中グルコース 6-フォスフェートデヒドロゲナーゼ活性・精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性・胎児体重・着床数・同腹胎児数・母動物体重増加率の低値、母動物死亡率・奇形精子率・精巣中ラクテートデヒドロゲナーゼ活性・精巣中 -グルタミルトランスペプチダーゼ活性・胎盤重量・胎児奇形(中指骨・前指骨・後指骨・中足骨・中手骨・頭蓋骨・胸骨・脊柱の部分的骨化、腎臓肥大、腎盂肥大、小脳肥大、肋骨数減少、開眼、小脳室肥大)個体発生頻度の高値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・生態影響において、NACについて Blastula 幼生・Gastrula 幼生・Pluteus 幼生・Prism 幼生の奇形発生率の高値、下顎奇形発生個体頻度の高値、脳内コリンエステラーゼ活性・神経中アセチルコリンエステラーゼ活性・生殖腺中アセチルコリンエステラーゼ活性・肝臓中アセチルコリンエステラーゼ活性・産卵数・孵化数・孵化幼生の生存率の低値が認められたとするある程度の信頼性のある報告が得られた。

## 11. メトキシクロルの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

メトキシクロルの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用に関連した作用の有無、プロジェステロン様作用に関連した作用の有無、アンドロゲン様作用に関連した作用の有無、魚類卵巣ステロイド受容体への作用に関連した作用の有無、生殖への影響に関連した作用の有無、神経への影響に関連した作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) エストロゲン様作用

Hodges らによって、メトキシクロルについて、エストロゲン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのルシフェラーゼ活性誘導についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $EC_{25}$  値  $1.0 \times 10^{-6} M$  でルシフェラーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Legler らによって、メトキシクロルについて、エストロゲン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 T47D でのルシフェラーゼ活性誘導についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $EC_{50}$  値  $5.72 \times 10^{-6} M$  でルシフェラーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Charles らによって、メトキシクロルについて、エストロゲン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 での  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性誘導についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $1.0 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-5} M$  の濃度において  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Jørgensen らによって、メトキシクロルについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 での遺伝子発現についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $1.0 \times 10^{-5} \sim 1.0 \times 10^{-4} M$  の濃度においてエストロゲンによって正の調節を受けることが知られているモノアミノオキシダーゼ A 及び pS2 の mRNA 発現を誘導し、エストロゲンによって負の調節を受けることが知られている 1-アンチキモトリプシン及び FGF 3 の mRNA 発現を抑制した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Gaido らによって、メトキシクロルについて、エストロゲン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換酵母での  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性誘導についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $EC_{50}$  値  $3.32 \times 10^{-3} M$  で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみ

て信頼性が認められた。

Laws らによって、メトキシクロルについて、ラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合阻害についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $K_i$  値  $6.5 \times 10^{-5} \text{M}$  でラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害した。また、メトキシクロル 25、50、100 mg/kg/day を 60 日齢から 3 日間経口投与された卵巣摘除 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、50 mg/kg/day 投与群で子宮絶対重量の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Blair らによって、メトキシクロルについて、SD ラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合阻害についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $IC_{50}$  値  $1.44 \times 10^{-4} \text{M}$  でラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Gaido らによって、メトキシクロルについて、エストロゲン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト肝臓がん細胞 HepG2 での  $\beta$ -エストラジオール共存下及び非共存下におけるルシフェラーゼ活性誘導についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $1.0 \times 10^{-7} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  において  $\beta$ -エストラジオールによるルシフェラーゼ活性誘導を阻害し、単独では  $1.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度においてルシフェラーゼ活性を誘導した。エストロゲン受容体 応答性遺伝子を形質導入されたヒト肝臓がん細胞 HepG2 において、メトキシクロルは、 $1.0 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度において  $\beta$ -エストラジオールによるルシフェラーゼ活性誘導を阻害し、単独では  $1.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  においてルシフェラーゼ活性を誘導した。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Smeets らによって、メトキシクロルについて、雄コイ肝臓細胞でのピテロジェニン誘導についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $2.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度において雄コイ肝臓細胞のピテロジェニンを誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

## (2) プロジェステロン様作用

Hodges らによって、メトキシクロルについて、ラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのプロジェステロン受容体 mRNA 誘導について検討が行われている。メトキシクロルは、 $1.0 \times 10^{-6}$  の濃度においてプロジェステロン受容体 mRNA を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Chedrese らによって、メトキシクロルについて、ブタ顆粒膜細胞でのプ

ロジェステロン濃度への影響について検討が行われている。メトキシクロルは、卵胞刺激ホルモン共存下において  $1.0 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-3} \text{M}$  の濃度においてプロジェステロン濃度を低下させ、 $1\text{-}$ エストラジオール共存下で  $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度においてプロジェステロン濃度を上昇させた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Laws らによって、メトキシクロルについて、ラット子宮プロジェステロン受容体へのプロメストンの結合阻害についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $K_i$  値  $1.37 \times 10^{-4} \text{M}$  でラット子宮プロジェステロン受容体へのプロメストンの結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Pickford らによって、メトキシクロルについて、Stage IV のアフリカツメガエル卵子のプロジェステロン誘導性 GVBD (germinal vesicle breakdown) 阻害及びアフリカツメガエル卵細胞膜プロジェステロン受容体へのプロジェステロンの結合阻害についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $IC_{50}$  値  $7.2 \times 10^{-8} \text{M}$  でプロジェステロン誘導性 GVBD を阻害したが、 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度において細胞膜プロジェステロン受容体へのプロジェステロン結合を阻害しなかった。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (3) アンドロジェン様作用

Maness らによって、メトキシクロルについて、アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト肝臓がん細胞 HepG2 での  $5\text{-}$ ジヒドロテストステロン共存下及び非共存下におけるルシフェラーゼ活性誘導についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $1.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度において  $5\text{-}$ ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ活性誘導を阻害したが、単独では  $1.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度においてルシフェラーゼ活性を誘導しなかった。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Gaido らによって、メトキシクロルについて、アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト肝臓がん細胞 HepG2 での  $5\text{-}$ ジヒドロテストステロン共存下及び非共存下におけるルシフェラーゼ活性誘導についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $1.0 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度において  $5\text{-}$ ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ活性誘導を阻害したが、単独では  $1.0 \times 10^{-7} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度においてルシフェラーゼ活性を誘導しなかった。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Cupp らによって、メトキシクロルについて、新生児 SD ラット精巣培養

細胞増殖についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $2.0 \times 10^{-9} \sim 2.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度において細胞増殖を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Blizard らによって、メトキシクロルについて、 $3\beta$ -アンドロステノール共存下における恒常発現アンドロスタン受容体遺伝子を形質導入された g2car3 細胞でのルシフェラーゼ活性誘導に対する影響についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $5.0 \times 10^{-6} \sim 5.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度においてルシフェラーゼ活性を誘導した。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (4) 魚類卵巣ステロイド受容体への作用

Das と Thomas によって、メトキシクロルについて、スポットテッドシートラウト卵巣ステロイド受容体への 17,20 $\beta$ ,21-トリヒドロキシ-4-プレグネン-3-オンの結合阻害についての検討が行われている。メトキシクロルは、 $\text{IC}_{25}$  値  $10^{-4} \text{M}$  でスポットテッドシートラウト卵巣ステロイド受容体への 17,20 $\beta$ ,21-トリヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (5) 生殖への影響

Mehmood らによって、メトキシクロル 0.5、100、500 mg/kg/day を 21 週齢から 3 日間皮下投与された雌 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.5 mg/kg/day 以上の投与群で子宮相対重量の高値、100 mg/kg/day 以上の投与群で子宮ペルオキシダーゼ活性値の高値、500 mg/kg/day の投与群で子宮内腔上皮細胞増殖が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Okazaki らによって、メトキシクロル 20、100、500 mg/kg/day を 7 週齢から 28 日間経口投与された雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、20、100 mg/kg/day の投与群で血清中  $\text{T}_4$  濃度の高値、血中総コレステロール濃度の低値が認められた。また、100 mg/kg/day の投与群で腎臓相対重量・精巣相対重量・血中 ALP 濃度の高値、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。100 mg/kg/day 以上の投与群で体重・精嚢相対重量・前立腺相対重量・血中グルコース濃度の低値、下垂体相対重量・甲状腺相対重量・血清中プロラクチン濃度の高値、肝臓・甲状腺・精嚢・凝固腺・前立腺・乳腺が肥大した個体頻度の高値が認められた。500 mg/kg/day の投与群で、肝臓相対重量・血清中  $\text{T}_3$  濃度・甲状腺刺激ホルモン濃度・卵胞刺激ホルモン濃度・血中 GPT 濃度・血中  $\gamma$ -GTP 濃度・血中りん脂質濃度・下垂体前葉の好酸性細胞数が減少した個体頻度・腎不全個体頻度の高値、胸腺・精巣・精巣上体・前立腺が肥大した個体頻度の高値、

胸腺相対重量・精巣上体尾精子数・血清中テストステロン濃度・血中アルブミン濃度・A/G 値の低値が認められた。一方、メトキシクロル 20、100、500 mg/kg/day を 7 週齢から 28～31 日間経口投与された雌 SD ラットへの影響が検討されている。20 mg/kg/day 以上の投与群で、血中アルブミン濃度・血中 A/G 比の低値が認められた。また、100 mg/kg/day の投与群で体重の低値、子宮相対重量の高値が認められた。100 mg/kg/day 以上の投与群で血清中 T<sub>3</sub> 濃度の高値、肝臓・副腎が肥大した個体頻度の高値、子宮・膣の粘膜上皮細胞が厚膜化した個体頻度の高値、血清中黄体形成ホルモン濃度・血中総コレステロール濃度・血中塩素濃度の低値が認められた。500 mg/kg/day の投与群で血清中 T<sub>4</sub> 濃度・血中 GPT 濃度・血中 ALP 濃度・血中 -GTP 濃度・血中トリグリセリン濃度・血中総ビリルビン濃度・肝臓相対重量・腎臓相対重量・副腎相対重量・子宮頸部粘膜上皮細胞が厚膜化した個体頻度の高値、卵巣・子宮管が肥大した個体頻度・乳腺小核が増加した個体頻度の高値、血中グルコース濃度・発情期回数・卵巣相対重量の低値、性周期の遅延が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Ashby と Lefevre によって、メトキシクロル 50、100 mg/kg/day を 35～36 日齢から 20 日間経口投与された雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50 mg/kg/day の投与群で前立腺絶対重量の低値、50 mg/kg/day 以上の投与群で体重の低値、100 mg/kg/day の投与群で肝臓絶対重量・精囊絶対重量の低値が認められた。しかし、メトキシクロル 50、100 mg/kg/day を 22～23 日齢から 14 日間経口投与された雄 SD ラットには影響が認められなかった。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Laws らによって、メトキシクロルを経口投与された雌 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、メトキシクロル 50 mg/kg/day を 21 日齢から 3 日間経口投与された雌 LE ラットの子宮絶対重量の高値、膣開口日の早期化が認められた。また、メトキシクロル 50 mg/kg/day を 25 日間経口投与された 60 日齢雌 LE ラットの正常性周期個体頻度の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Gray らによって、メトキシクロルを経口投与された雌雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、メトキシクロル 25、50 mg/kg/day を 21 日齢から 97～100 日齢まで経口投与された雌 LE ラットでは、25 mg/kg/day 投与群で初性周期到来日の早期化、25 mg/kg/day 以上の投与群で膣開口日・初発情到来日の早期化、膣開口日体重の低値、50 mg/kg/day

投与群で下垂体プロラクチン濃度・性周期前角質化スメア数・1日齢児動物体重の高値、白血球付着スメア数の低値が認められた。メトキシクロル 25、50 mg/kg/day を 21 日齢から 80～85 日齢まで経口投与された雄 LE ラットでは、25 mg/kg/day 以上の投与群で体重の低値、50 mg/kg/day 投与群で精囊絶対重量・精巢上体尾精子数の低値が認められた。メトキシクロル 50 mg/kg/day を 21 日齢から初出産 15 日目まで経口投与された雌 LE ラットの雌児動物において膣開口日の早期化、性周期が正常な個体頻度・出産回数・総産児数の低値、11 月齢時の肝臓絶対重量・両副腎絶対重量・右腎臓絶対重量・11 月齢時の下垂体異常発生率の高値が認められた。メトキシクロル 100、200 mg/kg/day を 21 日齢から 77～80 日齢まで経口投与された雌雄 LE ラットでは、100 mg/kg/day 以上の雌投与群で体重・1 日齢児動物生存率・膣開口日体重・白血球付着スメア数・妊娠率・着床数の低値、膣開口日・初発情到来日の早期化、性周期前角質化スメア数の高値、200 mg/kg/day 雌投与群で初性周期到来日の遅延、100 mg/kg/day 以上の雄投与群で体重・肝臓絶対重量・腎臓絶対重量・精巢上体尾絶対重量・精巢上体尾精子数の低値、包皮分離日の遅延、副腎絶対重量・精囊絶対重量の高値、200 mg/kg/day 雄投与群で精囊絶対重量・下垂体絶対重量の低値が認められた。メトキシクロル 100、200 mg/kg/day を 21 日齢から 97～100 日齢まで経口投与された雌雄 LE ラットでは、100 mg/kg/day 以上の雌投与群で膣開口日・初発情到来日の早期化、膣開口日体重・卵巣絶対重量・下垂体絶対重量・血清中甲状腺刺激ホルモン濃度・白血球付着スメア数・妊娠率・1 日齢児動物生存率の低値、副腎絶対重量・下垂体甲状腺刺激ホルモン濃度・卵巣刺激ホルモン濃度・プロラクチン濃度・性周期前角質スメア数・1 日齢児動物体重の高値、200 mg/kg/day 以上の雌投与群で体重・肝臓絶対重量・腎臓絶対重量の低値、初性周期到来日の遅延、100 mg/kg/day 雄投与群で精巢間質細胞液体テストステロン濃度・血清中テストステロン濃度の低値、100 mg/kg/day 以上の雄投与群で包皮分離日の遅延、精巢テストステロン濃度・精巢上体テストステロン濃度・体重・精囊絶対重量・肝臓絶対重量・腎臓絶対重量・下垂体絶対重量・精巢上体尾絶対重量・精巢上体尾中精子数の低値、精囊絶対重量の高値、200 mg/kg/day 雄投与群で副腎絶対重量・血清中アンドロジェン結合蛋白質濃度の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Gray らによって、メトキシクロル 200、300、400 mg/kg/day を 21 日齢から 11 月齢まで経口投与された雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、200 mg/kg/day 以上の投与群で包皮分離日の遅延、100 日齢生殖試験での交尾回数・妊孕率の低値、連続繁殖試験での第一週妊孕

率の低値、連続繁殖試験での初妊孕に至るまでの所要日数の遅延、11 月齢交尾行動試験での射精前潜時・挿入間隔時間の低値(交尾行動亢進)、体重・腎臓絶対重量・下垂体絶対重量・精巣絶対重量・精巣上体絶対重量・精巣上体尾絶対重量・精巣上体尾中精子数・精巣上体尾精子輸送時間の低値、精嚢絶対重量の高値、300 mg/kg/day 以上の投与群で包皮分離日体重の高値、100 日齢生殖試験での同腹児数の低値、400 mg/kg/day 投与群で連続繁殖試験での出産数・産児数・精巣精子数の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Linder らによって、メトキシクロル 2000 mg/kg/day を 102~103 日齢から 5 日間経口投与された雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重・精巣上体絶対重量・前立腺絶対重量・精巣上体前後葉中精子数・後葉中精子数・精液中精子濃度の低値が認められた。また、メトキシクロル 4000 mg/kg/day を単日(分割して 2 回)経口投与された 102~103 日齢に雄 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・精巣中精子ヘッド数・精巣中精子濃度の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Cummings と Gray によって、メトキシクロル 100、200、300、400、500 mg/kg/day を偽妊娠 1 日目から 8 日間経口投与された Holtzman ラットへの影響が検討されている。その結果として、200 mg/kg/day 以上の投与群で子宮副角絶対重量の低値(脱落膜反応の障害)が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Walters らによって、メトキシクロル 0.05、0.5、1.0 mg/mouse/day を 1 日齢から 14 日間腹腔注射された SD マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.05 mg/mouse/day 以上の投与群で腔粘液分泌が観察される個体の出現、腔角質化日の早期化、0.5 mg/mouse/day 以上の投与群で生殖腺重量・子宮上皮厚・腔上皮厚の高値、1.0 mg/mouse/day 投与群で腔開口日の早期化、全個体での腔角質化が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

You らによって、メトキシクロル 800 ppm を含む餌を母動物妊娠 0 日目から児動物 120 日齢まで投与された二世代 SD ラットへの影響が検討されている(摂餌量から計算される投与量は、母動物 44~64 mg/kg/day、児動物雄 46~126 mg/kg/day、児動物雌 56~116 mg/kg/day)。その結果として、母動物の体重・摂餌量の低値、児動物雌 0、21 及び 100 日齢の体重の低値、児動物雄 21 及び 100 日齢の体重の低値、児動物雌腔開口日の早期化、児動物雄包皮分離日の遅延、児動物雌 21 日齢の子宮絶対重量の高値、児動物雄 100 日齢の精巣重量の低値、児動物雌の発情前期・発情期の延長及び

発情間期の短縮が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (6)神経への影響

Palanza らによって、メトキシクロル 0.02、0.2、2.0 mg/kg/day を妊娠 11 日目から 7 日間経口投与された CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.02 mg/kg/day 投与群で出産 2～15 日後の母動物の巢内滞在時間・哺乳時間の低値、出産 2～15 日後の母動物の巢外休息時間・自己グルーミング時間の高値、2 日齢児動物の正向反射潜時の低値、5 日齢児動物の断崖回避反射潜時の低値、39 及び 54 日齢雄児の初回攻撃行動開始潜時の高値、39 日齢雄児の初回攻撃行動開始潜時の低値、80 日齢雄児の幼体攻撃行動開始潜時の高値が認められた。また、0.02 及び 0.2 mg/kg/day 投与群で出産 2～15 日後の母動物の摂食時間・摂水時間の高値、雄児 EPM (elevated plus-maze) paradigm での central platform 滞在時間の低値が認められた。更に、2 mg/kg/day 投与群で 5 日齢児動物の断崖回避反射潜時の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

vom Saal らによって、メトキシクロル 0.001、0.1、5 mg/mouse/day を妊娠 11 日目から 7 日間経口投与された CF-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.001 mg/mouse/day(摂餌量から 0.02 mg/kg/day に換算される)投与群で 88 日齢雄児動物の尿マーキング数の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Golub によって、メトキシクロル 25、50 mg/kg/day を 24 月齢から 12 月間経口投与された雌アカゲザルへの影響が検討されている。その結果として、50 mg/kg/day 投与群で Delayed Non-Match to Sample Test における正解率の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (7)生態影響

Panter らによって、メトキシクロル 0.16、0.43、1.8 µg/L に 7 日間曝露された幼若雌雄ファットヘッドミノーへの影響が検討されている。その結果として、0.16 µg/L の曝露区において全身ビテロジェニン濃度の低値、1.8 µg/L の曝露区において体重・体長の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Ankley らによって、メトキシクロル 0.55、3.56 µg/L に 4 月齢から 21 日間曝露された雌雄ファットヘッドミノーへ影響が検討されている。その結果として、0.55 µg/L の曝露区において雌 GSI 値の低値、3.56 µg/L の曝露区において累積産卵数の低値、雄血漿中テストステロン・11-ケトテスト

ステロン濃度の低値、雄血漿中ビテロジェニン濃度の高値、雌血漿中 $\beta$ -エストラジオール濃度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

・メトキシクロルのエストロジェン様作用については、試験管内試験においてエストロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのルシフェラーゼ活性の誘導・エストロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 T47D でのルシフェラーゼ活性の誘導・エストロジェン受容体 $\beta$  応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 での $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の誘導・ヒト乳がん細胞 MCF-7 でのモノアミノキシダーゼ A 及び pS2 の mRNA 発現誘導と 1-アンチキモトリプシン及び FGF 3 の mRNA 発現抑制・ヒトエストロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換酵母での $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の誘導・ラット子宮エストロジェン受容体への $\beta$ -エストラジオールの結合の阻害・エストロジェン受容体 $\beta$  及び $\alpha$  応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト肝臓がん細胞 HepG2 での $\beta$ -エストラジオール共存下及び非共存下におけるルシフェラーゼ活性の誘導・雄コイ肝臓細胞のビテロジェニンの誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。また、動物実験において子宮絶対重量の高値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・プロジェステロン様作用については、試験管内試験においてラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのプロジェステロン受容体 mRNA の誘導・卵胞刺激ホルモン共存下におけるプロジェステロン濃度の低下と $\beta$ -エストラジオール共存下におけるプロジェステロン濃度の上昇・ラット子宮プロジェステロン受容体へのプロメストンの結合の阻害・Stage IV のアフリカツメガエル卵子のプロジェステロン誘導性 GVBD (germinal vesicle breakdown)の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・アンドロジェン様作用については、試験管内試験においてアンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト肝臓がん細胞 HepG2 での $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン共存下におけるルシフェラーゼ活性の誘導・新生児 SD ラット精巣培養細胞の増殖・恒常発現アンドロスタン受容体遺伝子を形質導入された g2car3 細胞での $3\alpha$ -アンドロステノールによるルシフェラーゼ活性の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・魚類卵巣ステロイド受容体への作用については、試験管内試験においてスポットシートラウト卵巣ステロイド受容体への $17,20,21$ -トリヒドロキシ- $4$ -プレグネン- $3$ -オンの結合阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・動物実験において 1 日齢児動物体重・包皮分離日体重・生殖腺重量・腎臓相対重量・副腎(絶対・相対)重量・精巣相対重量・精嚢絶対重量・下垂体相対重量・甲状腺相対重量・子宮(絶対・相対)重量・肝臓相対重量・血清中 T<sub>4</sub> 濃度・血中 ALP 濃度・血清中プロラクチン濃度・血清中 T<sub>3</sub> 濃度・甲状腺刺激ホルモン濃度・卵巣刺激ホルモン濃度・血中 GPT 濃度・血中  $\gamma$ -GTP 濃度・血中リン脂質濃度・血中トリグリセリン濃度・血中総ビリルビン濃度・下垂体前葉の好酸性細胞数が減少した個体頻度・腎不全個体頻度・子宮及び膣の粘膜上皮細胞が厚膜化した個体頻度・乳腺小核が増加した個体頻度・子宮ペルオキシダーゼ活性値・下垂体プロラクチン濃度・性周期前角質化スミア数・初回攻撃行動開始潜時・幼個体攻撃行動開始潜時・断崖回避反射潜時・尿マーキング数・血清中アンドロジェン結合蛋白質濃度・子宮上皮厚・膣上皮厚・出産 2~15 日後の母動物の巣外休息時間と自己グルーミング時間と摂食時間と摂水時間の高値、胸腺・肝臓・甲状腺・精巣・精巣上体・精嚢・凝固腺・前立腺・乳腺・卵巣・子宮管・副腎が肥大した個体頻度の高値、体重・膣開口日体重・摂餌量・精嚢(絶対・相対)重量・前立腺(絶対・相対)重量・胸腺相対重量・子宮副角絶対重量・卵巣(絶対・相対)重量・肝臓絶対重量・精巣絶対重量・下垂体絶対重量・腎臓絶対重量・精巣上体尾絶対重量・精巣上体絶対重量・血中総コレステロール濃度・血清中黄体形成ホルモン濃度・血中塩素濃度・血中グルコース濃度・血清中テストステロン濃度・血中アルブミン濃度・A/G 値・血清中甲状腺刺激ホルモン濃度・精巣間質細胞液体テストステロン濃度・精巣テストステロン濃度・精巣上体テストステロン濃度・精巣上体尾中精子数・精巣中精子ヘッド数・精巣中精子濃度・精巣上体前後葉中精子数・後葉中精子数・精液中精子濃度・精巣上体尾精子輸送時間・発情期回数・正常性周期個体頻度・白血球付着スミア数・精巣上体尾中精子数・出産回数・総産児数・1 日齢児動物生存率・妊娠率・着床数・正向反射潜時・断崖回避反射潜時・初回攻撃行動開始潜時・EPM (elevated plus-maze) paradigm での central platform 滞在時間・Delayed Non-Match to Sample Test における正解率・出産 2~15 日後の母動物の巣内滞在時間と哺乳時間・100 日齢生殖試験での交尾回数と妊娠率と同腹児数・連続繁殖試験での第一週妊娠率と出産数と産児数と精巣精子数・11 月齢交尾行動試験での射精前潜時と挿入間隔時間の低値、性周期の遅延、膣開口日の早期化、初性周期到来日の早期化または遅延、包皮分離日の遅延、連続繁殖試験での初妊娠に至るまでの所要日数の遅延、膣粘液分泌が観察される個体の出現、膣角質化日の早期化、発情前期・発情期の延長及び発情間期の短縮・子宮内腔上皮層の細胞増殖が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・生態影響において全身ピテロジェニン濃度・体重・体長・GSI 値・累積産卵数・血漿中テストステロン濃度・血漿中 11-ケトテストステロン濃度・血漿中

-エストラジオール濃度の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

### 13. トキサフェンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

トキサフェンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロジェン様作用に関連した作用の有無、プロゲステロン様作用に関連した作用の有無、甲状腺への影響に関連した作用の有無、神経への影響に関連した作用の有無及び薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

#### (1) エストロジェン様作用

Soto らによって、トキサフェンについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 増殖試験(E-Screen Assay)の検討が行われている。トキサフェンは、 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度においてヒト乳がん細胞 MCF7 の増殖を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Stelzer と Chan によって、 $\beta$ -エストラジオール共存下及び非共存下でのヒト乳がん細胞 MCF-7-E3 増殖試験(E-Screen Assay)の検討が行われている。トキサフェンは、 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度において  $\beta$ -エストラジオールによるヒト乳がん細胞 MCF-7 の増殖を阻害し、単独では  $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 の増殖を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Jørgensen らによって、エストロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 及び MIDA-MB-231 での、 $\beta$ -エストラジオール共存下または非共存下でのクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ活性誘導について検討が行われている。トキサフェンは、 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  の濃度において  $\beta$ -エストラジオールによる MCF-7 及び MIDA-MB-231 でのクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ活性誘導を阻害したが、単独では活性を誘導しなかった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Hodges らによって、トキサフェンについて、エストロジェン受容体応答性遺伝子発現系をもつ形質転換ラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのルシフェラーゼ活性誘導について検討が行われている。トキサフェンは、 $\text{EC}_{25}$  値  $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  でルシフェラーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Gaido らによって、トキサフェンについて、ヒトエストロジェン受容体、ラットエストロジェン受容体 あるいはラットエストロジェン受容体 応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト肝臓がん細胞 HepG2 において、ルシフェラーゼ活性誘導について検討が行われている。トキサフェンは、 $2.4 \times 10^{-6}$

~ $2.4 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度においてこれら3種類のHepG2でのルシフェラーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Crainらによって、トキサフェンについて、ミシシッピーワニ及びミシシッピーアカミミガメ卵管エストロジェン受容体への17β-エストラジオールの結合阻害について検討が行われている。トキサフェンは、 $1.87 \times 10^{-5} \text{M}$ 付近(ほぼ $\text{IC}_{50}$ 値に相当)の濃度において各エストロジェン受容体への17β-エストラジオールの結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (2) プロジェステロン様作用

Hodgesらによって、トキサフェンについて、ラット子宮平滑筋腫細胞ELT3でのプロジェステロン受容体mRNA誘導について検討が行われている。トキサフェンは、 $1.0 \times 10^{-7} \text{M}$ の濃度においてプロジェステロン受容体mRNAを誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (3) 甲状腺への影響

Waritzらによって、トキサフェン75 mg/kg/dayを10週齢から28日間経口投与されたSDラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (4) 神経への影響

Olsonらによって、トキサフェン0.05 mg/kg/dayを妊娠5日目から試験開始まで混餌投与されたホルツマンラット児動物への影響が検討されている。その結果として、70~90日齢での対称迷路学習試験における試行回数の高値、70~90日齢での対称迷路記憶試験における誤回数・走行時間の高値、10~12日齢での水泳試験スコアの低値、7~17日齢での立ち直り反射試験スコアの低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (5) 薬物代謝酵素チトクロームP450関連作用

Campbellらによって、トキサフェン83 mg/kg/dayを隔日2回腹腔内投与された未成熟雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、肝臓チトクロームP450誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・トキサフェンのエストロジェン様作用については、試験管内試験において、

ヒト乳がん細胞 MCF7 の増殖の誘導・ -エストラジオールによるヒト乳がん細胞 MCF-7 の増殖の阻害・ -エストラジオールによるエストロゲン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 及び MIDA-MB-231 でのクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ活性誘導の阻害・エストロゲン受容体応答性遺伝子発現系をもつ形質転換ラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのルシフェラーゼ活性の誘導・ヒトエストロゲン受容体、ラットエストロゲン受容体 あるいはラットエストロゲン受容体 応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト肝臓がん細胞 HepG2 でのルシフェラーゼ活性の誘導・ミシシッピーワニ及びミシシッピーアカミミガメ卵管エストロゲン受容体への -エストラジオールの結合の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・トキサフェンのプロジェステロン様作用については、試験管内試験において、ラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのプロジェステロン受容体 mRNA の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・動物実験において、トキサフェンについて血清中甲状腺刺激ホルモン濃度・対称迷路学習試験における試行回数・対称迷路記憶試験における誤回数・対称迷路記憶試験における走行時間の高値、水泳試験スコア・立ち直り反射試験スコアの低値、肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

#### 14. トリフルラリンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

トリフルラリンの有害影響に関連するものとして、生殖への影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

##### (1) 生殖への影響

Beck によって、トリフルラリン 1000 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与された CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、60～65 日齢新生児の骨格異常発生個体頻度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

・動物実験において、トリフルラリンについて新生児の骨格異常発生個体頻度の高値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

## 26. ビンクロゾリンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

ビンクロゾリンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、アンドロジェン様作用に関連した作用の有無、生殖への影響に関連した作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) アンドロジェン様作用

Sohoni と Sumpter によって、ビンクロゾリンについて、アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換酵母での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン共存下及び非共存下における 5 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ活性誘導について検討が行われている。ビンクロゾリンは、IC<sub>50</sub> 値  $5.0 \times 10^{-7}$ M で 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ活性誘導を抑制し、単独では IC<sub>50</sub> 値  $2.0 \times 10^{-6}$ M でルシフェラーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Wong らによって、ビンクロゾリンについて、アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換サル腎臓細胞 CV1 での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン共存下及び非共存下におけるルシフェラーゼ活性誘導について検討が行われている。ビンクロゾリンは、 $1.0 \times 10^{-6}$  ~  $5.0 \times 10^{-5}$ M の濃度において 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ活性誘導を抑制したが、単独では  $1.0 \times 10^{-5}$  ~  $5.0 \times 10^{-5}$ M の濃度においてルシフェラーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Wong らによって、ビンクロゾリンについて、アンドロジェン受容体への R1881 の結合阻害について検討が行われている。ビンクロゾリンは、IC<sub>50</sub> 値  $1.0 \times 10^{-6}$  ~  $2.0 \times 10^{-6}$ M でアンドロジェン受容体への R1881 の結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Wilson らによって、ビンクロゾリンについて、アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MDA-kb2 での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン共存下におけるルシフェラーゼ活性誘導について検討が行われている。ビンクロゾリンは、 $1.0 \times 10^{-5}$ M の濃度において 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ活性誘導を抑制した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Kelce らによって、ビンクロゾリンについて、SD ラット精巣アンドロジェン受容体への R1881 の結合阻害について検討が行われている。ビンクロゾリンは、 $5.0 \times 10^{-5}$  ~  $2.0 \times 10^{-4}$ M (Ki 値  $7 \times 10^{-4}$ M) の濃度において SD ラ

ット精巢アンドロジェン受容体への R1881 の結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Kelce らによって、ピンクロゾリン 200 mg/kg/day を 120 日齢から 5 日間経口投与された精巢摘除(テストステロン入カプセル装着)SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、腹側前立腺絶対重量・精囊絶対重量の低値、テストステロンによって負の調節を受けることが知られている *TRPM* mRNA の発現誘導、テストステロンによって正の調節を受けることが知られている *C3* mRNA の発現抑制、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

## (2)生殖への影響

Ashby と Lefevre によって、ピンクロゾリン 100 mg/kg/day を 35～36 日齢から 14 日間経口投与された雄 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・精囊絶対重量の低値が認められた。また、ピンクロゾリン 100 mg/kg/day を 22～23 日齢から 14 日間経口投与された雄 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。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Ashby と Lefevre によって、ピンクロゾリン 100 mg/kg/day を 21～22 日齢から 7 日間経口投与された雄 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・精囊絶対重量の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Gray らによって、ピンクロゾリン 100、200 mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 3 日目まで経口投与された LE ラットへの影響が検討されている。その結果として雄児動物において、100 mg/kg/day 以上の投与群で泌尿生殖器官での奇形発生率(11 月齢)の高値、AGD(1～111 日齢)・体重(11 月齢)・生存率(12 月齢)・精囊絶対重量(11 月齢)・腹側前立腺絶対重量(11 月齢)・血清テストステロン濃度(11 月齢)・精巢上体尾中精子数(11 月齢)の低値が認められた。200 mg/kg/day 投与群で包皮分離日の遅延が認められた。雌児動物では、200 mg/kg/day 投与群で AGD(1～9 日齢)の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Moorman らによって、ピンクロゾリン 100 mg/kg/day を 2 ヶ月間(週 5 日)経皮投与された幼若雄 Dutch belted rabbit(ウサギ)への影響が検討されている。その結果として、付属性腺(両精巢を除く)(絶対・相対)重量の低値、貯蔵精子数の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Thomas らによってピンクロゾリン 6.1、610 mg/kg/day を 15 日齢から 75~85 日間混餌投与された雌雄コトンラットへの影響が検討されている。その結果として、610 mg/kg/day 投与群で血清中 T<sub>3</sub> 濃度・血清中 T<sub>4</sub> 濃度の低値、T<sub>4</sub> 代謝速度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (3)生態影響

Tillmann らによって、ピンクロゾリン 0.03、0.1、0.3、1.0 µg/L に 1~2 ヶ月間曝露された幼若雄淡水産巻貝類 Ramshorn snail(*Marisa cornuarietis*)への影響が検討されている。その結果として、0.03、0.1 µg/L 曝露区において陰莖鞘長の低値、0.03、0.1、0.3 µg/L 曝露区において陰莖長の低値が認められた。また、ピンクロゾリン 0.03、0.1、0.3、1.0 µg/L に 3 ヶ月間曝露された成熟雄ヨーロッパチヂミボラ(*Nucella lapillus*)への影響が検討されている。その結果として、0.03 µg/L 以上の曝露区において陰莖長・陰莖鞘長・精囊中に精子を有する個体出現頻度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみてある程度の信頼性が認められた。

Makynen らによって、ピンクロゾリン 176、706 µg/L に 21 日間曝露された成熟雌雄ファットヘッドミノーへの影響が検討されている。その結果として、706 µg/L 曝露区において雌 GSI の低値、雄血漿 -エストラジオール濃度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみてある程度の信頼性が認められた。

McGary らによって、ピンクロゾリン 0.175、0.25、0.5 µg/egg を産卵 4 日後に単回注射されたニホンウズラ受精卵への影響が検討されている。その結果として 6 週齢雄鳥において、0.175 µg/egg 投与群で視床下部視索前部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnR-1)濃度の高値、0.175、0.25 µg/egg 投与群で排泄腔接触(性行動の一種)頻度の低値、0.5 µg/egg 投与群で視床下部視索前部 GnR-1 濃度の高値、視床下部視索正中隆起 GnR-1 濃度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

・ピンクロゾリンのアンドロジェン様作用について、試験管内試験において、アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換酵母での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン共存下で 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ活性誘導の抑制・アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換酵母でのルシフェラーゼ活性の誘導・アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ

形質転換サル腎臓細胞 CV1 での 5 $\beta$ -ジヒドロテストステロン共存下で 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ活性誘導の抑制・アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換サル腎臓細胞 CV1 でのルシフェラーゼ活性の誘導・アンドロジェン受容体への R1881 の結合の阻害・アンドロジェン受容体応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MDA-kb2 での 5 $\beta$ -ジヒドロテストステロン共存下でのルシフェラーゼ活性誘導の抑制・SD ラット精巣アンドロジェン受容体への R1881 の結合の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。動物実験において、腹側前立腺絶対重量・精囊絶対重量の低値、テストステロンによって負の調節を受けることが知られている *TRPM* mRNA の発現誘導、テストステロンによって正の調節を受けることが知られている *C3* mRNA の発現抑制、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められたが認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・動物実験において、ビクロゾリンについて精巣上体絶対重量・精囊絶対重量・AGD・体重・生存率・腹側前立腺絶対重量・血清テストステロン濃度・精巣上体尾中精子数・付属性腺(両精巣を除く)(絶対・相対)重量・血清中 T<sub>3</sub> 濃度・血清中 T<sub>4</sub> 濃度の低値、泌尿生殖器官での奇形発生率・貯蔵精子数・T<sub>4</sub> 代謝速度の高値、包皮分離日の遅延が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・生態影響において、ビクロゾリンについて陰莖鞘長・陰莖長・精囊中に精子を有する個体出現頻度・雌 GSI・排泄腔接触(性行動の一種)頻度・視床下部視索正中隆起 GnR-1 濃度の低値、雄血漿 17 $\beta$ -エストラジオール濃度・視床下部視索前部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnR-1)濃度・視床下部視索前部 GnR-1 濃度の高値が認められたとする信頼性のある報告及びある程度の信頼性のある報告が得られた。