

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価の実施結果（案）

1. これまでの実施状況

平成20年度において化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価が終了していない2物質（カルバリル及びペルフルオロオクタン酸）については平成21年度も文献検索を行い、新たに得られた報告も加えた信頼性評価を実施することとした。

平成18年度に化学物質環境実態調査が実施されたのべ112物質(群)のうち、平成8～18年度に実施した化学物質環境実態調査において検出された47物質群から、報告数が10件を超えた15物質を平成21年度において優先的に信頼性評価を行う物質とした。

カルバリル及びペルフルオロオクタン酸に関する報告の信頼性評価を「化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議（以下、作業班会議という。）」（第1回平成21年11月24日開催、第2回平成22年2月16日開催、非公開）において実施し、信頼性評価のまとめを検討した（信頼性評価の進め方については参考資料4参照）。信頼性評価結果の詳細を別添1に示した。信頼性評価の結果、2物質を「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質」とした。

2. 信頼性評価の実施結果（案）

総合的判断の結果として、カルバリル及びペルフルオロオクタン酸について「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質」とした。その根拠について以下に示した。

*カルバリル：動物試験において、比較的高濃度でミジンコ類、貝類、両生類及びほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン様作用、抗プロジェステロン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び芳香族炭化水素受容体への作用を持つことが示唆されており、また、疫学的調査において尿中1-ナフトール（カルバリル分解物に相当）濃度と精子濃度、精子運動率及び精子直線速度とに負の相関が認めら

れたため

*ペルフルオロオクタン酸：動物試験において、比較的高濃度で魚類の内分泌系への影響並びにミジンコ類及びほ乳類の生殖への影響、発達への影響及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び抗アンドロゲン様作用を持つことが示唆され、また、疫学的調査において母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と妊娠までの所要期間との正の相関及び不妊との正の相関が認められたため

3. 今後の進め方（案）

平成 21 年度に信頼性評価の対象とした 15 物質に関する報告については信頼性評価を実施中であり、平成 22 年 3 月に開催予定の第 3 回作業班会議において検討を行う予定である。

なお、信頼性評価の進捗状況を勘案し、11 名で構成されている「化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班」を平成 22 年度から 13 名の構成としたい（別添 2 参照）。

I. カルバリル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

カルバリルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、雄性生殖影響、発達・神経影響、エストロゲン様作用、抗プロジェステロン様作用、アンドロゲン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び芳香族炭化水素受容体への作用の有無に関する報告及び疫学的調査に関する報告がある。

(1) 生態影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Hanazato と Dodson (1995)によって、カルバリル 5、10 μ g/L に孵化 24 時間未満令から 9 令までばく露（高溶存酸素条件）されたミジンコ *Daphnia pulex* への影響が検討されている。その結果として、5 μ g/L 以上のばく露区で成熟個体に達するまでの所要日数の遅延、初回産卵における卵数の低値、成熟個体の体長の低値、成長速度の低値が認められた。

また、カルバリル 5、10 μ g/L に孵化 24 時間未満令から 9 令までばく露（低溶存酸素条件）されたミジンコ *Daphnia pulex* への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L のばく露区で成長速度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験濃度が 2 段階で少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、初回産卵における卵数の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

注：信頼性評価を実施した報告について作用の区分ごとに分類し、信頼性評価の結果として「試験対象物質として選定する根拠として認められる報告」、「内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告」及び「試験対象物質として選定する根拠として認められない報告」に区分した。報告ごとに、著者名、公表年、試験概要及び信頼性評価結果を記載し、作用の認められた濃度・用量の低い順に掲載した。なお、疫学的調査に関する報告については公表年の古い順に掲載した。

②Tripathi と Singh(2003)によって、カルバリル 1,000、3,000、6,000、9,000 $\mu\text{g/L}$ に 96 時間ばく露されたモノアラガイ科の一種 *Lymnaea acuminata* への影響が検討されている。その結果として、1,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で神経、生殖腺及び肝臓中アセチルコリンエステラーゼ活性の低値、産卵数の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、産卵数の低値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

③Vonesh と Buck(2007)によって、カルバリル 7,000 $\mu\text{g/L}$ に 23 日間ばく露されたアマガエル属の一種 *Hyla chrysoscelis* への影響が検討されている。その結果として、産卵数の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先が記載されていないこと及び試験濃度が 1 段階であることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、産卵数の低値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

④Hanazato と Dodson(1992)によって、カルバリル 5、10、15、20 $\mu\text{g/L}$ に 16 時間未満令から成熟までばく露されたミジンコ *Daphnia pulex* への影響が検討されている。その結果として、5 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で 1~5 令幼生の体長の低値、成熟個体の体長の低値、3~5 令幼生の neckteeth 保持率の高値、3~5 令幼生に達するまでの所要日数の遅延、成熟個体に達するまでの所要日数の遅延、10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で 5 令幼生生存率の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」

においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、1~5 令幼生の体長の低値、成熟個体の体長の低値、3~5 令幼生の neckteeth 保持率の高値、3~5 令幼生に達するまでの所要日数の遅延、成熟個体に達するまでの所要日数の遅延について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

- ⑤Rohr ら(2003)によって、カルバリル 0.5、5、50 μ g/L に産卵 2 日後から 37 日間ばく露されたサンショウウオの一種 *Ambystoma barbouri* 胚への影響が検討されている。その結果として、50 μ g/L のばく露区でばく露開始から 53 日後の幼生生存率の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験動物が野外で採集した受精卵であることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、幼生生存率の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

- ⑥Farage-Elawar と Blaker(1992)によって、カルバリル 6、16、65mg/kg を受精 15 日目に単回卵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、65mg/kg のばく露群で 8~47 日齢行動試験における歩幅の高値、8~47 日齢の行動試験における歩長(同脚間)の低値、8~47 日齢の行動試験における歩幅/歩長(左右脚間)の低値、2 日齢の大脳中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の成長に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、行動試験における歩幅の高値、歩長(同脚間)の低値、歩幅/歩長(左右脚間)の低値、大脳中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑦Sinha ら(1991b)によって、カルバリル 1,200 $\mu\text{g/L}$ に卵黄形成期中において 96 時間ばく露されたナマズの一種 *Clarias batrachus* 雌への影響が検討されている。その結果として、血漿中チロキシン濃度の低値、血漿中トリヨードチロニン濃度の高値、血漿中トリヨードチロニン/チロキシン濃度の高値が認められた。

また、カルバリル 1,200 $\mu\text{g/L}$ に卵黄形成期後において 96 時間ばく露されたナマズの一種 *Clarias batrachus* 雌への影響が検討されている。その結果として、血漿中チロキシン濃度の低値、血漿中トリヨードチロニン濃度の高値、血漿中トリヨードチロニン/チロキシン濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度が 50% で不純物の組成が記載されていないこと及び結果の有意差の範囲が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

⑧Choudhury ら(1993)によって、カルバリル 1,660 $\mu\text{g/L}$ に最長 90 日間ばく露された成熟雌キノボリウオ *Anabas testudineus* への影響が検討されている。その結果として、卵巣相対重量の低値、血漿及び卵巣中 17 β -エストラジオール濃度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度が 50% で不純物の組成が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

⑨Ghosh ら(1990)によって、カルバリル 1,660 $\mu\text{g/L}$ に 30 日間ばく露されたタイワンドジョウ属の一種 *Channa punctatus* への影響が検討されている。その結果として、血漿中性腺刺激ホルモン濃度の低値、下垂体中性腺刺激ホルモン濃度の低値、視床下部中の性腺刺激ホルモン放出ホルモン活性の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度、試験動物の性別及びばく

露条件が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。

「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑩Bhattacharya(1993)によって、カルバリル 1,660 $\mu\text{g/L}$ に 30 日間ばく露されたタイワンドジョウ属の一種 *Channa punctatus* への影響が検討されている。その結果として、ばく露開始 48 時間後の脳中アセチルコリン濃度の高値、ばく露開始 48 時間後の脳中アセチルコリン活性の低値、ばく露開始 2 日後の血漿中トリヨードチロニン濃度の高値、ばく露開始 2 日後の血漿中チロキシン濃度の低値、ばく露開始 2 日後の血漿中性腺刺激ホルモン濃度の低値、ばく露開始 2 日後の下垂体中性腺刺激ホルモン濃度の低値、ばく露開始 2 日後の視床下部中性腺刺激ホルモン放出ホルモン活性の低値が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が 50% で不純物の組成が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑪Sinha ら(1991a)によって、カルバリル 5,000 $\mu\text{g/L}$ に産卵前期において 16 日間ばく露されたナマズの一種 *Clarias batrachus* 雌への影響が検討されている。その結果として、血漿中チロキシン濃度の低値、腎臓前葉中チロキシン濃度の高値、血漿、腎臓前葉及び腎臓後葉中トリヨードチロニン濃度の低値、血漿、腎臓前葉及び腎臓後葉中トリヨードチロニン/チロキシン比の低値、腎臓前葉中ペルオキシド活性の高値が認められた。

また、カルバリル 5,000 $\mu\text{g/L}$ に産卵期中において 16 日間ばく露されたナマズの一種 *Clarias batrachus* 雌への影響が検討されている。その結果として、血漿及び腎臓前葉中チロキシン濃度の高値、腎臓後葉中チロキシン濃度の低値、血漿中トリヨードチロニン濃度の高値、腎臓後葉中トリヨードチロニン濃度の低値、腎臓後葉中トリヨードチロニン/チロキシン比の高値、腎臓前葉中ペルオキシド活性の高値、腎臓後葉中ペルオキシド活性の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度が 50% で不純物の組成が記載されてい

ないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑫DeRosa ら(1976)によって、セビン(カルバリルを含む製品)20、40、400ppm(餌中濃度)を10週齢から7週間混餌投与された雌雄ニホンウズラへの影響が検討されている。その結果として、40ppm以上のばく露群で日毎産卵数の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先、純度及び試験動物の摂餌量が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑬Lillie(1973)によって、カルバリル250、500ppm(餌中濃度)を32週齢から36週間混餌投与された雌White Leghornニワトリへの影響が検討されている。その結果として、250ppm以上のばく露群で体重の低値、500ppmばく露群で4週齢児動物の体重の低値(成長遅延)が認められたが、日毎産卵率、卵重量、卵比重、日毎摂餌量、受精率、受精卵の孵化率及び胚の外観異常率には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験用量が2段階で少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、体重の低値、児動物の体重の低値(成長遅延)について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑭Bursian と Edens (1977)によって、カルバリル50、150、300、600、900、1,200ppm(餌中濃度)を孵化直後から14週間混餌投与された雄ニホンウズラへの影響が検討されている。その結果として、600ppm以上のばく露群で腎臓相対重量の高値、900ppmのばく露群で肝臓相対重量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先、飼育条件及び摂餌量が記載されて

いないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(2) 生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Shtenberg と Rybakova (1968)によって、カルバリル 7、14、70mg/kg/day を 1 年間経口投与された雌雄ラットへの影響が検討されている。その結果として、7mg/kg/day 以上のばく露群で精子運動性の低値、14mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、血液中アセチルコリンエステラーゼ活性の低値、発情間期の長期化による性周期の遅延、70mg/kg/day のばく露群で甲状腺のよう素取り込み速度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質及び試験動物の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精子運動性の低値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

②Weil ら(1973)によって、セビン (カルバリルを含む製品)3、7、25、100mg/kg/day を 5 週齢 F₀ から F₂ まで 3 世代に渡って経口投与されたラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で雄及び雌の累積死亡率の高値、妊娠率 (F_{0b} ※母動物を示す。以下同じ。) の低値、交配から出産までの所用日数 (F_{0b}→F_{1b}) の高値、新生児数 (F_{1a}、F_{2a}) の低値、胎児数 (F_{2a}) の低値、生存胎児数 (F_{2a}) の低値、胚吸収跡発生率 (F_{2a}) の高値が認められた。

また、カルバリル 7、25、100、200mg/kg/day を 5 週齢 F₀ から F₂ まで 3 世代に渡って混餌投与されたラットへの影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/day のばく露群で交配から出産までの所用日数 (F_{1a}) の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」

においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、死亡率の高値が認められた用量での妊娠率の低値、交配から出産までの所用日数の高値、新生児数の低値、胎児数の低値、生存胎児数の低値、胚吸収跡発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

- ③ **Lechner** と **Abdel-Rahman(1984)** によって、カルバリル 1、10、100mg/kg/day を交尾前から妊娠 20 日目まで 3 ヶ月間経口投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で母動物の体重の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先、純度及び試験動物の入手先に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物の体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

- ④ **Gregory** ら(1993)によって、カルバリル 500ppm (餌中濃度) を交配から 7 週間混餌投与された雌雄成熟ハツカネズミへの影響が検討されている。その結果として、500ppm のばく露群で出産までの所要日数の遅延が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先に関する記載がないこと及び試験用量が 1 段階であることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、出産までの所要日数の遅延について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

- ⑤ **Collins** ら(1971)によって、カルバリル 2,000、5,000、10,000ppm (餌中濃度) を離乳後 F₀ から F₂ まで 3 世代に渡って混餌投与された雌雄ラットへの影響が検討されている。その結果として、2,000ppm 以上のばく露群で雄及び雌の新生児離乳時体重 (F_{0a}、F_{0b}、F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b} ※母動物を

示す。以下同じ。)の低値、5,000ppm以上のばく露群で同腹児数 (F_{0a} 及び F_{1a}) の低値、0日齢新生児生存数 (F_{0a} 、 F_{1a} 及び F_{1b}) の低値、4日齢新生児生存数 (F_{0a} 、 F_{0b} 、 F_{1a} 及び F_{1b}) の低値、離乳児生存数 (F_{0a} 、 F_{0b} 、 F_{1a} 及び F_{1b}) の低値、10,000ppmのばく露群で同腹児数 (F_{0b} 及び F_{1b}) の低値、0日齢新生児生存数 (F_{0b}) の低値、受胎率 (F_{1a} 及び F_{1b}) の低値が認められた。

また、カルバリル 2,000、4,000、6,000、10,000ppm (餌中濃度) を離乳後 F_0 から F_2 まで 3 世代に渡って混餌投与された雌雄スナネズミ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4日齢新生児生存数 (F_{1a} 、 F_{1b} 、 F_{2a} 及び F_{2b}) の低値、離乳児生存数 (F_{2a} 及び F_{2b}) の低値、2,000、4,000ppmのばく露群で0日齢新生児生存数 (F_{2a}) の低値、2,000、6,000、10,000ppmのばく露群で受胎率 (F_{2b}) の低値、0日齢新生児生存数 (F_{2b}) の低値、2,000、10,000ppmのばく露群で受胎率 (F_{2b}) の低値、同腹児数 (F_{2b}) の低値、4,000ppm以上のばく露群で雄新生児離乳時体重 (F_{0a}) の低値、4日齢新生児生存数 (F_{0a}) の低値、同腹児数 (F_{1a}) の低値、0日齢新生児生存数 (F_{1a}) の低値、離乳児生存数 (F_{1a} 及び F_{1b}) の低値、雌新生児離乳時体重 (F_{2b}) の低値、4,000ppmのばく露群で受胎率 (F_{0a}) の低値、雄新生児離乳時体重 (F_{2a}) の低値、6,000ppm以上のばく露群で4日齢新生児生存数 (F_{0b}) の低値、10,000ppmのばく露群で離乳児生存数 (F_{0a} 及び F_{0b}) の低値、0日齢新生児生存数 (F_{0a} 、 F_{1b}) の低値、受胎率 (F_{1a} 及び F_{1b}) の低値、同腹児数 (F_{1b}) の低値、雄新生児離乳時体重 (F_{1a}) の低値、雌新生児離乳時体重 (F_{1a} 、 F_{1b} 及び F_{2a}) の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先、試験動物の離乳の日齢及び摂餌量に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄及び雌の新生児離乳時体重の低値、同腹児数の低値、0日齢新生児生存数の低値、4日齢新生児生存数の低値、離乳児生存数の低値、受胎率の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑥Weil ら(1972)によって、カルバリル 20、100、500mg/kg/day を妊娠 5 日目（98 日齢で交配）から妊娠 15 日目まで混餌投与された Carworth-Elias ラットへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/day のばく露群で 21 日齢同腹生存児数の低値、4 日齢から 21 日齢までの新生児生存率の低値が認められた。

また、カルバリル 20、100、500mg/kg/day を妊娠 1 日目（98 日齢で交配）から妊娠 19～21 日目まで混餌投与された Carworth-Elias ラットへの影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/day のばく露群で出産 4 日目の同腹児生存数の低値、21 日齢同腹生存児数の低値、誕生から 4 日齢までの新生児生存率の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、同腹生存児数の低値、新生児生存率の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(3) 雄性生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Pant ら(1996)によって、カルバリル 25、50、100mg/kg/day を 60 日間（週 5 日）経口投与された成熟雄 Druckery ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で運動精子率の低値、精巢上体中精子数の低値、奇形精子率の高値が認められた。

また、カルバリル 25、50、100mg/kg/day を 60 日間（週 5 日）経口投与された幼若雄 Druckery ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で運動精子率の低値、精巢上体中精子数の低値、奇形精子率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の週齢や飼育条件が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、運動精子率の低値、精巢上体中精子数の低値、奇形精

子率の高値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ②Pant ら(1995)によって、カルバリル 50、100mg/kg/day を 90 日間（週 5 日）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、50mg/kg/day 以上のばく露群で運動精子率の低値、精巣上体中精子数の低値、奇形精子率の高値、精巣中ラクテートデヒドロゲナーゼ活性の高値、精巣中 γ -グルタミルトランススぺプチダーゼ活性の高値、100mg/kg/day のばく露群で精巣中グルコース-6 リン酸デヒドロゲナーゼ活性の低値、精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の低値、体重の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験用量が 2 段階と少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、運動精子率の低値、精巣上体中精子数の低値、奇形精子率の高値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ③Luca と Balan(1987)によって、カルバリル 12.5、25、125mg/kg/day を最長 18 ヶ月間混餌投与された成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で尾側精巣上体中精子の形態異常精子発生率の高値、骨髄細胞染色体異常発生率の高値が認められたが、有意差検定は行われていない。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先、被験物質の入手先や純度が記載されていないこと及び試験結果の有意差検定が行われていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ④Thomas ら(1974)によって、カルバリル 8.5、17、35mg/kg/day を 5 日間経

口投与された **Swiss-Webster** マウスへの影響が検討されている。その結果として、精巣相対重量、前立腺相対重量、前立腺中への標識テストステロン取り込み率に影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先、各ばく露区の個体数及び飼育条件が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(4) 発達・神経影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Murray ら(1979)によって、カルバリル 150、200mg/kg/day を妊娠 6 日目から 13 日間経口投与された NZW ウサギへの影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重の低値、150mg/kg/day のばく露群で胎児体重の低値、200mg/kg/day のばく露群で同腹胚吸収数の高値、奇形（臍帯ヘルニア）胎児数の高値が認められた。

また、カルバリル 100、150mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 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、150mg/kg/day のばく露群で母動物死亡率の高値、母動物増加体重の低値が認められた。

また、カルバリル 1,166mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間混餌投与された CF-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、1,166mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値、胎児体重の低値、胎児頭臀長の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験用量が 1 段階又は 2 段階で少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物増加体重の低値、胎児体重の低値、同腹胚吸収数の高値、奇形（臍帯ヘルニア）胎児数の高値、胎児頭臀長の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

②Ray と Poddar(1985)によって、カルバリル 50、100、200、400mg/kg を単回経口投与された成熟雄 CF ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg 以上のばく露群で投与 1 時間後の振戦の重篤度スコアの高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先及び被験物質の投与方法が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、振戦の重篤度スコアの高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

③Mathur と Bhatnagar(1991)によって、カルバリル 100、150、200mg/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、100mg/kg 以上のばく露群で胎児奇形（中手骨、前指骨及び後指骨の部分的骨化）発生率の高値、100 及び 150mg/kg のばく露群で胎盤重量の高値、100mg/kg のばく露群で胎児奇形（腎盂肥大、頭蓋骨、胸骨及び脊柱の部分的骨化、肋骨数減少）発生率の高値、150mg/kg 以上のばく露群で胎児奇形（開眼、小脳室肥大）発生率の高値、150mg/kg/day のばく露群で胎児体重の低値、200mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値、着床数の低値、同腹胎児数の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度及び試験動物の飼育条件が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、胎児奇形発生率の高値、胎盤重量の高値、胎児体重の低値、母動物増加体重の低値、着床数の低値、同腹胎児数の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。

「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(5) エストロジェン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Klotz ら(1997)によって、カルバリルについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 を用いたレポーターアッセイ（プロモータ領域にヒトエストロジェン受容体応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導）が検討されている。その結果として、カルバリルは、0.1 μ M の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導し、0.1 μ M の濃度において 17 β -エストラジオール 0.5nM によるルシフェラーゼの発現を阻害した。

また、Ishikawa 子宮内膜がん細胞を用いたレポーターアッセイにおいては、0.1 μ M の濃度において 17 β -エストラジオール 1nM によるルシフェラーゼの発現を阻害したが、0.1 μ M の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導しなかった。

また、カルバリルについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロジェン受容体への結合阻害試験が検討されている。その結果として、カルバリルは、1、10 μ M の濃度において 17 β -エストラジオール 0.5nM の受容体結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、溶媒 DMSO の濃度が比較的高い（1%）ことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼの発現の誘導、17 β -エストラジオールによるルシフェラーゼの発現の阻害及び 17 β -エストラジオールの受容体結合の阻害などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

②Blair ら(2000)によって、カルバリルについて、SD ラット子宮細胞エストロジェン受容体への結合阻害試験が検討されている。その結果として、カルバリルは、1~1,000 μ M の濃度において 17 β -エストラジオール 1nM の受容体結合に対し IC₅₀ 値を示さなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、エストロジェン受容体以外の受容体ないし結合タンパクの関与が否定できないため、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌か

く乱作用との関連の有無」においては、17β-エストラジオールの受容体結合に対し IC₅₀ 値を示さなかったことについて、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Lemaire ら(2006)によって、HeLa ヒト子宮がん細胞を用いたレポーターアッセイ（プロモータ領域にエストロゲン受容体 α 応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導）が検討されている。その結果として、カルバリルは、3、10μM の濃度において 17β-エストラジオール 0.1nM によるルシフェラーゼの発現を阻害したが、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30μM の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導しなかった。

また、カルバリルについて、HeLa ヒト子宮がん細胞エストロゲン受容体 α への結合阻害試験が検討されている。その結果として、カルバリルは、3、10μM の濃度において 17β-エストラジオール 0.1nM の受容体結合を阻害した。

また、カルバリルについて、HeLa ヒト子宮がん細胞を用いたレポーターアッセイ（プロモータ領域にエストロゲン受容体 β 応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導）が検討されている。その結果として、カルバリルは、10、30μM の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導し、10μM の濃度において 17β-エストラジオール 0.1nM によるルシフェラーゼの発現を阻害した。

また、カルバリルについて、HeLa ヒト子宮がん細胞エストロゲン受容体 β への結合阻害試験が検討されている。その結果として、カルバリルは、10μM の濃度において 17β-エストラジオール 0.1nM の受容体結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の入手先や純度が記載されていないこと及び図に記載された試験濃度と本文に記載された試験濃度が一致しないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(6) 抗プロジェステロン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Klotz ら(1997)によって、カルバリルについて、ヒト乳がん細胞 T47D を用いたレポーターアッセイ（プロモータ領域にヒトプロジェステロン受容体応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導）が検討されている。その結果として、カルバリルは、0.1 μ M の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導し、0.1 μ M の濃度においてプロジェステロン 1nM によるルシフェラーゼの発現を阻害した。

また、カルバリルについて、ヒト乳がん細胞 T47D プロジェステロン受容体への結合阻害試験が検討されている。その結果として、カルバリルは、1、10 μ M の濃度においてプロジェステロン受容体アゴニスト R5020 1nM の受容体結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた溶媒 DMSO の濃度が比較的高い（1%）ことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼの発現の誘導、プロジェステロンルシフェラーゼの発現の阻害及びプロジェステロン受容体アゴニスト R5020 の受容体結合の阻害などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Cheng ら(2006)によって、カルバリル 1、5、25、125 μ M に 24 時間ばく露されたヒト顆粒膜黄体細胞への影響が検討されている。その結果として、1 μ M 以上のばく露区で卵胞刺激ホルモン誘導性プロジェステロン分泌量の低値、5 μ M 以上のばく露区で卵胞刺激ホルモン誘導性 cAMP 分泌量の低値、25 μ M 以上のばく露区でプロジェステロン分泌量の低値、cAMP 分泌量の低値が認められた。

また、カルバリル 25、125 μ M に 24 時間ばく露されたヒト顆粒膜黄体細胞への影響が検討されている。その結果として、25 μ M 以上のばく露区でプロジェステロン分泌量の低値、*StAR*（ステロイド合成急性調節蛋白質）mRNA 発現量の低値、cAMP 分泌量の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」

においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、卵胞刺激ホルモン誘導性プロゲステロン分泌量の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(7) アンドロジェン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Schein ら(1979)によって、カルバリルについて、Swiss-Webster マウス前立腺細胞アンドロジェン受容体への結合阻害試験が検討されている。その結果として、カルバリルは、0.01、0.1、1、10 μ M の濃度において 5 α -ジヒドロテストステロン 1nM の受容体結合に対し IC₅₀ 値を示さなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、5 α -ジヒドロテストステロン 1nM の受容体結合に対し IC₅₀ 値を示さなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(8) 抗甲状腺ホルモン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Sun ら(2008)によって、カルバリルについて、ヒト肝がん細胞 HepG2 を用いたレポーターアッセイ (リガンド結合領域に甲状腺ホルモン受容体 β 応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導) が検討されている。その結果として、カルバリルは、IC₅₀ 値 84 μ M の濃度においてトリヨードチロニン 5nM によるルシフェラーゼの発現を阻害したが、10、50、100 μ M の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いたリガンド結合領域及びレポータープラスミドに関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく

乱作用との関連の有無」においては、トリヨードチロニンによるルシフェラーゼの発現の阻害などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(9) 芳香族炭化水素受容体への作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Bohonowych と Denison(2007)によって、カルバリルについて、Hartley モルモット肝細胞芳香族炭化水素受容体への結合阻害試験が検討されている。その結果として、カルバリルは、IC₅₀ 値 100 μ M の濃度において 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*-ダイオキシシン 2nM の受容体結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*-ダイオキシシンの受容体結合の阻害などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(10) 疫学的調査

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Meeker ら(2004)によって、カルバリルについて、米国ボストン市

Massachusetts General Hospital にて 2000 年 1 月から 2003 年 4 月にかけて不妊症診断に訪れた女性の配偶者 (男性 272 名) への影響が検討されている。その結果として、尿中 1-ナフトール (カルバリル分解物に相当) 濃度のロジスティック回帰分析 (三分位間) において、精子濃度 ($p = 0.01$) 及び精子運動率 ($p = 0.01$) とに負の相関 (低濃度三分位と中及び高濃度三分位間) が認められた。また、1-ナフトール (カルバリル分解物に相当) 濃度の多変数線形回帰分析 (三分位間) において精子運動率 ($p = 0.03$) 及び精子直線速度 ($p = 0.02$) とに負の相関が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との

関連の有無」においては、尿中 1-ナフトール（カルバリル分解物に相当）濃度と精子濃度、精子運動率及び精子直線速度とに負の相関が認められたなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Meekerら(2006b)によって、カルバリルについて、米国ボストン市 Massachusetts General Hospital にて 2000 年 1 月から 2003 年 4 月にかけて不妊症診断に訪れた女性の配偶者（男性 268 名）への影響が検討されている。その結果として、尿中 1-ナフトール（カルバリル分解物に相当）濃度の多変数線形回帰分析（五分位間）において血清中テストステロン濃度とに負の相関（補正回帰係数 -24.31 、95%信頼区間 $-43.3\sim-5.21$ ）が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、尿中 1-ナフトール（カルバリル分解物に相当）濃度と血清中テストステロン濃度とに負の相関が認められたなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Whortonら(1979)によって、カルバリルについて、米国 Union Carbide Corporation 社にて生産又は梱包作業に 1 年以上従事した社内作業従事者（男性 101 名）への影響が検討されている。その結果として、社外作業従事者（男性 90 名）との比較において、精子減少症患者発生率の高値は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、ばく露量について記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

④Savitz ら(1997)によって、カルバリルについて、カナダ Ontario Farm Family Health Study にて 1991 年から 1992 年にかけて農場内作業従事者（夫婦 1,898 組、妊娠 3,984 件）への影響が検討されている。その結果として、作物用除草剤としてのカルバリルの使用と流産 23 件とにリスク率 15.2%（補正オッズ比 1.9、95%信頼区間 1.1~3.1）、作物用殺虫剤としてのカルバリルの使用と流産 13 件とにリスク率 17.6%（補正オッズ比 2.1、95%信頼区間 1.1~4.1）、牧場用除草剤としてのカルバリルの使用と流産 11 件とにリスク率 11.3%（補正オッズ比 1.3、95%信頼区間 0.6~2.5）、作物用除草剤としてのカルバリルの使用と未熟児 6 件とにリスク率 4.9%（補正オッズ比 0.7、95%信頼区間 0.3~1.8）が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、ばく露量について記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

⑤Xia ら(2005)によって、カルバリルについて、中国常州市にて職業ばく露した工場内作業従事者（男性 16 名）への影響が検討されている。その結果として、工場内非ばく露集団（男性 16 名）及び工場外非ばく露集団（男性 16 名）との比較において、精子形態異常率（総）、精子形態異常率（頭部）、精子形態異常率（尾部）、精子中 DNA 断片化発生率、二染色体精子出現率、零染色体性精子出現率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、対照者の選定方法について記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精子形態異常率、精子中 DNA 断片化発生率、二染色体精子出現率、零染色体性精子出現率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

⑥Meeker ら(2006a)によって、カルバリルについて、米国ボストン市 Massachusetts General Hospital にて 2000 年 1 月から 2003 年 4 月にかけて不妊症診断に訪れた女性の配偶者（男性 322 名）への影響が検討されている。その結果として、尿中 1-ナフトール（カルバリル分解物に相当）濃

度の多変数線形回帰分析（五分位間）において血清中チロキシン濃度、血清中総トリヨードチロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度とに関連性は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、尿中 1-ナフトール（カルバリル分解物に相当）濃度と血清中チロキシン濃度、血清中総トリヨードチロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度とに関連性は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

2. 総合的判断（案）

カルバリルに関する報告について信頼性評価を実施した結果、動物試験において、ミジンコ類、貝類、両生類及びほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び芳香族炭化水素受容体への作用を持つことが示唆されており、また、疫学的調査において尿中 1-ナフトール（カルバリル分解物に相当）濃度と精子濃度、精子運動率及び精子直線速度とに負の相関が認められた。

以上に基づき、本物質は内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得ると判断された。

なお、信頼性評価のまとめを表 1 に示した。

表1 信頼性評価のまとめ(1)

物質名：カルバリル

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			今後の対応案
		報告結果 (Results)を検証するために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1) 生態影響	①Hanazato と Dodson	△	○P	○	動物試験において、比較的高濃度でミジンコ類、貝類、両生類及びほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び芳香族炭化水素受容体への作用を持つことが示唆されており、また、疫学的調査において尿中1-ナフトール（カルバリル分解物に相当）濃度と精子濃度、精子運動率及び精子直線速度とに負の相関が認められたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。
	②Tripathi と Sinha	△	○P	○	
	③Vonesh と Bask	△	○P	○	
	④Hanazato と Dodson	○	?	—	
	⑤Rohr ら	△	?	—	
	⑥Farage-Elawar と Blaker	△	?	—	
	⑦Sinha ら	×	—	×	
	⑧Choudhury ら	×	—	×	
	⑨Ghosh ら	×	—	×	
	⑩Bhattacharya	×	—	×	
	⑪Sinha ら	×	—	×	
	⑫DeRosa ら	×	—	×	
	⑬Lillie	△	×	×	
	⑭Bursian と Edens	×	—	×	
(2) 生殖影響	①Shtenberg と Rybakova	△	○P	○	
	②Weil ら	○	?	—	
	③Lechner と Abdel-Rahman	△	?	—	
	④Gregory ら	△	?	—	
	⑤Collins ら	△	?	—	
	⑥Weil ら	○	×	×	
(3) 雄性生殖影響	①Pant ら	△	○P	○	
	②Pant ら	△	○P	○	
	③Luca と Balan	×	—	×	
	④Thomas ら	×	—	×	
(4) 発達・神経影響	①Murray ら	△	?	—	
	②Ray と Poddar	△	×	×	
	③Mathur と Bhatnagal	△	×	×	
(5) エストロゲン様作用	①Klotz ら	△	○P	○	
	②Blair ら	△	?	—	
	③Lemaire ら	△	×	×	

表1 信頼性評価のまとめ(2)

物質名：カルバリル

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			今後の対応案
		報告結果 (Results)を検証するために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(6) 抗プロジェステロン様作用	①Klotzら	△	○P	○	
	②Chengら	○	○P	○	
(7) アンドロジェン様作用	①Scheinら	△	○N	×	
(8) 抗甲状腺ホルモン様作用	①Sunら	△	○P	○	
(9) 芳香族炭化水素受容体への作用	①BohonowychとDenison	△	○P	○	
(10) 疫学的調査	①Meekerら	○	○P	○	
	②Meekerら	○	○P	○	
	③Whortonら	×	—	×	
	④Savitzら	×	—	×	
	⑤Xiaら	△	×	×	
	⑥Meekerら	○	○N	×	

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる (P：作用が認められる、N：作用が認められない)、
 ?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、
 —：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Bhattacharya S (1993) Target and non-target effects of anticholinesterase pesticides in fish. *Science of Total Environment, Supplement*, 859-866. ((1) 本文中の作用の区分⑩報告の番号を示す。以下同じ。)

Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, Tong W, Shi L, Perkins R and Sheehan DM (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicological Sciences*, 54 (1), 138-153. ((5) ②)

Bohonowych JE and Denison MS (2007) Persistent binding of ligands to the aryl hydrocarbon receptor. *Toxicological Sciences*, 98 (1), 99-109. ((9) ①)

Bursian SJ and Edens FW (1977) The prolonged exposure of Japanese quail to carbaryl and its effects on growth and reproductive parameters. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 17 (3), 360-368. ((1) ⑭)

Cheng S, Chen J, Qiu Y, Hong X, Xia Y, Feng T, Liu J, Song L, Zhang Z and Wang X (2006) Carbaryl inhibits basal and FSH-induced progesterone biosynthesis of primary human granulosa-lutein cells. *Toxicology*, 220 (1), 37-45. ((6) ②)

Choudhury C, Ray AK, Bhattacharya S and Bhattacharya S (1993) Non lethal concentrations of pesticide impair ovarian function in the freshwater perch, *Anabas testudineus*. *Environmental Biology of Fishes*, 36 (3), 319-324. ((1) ⑧)

Collins TFX, Hansen WH and Keeler HV (1971) The effect of carbaryl (Sevin) on reproduction of the rat and the gerbil. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 19 (2), 202-216. ((2) ⑤)

DeRosa CT, Taylor DH, Farrell MP and Seilkop SK (1976) Effects of Sevin on the reproductive biology of the *Coturnix*. *Poultry Science*, 55 (6), 2133-2141. ((1) ⑫)

Farage-Elawar M and Blaker WD (1992) Chick embryo exposure to carbamates alters neurochemical parameters and behavior. *Journal of Applied Toxicology*, 12 (6), 421-426. ((1) ⑥)

Ghosh P, Bhattacharya S and Bhattacharya S (1990) Impairment of the regulation of gonadal function in *Channa punctatus* by metacid-50 and carbaryl under laboratory and field conditions. *Biomedical and*

Environmental Sciences, 3 (1), 106-112. ((1) ⑨)

Gregory DA, Johnson DL and Thompson BH (1993) The impact of bran baits treated with the insecticides carbaryl, chlorpyrifos, and dimethoate on the survivorship and reproductive success of non-target mouse populations. Agriculture, Ecosystems and Environment, 45 (1-2), 95-103. ((2) ④)

Hanazato T and Dodson SI (1992) Complex effects of a kairomone of *Chaoborus* and an insecticide on *Daphnia pulex*. Journal of Plankton Research, 14 (12), 1743-1755. ((1) ④)

Hanazato T and Dodson SI (1995) Synergistic effects of low oxygen concentration, predator kairomone, and a pesticide on the cladoceran *Daphnia pulex*. Limnology and Oceanography, 40 (4), 700-709. ((1) ①)

Klotz DM, Arnold SF and McLachlan JA (1997) Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. Life Sciences, 60 (17), 1467-1475. ((5) ①、(6) ①)

Lechner DM and Abdel-Rahman MS (1984) A teratology study of carbaryl and malathion mixtures in rat. Journal of Toxicology and Environmental Health, 14 (2-3), 267-278. ((2) ③)

Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P and Rahmani R (2006) Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. Life Sciences, 79 (12), 1160-1169. ((5) ③)

Lillie RJ (1973) Studies on the reproductive performance and progeny performance of caged White Leghorns fed malathion and carbaryl. Poultry Science, 52 (1), 266-272. ((1) ⑬)

Luca D and Bălan M (1987) Sperm abnormality assay in the evaluation of the genotoxic potential of carbaryl in rats. Morphology and Embryology, 33 (1), 19-22. ((3) ③)

Mathur A and Bhatnagar P (1991) A teratogenic study of carbaryl in Swiss albino mice. Food and Chemical Toxicology, 29 (9), 629-632. ((4) ③)

Meeker JD, Ryan L, Barr DB, Herrick RF, Bennett DH, Bravo R and Hauser R (2004) The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. Environmental Health Perspectives, 112 (17), 1665-1670. ((1 0) ①)

Meeker JD, Barr DB and Hauser R (2006a) Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reproductive Toxicology*, 22 (3), 437-442. ((1 0) ⑥)

Meeker JD, Ryan L, Barr DB and Hauser R (2006b) Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology*, 17 (1), 61-68. ((1 0) ②)

Murray FJ, Staples RE and Schwetz BA (1979) Teratogenic potential of carbaryl given to rabbits and mice by gavage or by dietary inclusion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 51 (1), 81-89. ((4) ①)

Pant N, Srivastava SC, Prasad AK, Shankar R and Srivastava SP (1995) Effects of carbaryl on the rat's male reproductive system. *Veterinary and Human Toxicology*, 37 (5), 421-425. ((3) ②)

Pant N, Shankar R and Srivastava SP (1996) Spermatotoxic effects of carbaryl in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 15 (9), 736-738. ((3) ①)

Ray SK and Poddar MK (1985) Central cholinergic-dopaminergic interaction in carbaryl-induced tremor. *European Journal of Pharmacology*, 119 (3), 251-253. ((4) ③)

Rohr JR, Elskus AA, Shepherd BS, Crowley PH, McCarthy TM, Niedzwiecki JH, Sager T, Sih A and Palmer BD (2003) Lethal and sublethal effects of atrazine, carbaryl, endosulfan, and octylphenol on the streamside salamander (*Ambystoma barbouri*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (10), 2385-2392. ((1) ⑤)

Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D and Curtis KM (1997) Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *American Journal of Epidemiology*, 146 (12), 1025-1036. ((1 0) ④)

Schein LG, Donovan MP, Thomas JA and Felice PR (1979) Effects of pesticides on ³H-dihydrotestosterone binding to cytosol proteins from various tissues of the mouse. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3 (1-2), 461-470. ((7) ①)

Shtenberg AI and Rybakova MN (1968) Effect of carbaryl on the neuroendocrine system of rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 6 (4), 461-467. ((2) ①)

- Sinha N, Lal B and Singh TP (1991a) Carbaryl-induced thyroid dysfunction in the freshwater catfish *Clarias batrachus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 21 (3), 240-247. ((1) ⑪)
- Sinha N, Lal B and Singh TP (1991b) Pesticides induced changes in circulating thyroid hormones in the freshwater catfish *Clarias batrachus*. *Comparative Biochemistry and Physiology C*, 100 (1-2), 107-110. ((1) ⑦)
- Sun H, Shen OX, Xu XL, Song L and Wang XR (2008) Carbaryl, 1-naphthol and 2-naphthol inhibit the beta-1 thyroid hormone receptor-mediated transcription *in vitro*. *Toxicology*, 249 (2-3), 238-242. Thomas JA, Dieringer CS, and Schein L (1974) Effects of carbaryl on mouse organs of reproduction. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 28 (1), 142-145. ((8) ①)
- Thomas JA, Dieringer CS and Schein L (1974) Effects of carbaryl on mouse organs of reproduction. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 28 (1), 142-145. ((3) ④)
- Tripathi PK and Singh A (2003) 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 (3), 535-542. ((1) ②)
- Vonesh JR and Buck JC (2007) Pesticide alters oviposition site selection in gray treefrogs. *Oecologia*, 154 (1), 219-226. ((1) ③)
- Weil CS, Woodside MD, Carpenter CP and Smyth HF Jr (1972) Current status of tests of carbaryl for reproductive and teratogenic effect. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 21 (3), 390-404. ((2) ⑥)
- Weil CS, Woodside MD, Bernard JB, Condra NI, King JM and Carpenter CP (1973) Comparative effect of carbaryl on rat reproduction and guinea pig teratology when fed either in the diet or by stomach intubation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 26 (4), 621-638. ((2) ②)
- Whorton MD, Milby TH, Stubbs HA, Avashia BH and Hull EQ (1979) Testicular function among carbaryl-exposed employees. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 5 (5), 929-941. ((1 0) ③)
- Xia Y, Cheng S, Bian Q, Xu L, Collins MD, Chang HC, Song L, Liu J, Wang S and Wang X (2005) Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. *Toxicological Sciences*, 85 (1), 615-623. ((1 0) ⑤)

II. ペルフルオロオクタン酸

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ペルフルオロオクタン酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、雄性生殖影響、発達影響、甲状腺影響、エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用の有無に関する報告及び疫学的調査に関する報告がある。

(1) 生態影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Oakes ら(2004)によって、ペルフルオロオクタン酸 0.3、1、30、100mg/L に 39 日間ばく露された雌雄ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* への影響が検討されている。その結果として、1mg/L 以上のばく露区で雄及び雌の血漿中テストステロン濃度の低値、雄血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、1mg/L のばく露区で雄肝臓相対重量の高値、1、30mg/L のばく露区で雌肝臓中脂肪酸アシル-CoA オキシダーゼ比活性の低値、30mg/L 以上のばく露区で雌血漿 17 β -エストラジオール濃度の低値、初排卵に至るまでの所要日数の遅延、100mg/L のばく露区で雄肝臓中 TBARS (2-チオバルビタル酸反応物質) 濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄及び雌の血漿中テストステロン濃度の低値、雄血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Wei ら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸 3、10、30mg/L に 9 ヶ月齢から 28 日間ばく露された雌雄レアミノー *Gobiocypris rarus* への影響が検討されている。その結果として、3mg/L 以上のばく露区で雄及び雌の肝臓ビテロジェニン遺伝子発現量の高値、雌肝臓ビテロジェニン濃度の高値、14 日後の雌肝臓エストロゲン受容体 β 遺伝子発現量の高値、3、10mg/L のばく露区で雄肝臓ビテロジェニン濃度の高値、10mg/L 以上のばく露区で 14 日後の雄肝臓エストロゲン受容体 β 遺伝子発現量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄肝臓ビテロジェニン遺伝子発現量の高値、雄肝臓ビテロジェニン濃度の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

③Ji ら(2008)によって、ペルフルオロオクタン酸 3.125、6.25、12.5、25mg/L に 24 時間未満令から 7 日間ばく露されたタマミジンコ *Moina macrocopa* への影響が検討されている。その結果として、6.25mg/L 以上のばく露区で総産仔数の低値、出産毎産仔数の低値、12.5mg/L 以上のばく露区で出産回数の低値、25mg/L のばく露区で生存率の低値が認められた。

また、ペルフルオロオクタン酸 3.125、6.25、12.5、25、50mg/L に 24 時間未満令から 21 日間ばく露されたオオミジンコ *Daphnia magna* への影響が検討されている。その結果として、12.5mg/L 以上のばく露区で初回出産日の遅延、25mg/L 以上のばく露区で総産仔数の低値、50mg/L 以上のばく露区で体長の低値が認められた。

また、ペルフルオロオクタン酸 0.1、1、10mg/L に 100 日齢から 14 日間ばく露された雌雄メダカ *Oryzias latipes* への影響が検討されている。その結果として、雄及び雌の生存率、雄及び雌の生殖腺相対重量、雄及び雌の肝臓相対重量、雄及び雌の肥満度(=体重/体長³)に影響は認められなかった。12 時間齢から 14 日間ばく露を継続された F₁ 仔魚においても、体重、体長、雄及び雌の生殖腺相対重量、雄及び雌の肝臓相対重量に影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の実測値の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ミジンコ類において認められた総産仔数の低値、出産毎産仔数の低値、出産回数の低値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

④Tilton ら(2008)によって、ペルフルオロオクタン酸 5、50mg/kg/day を 6

ヶ月間（週 5 日）混餌投与された処置（10 週齢時にアフラトキシン B₁ 0.01ppm への 30 分間ばく露による発がんイニシエーション）ニジマス *Oncorhynchus mykiss* 稚魚への影響が検討されている。その結果として、5mg/kg/day 以上のばく露群で投与 10 週間後の肝臓絶対重量の高値、50mg/kg/day のばく露群で投与 5 日後の血漿中ビテロジェニン濃度の高値、投与 6 ヶ月後の腫瘍発生率高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の実測値、換水条件の記載がないこと及び試験濃度が 2 段階で少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血漿中ビテロジェニン濃度の高値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑤Yanai ら(2008)によって、ペルフルオロオクタン酸 5、20、40mg/kg を保温 0 日目に単回卵内投与されたニワトリ受精胚への影響が検討されている。その結果として、5mg/kg 以上のばく露群で孵化率の低値、5mg/kg のばく露群で胚生存率の低値、20mg/kg 以上のばく露群で孵化個体の部分的又は完全な黄体色欠損発生率の高値、孵化個体の外反足発生率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、孵化率の低値、胚生存率の低値、孵化個体の部分的又は完全な黄体色欠損発生率の高値、孵化個体の外反足発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(2) 生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

- ①Butenhoff ら(2004)によって、ペルフルオロオクタン酸 1、3、10、30mg/kg/day を交配 70 日前から二世代にわたって経口投与された雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、3mg/kg/day 以上のばく露群で 109~120 日齢雌 F₁ 下垂体絶対重量の低値、30mg/kg/day のばく露群で 21 日齢から交配までの雌 F₁ 発情周期回数の高値、雌 F₁ の膣開口日の遅延、雄 F₁ の包皮分離日の遅延が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雌の発情周期回数の高値、雌の膣開口日の遅延、雄の包皮分離日の遅延などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

- ②Abbott ら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸 0.1、0.3、0.6、1、3、5、10、20mg/kg/day に妊娠 1 日目から 17 日間経口投与された 129S1/SvImJ WT マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で 22 日齢新生児肝臓相対重量の高値、0.6mg/kg/day 以上のばく露群で 22 日齢新生児生存率の低値、出産時同腹胚吸収率の高値、1mg/kg/day 以上のばく露群で出産 22 日後の母動物肝臓相対重量の高値、新生児の両眼瞼開口日の遅延が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の週齢が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、22 日齢新生児肝臓相対重量の高値、22 日齢新生児生存率の低値、出産時同腹胚吸収率の高値、出産 22 日後の母動物肝臓相対重量の高値、新生児の両眼瞼開口日の遅延について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Staples ら(1986)によって、ペルフルオロオクタン酸 0.1、1、25mg/m³ に妊娠 6 日目から 10 日間吸入ばく露された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1mg/m³ のばく露区で同腹胚吸収率の低値、25mg/m³ のばく露区で母動物増加体重の低値、母動物肝臓絶対重量の高値、同腹胎児体重の低値が認められたが、黄体数、着床数、同腹生存胎児数、発育不全胎児数、同腹胎児の変異（奇形を除く外観、内臓、眼及び頭部、骨格の変化）発生率、同腹胎児の奇形発生率には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、同腹胚吸収率の低値、母動物増加体重の低値、母動物肝臓絶対重量の高値、同腹胎児体重の低値が認められたが、黄体数、着床数、同腹生存胎児数、発育不全胎児数、同腹胎児の変異（奇形を除く外観、内臓、眼及び頭部、骨格の変化）発生率、同腹胎児の奇形発生率には影響は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(3) 雄性生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Liu ら(1996b)によって、ペルフルオロオクタン酸 0.2、2、20、40mg/kg/day を 12 週齢から 14 日間経口投与された雄 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、2mg/kg/day 以上のばく露群で血清中 17β-エストラジオール濃度の高値、肝臓ミクロソーム中アロマトラーゼ活性の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄の血清中 17β-エストラジオール濃度の高値、肝臓ミクロソーム中アロマトラーゼ活性の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Cook ら(1992)によって、ペルフルオロオクタン酸 1、10、25、50mg/kg/day を 13 週齢から 14 日間経口投与された雄 CD ラットへの影響が検討されて

いる。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で血清中 17 β -エストラジオール濃度の高値、50mg/kg/day のばく露群で付随性腺絶対重量の低値、腹側精囊絶対重量の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄の血清中 17 β -エストラジオール濃度の高値、付随性腺絶対重量の低値、腹側精囊絶対重量の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ③Biegel ら(2001)によって、ペルフルオロオクタン酸 13.6mg/kg/day を 49 日齢から 21 ヶ月間 (一部の試験において 24 ヶ月間) 混餌投与された雄 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、肝臓相対重量の高値、肝臓 β 酸化酵素活性の高値、肝臓腺腫発生率の高値、ライディッヒ細胞過形成発生率の高値、ライディッヒ細胞腺腫発生率の高値、すい臓腺房細胞過形成発生率の高値、すい臓腺房細胞腺腫発生率の高値、すい臓細胞増殖係数の高値、24 ヶ月精巣絶対重量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験用量が 1 段階であることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ライディッヒ細胞過形成発生率の高値、ライディッヒ細胞腺腫発生率の高値、精巣絶対重量の高値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ④Biegel ら(1995)によって、ペルフルオロオクタン酸 25mg/kg/day を 12~13 週齢から 15 日間経口投与された雄 CD 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 17 β -エストラジオール濃度の高値、精巣間質内液中 17 β -エストラジオール濃度の高値、精巣間質内液中形質転換増殖因子 α 濃度の高値、ライディッヒ細胞のヒト繊毛絨毛性性腺刺激ホルモン誘導性テストステロン産生能の高値、肝臓アロマトラーゼ活性の高値、精巣間質内液中テストステロン濃度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験用量が1段階であることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中17β-エストラジオール濃度の高値、精巣間質内液中17β-エストラジオール濃度の高値、ライディッヒ細胞のヒト絨毛絨毛性性腺刺激ホルモン誘導性テストステロン産生能の高値、肝臓アロマターゼ活性の高値、精巣間質内液中テストステロン濃度の低値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

⑤Mehrotraら(1997)によって、ペルフルオロオクタン酸500ppm(餌中濃度)を10日間混餌投与された成熟雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、体重の低値、精巣サイトゾル中グルタチオントランスフェラーゼ比活性の低値、精巣ミクロソーム中グルタチオントランスフェラーゼ比活性の低値、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値、精巣中フェノールスルホトランスフェラーゼ比活性の低値、精巣中フェノールUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ比活性の低値、精巣サイトゾル中カタラーゼ比活性の低値、精巣ミトコンドリア中カタラーゼ比活性の低値、精巣サイトゾル中NAD(P)Hキノンオキシドレダクターゼ比活性の低値、精巣ミトコンドリア中NAD(P)Hキノンオキシドレダクターゼ比活性の低値、精巣ミトコンドリア中エポキシドヒドラターゼ比活性が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験用量が1段階であることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、体重の低値、精巣サイトゾル中グルタチオントランスフェラーゼ比活性の低値、精巣ミクロソーム中グルタチオントランスフェラーゼ比活性の低値、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値、精巣中フェノールスルホトランスフェラーゼ比活性の低値、精巣中フェノールUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ比活性の低値、精巣サイトゾル中カタラーゼ比活性の低値、精巣ミトコンドリア中カタラーゼ比活性の低値、精巣サイトゾ

ル中 NAD(P)H キノンオキシドレダクターゼ比活性の低値、精巢ミトコンドリア中 NAD(P)H キノンオキシドレダクターゼ比活性の低値、精巢ミトコンドリア中エポキシドヒドラターゼ比活性について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑥Perkins ら(2004)によって、ペルフルオロオクタン酸 0.06、0.64、1.94、6.50mg/kg/day を 41 日齢から 13 週間混餌投与された雄 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1.94mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓相対重量の高値、肝臓中パルミトイル CoA オキシダーゼ比活性の高値、6.50mg/kg/day のばく露群で体重の低値、体重増加量の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、肝臓相対重量の高値、肝臓中パルミトイル CoA オキシダーゼ比活性の高値、体重の低値、体重増加量の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(4) 発達影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①White ら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸 5mg/kg/day を妊娠 15 日目から 2 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、29、32 日齢雌新生児の乳腺スコアの低値が認められた。

また、ペルフルオロオクタン酸 3、5mg/kg/day を妊娠 1 日目から 17 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、3mg/kg/day 以上のばく露群で 22、42、63 日齢雌新生児の乳腺スコアの低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験濃度が 1 段階又は 2 段階で少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」に

においては、雌新生児の乳腺スコアの低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②White ら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸 5mg/kg/day を妊娠 12 日目から 6 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、20 日齢新生児体重の低値、20 日齢雌新生児の乳腺発達スコアの低値、出産 20 日後の母動物乳腺組織中のラクトトランスフェリン遺伝子発現量の低値、出産 10 日後の母動物乳腺組織中の α -ラクトアルブミン遺伝子発現量の低値が認められた。

また、ペルフルオロオクタン酸 5mg/kg/day を妊娠 8 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、出産 20 日目の新生児体重の低値、出産 20 日目の雌新生児の乳腺発達スコアの低値、出産 10 日目の母動物の乳腺発達スコアの低値、出産 10 日目の母動物乳腺組織中の β -カゼイン上皮細胞増殖因子 (EGF) 遺伝子発現量の高値、出産 20 日目の母動物乳腺組織中のラクトトランスフェリン遺伝子発現量の低値が認められた。

また、ペルフルオロオクタン酸 5mg/kg/day を妊娠 1 日目から 17 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、出産 20 日目の新生児体重の低値、出産 20 日目の雌新生児の乳腺発達スコアの低値、出産 10 日目の母動物の乳腺発達スコアの低値、出産 10 日目の母動物乳腺組織中の上皮細胞増殖因子 (EGF) 遺伝子発現量の高値、出産 20 日目の母動物乳腺組織中のラクトトランスフェリン遺伝子発現量の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験用量が 1 段階であることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物の乳腺発達スコアの低値、雌新生児の乳腺発達スコアの低値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

③Johansson ら(2008)によって、ペルフルオロオクタン酸 0.58、8.70mg/kg

を 10 日齢に単回経口投与された雄新生児 NMRI マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.58mg/kg 以上のばく露群で 2 ヶ月齢での総行動回数（行動試験開始から 0～20 秒における行動回数）の低値、4 ヶ月齢での移動行動及び総行動回数（行動試験開始から 0～20 秒における行動回数）の低値、4 ヶ月齢での移動行動回数及び総行動回数（行動試験開始から 40～60 秒における行動回数）の高値、4 ヶ月齢での立上り行動回数（行動試験開始から 40～60 秒における行動回数）の高値、8.70mg/kg のばく露群で 2 ヶ月齢での移動行動回数（行動試験開始から 0～20 秒における行動回数）の低値、2 及び 4 ヶ月齢での立上り行動回数（行動試験開始から 0～20 秒における行動回数）の低値、2 ヶ月齢での移動行動回数、立上り行動回数及び総行動回数（行動試験開始から 40～60 秒における行動回数）の高値、4 ヶ月齢での移動行動及び立上り行動での馴化比の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験用量が 2 段階で少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、移動行動及び総行動回数の低値または高値、立上り行動回数の高値または低値、移動行動及び立上り行動での馴化比の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

- ④Lau ら(2006)によって、ペルフルオロオクタン酸 1、3、5、10、20、40mg/kg/day を妊娠 1 日目から 17 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、1mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、胎児頭蓋冠骨の骨化度低下発生率の高値、胎児の前頭骨拡張発生率の高値、胎児の前肢基節骨の骨化部位数の低値、胎児の後肢基節骨の骨化部位数の低値、雄新生児の包皮分離日の遅延、3mg/kg/day 以上のばく露群で出産日の遅延、25 日齢新生児の体重の低値、5mg/kg/day 以上のばく露群で全胚吸収発生率の高値、胎児の尾部欠損発生率の高値、胎児の肢部欠損発生率の高値、9 日齢新生児の生存率の低値、新生児の眼瞼開口日の遅延、雌新生児の性周期開始日の遅延、10mg/kg/day 以上のばく露群で胎児上後頭骨の骨化度低下発生率の高値、胎児の小心症発生率の高値、20mg/kg/day 以上のばく露群で胎児体重の低値、同腹生存胎児数の低値、胸骨分節（胎児の尾椎、中手骨、中足骨）の骨化部位数の低値、同腹生存胎児の出産前死亡率の高値、舌骨非骨化発生率の高値、雌新生児の膈開口

日の遅延が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、肝臓絶対重量の高値、胎児頭蓋冠骨の骨化度低下発生率の高値、胎児の前頭骨拡張発生率の高値、胎児の前肢基節骨の骨化部位数の低値、胎児の後肢基節骨の骨化部位数の低値、雄新生児の包皮分離日の遅延、出産日の遅延、新生児の体重の低値、全胚吸収発生率の高値、胎児の尾部欠損発生率の高値、胎児の肢部欠損発生率の高値、新生児の生存率の低値、新生児の眼瞼開口日の遅延、雌新生児の性周期開始日の遅延、胎児上後頭骨の骨化度低下発生率の高値、胎児の小心症発生率の高値、胎児体重の低値、同腹生存胎児数の低値、胸骨分節の骨化部位数の低値、同腹生存胎児の出産前死亡率の高値、舌骨非骨化発生率の高値、雌新生児の膈開口日の遅延について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

- ⑤Wolfら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸3、5 mg/kg/day を妊娠1日目から17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、3 mg/kg/day以上のばく露群で妊娠17日目の母動物増加体重の高値、妊娠17日目の母動物体重の高値、出産22日後の母動物の肝臓絶対及び相対重量の高値、22日齢雄及び雌の新生児体重の低値、22日齢雄新生児の肝臓絶対及び相対重量の高値、22日齢雌新生児の肝臓相対重量の高値、新生児の眼瞼開口日の遅延、5mg/kg/dayのばく露群で出産(予定)1日後の全胚吸収発生率の高値、22日齢雌新生児の肝臓絶対重量の高値、1日齢雄及び雌の新生児体重の低値、4日齢新生児生存率の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験用量が2段階で少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物増加体重の高値、母動物体重の高値、母動物の肝臓絶対及び相対重量の高値、雄及び雌の新生児体重の低値、雄新生児の肝臓絶対及び相対重量の高値、雌新生児の肝臓相対重量の高値、新生児の眼瞼開口日の遅延、全胚吸収発生率の高値、雌新生児の肝臓絶対重量の高値、新生児生存率の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌

かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ⑥Boberg ら(2008)によって、ペルフルオロオクタン酸 5mg/kg/day を妊娠 15 日目から 21 日目まで投与された Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、妊娠 21 日目の胎児（雌雄混合）血清中インシュリン濃度、妊娠 21 日目の胎児（雌雄混合）血清中レプチン濃度、妊娠 21 日目の胎児（雌雄混合）の血清蛋白質（MCP1、IL-1B、PAI-1 active、IL6、TNF- α ）濃度、妊娠 21 日目の雌胎児卵巣での mRNA（ER α 、ER β 、IGF-1、CompC3、PPAR α 、PPAR γ ）発現量に影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、結果の有意差検定結果に関して記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(5) 甲状腺影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

- ①Butenhoff ら(2002)によって、ペルフルオロオクタン酸 3、10、20～30mg/kg/day を3～9年齢から182日間経口投与された雄カニクイザルへの影響が検討されている。その結果として、3mg/kg/day 以上のばく露群で血清中総チロキシン濃度の低値、肝臓絶対重量の高値、3mg/kg/day のばく露群で肝臓中グルコース-6-ホスファターゼ比活性の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で血清中遊離チロキシン濃度の低値、20～30mg/kg/day のばく露群で血清中総トリヨードチロニン濃度の低値、血清中遊離トリヨードチロニン濃度の低値、肝臓中 DNA 濃度の低値、肝臓相対重量の高値、血液中トリグリセリド濃度の高値、肝臓中コハク酸デヒドロゲナーゼシアン非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素比活性の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中総チロキシン濃度の低値、血清中遊離チ

ロキシン濃度の低値、血清中総トリヨードチロニン濃度の低値、血清中遊離トリヨードチロニン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ②Martin ら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸 20mg/kg/day を 11 週齢から 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、血清中コレステロール、テストステロン、総チロキシン及び総トリヨードチロニン濃度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験用量が 1 段階で少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中テストステロン、総チロキシン及び総トリヨードチロニン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(6) エストロジェン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

- ①Liu ら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸 0.24、0.72、2.4、4.8、12、24 μ M に 48~96 時間ばく露されたティラピア (*Oreochromis niloticus*) 肝細胞への影響が検討されている。その結果として、0.24 μ M 以上の濃度 (EC₅₀ 値 0.51 μ M) において 17 β -エストラジオール 0.74 μ M によるビテロジェニン産生誘導を阻害した。

また、ペルフルオロオクタン酸 2.4、4.8、12、24、29、34、48 μ M に 48~96 時間ばく露されたティラピア (*Oreochromis niloticus*) 肝細胞への影響が検討されている。その結果として、1.2 μ M 以上の濃度 (EC₅₀ 値 29 μ M) においてビテロジェニン産生量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 β -エストラジオールによるビテロジェニン産生誘導の阻害、ビテロジェニン産生量の高値などの内分泌系への影響が示

唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ②Liuら(1996a)によって、ペルフルオロオクタン酸 10、50 μ M に 3 日間ばく露された CD ラット精巣ライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、10 μ M 以上の濃度において 17 β -エストラジオール分泌量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験用量が 2 段階で少ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 β -エストラジオール分泌量の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

- ③Marasら(2006)によって、ペルフルオロオクタン酸 50 μ M に 24 時間ばく露されたヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、エストロゲン受容体 α 遺伝子 (*ESR1*) プロジェステロン受容体遺伝子 (*PGR*) トレフォイル因子遺伝子 (*TFF1*) mRNA 発現量の高値、芽球性白血病ウイルス性がん遺伝子 (*ERBB2*) mRNA 発現量の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験用量が 1 段階で少ないこと及び試験結果に関する有意差検定についての記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、エストロゲン受容体 α 遺伝子 (*ESR1*) プロジェステロン受容体遺伝子 (*PGR*) トレフォイル因子遺伝子 (*TFF1*) mRNA 発現量の高値、芽球性白血病ウイルス性がん遺伝子 (*ERBB2*) mRNA 発現量の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

(7) 抗アンドロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Liu ら(1996a)によって、ペルフルオロオクタン酸 10~10,000 μ M に 24 時間ばく露された CD ラット精巣ライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、50 μ M 以上の濃度 (IC₅₀ 値 18 μ M) においてヒト絨毛性性腺刺激ホルモン誘導性 (21 時間後に添加) テストステロン分泌量の低値、100 μ M 以上の濃度においてテストステロン分泌量の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン誘導性テストステロン分泌量の低値、テストステロン分泌量の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(8) 抗甲状腺ホルモン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Weiss ら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸について、ヒトトランスサイレチンへの結合阻害試験が検討されている。その結果として、ペルフルオロオクタン酸は、IC₅₀ 値 949nM の濃度においてチロキシン 55nM のトランスサイレチン結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、チロキシンのトランスサイレチン結合の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(9) 疫学的調査

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Fei ら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸について、デンマーク Danish National Birth Cohort にて 1996 年 3 月~2002 年 11 月にかけて

全国の妊娠初期女性（1,400名）への影響が検討されている。その結果として、母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と妊娠までの所要期間とに有意な正の相関（ $p < 0.01$ ）、不妊とに有意な正の相関（ $p < 0.001$ 、最低濃度四分位と高濃度四分位との比較において不妊の補正オッズ比 60~154%）が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と妊娠までの所要期間との正の相関、不妊との正の相関が認められたなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

②Feiら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸について、デンマーク

Danish National Birth Cohortにて1996年3月~2002年11月にかけて全国の妊娠初期女性（1,400名）への影響が検討されている。その結果として、妊娠第一期の血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と新生児体重とに負の相関が検出された（補正回帰係数-10.63、95%信頼区間-20.79~-0.47）が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と新生児体重との負の相関について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

③Joensenら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸について、デンマークにて2003年にかけて一般集団から徴兵登録された男性（平均年齢19歳、105名）への影響が検討されている。その結果として、血清中ペルフルオロアルキル化合物（ペルフルオロオクタン酸+ペルフルオロオクタンスルホン酸）濃度の高四分位群には低四分位群との比較において正常形態精子率

の有意な低値 ($p<0.037$)、総正常形態精子数の有意な低値 ($p<0.030$) が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中ペルフルオロアルキル化合物（ペルフルオロオクタン酸+ペルフルオロオクタンスルホン酸）濃度と正常形態精子率及び総正常形態精子数との負の相関性について、血清中ペルフルオロオクタン酸濃度が確定できないため、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

- ④Washino ら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸について、札幌市 Hokkaido Study on Environment and Children's Health において 2002 年 7 月から 2005 年 10 月にかけて妊娠 23~35 週女性 (428 名) への影響が検討されている。その結果として、血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と新生児体重、体長、胸囲、頭囲とに有意な関連性は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と新生児体重、体長、胸囲、頭囲とに有意な関連性は認められなかったことについて、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ⑤Gilliland と Mandel(1993)によって、ペルフルオロオクタン酸について、米国にて 1947 年 1 月 1 日から 1983 年 12 月 31 日にかけて 6 ヶ月以上勤務した製造工場作業従事者 (男性 2,788 名、女性 749 名。内訳として、ばく露集団として化学部門に 1 ヶ月以上勤務した男性 1,339 名、女性 245 名。非ばく露集団として非化学部門に勤務した男性 1,449 名、女性 504 名) への影響が検討されている。その結果として、雇用期間 10 年以上の集団における前立腺がん死亡率 (死亡数は 6 名) が非ばく露集団の 3.3 倍 (95%信頼区間 1.02~10.6) であった以外、ペルフルオロオクタン酸ばく露状況と死

亡率、がん死亡率（胃腸、呼吸器、乳、生殖器、リンパ球新生）、心肺系疾患死亡率、脳血管系疾患死亡率、胃腸系疾患死亡率、傷害死亡率、自殺率とに関連性は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、ばく露量について記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑥Olsenら(1998)によって、ペルフルオロオクタン酸について、米国ミネソタ州 St. Paul の 3M Company にて 1993 年及び 1995 年にかけて男性製造作業従事者（1993 年 111 名、1995 年 80 名、このうち 68 名は両年とも調査対象）への影響が検討されている。その結果として、1995 年の血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と血清中 17 α -ヒドロキシプロジェステロン濃度とに有意な正の相関が認められた以外、血清中 17 β -エストラジオール、遊離テストステロン、総テストステロン、17 α -ヒドロキシプロジェステロン、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート、黄体形成ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、プロラクチン、性ホルモン結合グロブリン濃度とに関連性は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と血清中 17 α -ヒドロキシプロジェステロン濃度とに有意な正の相関が認められた以外、血清中 17 β -エストラジオール、遊離テストステロン、総テストステロン、17 α -ヒドロキシプロジェステロン、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート、黄体形成ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、プロラクチン、性ホルモン結合グロブリン濃度とに関連性は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑦Olsenら(2003)によって、ペルフルオロオクタン酸について、ベルギー Antwerp 市及び米国アラバマ州 Decatur 市の 3M Company にて 2000 年にかけて作業従事者（Antwerp 男性 206 名、Decatur 男性 215 名、Antwerp 女性 49 名、Decatur 女性 48 名）への影響が検討されている。血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と血液パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビ

ン、赤血球、白血球、血小板)、臨床的パラメータ (アルカリホスファターゼ、GGT、AST、ALT、ビリルビン、コレステロール、HDL、トリグリセリド、BUN、血清クレアチン)、甲状腺パラメータ (甲状腺刺激ホルモン、血清中チロキシン、遊離チロキシン、血清中トリヨードチロニン、甲状腺ホルモン結合比、遊離チロキシン指数)、尿パラメータ (尿中グルコース、アルブミン、赤血球) とに関連性は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と血液パラメータ、臨床的パラメータ、甲状腺パラメータ、尿パラメータとに関連性は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

⑧Fei ら(2008a)によって、ペルフルオロオクタン酸について、デンマーク Danish National Birth Cohort にて 1996 年 3 月から 2002 年 11 月にかけて全国の妊娠初期女性 (1,400 名) への影響が検討されている。その結果として、母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度 (妊娠期間中母親から二回、臍帯血から一回採取) と Apgar スコア (心拍数、呼吸作用、反射興奮性、筋緊張、皮膚色から判定される新生児の状態)、発達指標 (粗大運動能力、微細運動能力、注意力、認知力、言語力に関する 18 ヶ月齢時の問診による) とに関連性は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と Apgar スコア、発達指標とに関連性は認められなかったことについて、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

⑨Fei ら(2008b)によって、ペルフルオロオクタン酸について、デンマーク Danish National Birth Cohort にて 1996 年 3 月～2002 年 11 月にかけて全国の妊娠初期女性 (1,400 名) への影響が検討されている。その結果として、母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と新生児体長とに負の関連性、新生児腹囲とに負の関連性、胎盤重量とに負の関連性、新生児頭囲とに負

の相関、新生児ポNDERAL指数とに正の相関が示唆されたが、いずれも有意差には至らなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と新生児体長とに負の関連性、新生児腹囲とに負の関連性、胎盤重量とに負の関連性、新生児頭囲とに負の相関、新生児ポNDERAL指数とに正の相関が示唆されたが、いずれも有意差には至らなかったことについて、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑩Bloomら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸について、米国ニューヨーク州にて1995年から1997年にかけてNew York State Angler Cohort Study (NYSACS)におけるスポーツフィッシュ釣り免許取得者及び配偶者のサブサンプル31名(男性27名、女性4名。平均年齢39.0歳)への影響が検討されている。その結果として、血清中ペルフルオロアルキル化合物(アルキル炭素鎖数6~11の8種)濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中遊離体チロキシン濃度とに関連性は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、サンプルサイズが小さい(31名)ことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中ペルフルオロアルキル化合物濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中遊離体チロキシン濃度とに関連性は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑪Nolanら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸について、米国オハイオ州Washington countyにて2003年1月1日から2005年9月1日にかけてLittle Hocking Water Association社によるペルフルオロオクタン酸に汚染した水道水を摂取した住民が出産した新生児(1,619名。ただしこの中から双生児56名を除外)への影響が検討されている。その結果として、水道供給分類(ペルフルオロオクタン酸ばく露の程度)と平均新生児体重、平均妊娠期間、低体重(2,500g未満)発生率、早産(37週未満)発生率とに有意差は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、ばく露量について記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

2. 総合的判断 (案)

ペルフルオロオクタン酸に関する報告について信頼性評価を実施した結果、動物試験において、魚類の内分泌系への影響並びにミジンコ類及びほ乳類の生殖への影響、発達への影響及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び抗アンドロゲン様作用を持つことが示唆され、また、疫学的調査において母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と妊娠までの所要期間との正の相関及び不妊との正の相関が認められた。

以上に基づき、本物質は内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得ると判断された。

なお、信頼性評価のまとめを表2に示した。

表2 信頼性評価のまとめ(1)

物質名：ペルフルオロオクタン酸

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			今後の対応案
		報告結果 (Results) を検証するために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	①Oakes ら	○	○P	○	動物試験において、比較的高濃度で魚類の内分泌系への影響並びにミジンコ類及びほ乳類の生殖への影響、発達への影響及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロジェン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び抗アンドロジェン様作用を持つことが示唆され、また、疫学的調査において母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と妊娠までの所要期間との正の相関及び不妊との正の相関が認められた内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。
	②Wei ら	○	○P	○	
	③Ji ら	△	○P	○	
	④Tilton ら	△	○P	○	
	⑤Yanai ら	△	×	×	
(2)生殖影響	①Butenhoff ら	○	○P	○	
	②Abbott ら	△	?	—	
	③Staples ら	○	○N	×	
(3)雄性生殖影響	①Liu ら	○	○P	○	
	②Cook ら	○	○P	○	
	③Biegel ら	△	○P	○	
	④Biegel ら	△	○P	○	
	⑤Mehrotra ら	△	?	—	
	⑥Perkins ら	○	×	×	
(4)発達影響	①White ら	△	○P	○	
	②White ら	△	○P	○	
	③Johansson ら	△	?	—	
	④Lau ら	○	?	—	
	⑤Wolf ら	△	?	—	
	⑥Boberg ら	×	—	×	
(5)甲状腺影響	①Butenhoff ら	○	○P	○	
	②Martin ら	△	○P	○	
(6)エストロジェン様作用	①Liu ら	○	○P	○	
	②Liu ら	△	○P	○	
	③Maras ら	△	?	—	
(7)抗アンドロジェン様作用	①Liu ら	○	○P	○	
(8)抗甲状腺ホルモン様作用	①Weiss ら	○	○P	○	

表2 信頼性評価のまとめ(2)

物質名：ペルフルオロオクタン酸

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			今後の対応案
		報告結果 (Results)を検証するために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(9)疫学的調査	①Fei ら	○	○P	○	
	②Fei ら	○	?	—	
	③Joensen ら	○	?	—	
	④Washino ら	○	?	—	
	⑤Gilliland と Mandel	×	—	×	
	⑥Olsen ら	○	○N	×	
	⑦Olsen ら	○	○N	×	
	⑧Fei ら	○	×	×	
	⑨Fei ら	○	×	×	
	⑩Bloom ら	△	○N	×	
	⑪Nolan ら	×	—	×	

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる（P：作用が認められる、N：作用が認められない）、
 ?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、
 —：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, Nakayama S, Lindstrom AB, Strynar MJ and Lau C (2007) Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicological Sciences*, 98 (2), 571-581. ((2) ②)
- Biegel LB, Liu RC, Hurtt ME and Cook JC (1995) Effects of ammonium perfluorooctanoate on Leydig cell function: *in vitro*, *in vivo*, and *ex vivo* studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 134 (1), 18-25. ((3) ④)
- Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC and Cook JC (2001) Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicological Sciences*, 60 (1), 44-55. ((3) ③)
- Bloom MS, Kannan K, Spliethoff HM, Tao L, Aldous KM and Vena JE (2009) Exploratory assessment of perfluorinated compounds and human thyroid function. *Physiology and Behavior*, 2009 Feb 9. [Epub ahead of print] ((9) ⑩)
- Boberg J, Metzdorff S, Wortziger R, Axelstad M, Brokken L, Vinggaard AM, Dalgaard M and Nellemann C (2008) Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology*, 250 (2-3), 75-81. ((4) ⑥)
- Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, Jung R, Kennedy G Jr, Lieder P, Olsen G and Thomford P (2002) Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicological Sciences*, 69 (1), 244-257. ((5) ①)
- Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Frame SR, O'Connor JC and York RG (2004) The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology*, 196 (1-2), 95-116. ((2) ①)
- Cook JC, Murray SM, Frame SR and Hurtt ME (1992) Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 113 (2), 209-17. ((3) ②)
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE and Olsen J (2007) Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 115 (11), 1677-1682. ((9) ②)
- Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L and Olsen J (2008a) Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environmental Health Perspectives*, 116

(10), 1391-1395. ((9) ⑧)

Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE and Olsen J (2008b) Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 168 (1), 66-72. ((9) ⑨)

Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L and Olsen J (2009) Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Human Reproduction*, 24 (5), 1200-1205. ((9) ①)

Gilliland FD and Mandel JS (1993) Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. *Journal of Occupational Medicine*, 35 (9), 950-954. ((9) ⑤)

Ji K, Kim Y, Oh S, Ahn B, Jo H and Choi K (2008) Toxicity of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid on freshwater macroinvertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) and fish (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27 (10), 2159-2168. ((1) ③)

Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE and Jørgensen N (2009) Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environmental Health Perspectives*, 117 (6), 923-927. ((9) ③)

Johansson N, Fredriksson A and Eriksson P (2008) Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology*, 29 (1), 160-169. ((4) ③)

Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB and Strynar MJ (2006) Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicological Sciences*, 90 (2), 510-518. ((4) ④)

Liu RC, Hahn C and Hurtt ME (1996a) The direct effect of hepatic peroxisome proliferators on rat Leydig cell function *in vitro*. *Fundamental and Applied Toxicology*, 30 (1), 102-108. ((6) ②, (7) ①)

Liu RC, Hurtt ME, Cook JC and Biegel LB (1996b) Effect of the peroxisome proliferator, ammonium perfluorooctanoate (C8), on hepatic aromatase activity in adult male Crl:CD BR (CD) rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 30 (2), 220-228. ((3) ①)

Liu C, Du Y and Zhou B (2007) Evaluation of estrogenic activities and mechanism of action of perfluorinated chemicals determined by vitellogenin induction in primary cultured tilapia hepatocytes. *Aquatic toxicology*, 85 (4), 267-277. ((6) ①)

Maras M, Vanparrys C, Muylle F, Robbens J, Berger U, Barber JL, Blust R and De Coen W (2006) Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by MCF-7 breast cancer cell proliferation. *Environmental Health Perspectives*, 114 (1), 100-105. ((6) ③)

Martin MT, Brennan RJ, Hu W, Ayanoglu E, Lau C, Ren H, Wood CR, Corton JC, Kavlock RJ and Dix DJ (2007) Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity. *Toxicological Sciences*, 97 (2), 595-613. ((5) ②)

Mehrotra K, Morgenstern R, Lundqvist G, Becedas L, Bengtsson Ahlberg M and Georgellis A (1997) Effects of peroxisome proliferators and/or hypothyroidism on xenobiotic-metabolizing enzymes in rat testis. *Chemico-Biological Interactions*, 104 (2-3), 131-145. ((3) ⑤)

Nolan LA, Nolan JM, Shofer FS, Rodway NV and Emmett EA (2009) The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reproductive Toxicology*, 27 (3-4), 231-238. ((9) ⑩)

Oakes KD, Sibley PK, Solomon KR, Mabury SA and Van der Kraak GJ (2004) Impact of perfluorooctanoic acid on fathead minnow (*Pimephales promelas*) fatty acyl-CoA oxidase activity, circulating steroids, and reproduction in outdoor microcosms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (8), 1912-1919. ((1) ①)

Olsen GW, Gilliland FD, Burlew MM, Burris JM, Mandel JS and Mandel JH (1998) An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 40 (7), 614-622. ((9) ⑥)

Olsen GW, Burris JM, Burlew MM and Mandel JH (2003) Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45 (3), 260-270. ((9) ⑦)

Perkins RG, Butenhoff JL, Kennedy GL Jr and Palazzolo MJ (2004) 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 27 (4), 361-378. ((3) ⑥)

Staples RE, Burgess BA and Kerns WD (1984) The embryo-fetal toxicity and teratogenic potential of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 4 (3 Part 1), 429-440. ((2) ③)

Tilton SC, Orner GA, Benninghoff AD, Carpenter HM, Hendricks JD, Pereira CB and Williams DE (2008) Genomic profiling reveals an alternate mechanism for hepatic tumor promotion by perfluorooctanoic acid in rainbow trout. *Environmental Health Perspectives*, 116 (8), 1047-1055. ((1) ④)

Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y,

Saito K, Nakazawa H and Kishi R (2009) Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environmental Health Perspectives*, 117 (4), 660-667. ((9) ④)

Wei Y, Dai J, Liu M, Wang J, Xu M, Zha J and Wang Z (2007) Estrogen-like properties of perfluorooctanoic acid as revealed by expressing hepatic estrogen-responsive genes in rare minnows (*Gobiocypris rarus*). *Environmental and Toxicological Chemistry*, 26 (11), 2440-2447. ((1) ②)

Weiss JM, Andersson PL, Lamoree MH, Leonards PE, van Leeuwen SP and Hamers T (2009) Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicological Sciences*, 109 (2), 206-216. ((8) ①)

White SS, Calafat AM, Kuklennyik Z, Villanueva L, Zehr RD, Helfant L, Strynar MJ, Lindstrom AB, Thibodeaux JR, Wood C and Fenton SE (2007) Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicological Sciences*, 96 (1), 133-144. ((4) ②)

White SS, Kato K, Jia LT, Basden BJ, Calafat AM, Hines EP, Stanko JP, Wolf CJ, Abbott BD and Fenton SE (2009) Effects of perfluorooctanoic acid on mouse mammary gland development and differentiation resulting from cross-foster and restricted gestational exposures. *Reproductive Toxicology*, 27 (3-4), 289-298. ((4) ①)

Wolf CJ, Fenton SE, Schmid JE, Calafat AM, Kuklennyik Z, Bryant XA, Thibodeaux J, Das KP, White SS, Lau CS and Abbott BD (2007) Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. *Toxicological Sciences*, 95 (2), 462-473. ((4) ⑤)

Yanai J, Dotan S, Goz R, Pinkas A, Seidler FJ, Slotkin TA and Zimmerman F (2008) Exposure of developing chicks to perfluorooctanoic acid induces defects in prehatch and early posthatch development. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71 (2), 131-133. ((1) ⑤)

平成 22 年度化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班 設置要綱 (案)

1. 目的

平成 17 年 3 月に公表した「化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について-ExTEND 2005-」に基づき、環境省が実施する作用・影響評価事業においては試験対象物質選定関連作業を行うこととしている。その際には、化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告について客観性が担保できる専門家による信頼性評価を行うこととしている。この信頼性評価を実施するため「化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班」(以下「作業班」という。)を設置する。

2. 検討内容

環境省が実施する「化学物質の内分泌かく乱作用に関する総合的調査・研究業務」において文献検索が行われた報告について、信頼性評価を実施する。「化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議」を開催し、信頼性評価結果について検討・取りまとめを行い、検討結果を「作用・影響評価検討部会」に報告する。

3. 組織等

- (1) 作業班は、化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見を有する学識経験者で、別表に掲げる班員及び事務局をもって構成する。
- (2) 作業班に班員の互選による座長を 1 名置く。
- (3) 作業班に座長が班員の中からあらかじめ指名する座長代行を 1 名置く。
- (4) 座長代行は、作業班の座長に事故がある場合には、その職務を代行する。
- (5) 作業班会議において特別な事項を検討する必要がある場合には、必要に応じて学識経験者等、検討事項に関連ある者を参考人として出席させることができる。
- (6) 作業班の事務は、環境省環境保健部環境安全課及び請負業者において処理する。

4. 期間

班員の承諾日から平成 23 年 3 月 31 日までとする。

(別表)

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班
班員名簿 (案)

(敬称略)

氏名	所属・役職
有菌幸司	熊本県立大学 環境共生学部 食健康科学科 教授
井口泰泉	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域 教授
今井秀樹	宮崎大学 医学部 社会医学講座 衛生学分野 准教授
今川正良	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 創薬生命科学専攻 分子生物薬学分野 教授
岩田久人	愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 生態毒性解析分野 教授
太田 茂	広島大学 薬学部長 大学院医薬学総合研究科 生体機能分子動態学研究室 教授
門上希和夫*	北九州市立大学 国際環境工学部 エネルギー循環化学科 大学院 国際環境工学研究科 環境システム専攻 教授
鯉淵典之	群馬大学大学院 医学系研究科 応用生理学分野 教授
鑪迫典久	国立環境研究所 環境リスク研究センター 環境曝露計測研究室 主任研究員
那須民江*	名古屋大学大学院 医学系研究科 環境労働衛生学専攻 教授
原 彰彦	北海道大学 大学院 水産科学研究院 研究院長 大学院 水産科学院 学院長 水産学部 学部長
米元純三	国立環境研究所 環境健康研究領域 総合影響評価研究室
渡邊 肇	大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻 教授

* : 平成 22 年度から参画