

参考資料 4

H21 第1回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会
09.11.09

資料 2-1 (別添2) 一部追加

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進め方及び実施結果

1. 信頼性評価の対象物質を選定するための母集団

以下の(1)と(2)に該当する物質を、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の対象物質を選定するための母集団とする。

(1) 化学物質環境実態調査(平成8年度以降の調査結果を対象とする)において検出された物質(群)。ただし、①～③の物質を除く。

①現時点で使用実態が認められない物質¹⁾

②対象物質が特定できない物質²⁾

③ExTEND2005において平成20年度までに信頼性評価の対象とした物質³⁾

1) POPs、化審法第一種特定化学物質、失効した農薬

2) 「金属及びその化合物」などCAS番号が特定できない物質

3) エストロン、カルバリル(NAC)、*o*-ジクロロベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩、トキサフェン、トリフルラリン、2,4,6-トリブロモフェノール、2,4-トルエンジアミン、ヒドラジン、ピンクロズリン、フェンチオン、ペルフルオロオクタノ酸、メトキシクロル

(2) 環境省において化学物質の内分泌かく乱作用に関する動物実験を実施した物質のうち、現時点で使用実態が認められない物質¹⁾を除く20物質⁴⁾

4) アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、塩化トリフェニルスズ、塩化トリブチルスズ、オクタクロスチレン、4-*t*-オクチルフェノール、2,4-ジクロロフェノール、4-ニトロトルエン、4-ニルフェノール(分岐形)、ビスフェノールA、フタル酸ジエチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-*n*-ブチル、フタル酸ジプロピル、フタル酸ジヘキシル、フタル酸ジベンチル、フタル酸ブチルベンジル、ヘルメトリン、ベンゾフェノン、マラチオン

2. 化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の検索方法

事務局においてMEDLINE及びTOXLINEを使用し、キーワード⁵⁾を設定して検索を行う。なお、報告本文の言語は英語に限定する。

5) (物質名 OR CAS 番号) AND (endocrine OR reproduction OR estrogen OR androgen OR thyroid OR hormone)

3. 信頼性評価を実施すべき報告の選抜方法

事務局は、文献検索を行い、信頼性評価を実施すべき報告を選抜し、文献を入手する。信頼性評価を実施すべき報告は以下のとおり。

- *当該物質を使用した動物試験に関する報告
- *当該物質を使用した試験管内試験に関する報告
- *当該物質を対象とした疫学調査に関する報告

なお、信頼性評価は、化学物質の内分泌かく乱作用の認められなかった報告も対象とする。また、上記2. の検索により選抜された報告のうち、化学物質の内分泌かく乱作用に関連しない報告⁶⁾については、対象としない。

6)体内濃度または環境中濃度の測定結果のみの報告、総説、環境中での分解性に関する報告、名称が類似した別物質に関する報告、用途のみの報告、当該物質を被験物質としてではなく溶媒等として使用した報告、急性毒性に関する報告

4. 信頼性評価の実施方法

事務局より「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、作業班と言う。設置要綱を別添1として示した。）に入手した文献の写しを送付し、作業班において信頼性評価シート（別紙1～3）を用いて信頼性評価を行う。事務局において信頼性評価結果をとりまとめ、作業班会議において確認・検討する。検討に当たっては、内分泌かく乱化学物質について、「内分泌系に影響を及ぼすことにより、生体に障害や有害な影響を引き起こす外因性の化学物質」とする平成15年5月の政府見解を作業班共通の認識として評価を行うこととする。「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」、「内分泌かく乱作用との関連の有無」及び「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」を行い、「今後の対応案」をとりまとめる。とりまとめに至る経緯及びその結果を作用・影響評価検討部会に提案する。

(1) 「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」を行う際の評価項目について

①「材料と方法(Materials and Methods)」に関する記載については以下の項目に基づいて評価を行う。

- *被験物質の妥当性（純度、組成、入手先の記載の有無など）
- *試験濃度（用量）の妥当性（実測の有無など）
- *試験動物（細胞、受容体等）の妥当性（入手先、系統の記載の有無など）

- * 結果の解析方法の妥当性（試験結果に関する統計学的検討の有無、被験動物の個体数など）
- * 試験方法や調査方法の妥当性（試験目的との整合性など）
- * ばく露（投与）方法の妥当性（通常のばく露（投与）経路であるかなど）

②評価を行う際は下記の手順で実施する。

- I. 個別の報告について、上記の項目について「○：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」又は「—：評価を行わない」と評価する。
- II. 「×：記載が不十分である」と評価された報告については、「内分泌かく乱作用との関連の有無」についての検討は行わず、「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」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」とする。

(2) 「内分泌かく乱作用との関連の有無」を判断する際の項目について

①「内分泌かく乱作用との関連の有無」については下記に基づいて評価を行う。

I. 評価項目の妥当性（内分泌かく乱作用との関連性の有無など）

OECD 等で開発中の化学物質の内分泌かく乱作用をスクリーニングするための評価項目（雄魚におけるビテロジェニン濃度等）を参考とする。

II. 被験物質の内分泌かく乱作用との関連を示唆する項目となる試験結果は以下のとおり。

* 化学物質とホルモン受容体との結合性を指標とする試験管内試験（エストロジェン様作用、アンドロジェン様作用、アロマターゼ活性の誘導作用及び甲状腺ホルモン様作用等）の結果

* 生殖器、甲状腺、下垂体等の内分泌系への影響、生殖への影響、発達影響や内分泌系を介した免疫系や神経系への影響に関する動物試験結果及び疫学的調査結果

②「内分泌かく乱作用との関連の有無」を判断する際の手順について

I. 個別の報告について、上記の項目について「○：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」、又は「—：評価を行わない」とする。

II. 「?：内分泌かく乱作用との関連性は不明」と評価された報告については、「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」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」とする。

Ⅲ. 「×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない」と評価された報告については、「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」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」とする。

(3) 「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」を行う際の手順について

「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、「○：十分に記載されている」、又は「△：一部記載が不十分である」、と評価された報告のうち、

① 「内分泌かく乱作用との関連の有無」において、「○：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)」と評価された報告は、「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、「○：試験対象物質として選定する根拠として認められる」とする。

② 「内分泌かく乱作用との関連の有無」において、「○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる (N：作用が認められない)」と評価された報告は、「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、「×：試験対象物質として選定する根拠として認められない」、とする。

(4) 「今後の対応案」のとりまとめを行う際の手順について

上記による個々の文献の信頼性評価結果を踏まえ、物質ごとに総合的な判断により、「現時点では試験対象物質としない物質」、「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」のいずれかに分類する。基本的には以下の考え方による。

① 「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、「○：試験対象物質として選定する根拠として認められる」と評価された報告が得られた化学物質については、「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」とする。

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」において、「○：試験対象物質として選定する根拠として認められる」と評価された報告が得られなかった化学物質については、「現時点では試験対象物質としない物質」とする。

5. 信頼性評価の実施結果

(1)平成 17 年度に化学物質環境実態調査が実施されたのべ 83 物質において以下の条件¹⁾に該当した 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検出された 15 物質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を行う物質として選定し、文献検索及び信頼性評価のための作業を実施した。

1)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)であって、これまでに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)

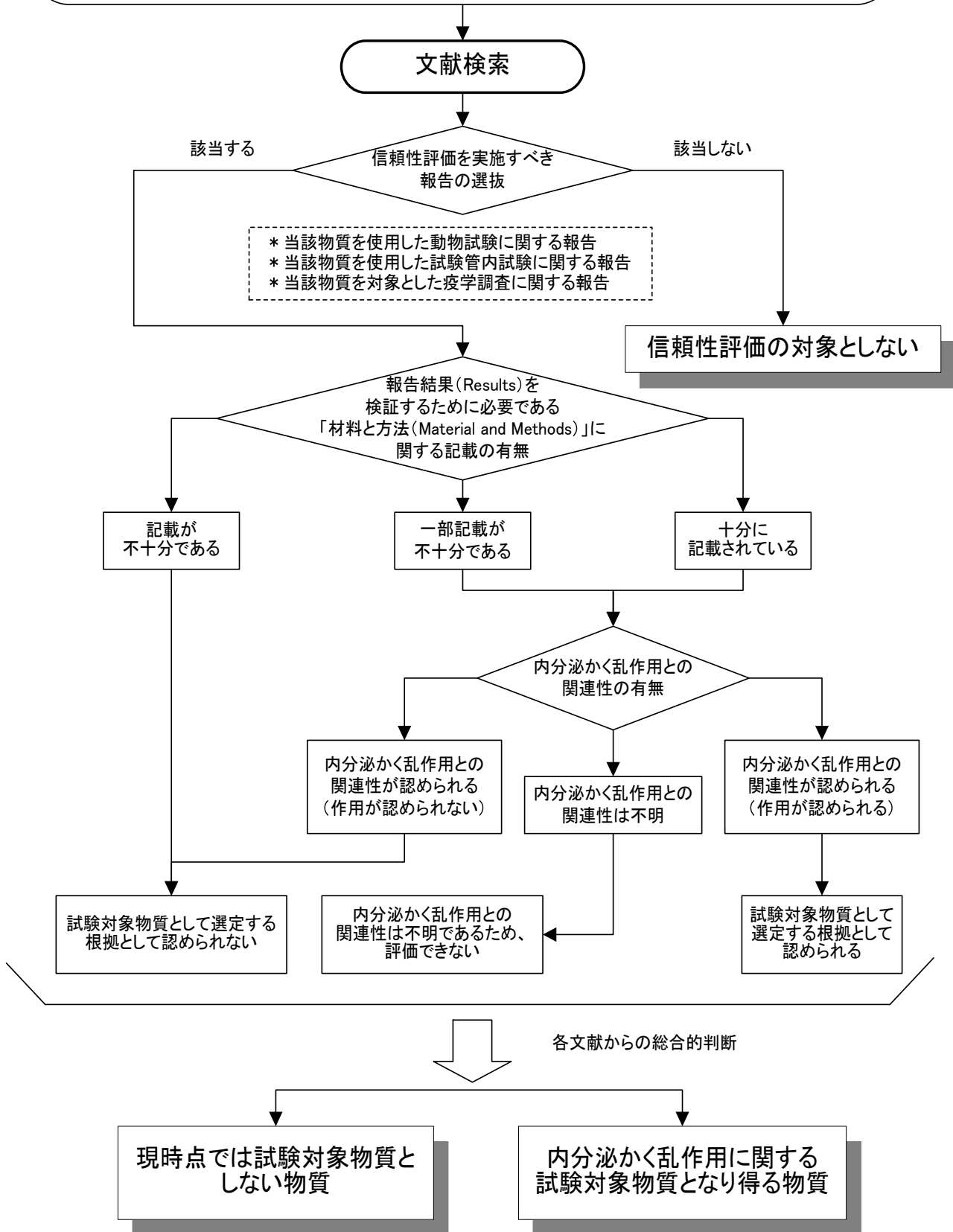
(2)信頼性評価が終了した 10 物質のうち、7 物質²⁾について内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質とし、3 物質³⁾について現時点では試験対象物質としない物質とした。10 物質の信頼性評価結果を別添 2 に示した。

2)エストロン、*p*-ジクロロベンゼン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、2,4,6-トリブロモフェノール、2,4-トルエンジアミン、ヒドラジン、フェンチオン

3) σ -ジクロロベンゼン、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩、トリフルラリン

信頼性評価の対象物質を選定するための母集団

- (1) 化学物質環境実態調査において検出された物質
- (2) 環境省において化学物質の内分泌かく乱作用に関する動物実験を実施した物質



(別紙 1)

記入者名：

提出日：平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(生態影響に関する報告) 整理番号： _____

著者			
論文名 (和訳)			
出典、年次			
目的、概要			
被験物質名		Cas No.	
生物種		生物分類	
性別、成長段階			
試験生物の入手先			
試験方法概要			
試験媒体		試験温度範囲	
pH範囲		塩分範囲	
溶存酸素量範囲		硬度範囲	
照明条件		給餌	
生物密度		通気	
馴化等の前処理			
試験物質の入手先・純度と希釈法			
その他の試験条件			
試験結果			
LOEC、NOEC 等の記載			
評価項目			
設定濃度範囲		濃度の実測結果	
ばく露期間		その他	
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	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		

<p>評価の根拠 被験物質、濃度設定、試験動物、評価 項目、結果の解析方法の妥当性など</p>	
<p>内分泌かく乱作用との関連の有無</p>	<p>内分泌かく乱作用との関連性が認められる (作用が認められる、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</p>
<p>評価の根拠</p>	

(別紙2)

記入者名：

提出日：平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(ヒト健康影響に関する実験的報告) 整理番号： _____

著者			
論文名			
(和訳)			
出典、年次			
目的、概要			
被験物質名	Cas No.		
生物種	生物分類		
性別、成長段階			
試験生物の入手先			
試験方法概要			
投与群の構成			
試験物質の入手先・純度と希釈法			
その他の試験条件			
試験結果			
LOAEL、NOAEL、TDI等の記載			
評価項目			
投与用量	実測結果		
投与期間	その他		
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	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		

<p>評価の根拠 被験物質、用量設定、試験動物、評価項目、結果の解析方法の妥当性など</p>	
<p>内分泌かく乱作用との関連の有無</p>	<p>内分泌かく乱作用との関連性が認められる (作用が認められる、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</p>
<p>評価の根拠</p>	

(別紙3)

記入者名：

提出日：平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(疫学調査に関する報告) 整理番号： _____

著者			
論文名 (和訳)			
出典、年次			
目的、概要			
対象物質名		Cas No.	
調査地域			
調査期間			
対象集団			
調査方法の分類 (Case-control, Cohort retrospective など)			
調査方法概要			
観察事象			
交絡因子と補正			
調査結果			
化学物質ばく露との関連性 (推定を含む)			
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	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		

<p>評価の根拠 調査方法、観察事象、交絡因子と補正、結果の解析方法の妥当性など</p>	
<p>内分泌かく乱作用との関連の有無</p>	<p>内分泌かく乱作用との関連性が認められる (作用が認められる、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</p>
<p>評価の根拠</p>	

(別添1)

平成21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

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日本エヌ・ユー・エス株式会社において処理する。

4. 期間

承諾日から平成22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

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
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
鑑迫典久	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
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 環境リスク研究センター 副センター長
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

(別添2)

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の 信頼性評価結果と今後の対応

1. 平成20年度に実施した信頼性評価のまとめ

(1) 内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る7物質

- *エストロン：動物試験及び試験管内試験において、エストロゲン作用を持つことが明らかであるため
- *2,4,6-トリブロモフェノール：試験管内試験において、アンチエストロゲン作用、アロマターゼ活性の誘導作用及び甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆されているため
- *2,4-トルエンジアミン：動物試験において、比較的高用量で生殖への影響を示すことが示唆されているため
- **p*-ジクロロベンゼン：動物試験において、アンチエストロゲン様作用を持つことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン様作用を持つことが示唆されているため
- **N,N*-ジメチルホルムアミド：動物試験において、比較的高用量で生殖への影響を示すことが示唆され、疫学的調査において、尿中代謝物濃度と精子運動性のパラメーターとの間に正の相関が認められたため
- *ヒドラジン：動物試験において、生殖への影響を示すことが示唆されているため
- *フェンチオン：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及び比較的高用量では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、アンチアンドロゲン様作用を持つことが示唆されているため

(2) 現時点では試験対象物質にしない3物質

- *直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質と選定する根拠が得られなかったため
- **o*-ジクロロベンゼン：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質と選定する根拠が得られなかったため
- *トリフルリン：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質と選定する根拠が得られなかったため

2. 信頼性評価の内容

平成20年度に実施した化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性

評価につ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作業班会議（平成 21 年 2 月 18 日開催、非公開）において評価を行い、信頼性評価のまとめと今後の対応案を検討した。信頼性評価の結果は以下の通り。

I. エストロン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エストロンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、発達影響及びエストロジェン様作用の有無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

①Panter ら(1998)によって、エストロン 9.9、31.8、99.3、317.7、992.7ng/L に 21 日間ばく露された成熟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、31.8ng/L 以上のばく露区で血漿中ビテロジェニン濃度の高値、317.7ng/L のばく露区で生殖腺相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、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、雄の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。

②Routledge ら(1998)によって、エストロン 6.25、12.5、25、50、100ng/L に 21 日間ばく露された成熟雄ニジマス *Oncorhynchus mykiss* への影響が検討されている。その結果として、100ng/L のばく露区で血漿中ビテロジェニ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、ばく露期間中の飼育条件が詳細には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

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。

有無」においては、雄の血漿中ビテロジェニン濃度の高値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

③Ghekierre ら(2006)によって、エストロン 10、100、1,000ng/L に 96 時間ばく露されたステージ I 胚をもつ雌イサザアミの一種 *Neomysis integer* への影響が検討されている。その結果として、1,000ng/L のばく露区で体内ビテリ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、被験動物が野外で採集した個体であることから、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、体内ビテリン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

④van den Belt ら(2004)によって、エストロン 30、120、250、500、1,000ng/L (0.11、0.46、0.92、1.84、3.66nM) に 3 週間ばく露された成熟雌ゼブラフィッシュ *Danio rerio* への影響が検討されている。その結果として、250ng/L (0.92nM) 以上のばく露区で血漿中ビテロジェニン濃度の高値、1,000ng/L (3.66nM) のばく露区で卵巣相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、雌の血漿中ビテロジェニン濃度の高値及び卵巣重量の低値について、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、試験方法に問題があり、試験対象物質として選定する根拠として認められない評価とされた。

(2) 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

①Holland と Roy(1995)によって、エストロン 11mg/rat を最長 21 日間埋設皮下投与された幼若雌 Noble ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与期間中の乳腺細胞分化度の高値、乳腺細胞の G1 細胞数の高値、乳腺細胞の S 細胞数の高値、上皮細胞数の高値、発情期にある個体の割合の高値、子宮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、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、幼若雌の子宮重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。

(3) エストロゲン様作用

○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

①van den Belt ら(2004)によって、エストロンについて、MVLN アッセイ (プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答配列をもつレポーターを遺伝子導入したヒト乳がん細胞 MCF-7 による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、エストロンは、EC₅₀ 値 0.078nM の濃度において、ルシフェラーゼの発現を誘導した。

また、エストロンについて、YES スクリーン (ヒトエストロゲン受容体を恒常発現するエストロゲン応答性酵母によるβ-ガラクトシダーゼ発現誘導) が検討されている。その結果として、エストロンは、EC₅₀ 値 0.390nM の濃度において、β-ガラクトシダーゼの発現を誘導した。

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、試験管内試験においてエストロゲン様作用が示唆され、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。

2. 総合的判断

エストロンに関する報告について信頼性評価を実施した結果、動物試験及

び試験管内試験において、エストロゲン作用を持つことが明らかであった。

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について表 1 に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：エストロン

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	①Panterら	△	○P	○	試験管内試験及び動物試験において、エストロゲン作用を持つことが明らかであり、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。
	②Routledgeら	△	○P	○	
	③Ghekiereら	△	?	—	
	④van den Beltら	○	?	×*	
(2)発達影響	①HollandとRoy	○	○P	○	
(3)エストロゲン様作用	①van den Beltら	○	○P	○	

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

*試験方法に問題があるため、×と評価した

参考文献

Ghekiere A, Verslycke T and Janssen C (2006) Effects of methoprene, nonylphenol, and estrone on the vitellogenesis of the mysid *Neomysis integer*. *General and Comparative Endocrinology*, 147 (2), 190-195. ((1) 本文中の作用の区分③報告の番号を示す。以下同じ。)

Holland MB and Roy D (1995) Estrone-induced cell proliferation and differentiation in the mammary gland of the female Noble rat. *Carcinogenesis*, 6 (8), 1955-1961. ((2) ①)

Panter GH, Thompson RS and Sumpter JP (1998) Adverse reproductive effects in male fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to environmentally relevant concentrations of the natural oestrogens, oestradiol and estrone. *Aquatic Toxicology*, 42, 243-253. ((1) ①)

Routledge EJ, Sheahan D, Desbrow C, Brighty GC, Waldock M and Sumpter JP (1998) Identification of estrogenic chemicals in STW. effluent. 2: *In vivo* responses in trout and roach. *Environmental Science and Technology*, 32 (11), 1559-1565. ((1) ②)

van den Belt K, Berckmans P, Vangenechten C, Verheyen R and Witters H (2004) Comparative study on the *in vitro/in vivo* estrogenic potencies of 17beta-estradiol, estrone, 17alpha-ethynylestradiol and nonylphenol. *Aquatic Toxicology*, 66 (2), 183-195. ((1) ④、(3) ①)

II. 直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響及び発達影響の有無に関する報告がある。

(1) 生殖への影響

○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

- ①Buehler ら(1971)によって、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩(炭素数 10~14) 0.5%(餌中濃度)を 107 日齢 F₀ から 3 世代 2 年間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、8 ヶ月後の F₀ 雄において赤血球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、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、赤血球数の低値について、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。

(2) 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ない報告

- ①Ishii ら(1990)によって、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩(LAS 標準試料) 100、250、500、1,000mg/L に前核細胞段階から 5 日間ばく露されたマウス受精胚への影響が検討されている。その結果として、250mg/L 以上のばく露区で胚盤胞発達阻害が認められた。

また、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩(LAS 標準試料) 150、250、300、500mg/L に前核細胞段階から 1 時間ばく露されたマウス受精胚への影響が検討されている。その結果として、300mg/L 以上のばく露区で胚盤胞発達阻害が認められた。

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、用いた被験物質の製造者や純度が記載されておらず、また、被験動物として雑種マウスを用いていることから、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

直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩に関する報告について信頼性評価を実施した結果、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認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質にしないと判断された。
なお、信頼性評価のまとめについて表 2 に示した。

表 2 信頼性評価のまとめ

物質名：直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩

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)生殖への影響	①Buehlerら	○	×	×	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質と選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にならない。
(2)発達影響	①Ishii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

- Buehler EV, Newmann EA and King WR (1971) Two-year feeding and reproduction study in rats with linear alkylbenzene sulfonate (LAS). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 18 (1), 83-91. ((1) ①)
- Ishii Y, Samejima Y, Saji F and Nomura T (1990) Effect of alcohol sulfate, linear alkylbenzene sulfonate and natural soap on the development of fertilized eggs of the mouse *in vitro*. *Mutation Research*, 242 (2), 151-155. ((2) ①)

Ⅲ. 2,4,6-トリブロモフェノール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2,4,6-トリブロモフェノールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響、エストロゲン様作用、アロマターゼ活性の誘導作用、甲状腺ホルモン様作用及び神経細胞への影響の有無に関する報告がある。

(1) 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ない報告

①Lyubimov ら(1998)によって、2,4,6-トリブロモフェノール 0.03、0.1、0.3、1.0mg/m³を妊娠1日目から21日間吸入ばく露されたWistarラットへの影響が検討されている。その結果として、0.03mg/m³以上のばく露区で30日齢雄児動物の毛繕い行動の低値、60日齢雌児動物の情動性の低値、0.1mg/m³以上のばく露区で胚の総死亡率の高値、0.1mg/m³のばく露区で30日齢雄児動物の情動性の高値、30日齢雌児動物の毛繕い行動の低値、0.3mg/m³以上のばく露区で着床前胚消失率の高値、0.3mg/m³のばく露区で下部切歯萌出日の遅延、1.0mg/m³のばく露区で着床後胚消失率の高値、母動物オープンフィールド試験での方向反応性の低値、30日齢雌児動物の情動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、用いた仔の数が記載されておらず、また、行動試験の再現性の確認が行われていないこと、結果について雌雄で傾向が異なり、性差ではこの違いが解釈できないことから、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) エストロゲン様作用

○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

①Hamers ら(2006)によって、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ヒトエストラジオールスルホトランスフェラーゼへの影響が検討されている。その結果として、2,4,6-トリブロモフェノールは、IC₅₀値 0.27µMの濃度において、17β-エストラジオールを基質とするヒトエストラジオールスルホトランスフェラーゼ活性を阻害した。

また、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ER-CALUX アッセイ (プ

ロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答配列をもつレポーターを遺伝子導入したヒト乳がん細胞 T47D による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、2,4,6-トリブロモフェノールは、IC₅₀ 値 8.3μM の濃度において、アンチエストロゲン様作用が認められた。

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、試験管内試験においてアンチエストロゲン様作用が示唆され、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

②Olsen ら(2002)によって、2,4,6-トリブロモフェノールについて、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、2,4,6-トリブロモフェノールは、0.1、1、10、100μM の濃度において、細胞増殖誘導に影響を及ぼさなかった。また、30μM の濃度において、細胞増殖誘導 (17β-エストラジオール 30pM 共存下)、エストロゲン応答性分泌蛋白質 pS2 発現量、ヒトエストロゲン受容体発現量、ヒトプロジェステロン受容体発現量に影響を及ぼさなかった。

また、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ヒトエストロゲン受容体競合結合試験 (17β-エストラジオール 3nM 共存下) が検討されている。その結果として、2,4,6-トリブロモフェノールは、1μM の濃度において、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、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、試験管内試験においてエストロゲン様作用が認められなかった。「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) アロマターゼ活性の誘導作用

○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

①Cantón ら(2005)によって、2,4,6-トリブロモフェノールについて、ヒト副

腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、2,4,6-トリブロモフェノールは、7.5 μ M の濃度において、アロマターゼの発現を最大誘導した。

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、試験管内試験においてアロマターゼ活性の誘導作用が示唆され、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。

(4) 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

- ①Hamers ら(2006)によって、2,4,6-トリブロモフェノールについて、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、2,4,6-トリブロモフェノールは、IC₅₀ 値 4.8nM の濃度において、チロキシンのヒトトランスサイレチンへの結合を阻害した。

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、試験管内試験において甲状腺ホルモン様作用が示唆され、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。

(5) 神経細胞への影響

○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

- ①Hassenklöver ら(2006)によって、2,4,6-トリブロモフェノール 30、300、1,000 μ M にばく露されたラット副腎髄質クロマフィン神経内分泌細胞 PC12 への影響が検討されている。その結果として、300 μ M 以上のばく露区で高濃度 K⁺誘導性脱分極化後の細胞内 Ca⁺⁺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、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、高濃度 K^+ 誘導性脱分極化後の細胞内 Ca^{++} 濃度の高値について、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。

2. 総合的判断

2,4,6-トリブロモフェノールに関する報告について信頼性評価を実施した結果、試験管内試験において、アンチエストロジェン様作用、女性ホルモンの生成に関与する酵素であるアロマターゼ活性の誘導作用及び甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆された。

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について表3に示した。

表 3 信頼性評価のまとめ

物質名：2,4,6-トリブロモフェノール

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)発達影響	①Lyubimov ら	×	—	×	試験管内試験にお いて、アンチエスト ロジェン様作 用、女性ホルモン の生成に関与する 酵素であるアロマ ターゼ活性の誘導 作用及び甲状腺ホル モン様作用を持 つことが示唆され ており、内分泌か く乱作用に関する 試験対象物質とな り得る。
(2)エストロジ ェン様作用	①Hamers ら	○	○P	○	
	②Olsen ら	○	○N	×	
(3)アロマター ゼ活性の誘導作 用	①Canton ら	○	○P	○	
(4)甲状腺ホル モン様作用	①Hamers ら	○	○P	○	
(5)神経細胞へ の影響	①Hassenklover 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

- Cantón RF, Sanderson JT, Letcher RJ, Bergman A and van den Berg M (2005) Inhibition and induction of aromatase (CYP19) activity by brominated flame retardants in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicological Sciences*, 88 (2), 447-455. ((3) ①)
- Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, Murk AJ, Kester MH, Andersson PL, Legler J and Brouwer A (2006) *In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicological Sciences*, 92 (1), 157-173. ((2) ①、(4) ①)
- Hassenklöver T, Predehl S, Pilli J, Ledwolorz J, Assmann M and Bickmeyer U (2006) Bromophenols, both present in marine organisms and in industrial flame retardants, disturb cellular Ca²⁺ signaling in neuroendocrine cells (PC12). *Aquatic Toxicology*, 76 (1), 37-45. ((5) ①)
- Lyubimov AV, Babin VV and Kartashov AI (1998) Developmental neurotoxicity and immunotoxicity of 2,4,6-tribromophenol in Wistar rats. *Neurotoxicology*, 19 (2), 303-312. ((1) ①)
- Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Holme JA and Hongslo JK (2002) Brominated phenols: characterization of estrogen-like activity in the human breast cancer cell-line MCF-7. *Toxicology Letters*, 129 (1-2), 55-63. ((2) ②)

IV. 2,4-トルエンジアミン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2,4-トルエンジアミンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1) 生殖への影響

○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

①Thyssen ら(1985a)によって、2,4-トルエンジアミン 100、300 ppm(餌中濃度)を 10 週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、300ppm の投与群で交尾率の低値、妊孕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、交尾率の低値及び妊孕率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。

②Thyssen ら(1985b)によって、2,4-トルエンジアミン 100、300 ppm(餌中濃度)を 10 週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、300ppm の投与群で血清中黄体形成ホルモン濃度の高値、血清中テストステロン濃度の低値、精巣上体絶対重量の低値、精囊絶対重量の低値、最終投与 11 週間後の精巣絶対重量の低値、精巣上体絶対重量の低値、精巣上体尾部中精子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、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、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値、血清中テストステロン濃度の低値、精巣上体重量の低値、精囊重量の低値、精巣重量の低値、精巣上体尾部中精子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。

③Varma ら(1988)によって、2,4-トルエンジアミン 300、600 ppm(餌中濃度)

を 10 週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、300ppm 以上の投与群で血清中アドロジェン結合蛋白質濃度の高値、精巣中アドロジェン結合蛋白質濃度の高値、投与期間中の精巣絶対・相対重量の高値、投与期間中の精細管液容量の高値、精巣上部尾部中アドロジェン結合蛋白質濃度の低値、精巣上部尾部中精子数の低値、精巣上部絶対・相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、血清中アドロジェン結合蛋白質濃度の高値、精巣中アドロジェン結合蛋白質濃度の高値、精巣重量の高値、精細管液容量の高値、精巣上部尾部中アドロジェン結合蛋白質濃度の低値、精巣上部尾部中精子数の低値、精巣上部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。

(2) 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ない報告

① Hamill ら(1982)によって、2,4-トルエンジアミンについて、米国 Olin Corporation 社工場にて 1981 年 1 月から 1981 年 6 月にかけて職業ばく露した作業従事者への影響が検討されている。その結果として、非ばく露又は最低ばく露集団（過去にばく露頻度 0~1 回、男性 119 名）、低~高ばく露集団（調査開始 6 ヶ月以前に数回、男性 38 名）、低~高ばく露集団（調査開始 6 ヶ月以後に数回、男性 46 名）との比較において、精液容量、総精子数、精子濃度、正常形態精子率、異常形態精子率（不定形、頭部欠損、角張った尾部、先細り、小さな頭部、大きな頭部、尾部が二つ、頭部が二つ）、卵胞刺激ホルモン濃度の観察事象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、評価を行わなかった。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、疫学的調査において観察事象に影響が認められなかった。「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、同社の Brandenburg 工場で流産、生まれた子の異常、精子の減少などの生殖への影響が示唆されていたが、疫学的調査を実施したのは Lake Charles 工場で行われており、また、ばく露濃度やばく露のバイオ

マーカーなど定量的な評価がなされていないこと、全くばく露されていない群を設定していないこと及び精子の運動性に関する検査が行われていないことから、試験対象物質として選定する根拠として認められない評価とされた。

2. 総合的判断

2,4-トルエンジアミン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、比較的高用量で生殖への影響を示すことが示唆された。

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について表4に示した。

表 4 信頼性評価のまとめ

物質名：2,4-トルエンジアミン

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)生殖への影響	①Thyssen ら	○	○P	○	比較的高用量において生殖への影響を示すことが示唆されており、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。
	②Thyssen ら	○	○P	○	
	③Varma ら	○	○P	○	
(2)疫学的調査	①Hamill 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

* 調査方法に問題があるため、×と評価した

参考文献

Hamill PV, Steinberger E, Levine RJ, Rodriguez-Rigau LJ, Lemeshow S and Avrunin JS (1982) The epidemiologic assessment of male reproductive hazard from occupational exposure to TDA and DNT. *Journal of Occupational Medicine*, 24 (12), 985-993. ((2) ①)

Thysen B, Varma SK and Bloch E (1985a) Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 1. Effect on male fertility. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 16 (6), 753-761. ((1) ①)

Thysen B, Bloch E and Varma SK (1985b) Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 2. Spermatogenic and hormonal effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 16 (6), 763-769. ((1) ②)

Varma SK, Bloch E, Gondos B, Rossi V, Gunsalus GL and Thysen B (1988) Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 3. Effects on androgen-binding protein levels, selected seminiferous tubule characteristics, and spermatogenesis. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 25 (4), 435-451. ((1) ③)

V. σ ジクロロベンゼン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

σ ジクロロベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖への影響及びエストロゲン様作用の有無に関する報告がある。

(1) 生態影響

○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

①Pagano ら(1988)によって、 σ ジクロロベンゼン 0.147、1.47、14.7mg/L (10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} M) に孵化 48 時間後から 48 時間ばく露された地中海産ウニ *Paracentrotus lividus* 受精卵への影響が検討されている。その結果として、0.147mg/L (10^{-6} M) 以上のばく露区で細胞分裂中期/後期比の高値、0.147mg/L (10^{-6} M) のばく露区で細胞分裂後期末達率の高値、1.47mg/L (10^{-5} M) のばく露区で発達障害発生率の高値が認められた。

また、1.47mg/L (10^{-5} M) に 30 分間ばく露された精子による受精への影響が検討されている。その結果として、間期胚発生率、細胞分裂中期/後期比、細胞分裂後期末達率の高値、有糸分裂回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、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、ウニ類の内分泌系に関する知見が乏しく、細胞分裂中期/後期比の高値、細胞分裂後期末達率の高値、発達障害発生率の高値、間期胚発生率の高値、有糸分裂回数の低値について、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

②Versonnen ら(2003)によって、 σ ジクロロベンゼン 0.1、1 mg/L に 14 日間ばく露された成熟雌雄ゼブラフィッシュへの影響が検討されている。その結果として、雌雄肝臓相対重量、雌雄生殖腺相対重量、雌雄血中ビテロジェニン濃度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、用いた被験動物数が雌雄各 5 個体と少ないことから、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、雄の血中ビテロジェニン濃度に影響がなく、エストロジェン様作用が認められなかった。「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) 生殖への影響

○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

①Hayes ら(1985)によって、空气中濃度 100、200、400ppm の σ ジクロロベンゼンに日毎 6 時間、妊娠 6 日目から 15 日目まで吸入ばく露された F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、100ppm 以上のばく露区で妊娠 6~20 日目の母動物増加体重の低値、200ppm 以上のばく露区で妊娠 16 日目の母動物体重の低値、200ppm のばく露区で胎児の腰椎突起発生数、胸骨分節化遅延発生数の高値、400ppm のばく露区で妊娠 21 日目の母動物肝臓絶対・相対重量、胎児の脊椎骨化遅延発生数の高値が認められた。

また、空气中濃度 100、200、400ppm の σ ジクロロベンゼンに日毎 6 時間、妊娠 6 日目から 18 日目まで吸入ばく露された NZ 白色ウサギへの影響が検討されている。その結果として、100ppm のばく露区で妊娠 6~28 日目の母動物増加体重の低値、200ppm のばく露区で妊娠 29 日目の母動物体重の低値、胎児雄性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、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、母動物増加体重の低値、母動物体重の低値、母動物肝臓重量の高値、胎児の腰椎突起発生数の高値、胸骨分節化遅延発生数の高値、脊椎骨化遅延発生数の高値、母動物への毒性影響が認められた用量での胎児雄性比の高値について、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。

(3) 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ない報告

①Versonnen ら(2003)によって、 σ ジクロロベンゼンについて、YES スクリーン（ヒトエストロジェン受容体を恒常発現するエストロジェン応答性酵母による β -ガラクトシダーゼ発現誘導）が検討されている。その結果とし

て、 σ -ジクロロベンゼンは、 6.8×10^{-4} M までの濃度において、統計学的に有意な β -ガラクトシダーゼの発現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、試験管内試験においてエストロゲン様作用が認められなかった。「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

σ -ジクロロベンゼンについて信頼性評価を実施した結果、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認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質にしないと判断された。
なお、信頼性評価のまとめについて表 5 に示した。

表5 信頼性評価のまとめ

物質名：σジクロロベンゼン

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	①Pagano ら	○	?	—	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質と選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にならない。
	②Versonnen ら	△	○N	×	
(2)生殖への影響	①Hayes ら	○	?	—	
(3) エストロジェン様作用	①Versonnen 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

- Hayes WC, Hanley TR Jr, Gushow TS, Johnson KA and John JA (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5 (1), 190-202. ((2) ①)
- Pagano G, Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Giordano GG, Ragucci E and Trieff NM (1988) Comparative toxicities of benzene, chlorobenzene, and dichlorobenzenes to sea urchin embryos and sperm. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 40 (4), 481-488. ((1) ①)
- Versonnen BJ, Arijs K, Verslycke T, Lema W and Janssen CR (2003) *In vitro* and *in vivo* estrogenicity and toxicity of *o*-, *m*-, and *p*-dichlorobenzene. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (2), 329-335. ((1) ②、(3) ①)

VI. *p*-ジクロロベンゼン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

p-ジクロロベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖への影響及びエストロゲン様作用の有無に関する報告がある。

(1) 生態影響

○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

①Pagano ら(1988)によって、*p*-ジクロロベンゼン 0.147、1.47、14.7mg/L (10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} M) に孵化 48 時間後から 48 時間ばく露された地中海産ウニ *Paracentrotus lividus* 受精卵への影響が検討されている。その結果として、0.147mg/L (10^{-6} M) 以上のばく露区で細胞分裂中期/後期比の高値が認められた。

また、1.47mg/L (10^{-5} M) に 30 分間ばく露された精子による受精への影響が検討されている。その結果として、間期胚発生率の高値、有糸分裂未達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、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、ウニ類の内分泌系に関する知見が乏しく、細胞分裂中期/後期比の高値、間期胚発生率の高値、有糸分裂未達率の高値について、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。

②Versonnen ら(2003)によって、*p*-ジクロロベンゼン 1、3.2、10、32mg/L に 14 日間ばく露された成熟雌雄ゼブラフィッシュの影響が検討されている。その結果として、10 mg/L 以上のばく露区で雌雄生殖腺相対重量の低値、32mg/L のばく露区で雌血中ビテロジェニン濃度の高値が認められた。雄血中ビテロジェニン濃度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、用いた被験動物数が雌雄各 5 個体と少ないことから、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、雄の血中ビテロジェニン濃度に影響がなく、エストロゲン様作用が認められなかった。雌雄生殖腺相対重量の低値、雌血中ビテロジェニン濃度の高値については、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。

(2) 生殖への影響

○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

①Takahashiら(2007)によって、*p*-ジクロロベンゼン 22、67mg/kg/day を 19～22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、22mg/kg/day の投与群で子宮絶対・相対重量の低値が認められた。

また、*p*-ジクロロベンゼン 22、67、200mg/kg/day を 19～22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、22mg/kg/day の投与群で卵巣絶対・相対重量の低値、67mg/kg/day の投与群で子宮絶対重量の低値が認められた。

また、*p*-ジクロロベンゼン 67、200、600mg/kg/day を 19～22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、67mg/kg/day の投与群で子宮絶対・相対重量の低値が認められた。

また、*p*-ジクロロベンゼン 400、800mg/kg/day を 19～22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、800mg/kg/day の投与群で子宮絶対・相対重量、卵巣相対重量の低値が認められた。

また、*p*-ジクロロベンゼン 800mg/kg/day を 19～22 日齢から 3 日間皮下投与された未成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、子宮相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、実施された試験間での結果の再現性が乏しかったため、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、未成熟雌の子宮重量の低値、卵巣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。

○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

②National Toxicology Program(1987)によって、*p*-ジクロロベンゼン 150、300mg/kg/day を週 5 日、2 年間経口投与された雌雄 F344/N ラットへの影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day 以上の投与群で胎児過剰肋骨発生率の高値、750 mg/kg/day 以上の投与群で雄の腎尿細管細胞腺腫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、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、胎児過剰肋骨発生率の高値、雄の腎尿細管細胞腺腫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。

③Giavini ら(1986)によって、*p*-ジクロロベンゼン 250、500、750、1,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与された CD 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 以上のばく露群で妊娠 6~15 日目の母動物体重増加量の高値、妊娠 6~15 日目の母動物摂餌量の高値、胎児過剰肋骨発生率の高値、750mg/kg/day 以上のばく露群で胎児総骨格異常発生率の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で胎児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、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、母動物体重増加量の高値、母動物摂餌量の高値、胎児過剰肋骨発生率の高値、胎児総骨格異常発生率の高値、胎児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。

④Hayes ら(1985)によって、*p*-ジクロロベンゼン 100、300、800ppm に日毎 6 時間、妊娠 6 日目から 18 日目まで吸入ばく露された NZ 白色ウサギへの影響が検討されている。その結果として、300ppm のばく露区で胚吸収数/着床数の高値、胚吸収数/出産数の高値、800ppm のばく露区で胎児の食道後方位に位置する右鎖骨下動脈の発生数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、胚吸収数/着床数の高値、胚吸収数/出産数の高値、胎児の食道後方位に位置する右鎖骨下動脈の発生数の高値について、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。

○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

⑤Murthy ら(1987)によって、*p*-ジクロロベンゼン 800mg/kg を単回腹腔内投与された幼若雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、異常精子頭部総数の高値、精子頭部異常発生率の高値、異常精子尾部総数の高値、精子尾部異常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、用いた被験動物数が各 3 個体と少なく、1 用量のみの腹腔内投与であることから、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。

(3) 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

①Versonnen ら(2003)によって、*p*-ジクロロベンゼンについて、YES スクリーン（ヒトエストロジェン受容体を恒常発現するエストロジェン応答性酵母による β -ガラクトシダーゼ発現誘導）が検討されている。その結果として、*p*-ジクロロベンゼンは、 5×10^{-6} M の濃度において、 β -ガラクトシダーゼの発現を誘導した。

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、試験管内試験においてエストロジェン様作用が示唆され、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。

2. 総合的判断

p-ジクロロベンゼン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、アンチエストロジェン様作用を持つことが示唆され、試験管内試験において、エストロジェン様作用を持つことが示唆された。

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について表6に示した。

表6 信頼性評価のまとめ

物質名：p-ジクロロベンゼン

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	①Pagano ら	○	?	—	試験管内試験においてはエストロゲン様作用を持つことが示唆され、動物試験においてはアンチエストロゲン様作用を持つことが示唆されており、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。
	②Versonnen ら	△	?	—	
(2)生殖への影響	①Takahashi ら	△	○P	○	
	②National Toxicology Program	○	?	—	
	③Giavini ら	○	?	—	
	④Hayes ら	○	?	—	
	⑤Murthy ら	×	—	×	
(3) エストロゲン様作用	①Versonnen ら	○	○P	○	

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

- Giavini E, Breccia ML, Prati M and Vismara C (1986) Teratologic evaluation of *p*-dichlorobenzene in the rat. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 37 (1), 164-168. ((2) ③)
- Hayes WC, Hanley TR Jr, Gushow TS, Johnson KA and John JA (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5 (1), 190-202. ((2) ④)
- Murthy RC, Migalby N, Doye A and Holovack MJ (1987) Effect of *p*-dichlorobenzene of testes of rats. *Advances in Contraceptive Delivery Systems*, 3 (1), 35-40. ((2) ⑤)
- National Toxicology Program (1987) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,4-Dichlorobenzene (CAS No. 106-46-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). National Toxicology Program Technical Report Series, 319, 1-198. ((2) ②)
- Pagano G, Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Giordano GG, Ragucci E and Trieff NM (1988) Comparative toxicities of benzene, chlorobenzene, and dichlorobenzenes to sea urchin embryos and sperm. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 40 (4), 481-488. ((1) ①)
- Takahashi O, Oishi S, Yoneyama M, Ogata A and Kamimura H (2007) Antiestrogenic effect of paradichlorobenzene in immature mice and rats. *Archives of Toxicology*, 81 (7), 505-517. ((2) ①)
- Versonnen BJ, Arijs K, Verslycke T, Lema W and Janssen CR (2003) *In vitro* and *in vivo* estrogenicity and toxicity of *o*-, *m*-, and *p*-dichlorobenzene. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (2), 329-335. ((1) ②、(3) ①)

VII. *N,N*-ジメチルホルムアミド

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

N,N-ジメチルホルムアミドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1) 生殖への影響

○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

①Failら(1997及び1998)によって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 1,000、4,000、7,000ppm を 11 週齢（交配 1 週間前）から 29 週間飲水投与された雌雄 F₀ Swiss CD-1 マウス、更に 22 日齢から 119 日日齢まで飲水投与された雌雄 F₁（74 日齢にて交配）への影響が検討されている。その結果として、1,000ppm 以上の投与群で F₀ 雄の右精巣尾部絶対重量の低値、精巣中精子細胞数の低値、F₁ 雄の精嚢絶対重量の低値、F₂ 新生児体重の低値、4,000ppm 以上の投与群で右卵巣絶対重量の高値、F₁ 雌の妊娠から出産までの所要日数の遅延、最終出産における出産率の低値、投与期間中の出産回数の低値、同腹生存 F₁ 新生児数の低値、F₁ 新生児生存率の低値、F₁ 新生児体重の低値、最終出産における F₁ 新生児 2~21 日齢生存率の低値、F₁ 親動物出産率の低値、F₂ 同腹生存新生児数の低値、F₂ 新生児生存率の低値が認められた。7,000ppm の投与群で F₁ 雄の精巣上体尾部中精子数の高値、発情周期において発情後期・発情間期が占める割合の高値、発情前期・発情期が占める割合の高値、F₁ 雌の発情周期の所要日数の遅延、F₀ 親動物の初出産率の低値、F₀ 雄の前立腺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、右精巣尾部重量の低値、精巣中精子細胞数の低値、精嚢重量の低値、同腹生存新生児数の低値、新生児生存率の低値、精巣上体尾部中精子数の高値、前立腺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。

○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

②Saillenfaitら(1997)によって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 50、100、200、

300mg/kg/day を妊娠 6 日目から 20 日目まで経口投与された雌 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 の投与群で妊娠率の高値、100mg/kg/day 以上の投与群で母動物の体重増加量の低値、摂餌量の低値、胎児体重の低値、200mg/kg/day 以上の投与群で胎児骨格変化（上後頭骨の骨化不全、第五胸骨分節の骨化不全）総数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、妊娠率の高値、母動物の体重増加量の低値、摂餌量の低値、胎児体重の低値、胎児骨格変化総数の高値について、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。

③Hellwing ら(1991)によって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 94、472、944mg/kg/day を妊娠 6 日間から 10 日目まで、更に妊娠 13 日目から 15 日目まで経皮投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、94mg/kg/day 以上の投与群で胎盤重量の低値、472mg/kg/day 以上の投与群で胎児体長の低値、944mg/kg/day の投与群で妊娠 15 日目の母動物体重増加量の低値、異常胎児をもつ妊娠率の高値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 166、503、1,510mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、166mg/kg/day 以上の投与群で胎盤重量の低値、503mg/kg/day 以上の投与群で異常胎児数の高値、胎児体重の低値、体長の低値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 166、548mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与された NMRI マウスの影響が検討されている。その結果として、166mg/kg/day 以上の投与群で胎児体長の低値、548mg/kg/day の投与群で異常胎児数の高値、胎児体重の低値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 100、200、400mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目まで経皮投与された Himalayan ウサギへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day の投与群で妊娠 18 日目の母動物体重増加量の低値、胎児の異常発生率の高値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 50、150、450ppm に妊娠 6 日目から 19 日目（日毎 6 時間）まで吸入ばく露された Himalayan ウサギへの影響が検討されている。その結果として、450ppm のばく露区で胎児体重の高

値、外的奇形発生率の高値、外的変化発生率の高値、柔組織変化発生率の高値、骨格奇形発生率の高値、骨格変化発生率の高値、骨格遅延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、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、胎盤重量の低値、胎児体長の低値、胎児体重の低値又は高値、母動物体重増加量の低値、異常胎児をもつ妊娠率の高値、異常胎児数の高値、胎児の異常発生率の高値、外的奇形発生率の高値、外的変化発生率の高値、柔組織変化発生率の高値、骨格奇形発生率の高値、骨格変化発生率の高値、骨格遅延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。

- ④ Hansen と Meyer(1990)によって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 944、1,888mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経皮投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、944mg/kg/day 以上の投与群で着床後胚消失数の高値、胎児の頭蓋骨の骨化遅延発生率の高値、1,888mg/kg/day の投与群で妊娠率の低値、胎児数の低値、吸収胚数の高値、着床前胚消失数の高値、胎児の胸骨分節の骨化遅延発生率の高値が認められた。

また、*N,N*-ジメチルホルムアミド 944、1,888mg/kg/day を妊娠 1 日目から 19 日目まで経皮投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、944mg/kg/day 以上の投与群で胎児の頭蓋骨の骨化遅延発生率の高値、1,888mg/kg/day の投与群で妊娠率の高値、胎児の胸骨分節の骨化遅延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、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、着床後胚消失数の高値、胎児頭蓋骨の骨化遅延発生率の高値、妊娠率の低値又は高値、胎児数の低値、吸収胚数の高値、着床前胚消失数の高値、胎児胸骨分節の骨化遅延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。

- ⑤ Lewis ら(1992)によって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 31.2、297ppm に妊

娠 6 日目から 15 日目（日毎 6 時間）まで吸入ばく露された CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、31.2ppm のばく露区で同腹着床数の低値、同腹生存胎児数の低値、297ppm のばく露区で胎児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、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、同腹着床数の低値、同腹生存胎児数の低値、胎児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。

- ⑥Kimmerle と Machemer(1975)によって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 17.8、172.3ppm に妊娠 6 日目から 15 日目（日毎 6 時間）まで吸入ばく露された FB30 ラットへの影響が検討されている。その結果として、172.3ppm のばく露区で胎児体重の低値が認められた。

この報告については、『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、比較的古い論文(1975)で、被験動物として自家繁殖した個体が用いられており、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。

○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

- ⑦Hurtt ら(1992)によって、*N,N*-ジメチルホルムアミド 30、100、500ppm に 13 ヶ月間（日毎 6 時間、週 5 日）吸入ばく露された成熟雌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、体重、血液学的検査及び血清の化学分析、尿の化学分析、雄の精液分泌容量、精子運動性、精子数、形態異常精子率、雌の性周期、臓器絶対重量及び相対重量、組織病理学的検査には影響が認められなかった。

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、動物試験において影響が認められなかった。「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) 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

①Changら(2004)によって、*N,N*-ジメチルホルムアミドについて、台湾合成皮革工場にて職業ばく露した作業従事者への影響が検討されている。その結果として、ばく露集団(男性12名)は非ばく露集団(近郊の工場作業従事者8名)との精子パラメーターの比較において、精子運動率の高値、ALH(頭部振幅幅)の低値、R(高速運動率)の低値、R+M(高速運動率+中速運動率)の低値、SL+ST(低速運動率+精子率)の高値が認められた。

また、尿中代謝物モノメチルホルムアミド濃度との Spearman 順位相関検定において、精子運動率、BCF(頭部振幅数)、R(高速運動率)、R+M(高速運動率+中速運動率)とに用量反応的な負の相関、SL+ST(低速運動率+精子率)とに用量反応的な正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、精子の運動性の低下、実際の個人のばく露を反映する尿中代謝物濃度と精子運動性のパラメーターとの間に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。

2. 総合的判断

N,N-ジメチルホルムアミド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、比較的高用量で生殖への影響を示すことが示唆されており、また、疫学的調査において尿中代謝物濃度と精子運動性のパラメーターとの間に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について表7に示した。

表7 信頼性評価のまとめ

物質名：N,N-ジメチルホルムアミド

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)生殖への影響	①Failら	○	○P	○	比較的高用量において生殖への影響を示すことが示唆されており、また、疫学的調査において尿中代謝物濃度と精子運動性のパラメーターとの間に正の相関が認められており、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。
	②Saillenfaitら	○	?	—	
	③Hellwingら	○	?	—	
	④HansenとMeyer	○	?	—	
	⑤Lewisら	○	?	—	
	⑥KimmerleとMachemer	△	?	—	
	⑦Hurttら	○	○N	×	
(2)疫学的調査	①Changら	○	○P	○	

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

- Chang HY, Shih TS, Guo YL, Tsai CY and Hsu PC (2004) Sperm function in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertility and sterility*, 81 (6), 1589-1594. ((2) ①)
- Fail PA, George JD, Grizzle TB and Heindel JJ (1997) Reproductive toxicology. *N,N*-dimethylformamide, *Environmental Health Perspectives*, 105 (suppl 1), 305-307. ((1) ①)
- Fail PA, George JD, Grizzle TB and Heindel JJ (1998) Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reproductive Toxicology*, 12 (3), 317-332. ((1) ①)
- Hansen E and Meyer O (1990) Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with dimethylformamide (DMF). *Journal of Applied Toxicology*, 10 (5), 333-338. ((1) ④)
- Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ and Jackh R (1991) Studies on the prenatal toxicity of *N,N*-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, 29 (3), 193-201. ((1) ③)
- Hurt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW and Kennedy GL Jr (1992) 13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18 (4), 596-601. ((1) ⑦)
- Kimmerle G and Machemer L (1975) Studies with *N,N*-dimethylformamide for embryotoxic and teratogenic effects on rats after dynamic inhalation. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 34 (3), 167-175. ((1) ⑥)
- Lewis SC, Schroeder RE and Kennedy GL Jr (1992) Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug and Chemical Toxicology*, 15 (1), 1-14. ((1) ⑤)
- Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP and

Gallissot F (1997) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of *N,N*-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 39 (1), 33-43. ((1)
②)

VIII. ヒドラジン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ヒドラジンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響の有無に関する報告がある。

(1) 生殖への影響

○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

①Vernotら(1985)によって、ヒドラジン 0.25、1.0、5.0ppm に1年間（日毎6時間）吸入ばく露された幼若雄 Golden Syrian ハムスターへの影響が検討されている。その結果として、0.25ppm 以上のばく露区で肝臓アミロイド沈着症発生率の高値、ヘモジデリン沈着症発生率の高値、胆管過形成発生率の高値、リンパ節リンパ節炎発生率の高値、腎臓糸球体アミロイド沈着症発生率の高値、無機塩沈積発生率の高値、甲状腺アミロイド沈着症発生率の高値、副腎アミロイド沈着症発生率の高値、1.0ppm 以上のばく露区で脾臓アミロイド沈着症発生率の高値、精巣老化性萎縮発生率の高値、5.0ppm のばく露区で精巣精子形成不全発生率の高値、副腎縮退発生率の高値が認められた。

また、ヒドラジン 0.25、1.0、5.0ppm に1年間（日毎6時間）吸入ばく露された幼若雌 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、5.0ppm のばく露区で卵巣萎縮発生率の高値、子宮内膜症発生率の高値、卵管炎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、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、精巣精子形成不全発生率の高値及び卵巣萎縮発生率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

②Neuhäuser-Klaus と Chauhan(1987)によって、ヒドラジン 40、60、80 mg/kg を妊娠9日目に単回腹腔内投与された T-stock マウスへの影響が検討されている。その結果として、80mg/kg の投与群で、F₁ の SGR (SGR = sports of genetic relevance : 遺伝子に関連する斑点) 発生率の高値が認め

られた。

この報告については、『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、用いた被験物質の製造者や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、**SGR** 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。

2. 総合的判断

ヒドラジン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、生殖への影響を示すことが示唆された。

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について表 8 に示した。

表8 信頼性評価のまとめ

物質名：ヒドラジン

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)生殖への影響	①Vernotら	○	○P	○	生殖への影 響を示すこ とが示唆さ れており、内 分泌かく乱 作用に関す る試験対象 物質となり 得る。
	②Neuhauser-Klaus と Chauhan	△	?	—	

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

Neuhauser-Klaus A and Chauhan PS (1987) Studies on somatic mutation induction in the mouse with isoniazid and hydrazine. *Mutation Research*, 191, (2), 111-116. ((1) ②)

Vernot EH, MacEwen JD, Bruner RH, Haun CC, Kinkead ER, Prentice DE and Hall A 3rd, Schmidt RE, Eason RL, Hubbard GB, et al. (1985) Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5 (6), 1050-1064. ((1) ①)

IX. フェンチオン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

フェンチオンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖への影響、血清中コリンエステラーゼ濃度への影響及びアンドロジェン様作用の有無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

①Kling(1981)によって、フェンチオン 7mg/L に 14 日間に 24 時間×5 回ばく露された成熟雌淡水産カワスズメ属の一種 *Tilapia leucosticta* 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、変性卵による卵巣閉鎖、段階 6 成熟卵母細胞の消失、段階 3~4 未成熟卵母細胞の胚吸収、卵胞上皮細胞の腫大が認められた。

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やばく露濃度の実測値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、卵巣重量の低値、成熟卵母細胞の消失、未成熟卵母細胞の胚吸収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

②McKenney(1986)によって、フェンチオン 16、37、79、166、300ng/L に 24 時間齢未満から生涯ばく露されたミシッドシュリンプ *Mysidopsis bahia* への影響が検討されている。その結果として、79ng/L 以上のばく露区で雌の生涯出産児数の低値、総出産児数の低値、初出産児数の低値、総初出産児数の低値、9~16 日齢（幼若後期~成熟）個体の日毎体重増加量の低値、166ng/L 以上のばく露区で 0~4 日齢（幼若初期）個体の日毎体重増加量の低値、4~9 日齢（幼若）個体の日毎体重増加量の低値、初産までの所要日数の遅延、300ng/L のばく露区で 16 日後の生残率の低値、初産までの生残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、生涯出産児数の低値、総出産児数の低値、初出産児数の低値、総初出産児数の低値、日毎体重増加量の低値、初産までの所要日数の遅延、生残率の低値、初産までの生残率の低値について、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。

- ③Schoor ら(2000)によって、フェンチオン 5.0~6.5、26、36 $\mu\text{g/L}$ (140、760、800 $\mu\text{g/m}^2$) に一晩単回散布ばく露された成熟雌雄シオマネキ *Uca panacea* への影響が検討されている。その結果として、26 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で2回目以降の産卵周期における孵化幼生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、散布によるばく露でありばく露量が均一ではないこと、用いた被験動物の同定方法が聞き取りであることから、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、孵化幼生数の低値について、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

- ④Francis ら(1985)によって、フェンチオン 10、30 mg/kg を単回経口投与された雌白色レグホンニワトリへの影響が検討されている。その結果として、10.0 mg/kg 以上の投与群で歩行行動に遅発性神経毒性が認められた。

また、フェンチオン 4.2~5.1 mg/kg/day を17~21日間経皮投与された雌白色レグホンニワトリへの影響が検討されている。その結果として、歩行行動に遅発性神経毒性が認められた。

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、用いた被験動物数が各2~3個体と少ないことから、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、遅発性神経毒性について、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。

⑤Singhら(1988)によって、フェンチオン 1、10、50、100ppm (餌中濃度) を24週間混餌投与された幼若雄白色レグホンニワトリへの影響が検討されている。その結果として、10ppm以上の投与群で脾臓絶対重量、甲状腺絶対重量の低値、50ppm以上の投与群で2週間後の血球凝集検査における抗体力価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、被験動物の入手先、被験物質の製造元及び純度、具体的な試験が記載されておらず、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。

⑥TulerとBowen(1999)によって、フェンチオン 1、4mg/kg/week を24週間経皮投与された成熟雌白色レグホンニワトリへの影響が検討されている。その結果として、1mg/kg/week以上の投与群で12、16週目の右長腓骨筋膨化頻度の高値、12、24週目の右長腓骨筋萎縮化頻度の高値、24週目の脳中ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の高値、脳中ノルエピネフリン濃度の高値、脳中5-ヒドロキシトリプタミン濃度の高値、24週目の血清中コリンエステラーゼ活性の低値、4週目の脳中コリンエステラーゼ活性の低値、4mg/kg/week以上の投与群で8週目のエピネフリン濃度の高値、12、16、24週目の産卵数の低値、12、16、20週目の体重の低値、16、20、24週目の飛行行動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、用いた被験動物の入手先や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、右長腓骨筋膨化頻度の高値、右長腓骨筋萎縮化頻度の高値、脳中ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の高値、脳中ノルエピネフリン濃度の高値、脳中5-ヒドロキシトリプタミン濃度の高値、血清中コリンエステラーゼ活性の低値、脳中コリンエステラーゼ活性の低値、エピネフリン濃度の高値、産卵数の低値、体重の低値、飛行行動の低値について、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。

(2) 生殖への影響

○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

①Budreau と Singh(1973)によって、フェンチオン 60ppm を 5 世代飲水投与された CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、F_{0b}、F_{1a} における出産率の低値、F_{1a}、F_{3a}、F_{3b} の 4~28 日齢における新生児生存率の低値、F_{0a}、F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} における交配から出産に至る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、1 用量のみの試験であることから、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、出産率の低値、新生児生存率の低値、交配から出産に至るまでの所要日数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。

②Kitamura ら(2003)によって、フェンチオン 25、50 mg/kg/day を 7 日間皮下投与された幼若雄 Wistar ラットへの Hershberger 試験(精巣摘出处置後、テストステロンプロピオネート 500µg/kg/day をフェンチオンと同時投与)が検討されている。その結果として、25 mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺相対重量の低値、精嚢相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、前立腺重量の低値、精嚢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。

○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

③Astroff と Young(1998)によって、フェンチオン 1.0、4.2、18.0mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与された SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1.0mg/kg/day 以上の投与群で母動物血清中赤血球中コリンエステラーゼ活性の低値、脳中コリンエステラーゼ活性の低値、18.0mg/kg/day の投与群で母動物体重の低値、摂餌量の低値が認めら

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、母動物血清中赤血球中コリンエステラーゼ活性の低値、脳中コリンエステラーゼ活性の低値、母動物体重の低値、摂餌量の低値について、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、評価ができなるとされた。

(3) 血清中コリンエステラーゼ濃度への影響

○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

①Johnson と Boeman(1972)によって、フェンチオン 25、50、100ppm (餌中濃度) を 28 日間混餌投与された雌 Jersey ウシへの影響が検討されている。その結果として、25ppm 以上の投与群で血清中コリンエステラーゼ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、用いた被験動物数が各 2 個体と少ないことから、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、血清中コリンエステラーゼ濃度の低値について、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) 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る報告

①Kitamura ら(2003)によって、フェンチオンについて、形質転換マウス線維芽細胞 NIH3T3 によるレポーター試験が検討されている。その結果として、フェンチオンは、1 μ M の濃度において、0.0001 μ M ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

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、試験管内試験においてアンチアンドロジェン様

作用が示唆され、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。

2. 総合的判断

フェンチオン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、比較的高濃度で魚類の内分泌系への影響及び比較的高用量で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、アンチアンドロジェン様作用を持つことが示唆された。

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について表9に示した。

表9 信頼性評価のまとめ

物質名：フェンチオン

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	①Kling	△	○P	○	試験管内試験においてはアンチアンドロジェン様作用を持つことが示唆されており、動物試験においては比較的高濃度において魚類の内分泌系への影響及び比較的高用量において生殖への影響を示すことが示唆されており、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。
	②McKenney	○	?	—	
	③Schoorら	△	?	—	
	④Francisら	△	×	×	
	⑤Singhら	×	—	×	
	⑥TullerとBowen	△	×	×	
(2)生殖への影響	①BudreauとSingh	△	○P	○	試験管内試験においてはアンチアンドロジェン様作用を持つことが示唆されており、動物試験においては比較的高濃度において魚類の内分泌系への影響及び比較的高用量において生殖への影響を示すことが示唆されており、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。
	②Kitamuraら	○	○P	○	
	③AstroffとYoung	○	?	—	
(3)血清中コリンエステラーゼ濃度への影響	①JohnsonとBoeman	△	×	×	
(4)アンドロジェン様作用	①Kitamuraら	○	○P	○	

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

- Astroff AB and Young AD (1998) The relationship between maternal and fetal effects following maternal organophosphate exposure during gestation in the rat. *Toxicology and Industrial Health*, 14(6), 869-889. ((2) ③)
- Budreau CH and Singh RP (1973) Effect of fenthion and dimethoate on reproduction in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 26 (1), 29-38. ((2) ①)
- Francis BM, Metcalf RL and Hansen LG (1985) Toxicity of organophosphorus esters to laying hens after oral and dermal administration. *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 20 (1), 73-95. ((1) ④)
- Johnson JC Jr and Bowman MC (1972) Responses from cows fed diets containing fenthion or fenitrothion. *Journal of Dairy Science*, 55(6), 777-782. ((3) ①)
- Kitamura S, Suzuki T, Ohta S and Fujimoto N (2003) Antiandrogenic activity and metabolism of the organophosphorus pesticide fenthion and related compounds. *Environmental Health Perspectives*, 111 (4), 503-508. ((2) ②、(4) ①)
- Kling D (1981) Total atresia of the ovaries of *Tilapia leucosticta* (Cichlidae) after intoxication with the insecticide Lebaycid. *Experientia*, 37 (1), 73-74. ((1) ①)
- McKenney CL (1986) Influence of the organophosphate insecticide fenthion on *Mysidopsis bahia* exposed during a complete life cycle. I. Survival, reproduction and age-specific growth. *Diseases of Aquatic Organisms*, 1 (2), 131-140. ((1) ②)
- Singh SP, Sharma LD, Bahga HS and Garg SK (1988) A note on the effect of fenthion feeding on the immunological response of chickens. *Indian Journal of Veterinary Medicine*, 8 (2), 174-175. ((1) ⑤)
- Schoor WP, Middaugh DP and Marcovich DT (2000) Effects of aerially applied fenthion on survival and reproduction of the panacea sand fiddler, *Uca panacea*, in laboratory habitats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 38 (3), 327-333. ((1) ③)
- Tuler SM and Bowen JM (1999) Chronic fenthion toxicity in laying hens. *Veterinary and Human Toxicology*, 41 (5), 302-307. ((1) ⑥)

X. トリフルラリン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

トリフルラリンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響の有無に関する報告がある。

(1) 生殖への影響

○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

①Byrdら(1995)によって、トリフルラリン 100、225、475、1,000 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与された CD 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 以上の投与群で妊娠 6～11 日目における母動物摂餌量の低値、475mg/kg/day 以上の投与群で妊娠 20 日目における母動物体重の低値、1,000mg/kg/day 投与群で妊娠 20 日目における雌雄胎児体重の低値が認められた。

また、トリフルラリン 100、225、500mg/kg/day を妊娠 6 日目から 13 日間経口投与された雌 DB ウサギへの影響が検討されている。その結果として、225mg/kg/day 以上の投与群で妊娠 6～18 日目における母動物摂餌量の低値、500 mg/kg/day の投与群で妊娠 28 日目における母動物体重、雌雄胎児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、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、母動物摂餌量の低値、母動物体重の低値、雌雄胎児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。

②Beck(1981 及び 1993)によって、トリフルラリン 1,000mg/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、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、新生児の骨格異常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。

- ③Nehézら(1980)によって、トリフルラリン 6mg/kg を単回腹腔投与された雄 CFLP ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与 5~7 週間後における生殖細胞の染色体異常発生率の高値が認められた。

また、トリフルラリン 200mg/kg を単回腹腔投与された雄 CFLP ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与 1~8 週間後における生殖細胞の染色体異常発生率、投与 1~6 週間後における F₁ 雄生殖細胞の染色体異常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、用いた被験物質が市販の除草剤であり、製造者や組成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。生殖細胞の染色体異常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。

2. 総合的判断

トリフルラリンに関する報告について信頼性評価を実施した結果、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認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質にしないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめについて表 10 に示した。

表 10 信頼性評価のまとめ

物質名：トリフルラリン

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)生殖への影響	①Byrd ら	○	?	—	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質と選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にならない。
	②Beck	○	?	—	
	③Nehez 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

- Byrd RA, Markham JK and Emmerson JL (1995) Developmental toxicity of dinitroaniline herbicides in rats and rabbits. I. Trifluralin. *Fundamental and Applied Toxicology*, 26, 181-190. ((1) ①)
- Beck SL (1981) Assessment of adult skeletons to detect prenatal exposure to 2,4,5-T or Trifluralin in mice. *Teratology*, 23, 33-55. ((1) ②)
- Beck SL (1993) Additional endpoints and overview of a mouse skeletal variant assay for detecting exposure to teratogens. *Teratology*, 47, 147-157. ((1) ②)
- Nehez M, Paldy A, Selypes A, Korosfalvi M, Lorinczi I and Berencsi G (1980) The mutagenic effect of trifluralin-containing herbicide on mouse germ cells *in vivo*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 4 (3), 263-266. ((1) ③)