

## 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(信頼性評価第4回)(案)

平成23年度及び平成24年度に開催した「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作業班会議」において、信頼性評価第4回の23物質のうちの15物質(残りの8物質については報告済み)に関する信頼性評価の結果を取りまとめたので、以下に示す。(信頼性評価の結果の詳細については、別添参照)

### 1. 平成23年度及び平成24年度に実施した15物質の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物質(8物質)

- \*エピクロロヒドリン：動物試験の報告において、精子の運動性及び精巣への影響を示すことが示唆されたため。
- \*キシレン：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用(*p*-キシレン)、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用(*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン)及び視床下部一下垂体—副腎軸への作用(*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン)を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- \*シマジン：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用及び視床下部一下垂体—副腎軸への作用を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用及びアロマトーゼに及ぼす影響を示すことが示唆されたため
- \*チウラム：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため
- \*デカブロモジフェニルエーテル：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン様作用を示すことが示唆されたため
- \*トリクロロエチレン：動物試験及び疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため
- \*トルエン：動物試験の報告において、生殖影響及び視床下部一下垂体—副腎軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作

用及び視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため。

- \*ベンゼン：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—副腎軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。

## (2)現時点では試験対象物質としない7物質

以下の7物質については、今回の信頼性評価の対象となった報告では、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が得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。

- \*塩化ビニルモノマー

- \*クロロホルム

- \*四塩化炭素

- \*ジクロロメタン

- \*テトラクロロエチレン

- \*1,1,1-トリクロロエタン

- \*ホルムアルデヒド

## I. エピクロロヒドリン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エピクロロヒドリンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

#### (1)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

①Toth ら(1991)によって、エピクロロヒドリン 6.25、12.5、25mg/kg/day を 23 日間経口投与した雄 LE ラットへの影響(投与開始から 19 及び 22 日目に交配、投与開始から 25～27 日目に精子検査)が検討されている。その結果として、6.25mg/kg/day 以上のばく露群で妊孕率、精子検査における運動精子率の低値、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で着床率、精子検査における曲線運動速度、精子検査における直線運動速度、直線性、側頭置換(lateral head displacement)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、妊孕率、着床率、精子検査における運動精子率、曲線運動速度、直線運動速度、直線性、側頭置換(lateral head displacement)の低値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：精子の運動性への影響

②Toth ら(1989)によって、エピクロロヒドリン 12.5、25、50mg/kg/day を 21 日間経口投与した雄 LE ラットへの影響(投与終了日から 2 日後に剖検及び精子検査)が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で精子検査における曲線速度、直線速度、側頭置換(lateral head displacement)の低値、精子検査におけるビート・クロス頻度の高値、50mg/kg/day のばく露群で精巢上体尾中精子数、精子検査における直線性の低値が認められた。

また、エピクロロヒドリン 12.5、25、50mg/kg/day を 21 日間経口投与した雄 LE ラットへの影響(投与終了後に交配及び交尾行動試験、交配終了 48 時間後に剖検及び精子検査)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day のばく露群で肝臓相対重量、腎臓相対重量、輸精管相対重量、精巢上体相対重量の高値が認められたが、体重、副腎相対重量、脾臓相対重量、心臓相対重量、精巢相対重量、付属性腺相対重量、交尾行動試験におけるマウント回数、挿入回数、マウント潜時、射精潜時、膣栓重量、精液中精子数、精液中形態正常精子率、精液中運動精子率、精子検査における精巢上体尾中精子数、精巢中精子細胞数、精巢上体尾中形態正常精子率には影響は認められなかった。

また、エピクロロヒドリン 25、50mg/kg/day を 3 週間(週 5 日)経口投与した雌 LE ラットへの影響(投与期間中 3 週間目に非ばく露雄と交配)が検討されているが、妊娠率、同腹新生仔数、仔動物生存率(4 日齢)、新生仔体重、仔動物体重(28、35、42 日齢)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、精子検査における曲線速度、直線速度、側頭置換(lateral head displacement)、精巣上体尾中精子数、直線性の低値、ビート・クロス頻度、輸精管相対重量、精巣上体相対重量の高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：精子の運動性への影響

- ③Kluweら(1983)によって、エピクロロヒドリン 75mg/kg を約 15 週齢に単回皮下投与した雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、右精巣上体尾中精子数(投与 25、75 日後)、右精巣相対重量(投与 25、75 日後)の低値、尿排出量(投与 1 日後)、右精巣上体尾中形態異常精子発生率(投与 25、75 日後)、胸腺相対重量(投与 3 日後)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、統計処理が行われていない観察項目があり、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、右精巣上体尾中精子数、右精巣相対重量の低値、右精巣上体尾中形態異常精子発生率の高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：精巣への影響

#### ○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

- ④Shinら(2010)によって、エピクロロヒドリン 3.3、10、30mg/kg/day を交配 10 週間前から交配期間まで経口投与した雄 SD ラット(2 週間の交配期間終了後に剖検)及び交配 2 週間前から哺育 21 日目まで雌 SD ラット(出産 22 日後に剖検)への影響が検討されている。その結果として、3.3mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄新生仔体重、10mg/kg/day 以上のばく露群で雄妊孕率、雌妊娠率、黄体数、着床数の低値、雄左腎臓絶対及び相対重量、雄右腎臓絶対及び相対重量の高値、10mg/kg/day のばく露群で雌肝臓絶対及び相対重量の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で雄心臓絶対及び相対重量、雌左腎臓絶対及び相対重量、雌右腎臓絶対及び相対重量、雄肝臓相対重量、雄左精巣上体相対重量、雌心臓相対重量、雄精巣上体における組織病理学的所見発見率の高値が認められたが、雄体重、雄脳絶対及び相対重量、雄肺絶対及び相対重量、雄左精巣絶対及び相対重量、雄右精巣絶対及び相対重量、雄精囊絶対及び相対重量、雄前立腺絶対及び相対重量、雄下垂体絶対及び相対重量、雄精巣中における組織病理学的所見発見率、雄腎臓における組織病理学的所見発見率、雄交尾率、雌体重、雌脳絶対及び相対重量、雌肺絶対及び相対重量、雌左卵巣絶対及び相対重量、雌右卵巣絶対及び相対重量、雌子宮絶対及び相対重量、雌下垂体絶対及び相対重量、雌交尾率、交尾潜時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、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、雌雄新生仔体重、雄妊孕率、雌妊娠率、黄体数、着床数、雌肝臓絶対及び相対重量の低値、雄左腎臓絶対及び相対重量、雄右腎臓絶対及び相対重量、雄心臓絶対及び相対重量、雌左腎臓絶対及び相対重量、雌右腎臓絶対及び相対重量、雄肝臓相対重量、雄左精巣上部相対重量、雌心臓相対重量、雄精巣上部における組織病理学的所見発見率の高値について、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。

想定される作用メカニズム：不明

#### ○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

⑤Omuraら(1995)によって、エピクロロヒドリン 31.3mg/kg を 12 週齢に単回皮下投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されているが体重、精巣絶対重量、精巣上部絶対重量、精巣上部(頭部、胴部+尾部)中精子数、形態異常(頭部未成熟、頭部不定形、尾欠損)精子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、体重、精巣絶対重量、精巣上部絶対重量、精巣上部(頭部、胴部+尾部)中精子数、形態異常(頭部未成熟、頭部不定形、尾欠損)精子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。

想定される作用メカニズム：精巣毒性

⑥Danielら(1996)によって、エピクロロヒドリン 1、5、25mg/kg/day を 45 日齢から 90 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓相対重量の高値(絶対重量は 25mg/kg/day 群で高値)、25mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対及び相対重量の高値が認められたが、精巣絶対及び相対重量、摂餌量、体重には影響は認められなかった。

また、エピクロロヒドリン 3、7、19、46mg/kg/day を 59 日齢から 10 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、19mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重の低値、腎臓相対重量、肝臓相対重量の高値、46mg/kg/day のばく露群で摂餌量、体重の低値、精巣相対重量、摂水量の高値が認められた。

また、エピクロロヒドリン 3、7、19、46mg/kg/day を 59 日齢から 10 日間経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、19mg/kg/day 以上のばく露群で腎臓相対重量の高値(絶対重量は 46mg/kg/day 群で高値)、46mg/kg/day のばく露群で摂餌量、体重、増加体重の低値、肝臓相対重量、摂水量の高値が認められたが、卵巣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、エピクロロヒドリン 1、5、25mg/kg/day を 45 日齢から 90 日間経口投与した雌 SD ラッ

トへの影響が検討されている。その結果として、25mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量の高値が認められたが、卵巣絶対及び相対重量、摂餌量、体重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、肝臓相対重量及び絶対重量、腎臓絶対及び相対重量、精巣相対重量、摂水量の高値、摂餌量、体重、増加体重の低値について、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。

想定される作用メカニズム：一般毒性

## (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

①Milbyら(1981)によって、エピクロロヒドリンについて、米国 Shell Chemical 社の Texas 州 Deer Park Chemical Plant(1948 年 5 月にエピクロロヒドリン製造開始)及び Louisiana 州 Chemical Plant(1955 年 4 月にエピクロロヒドリン製造開始)にて精子数への影響が検討されているが、ばく露群(エピクロロヒドリン製造に従事する男性 Texas 州 44 名及び Louisiana 州 84 名)と非ばく露群(精巣毒性化学物質のばく露を受けていない化学工場に勤務する男性 90 名)との比較において、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、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、精子数への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。

想定される作用メカニズム：なし

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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た。

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から、動物試験の報告において、精子の運動性及び精巣への影響を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 1 に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：エピクロロヒドリン

| 区分       | 著者  | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |   |
|----------|---|---|-------------------------------|---|---|
|          |   | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |   |
| (1) 生殖影響 | 精子の運動性への影響  | ①Toth ら(1991)   | ○                             | ○P  | ○ |
|          | 精子の運動性への影響  | ②Toth ら(1989)   | ○                             | ○P  | ○ |
|          | 精巣への影響  | ③Kluwe ら(1983)  | △                             | ○P  | ○ |
|          |   | ④Shin ら(2010)   | △                             | ?   | — |
|          | 精巣毒性  | ⑤Omura ら(1995)  | ○                             | ○N  | × |
|          | 一般毒性  | ⑥Daniel ら(1996)   | ○                             | ×   | × |
| (2)疫学的調査 | ①Milby ら(1981)  | ○   | ○N                            | ×   |   |
| 今後の対応案   | 動物試験の報告において、精子の運動性及び精巣への影響を示すことが示唆さ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。 |   |                               |   |   |

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

Toth GP, Stober JA, Zenick H, Read EJ, Christ SA and Smith MK (1991) Correlation of sperm motion parameters with fertility in rats treated subchronically with epichlorohydrin. Journal of Andrology, 12 (1), 54-61.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Toth GP, Zenick H and Smith MK (1989) Effects of epichlorohydrin on male and female reproduction in Long-Evans rats. Fundamental and Applied Toxicology, 13 (1), 16-25.((1)②)

Kluwe WM, Gupta BN and Lamb JC (1983) The comparative effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane(DBCP) and its metabolites, 3-chloro-1,2-propanoic acid(epichlorohydrin), 3-chloro-1,2-propanediol (alphachlorohydrin), and oxalic acid, on the urogenital system of male rats. Toxicology and Applied Pharmacology, 70 (1), 67-86.((1)③)

Shin IS, Park NH, Lee JC, Kim KH, Moon C, Kim SH, Shin DH, Park SC, Kim HY and Kim JC (2010) One-generation reproductive toxicity study of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 33 (3), 291-301.((1)④)

Omura M, Hirata M, Zhao M, Tanaka A and Inoue N (1995) Comparative testicular toxicities of two isomers of dichloropropanol, 2,3-dichloro-1-propanol, and 1,3-dichloro-2-propanol, and their metabolites alpha-chlorohydrin and epichlorohydrin, and the potent testicular toxicant 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 55 (1), 1-7.((1)⑤)

Daniel FB, Robinson M, Olson GR and Page NP (1996) Toxicity studies of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 19 (1-2), 41-58. ((1)⑥)

Milby TH, Whorton MD, Stubbs HA, Ross CE, Joyner RE and Lipshultz LI (1981) Testicular function among epichlorohydrin workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 38 (4), 372-377. ((2)①)



## II. キシレン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

キシレンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、発達影響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

① Ungváry ら(1981)によって、*p*-キシレン 3,000mg/m<sup>3</sup>(=691ppm、空气中設定濃度)を妊娠 9 日目から 48 時間吸入ばく露した CRY ラットへの影響が検討されている。その結果として、全胎仔体重、子宮中プロゲステロン濃度、大腿静脈中プロゲステロン濃度、子宮中 17β-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、被験物質の純度及び試験動物の入手先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、子宮中プロゲステロン濃度、大腿静脈中プロゲステロン濃度、子宮中 17β-エストラジオール濃度の低値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用（ホルモン形成の低下）

② Andersson ら(1981)によって、*o*-キシレン 2,000ppm(空气中設定濃度)を 3 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、視床下部中カテコールアミン濃度の高値が認められた。

また、*m*-キシレン 2,000ppm(空气中設定濃度)を 3 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、視床下部中カテコールアミン濃度の高値が認められた。

また、*p*-キシレン 2,000ppm(空气中設定濃度)を 3 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中プロラクチン濃度の低値、視床下部中カテコールアミ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、試験動物の入手先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、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、視床下部中カテコールアミン濃度の高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、その他の作用(視床下部—下

垂体—副腎軸への作用、視床下部—甲状腺への作用)

## (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

①Saillenfait ら(2003)によって、 $\sigma$ キシレン 100±4、499±16、1,017±39、1,986±55ppm(空气中実測濃度)を妊娠6日目から15日間(1日6時間)吸入ばく露したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、499ppm以上のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、1,017ppm以上のばく露群で母動物体重、母動物増加体重、1日摂餌量の低値、1,986ppmのばく露群で胎仔骨格変化発生率の高値が認められたが、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹死亡着床数、同腹死亡胎仔数、同腹胚吸収部位数、胎仔奇形率、胎仔外表変化発生率、胎仔内臓変化発生率には影響は認められなかった。

また、 $m$ -キシレン 100±3、503±10、1,002±23、1,989±59ppm(空气中実測濃度)を妊娠6日目から15日間(1日6時間)吸入ばく露したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、1,002ppm以上のばく露群で雌雄胎仔体重、母動物増加体重の低値、1,989ppmのばく露群で母動物体重、1日摂餌量の低値、胎仔骨格変化発生率の高値が認められたが、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹死亡着床数、同腹死亡胎仔数、同腹胚吸収部位数、胎仔奇形率、胎仔外表変化発生率、胎仔内臓変化発生率には影響は認められなかった。

また、 $p$ -キシレン 100±4、499±15、1,018±47、2,001±47ppm(空气中実測濃度)を妊娠6日目から15日間(1日6時間)吸入ばく露したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、1,018ppm以上のばく露群で雌雄胎仔体重、母動物増加体重、1日摂餌量の低値、2,001ppmのばく露群で母動物体重の低値、胎仔骨格変化発生率の高値が認められたが、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹死亡着床数、同腹死亡胎仔数、同腹胚吸収部位数、胎仔奇形率、胎仔外表変化発生率、胎仔内臓変化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、雌雄胎仔体重、母動物体重、母動物増加体重、1日摂餌量の低値、胎仔骨格変化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。

想定される作用メカニズム：毒性

## (3) 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

①Xiano ら(2001)によって、キシレンについて、中国浙江省の一都市にて1994年から1996年にかけて精子質への影響が検討されている。その結果として、ベンゼン、トルエン、キシレンばく露群(既婚男性作業従事者24名、職場空气中平均濃度としてベンゼン103.34mg/m<sup>3</sup>、トルエン42.73mg/m<sup>3</sup>、キシレン8.21mg/m<sup>3</sup>。このうち11名で血液中にキシレンが検出され、幾何平均濃度1.32μmol/L、10名で精液中にキシレンが検出され、幾何平均濃度5.67μmol/L)と非ばく露群(既婚男性作業従事

者 37 名。年齢、勤務年数、結婚年数、喫煙年数、1 日喫煙数、飲酒年数、1 日飲酒量についてばく露群と有意差なし)との比較において、精子活性、精子アクロシン活性、精液中  $\gamma$ -グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値が認められた。また、重回帰分析において、精液中キシレン濃度と精液中  $\gamma$ -グルタミントランスアミナーゼ活性とに負の関連性が認められた。

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、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、ばく露と精子活性、精子アクロシン活性、精液中  $\gamma$ -グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値、精液中  $\gamma$ -グルタミントランスアミナーゼ活性とに関連が認められたことについて、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

#### ○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

②Reutman ら(2002)によって、キシレンについて、米国空軍に所属し燃料(主に JP-8 ジェット燃料)及び溶媒ばく露の可能性のある女性(63 名、平均年齢  $31.1 \pm 5.6$  歳)の尿中内分泌パラメータへの影響が検討されている。その結果として、芳香族炭化水素高ばく露群(31 名、呼気中芳香族炭化水素総濃度  $73.5 \pm 86.2$ ppb、このうち  $\sigma$ キシレン  $11.3 \pm 15.0$ ppb、*m*-キシレン及び *p*-キシレン  $37.3 \pm 85.6$ ppb)と芳香族炭化水素低ばく露群(32 名、呼気中芳香族炭化水素総濃度  $3.8 \pm 3.8$ ppb、このうち  $\sigma$ キシレン  $1.0 \pm 2.0$ ppb、*m*-キシレン及び *p*-キシレン  $0.8 \pm 1.2$ ppb)との比較において、排卵前尿中黄体形成ホルモン濃度、黄体期尿中プレグナンジオール-3-グルクロナイド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、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、芳香族炭化水素のばく露と排卵前尿中黄体形成ホルモン濃度、黄体期尿中プレグナンジオール-3-グルクロナイド濃度の低値に関連が認められたことについて、キシレンの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。

想定される作用メカニズム：不明

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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た。

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から、動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用(*p*-キシレン)、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用( $\sigma$ キ

シレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン)及び視床下部一下垂体一副腎軸への作用(*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン)を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表2に示した。

表2 信頼性評価のまとめ

物質名：キシレン

| 区分        | 著者  | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |   |
|-----------|---|---|-------------------------------|---|---|
|           |   | 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 <sup>1)</sup>   | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |   |
| (1) 生殖影響  | 視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用                               | ①Ungváry ら (1981)   | △                             | ○P  | ○ |
|           | 視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎軸への作用、視床下部一甲状腺への作用 | ②Andersson ら (1981)   | △                             | ○P  | ○ |
| (2) 発達影響  | 毒性  | ①Saillenfait ら (2003)   | ○                             | ×   | × |
| (3) 疫学的調査 | 視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用                               | ①Xiano ら(2001)  | ○                             | ○P  | ○ |
|           |   | ②Reutman ら (2002)   | ○                             | ?   | — |
| 今後の対応案    |   | 動物試験の報告において、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用( <i>p</i> -キシレン)、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用( <i>o</i> -キシレン、 <i>m</i> -キシレン、 <i>p</i> -キシレン)及び視床下部一下垂体一副腎軸への作用( <i>o</i> -キシレン、 <i>m</i> -キシレン、 <i>p</i> -キシレン)を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用を示すことが示唆さ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。 |                               |   |   |

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

Ungvary G, Varga B, Horvath E, Tatrai E and Folly G (1981) Study on the role of maternal sex steroid production and metabolism in the embryotoxicity of para-xylene. *Toxicology*, 19 (3), 263-268.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Andersson K, Fuxe K, Nilsen OG, Toftgard R, Eneroth P and Gustafsson JA (1981) Production of discrete changes in dopamine and noradrenaline levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, meta-, and para-xylene, and ethylbenzene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 60 (3), 535-548.((1)②)

Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G and Bonnet P (2003) Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. *Food and Chemical Toxicology*, 41 (3), 415-429.((2)①)

Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, and Fu Z (2001) Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Industrial Health*, 39 (2), 206-210.((3)①)

Reutman SR, LeMasters GK, Knecht EA, Shukla R, Lockey JE, Burroughs GE and Kesner JS (2002) Evidence of reproductive endocrine effects in women with occupational fuel and solvent exposures. *Environmental Health Perspectives*, 110 (8), 805-811.((3)②)

### Ⅲ. シマジン

#### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

シマジンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用及びアロマトラーゼに及ぼす影響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ない報告

①Moore と Lower (2001)によって、シマジン 0.1、0.5、1、2.0 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に繁殖期 5 日間ばく露(及びばく露終了までの 5 時間で 1nM プロスタグランジン  $F_{2a}$ によるプライミングフェロモン処置)した成熟雄タイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中テストステロン濃度の高値、0.1 及び 2.0 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中 17,20 $\beta$ プロゲステロン濃度の高値、0.5 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度の高値が認められた。

また、0.5、1.0、2.0 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 1 時間ばく露(及びばく露期間終了までの 30 分間で 1nM プロスタグランジン  $F_{2a}$ によるプライミングフェロモン処置)した成熟雄タイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、1.0 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でエレクトロオルファクトグラム反応強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、結果の解析方法が不適切であることから、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。

想定される作用メカニズム：結果の解析方法が不適切であり、評価できない。

##### (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

①Zorrilla ら(1994)によって、シマジン 12.5、25、50、100、200mg/kg/day を 22 日齢から 41 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5 及び 25mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対重量の低値、25mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、25mg/kg/day 以上のばく露群で膣開口日の遅延、100mg/kg/day 以上のばく露群で下垂体絶対及び相対重量の低値、膣開口日以後の性周期における初発情期日の遅延、200mg/kg/day のばく露群で卵巣絶対重量の高値が認められた。

また、シマジン 12.5、25、50、100mg/kg/day を 22 日齢から 21 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、25 及び 100mg/kg/day のばく露群で膣開口日の遅延、膣開口日以後の性周期回数の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で左副腎絶対重量の低値(100mg/kg/day のばく露群では絶対重量も低値)、50mg/kg/day のばく露群で血清中プロラクチン

濃度の低値、100mg/kg/day のばく露群で下垂体絶対及び相対重量、肝臓相対重量、血清中総サイロキシン濃度、膣開口日以後の性周期における発情期日数の低値、膣開口日以後の性周期における初発情期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、膣開口日の遅延、膣開口日以後の性周期回数、左副腎重量、血清中プロラクチン濃度、下垂体絶対及び相対重量、血清中総サイロキシン濃度、膣開口日以後の性周期における発情期日数の低値、膣開口日以後の性周期における初発情期日の遅延が認められ、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。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用

②Connorら(1996)によって、シマジン 50、150、300mg/kg/day を 21 日齢から 3 日間経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中ペロキシダーゼ活性、子宮中プロゲステロン受容体数の低値が認められた。

また、シマジン 50、150、300mg/kg/day を 21 日齢から 3 日間経口投与(及び 17 $\beta$ エストラジオール 10 $\mu$ g/kg/day を投与と同時に腹腔内投与)した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中ペロキシダーゼ活性、150mg/kg/day のばく露群で子宮中プロゲステロン受容体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、陽性対照物質の入手先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、子宮中ペロキシダーゼ活性、子宮中プロゲステロン受容体数の低値又は高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：その他の作用 (抗プロゲステロン様作用)

③Eldridgeら(1994)によって、シマジン 100、300mg/kg/day を 14～23 日間経口投与した雌 SD ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度の高値、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値、副腎相対重量の高値が認められたが、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血漿中エストラジオール濃度、血漿中プロゲステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度、性周期日数、膣上皮細胞角質化(cornified)係数、膣上皮細胞有核(nucleated)係数、性周期に占める発情期の比率、性周期に占める発情前期の比率、性周期に占める発情間期の比率には影響は認められなかった。

また、シマジン 100、300mg/kg/day を 14～23 日間経口投与した雌 F344 ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で体重の低

値、副腎絶対及び相対重量の高値が認められたが、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血漿中エストロジオール濃度、血漿中プロゲステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度、血漿中コルチコステロン濃度、性周期日数、膣上皮細胞角質化(cornified)係数、膣上皮細胞有核(nucleated)係数、性周期に占める発情期の比率、性周期に占める発情前期の比率、性周期に占める発情間期の比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、血漿中コルチコステロン濃度の高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：その他の作用(視床下部－下垂体－副腎軸への作用)

- ④Laws ら(2009)によって、シマジン 188mg/kg を単回経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(9:00 に投与し 15 分後)が検討されている。その結果として、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められたが、血清中プロゲステロ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、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、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：その他の作用(視床下部－下垂体－副腎軸への作用)

#### ○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

- ⑤O'Connor ら(2000)によって、シマジン 100、200、300mg/kg/day(日毎用量を 8 時間間隔で 3 回に分け投与)を 49 日齢から 4 日間腹腔内投与した雌 CD BR ラット(41 日齢で卵巣摘出处置)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、200mg/kg/day 以上のばく露群で子宮上皮細胞厚の高値が認められたが、血清中プロラクチン濃度、子宮絶対重量、子宮間質細胞増殖率、発情周期異常発生率、子宮膨張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、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、体重の低値、子宮上皮細胞厚の高値について、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。

想定される作用メカニズム：不明



### (3)エストロゲン作用

#### ○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

①Connorら(1996)によって、シマジン 0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=2.02、20.2、202、2,020 $\mu$ g/L)の濃度に 11 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されているが、シマジンは、細胞増殖を誘導しなかった。

また、シマジン 0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=2.02、20.2、202、2,020 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性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)が検討されているが、シマジンは、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

また、シマジン 10 $\mu$ M(=2,020 $\mu$ g/L)の濃度に 5 日間ばく露した酵母 PL3(ヒトエストロゲン受容体を発現、エストロゲン応答性ウラシル合成遺伝子 URA3 を遺伝子導入)による細胞増殖試験が検討されているが、シマジンは、ウラシル無添加培養条件下において細胞増殖を誘導しなかった。

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、陽性対照物質の入手先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、細胞増殖を誘導しなかった。また、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。「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。

②Balaguerら(1996)によって、シマジン 0.1、1、2、10 $\mu$ M(=20.2、202、404、2,020 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮頸がん細胞 HeLa(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性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)が検討されているが、シマジンは、ルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

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、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、ルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。「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。

③O'Connorら(2000)によって、シマジン 0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=2.02、20.2、202、2,020 $\mu$ g/L)の濃度に 3 時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されているが、シマジンは、ルシフェラーゼ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、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、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。「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。

- ④Sanderson ら(2001)によって、シマジン 30 $\mu$ M(=6,050 $\mu$ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露したコイ肝臓細胞のビテロゲニン産生への影響が検討されているが、シマジンは、ビテロゲニン産生を誘導しなかった。

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、被験物質の純度及び陽性対照物質の入手先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、ビテロゲニン産生を誘導しなかった。「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。

- ⑤Soto ら(1995)によって、シマジン 10 $\mu$ M(=2,020 $\mu$ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-Screen アッセイ)が検討されているが、シマジンは、細胞増殖を誘導しなかった。

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、用いた被験物質の入手先及び純度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)抗エストロゲン作用

##### ○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

- ①Tran ら(1996)によって、シマジン 0.207、0.414、2.075 $\mu$ M(=41.8、83.5、419 $\mu$ g/L)の濃度に 12 時間ばく露した酵母 DY150(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた  $\beta$ 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、シマジンは、2.075 $\mu$ M(=419 $\mu$ g/L)の濃度で 17 $\beta$ エストラジオール 0.5nM による  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害した。

また、シマジンについて、ヒトエストロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、シマジンは、10 $\mu$ M(=2,020 $\mu$ g/L)の濃度で 17 $\beta$ エストラジオール 2nM による結合を阻害した。

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、17 $\beta$ エストラジオールによる  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害し、17 $\beta$ エストラジオールによる結合を阻害したことから、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。

②Tennantら(1994a)によって、シマジン 1、10、50、100、300mg/kg/day を 23 日齢から 2 日間経口投与(及び投与 2 日目に 17 $\beta$ エストラジオール 0.15 $\mu$ g/rat を皮下投与)した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で子宮細胞増殖率の低値が認められた。

また、シマジン 20、100、300mg/kg/day を卵巣摘出後 3 日間経口投与(及び投与 2 及び 3 日目に 17 $\beta$ エストラジオール 2 $\mu$ g/rat を皮下投与)した成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day 以上のばく露群で体重、子宮絶対重量の低値が認められた。

また、シマジン 50、300mg/kg/day を卵巣摘出後 2 日間経口投与(及び投与 2、3 日目に 17 $\beta$ エストラジオール 1 $\mu$ g/rat を皮下投与)した成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で子宮中プロゲステロン受容体相対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、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、子宮細胞増殖率、子宮絶対重量、子宮中プロゲステロン受容体相対発現量の低値が認められ、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。

③Tennantら(1994b)によって、シマジン 50、300mg/kg/day を卵巣摘出後 2 日間経口投与した成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で子宮中エストロゲン受容体相対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、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、子宮中エストロゲン受容体相対発現量の低値が認められ、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

④Tennantら(1994b)によって、SD ラット子宮エストロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されているが、シマジンは、100 $\mu$ M(=20,200 $\mu$ g/L)までの濃度で 17 $\beta$ エストラジオール 5nM による結合を阻害しなかった。

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、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 $\beta$ エストラジオールによる結合を阻害しなかった。「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。

⑤Connorら(1996)によって、シマジン 0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=2.02、20.2、202、2,020 $\mu$ g/L)の濃度に 11 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されているが、シマジン

は、 $17\beta$ エストラジオール 1nM による細胞増殖を阻害しなかった。

また、シマジン 0.01、0.1、1、 $10\mu\text{M}$ (=2.02、20.2、202、2,020 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性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)が検討されているが、シマジンは、 $17\beta$ エストラジオール 0.8nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

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、陽性対照物質の入手先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、 $17\beta$ エストラジオールによる細胞増殖を阻害しなかった。また、 $17\beta$ エストラジオールによるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。「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。

- ⑥O'Connor ら(2000)によって、シマジン 0.01、0.1、1、 $10\mu\text{M}$ (=2.02、20.2、202、2,020 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 3 時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されているが、シマジンは  $17\beta$ エストラジオール 0.3nM による  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。

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、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、 $17\beta$ エストラジオールによる  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。「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。

- ⑦Sanderson ら(2001)によって、シマジン  $30\mu\text{M}$ (=6,050 $\mu\text{g/L}$ )までの濃度に 6 日間ばく露したコイ肝臓細胞のビテロゲニン産生への影響が検討されているが、シマジンは、 $17\beta$ エストラジオール 100nM によるビテロゲニン産生を阻害しなかった。

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、被験物質の純度及び陽性対照物質の入手先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、 $17\beta$ エストラジオールによるビテロゲニン産生を阻害しなかった。「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。

## (5)アロマトーゼに及ぼす影響

### ○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

- ①Fan ら(2007)によって、シマジン 0.1、1、 $10\mu\text{M}$ (=20.2、202、2,020 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 48 時間ばく露したマウス繊維芽細胞 NIH3T3 によるレポーターアッセイ(ステロイド産生因子 1 依存性アロマトーゼプロモータ II 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、

シマジンは、0.1 $\mu$ M(=20.2 $\mu$ g/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現を誘導した。

また、シマジン 10 $\mu$ M(=2,020 $\mu$ g/L)の濃度にばく露した(48 時間と思われる)ヒト副腎がん細胞 H295R によるレポーターアッセイ(ステロイド産生因子 1 依存性アロマターゼプロモータ II 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、シマジンは、ルシフェラーゼ発現を誘導した。

また、シマジン 10 $\mu$ M(=2,020 $\mu$ g/L)の濃度に 40 時間ばく露したヒト卵巣顆粒膜細胞 KGN への影響が検討されている。その結果として、シマジンは、CYP19 アロマターゼ mRNA 発現、CYP19 アロマターゼ活性を誘導した。

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、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、ルシフェラーゼ発現を誘導し、CYP19 アロマターゼ mRNA 発現、CYP19 アロマターゼ活性を誘導したことから、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。

想定される作用メカニズム：アロマターゼ遺伝子発現上昇及び活性上昇

②Sanderson ら(2000)によって、シマジン 0.3、1、3、10、30 $\mu$ M(=60.5、202、605、2,020、6,050 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した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、シマジンは、0.3 $\mu$ M(=60.5 $\mu$ g/L)以上の濃度でアロマターゼ活性を誘導した。

また、シマジン 30 $\mu$ M(=6,050 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した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、シマジンは、CYP19 アロマターゼ mRNA 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、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、アロマターゼ活性を誘導し、CYP19 アロマターゼ mRNA 発現を誘導したことから、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。

想定される作用メカニズム：アロマターゼの活性化

③Sanderson ら(2001)によって、シマジン 0.3、1、3、10、30 $\mu$ M(=60.5、202、605、2,020、6,050 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、シマジンは、1 $\mu$ M(=202 $\mu$ g/L)以上の濃度で CYP19 アロマターゼ活性を誘導した。

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、被験物質の純度及び陽性対照物質の入手先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、CYP19 アロマターゼ活性を誘導したことから、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。  
想定される作用メカニズム：アロマターゼの活性化

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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た。

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から、動物試験の報告において、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用及び視床下部－下垂体－副腎軸への作用を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用及びアロマターゼに及ぼす影響を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表3に示した。

表3 信頼性評価のまとめ

物質名：シマジン

| 区分           |                                     | 著者                    | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|--------------|-------------------------------------|-----------------------|---|-------------------------------|---|
|              |                                     |                       | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1)生態影響      |                                     | ①Moore と Lower (2001) | ×   | —                             | ×   |
| (2)生殖影響      | 視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用 | ①Zorrilla ら(1994)     | ○   | ○P                            | ○   |
|              | 抗プロゲステロン様作用                         | ②Connor ら(1996)       | △   | ○P                            | ○   |
|              | 視床下部—下垂体—副腎軸への作用                    | ③Eldridge ら(1994)     | ○   | ○P                            | ○   |
|              | 視床下部—下垂体—副腎軸への作用                    | ④Laws ら(2009)         | ○   | ○P                            | ○   |
|              |                                     | ⑤O'Connor ら(2000)     | △   | ?                             | —   |
| (3)エストロゲン作用  |                                     | ①Connor ら(1996)       | △   | ○N                            | ×   |
|              |                                     | ②Balaguer ら(1996)     | △   | ○N                            | ×   |
|              |                                     | ③O'Connor ら(2000)     | △   | ○N                            | ×   |
|              |                                     | ④Sanderson ら(2001)    | △   | ○N                            | ×   |
|              |                                     | ⑤Soto ら(1995)         | ×   | —                             | ×   |
| (4)抗エストロゲン作用 |                                     | ①Tran ら(1996)         | ○   | ○P                            | ○   |
|              |                                     | ②Tennant ら(1994a)     | ○   | ○P                            | ○   |
|              |                                     | ③Tennant ら(1994b)     | ○   | ○P                            | ○   |
|              |                                     | ④Tennant ら(1994b)     | ○   | ○N                            | ×   |
|              |                                     | ⑤Connor ら(1996)       | △   | ○N                            | ×   |
|              |                                     | ⑥O'Connor ら(2000)     | △   | ○N                            | ×   |
|              |                                     | ⑦Sanderson ら(2001)    | △   | ○N                            | ×   |
| (5)アロマターゼ    | アロマターゼ遺伝子発現上昇及び活性上昇                 | ①Fan ら(2007)          | △   | ○P                            | ○   |
|              | アロマターゼの活性化                          | ②Sanderson ら(2000)    | △   | ○P                            | ○   |

| 区分                                   | 著者   | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |   |
|--------------------------------------|--|---|-------------------------------|---|---|
|                                      |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |   |
| 一<br>ゼ<br>に<br>及<br>ぼ<br>す<br>影<br>響 | アロマトーゼの活性化   | ③Sandersonら(2001)   | △                             | ○P  | ○ |
| 今後の対応案                               | 動物試験の報告において、視床下部一下垂体－生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体－甲状腺軸への作用及び視床下部一下垂体－副腎軸への作用を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用及びアロマトーゼに及ぼす影響を示すことが示唆さ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。 |   |                               |   |   |

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

Moore A and Lower N (2001) The impact of two pesticides on olfactory-mediated endocrine function in mature male Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) parr. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry and Molecular Biology*, 129 (2-3), 269-276.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Zorrilla LM, Gibson EK and Stoker TE (2010) The effects of simazine, a chlorotriazine herbicide, on pubertal development in the female Wistar rat. *Reproductive Toxicology*, 29 (4), 393-400.((2)①)

Connor K, Howell J, Chen I, Liu H, Berhane K, Sciarretta C, Safe S and Zacharewski T (1996) Failure of chloro-*S*-triazine-derived compounds to induce estrogen receptor-mediated responses *in vivo* and *in vitro*. *Fundamental and Applied Toxicology*, 30 (1), 93-101.((2)②、(3)①、(4)⑤)



Eldridge JC, Fleenor-Heysler DG, Extrom PC, Wetzel LT, Breckenridge CB, Gillis JH, Luempert LG, 3rd and Stevens J (1994) Short-term effects of chlorotriazines on estrus in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 155-167.((2)③)

Laws SC, Hotchkiss M, Ferrell J, Jayaraman S, Mills L, Modic W, Tinfo N, Fraites M, Stoker T and Cooper R (2009) Chlorotriazine herbicides and metabolites activate an ACTH-dependent release of corticosterone in male Wistar rats. *Toxicological Sciences*, 112 (1), 78-87.((2)④)

O'Connor JC, Plowchalk DR, van Pelt CS, Davis LG and Cook JC (2000) Role of prolactin in chloro-*S*-triazine rat mammary tumorigenesis. *Drug and Chemical Toxicology*, 23 (4), 575-601. ((2)⑤、(3)③、(4)⑥)

Balaguer P, Joyeux A, Denison MS, Vincent R, Gillesby BE and Zacharewski T (1996) Assessing the estrogenic and dioxin-like activities of chemicals and complex mixtures using *in vitro* recombinant receptor-reporter gene assays. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 74 (2), 216-222.((3)②)

Sanderson JT, Letcher RJ, Heneweer M, Giesy JP, and van den Berg M (2001) Effects of chloro-*S*-triazine herbicides and metabolites on aromatase activity in various human cell lines and on vitellogenin production in male carp hepatocytes. *Environmental Health Perspectives*, 109 (10), 1027-1031.((3)④、(4)⑦、(5)③)

Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 103 (SUPPL. 7), 113-122.((3)⑤)

Tran DQ, Kow KY, McLachlan JA and Arnold SF (1996) The inhibition of estrogen receptor-mediated responses by chloro-*S*-triazine-derived compounds is dependent on estradiol concentration in yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 227 (1), 140-146. ((4)①)

Tennant MK, Hill DS, Eldridge JC, Wetzel LT, Breckenridge CB and Stevens JT (1994a) Possible antiestrogenic properties of chloro-*S*-triazines in rat uterus. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 183-196((4)②).

Tennant MK, Hill DS, Eldridge JC, Wetzel LT, Breckenridge CB and Stevens JT (1994b) Chloro-*S*-triazine antagonism of estrogen action: limited interaction with estrogen receptor binding. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 197-211.((4)③、④)

Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Komatsu T, Morohashi K, Hayes TB, Takayanagi R and Nawata H (2007) Atrazine-induced aromatase expression is SF-1 dependent: implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environmental Health Perspectives*, 115 (5), 720-727.((5)①)

Sanderson JT, Seinen W, Giesy JP and van den Berg M (2000) 2-Chloro-*S*-triazine herbicides induce aromatase (CYP19) activity in H295R human adrenocortical carcinoma cells: a novel mechanism for estrogenicity? *Toxicological Sciences*, 54 (1), 121-127.((5)②)

## IV. チウラム

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

チウラムの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、発達影響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

①Stoker ら(1993)によって、チウラム 6、12、25、50mg/kg を発情前期日(13:00)に単回腹腔内投与した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、25mg/kg 以上のばく露群で排卵を示す個体数、黄体形成ホルモンサージを示す個体数の低値が認められた。

また、チウラム 6、12、25、50mg/kg を発情前期日(11:00)に単回腹腔内投与した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、50mg/kg のばく露群で黄体形成ホルモンサージを示す個体数の低値が認められた。

また、チウラム 6、12、25、50、100mg/kg を卵巣摘出及びエストラジオール・ベンゾエート含有シラスティックカプセル埋設処置 72 時間後(11:00)に単回腹腔内投与した雌 LE ラット(処置により発情前期状態にある)への影響が検討されている。その結果として、25mg/kg 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン・ピーク濃度、体温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、排卵を示す個体数、黄体形成ホルモンサージを示す個体数、血清中黄体形成ホルモン・ピーク濃度の低値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

##### ○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

②Mishra ら(1993)によって、チウラム 5、10、25mg/kg/day を 90 日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5mg/kg/day 以上のばく露群で精巢中コハク酸デヒドロゲナーゼ比活性の低値、精巢中乳酸デヒドロゲナーゼ比活性、精巢中アルカリ性ホスファターゼ比活性、精巢中グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ比活性、精巢中遊離シアル酸濃度、血清中コレステロール濃度の高値、10mg/kg/day 以上のばく露群で精巢中酸性ホスファターゼ比活性の低値、精巢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、用いた被験物質の入手先及び純度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。

想定される作用メカニズム：毒性

## (2)発達影響

### ○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

①Stokerら(1996)によって、チウラム 50mg/kg を発情前期日(12:45)に単回腹腔内投与し投与翌日に交配した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、妊娠 20 日目同腹仔数、妊娠 11 日目同腹生存胚数、妊娠 11 日目生存胚の頭幅、妊娠 11 日目生存胚の頭臀長、妊娠 11 日目生存胚の体節数、妊娠 11 日目生存胚の発達スコア、交配時において性行動を示す個体率、妊娠率の低値、妊娠 20 日目同腹吸収胚数の高値が認められた。

また、チウラム 50mg/kg を発情前期日(12:45)に単回腹腔内投与し投与当日に交配した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されているが、交配時において性行動を示す個体率、ロードシス指数、交尾率、妊娠率、妊娠 20 日目同腹着床部位数、妊娠 20 日目同腹吸収胚数、妊娠 20 日目同腹黄体数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、試験に用いた個体数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、同腹仔数、同腹生存胚数、生存胚の頭幅、生存胚の頭臀長、生存胚の体節数、生存胚の発達スコア、交配時において性行動を示す個体率、妊娠率の低値、同腹吸収胚数の高値について、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、評価ができなるとされた。

想定される作用メカニズム：不明

②Stokerら(2003)によって、チウラム 50mg/kg を発情前期日(12:45)に単回腹腔内投与し投与翌日に交配した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、正常受精胚発生率(想定黄体形成ホルモンサージ 17 時間後)の低値、受精卵(初期胚)中の余剰精子数(想定黄体形成ホルモンサージ 17 時間後)、二細胞期胚中の余剰精子数(想定黄体形成ホルモンサージ 41 時間後)、不妊胚発生率(想定黄体形成ホルモンサージ 17 時間後)、多精受精胚発生率(想定黄体形成ホルモンサージ 17 時間後)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、試験に用いた受精卵数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、正常受精胚発生率の低値、受精卵中の余剰精子数、二細胞期胚中の余剰精子数、不妊胚発生率、多精受精胚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。

想定される作用メカニズム：不明

### (3)エストロゲン作用

○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

①Soto ら(1995)によって、チウラム 10 $\mu$ M(=2,400 $\mu$ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-Screen アッセイ)が検討されているが、チウラムは、細胞増殖を誘導しなかった。

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、用いた被験物質の入手先及び純度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. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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た。

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から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 4 に示した。

表 4 信頼性評価のまとめ

物質名：チウラム

| 区分          |                   | 著者   | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|-------------|-------------------|--|---|-------------------------------|---|
|             |                   |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1) 生殖影響    | 視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用 | ①Stoker ら(1993)  | ○   | ○P                            | ○   |
|             | 毒性                | ②Mishra ら(1993)  | ×   | —                             | ×   |
| (2)発達影響     |                   | ①Stoker ら(1996)  | △   | ?                             | —   |
|             |                   | ②Stoker ら(2003)  | △   | ?                             | —   |
| (3)エストロゲン作用 |                   | ①Soto ら(1995)  | ×   | —                             | ×   |
| 今後の対応案      |                   | 動物試験の報告において、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用を示すことが示唆さ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。 |   |                               |   |

- 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

Stoker TE, Goldman JM and Cooper RL (1993) The dithiocarbamate fungicide thiram disrupts the hormonal control of ovulation in the female rat. *Reproductive Toxicology*, 7 (3), 211-218.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Mishra VK, Srivastava MK and Raizada RB (1993) Testicular toxicity of thiram in rat: morphological and biochemical evaluations. *Industrial Health*, 31 (2), 59-67.((1)②)

Stoker TE, Cooper RL, Goldman JM and Andrews JE (1996) Characterization of pregnancy outcome following thiram-induced ovulatory delay in the female rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 18 (3), 277-282.((2)①)

Stoker TE, Jeffay SC, Zucker RM, Cooper RL and Perreault SD (2003) Abnormal fertilization is responsible for reduced fecundity following thiram-induced ovulatory delay in the rat. *Biology of Reproduction*, 68 (6), 2142-2149.((2)②)

Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 103 (SUPPL. 7), 113-122.((3)①)

## V. デカブロモジフェニルエーテル

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

デカブロモジフェニルエーテ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、甲状腺影響、発達影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用の有無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

①Qin ら(2010)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.001、0.01、0.1、1 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)にステージ 46~47 からステージ 62 までばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、0.01 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で尾組織中甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量の低値、0.1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で甲状腺上皮厚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、尾組織中甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量の低値、甲状腺上皮厚の高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

②Li ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に3ヶ月齢から21日間ばく露した雌雄レアミノー(*Gobiocypris rarus*)成熟魚への影響が検討されている。その結果として、0.01 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄肝臓中甲状腺ホルモン受容体  $\alpha$ (*tra*) mRNA 相対発現量、雌肝臓中甲状腺トランスサイレチン  $\alpha$ (*ttr*) mRNA 相対発現量、雌肝臓中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の高値、0.01、0.1、10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄肝臓中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の高値、0.01及び0.1 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄肝臓体指数、雌肝臓中II型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量の高値、0.01 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雌肝臓中甲状腺ホルモン受容体  $\alpha$ (*tra*) mRNA 相対発現量の高値、0.1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄脳中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量、雌肝臓体指数の低値、0.1 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄肝臓中II型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量の高値、雄精巢中精子形成関連遺伝子(精巢特異的アポトーシス遺伝子 *spata4*及び *spata17*) mRNA 相対発現量の高値(10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区では有意な低値)、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌脳中II型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量、雌脳中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の低値、10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雌体長、雌生殖腺体指数の低値が認められた。

また、デカブロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に孵化3日後から21日間ばく露した雌雄レアミノー(*Gobiocypris rarus*)幼生への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で全身中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の高値、

10 $\mu$ g/L のばく露区で全身中 I 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対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、雄肝臓中甲状腺ホルモン受容体  $\alpha$ (*tra*) mRNA 相対発現量、雌肝臓中甲状腺トランスサイレチン  $\alpha$ (*ttr*) mRNA 相対発現量、雌肝臓中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量、雄肝臓中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量、雄肝臓体指数、雌肝臓中 II 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量、雌肝臓中甲状腺ホルモン受容体  $\alpha$ (*tra*) mRNA 相対発現量、雄肝臓中 II 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量、雄精巢中精子形成関連遺伝子(精巢特異的アポトーシス遺伝子 *spata4* 及び *spata17*) mRNA 相対発現量(10 $\mu$ g/L のばく露区では有意な低値)、全身中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量、全身中 I 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量の高値、雄脳中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量、雌肝臓体指数、雌脳中 II 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量、雌脳中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量、雌体長、雌生殖腺体指数の低値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

- ③He ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.001、0.01、0.1、1 $\mu$ M (=0.959、9.59、95.9、959 $\mu$ g/L、設定濃度)に受精後 8 時間胚から 150 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、0.001 $\mu$ M(=0.959 $\mu$ g/L)以上のばく露区で F<sub>0</sub> 雌の生殖腺体指数、F<sub>0</sub> 雄の運動性精子率、直進運動性精子率、ミトコンドリア膜電位を維持する精子率の低値、0.01 $\mu$ M(=9.59 $\mu$ g/L)以上のばく露区で F<sub>0</sub> 雌の肥満度の高値、F<sub>0</sub> 雄の精巢絶対重量、精巢中精子密度の低値、F<sub>1</sub>(卵)の孵化率(受精 48 時間後)の低値、0.01 $\mu$ M(=9.59 $\mu$ g/L)のばく露区で F<sub>1</sub>(卵)の受精率の低値、0.1 $\mu$ M(=95.9 $\mu$ g/L)以上のばく露区で F<sub>1</sub>(5 日齢稚魚)の自由遊泳速度(明条件)の低値、1 $\mu$ M(=959 $\mu$ g/L)のばく露区で F<sub>0</sub> 雄の生殖腺体指数、F<sub>1</sub>(5 日齢稚魚)の自由遊泳速度(暗条件)の低値、F<sub>0</sub> 雄の肥満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、F<sub>0</sub> 雌の生殖腺体指数、F<sub>0</sub> 雄の運動性精子率、直進運動性精子率、ミトコンドリア膜電位を維持する精子率、精巢絶対重量、精巢中精子密度、F<sub>1</sub>(卵)の孵化率、F<sub>1</sub>(卵)の受精率、F<sub>1</sub>(5 日齢稚魚)の自由遊泳速度、F<sub>0</sub> 雄の生殖腺体指数の低値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用

- ④Chen ら(2012)によって、デカブロモジフェニルエーテル 80、380、1,920 $\mu$ g/L(設定濃度)に受精後 2 時間未満胚から 14 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(全身での濃度、発現



量)が検討されている。その結果として、80 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でトランスサイレチン TTR mRNA 相対発現量の低値、トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、甲状腺刺激ホルモン TSH $\beta$  mRNA 相対発現量、甲状腺発達関連蛋白質 NKX 2.2 mRNA 相対発現量、サイログロブリン TG mRNA 相対発現量、甲状腺受容体 TR $\alpha$  mRNA 相対発現量、甲状腺受容体 TR $\beta$  mRNA 相対発現量の高値、380 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でトランスサイレチン相対発現量の低値、トリヨードサイロニン濃度、サイログロブリン相対発現量、甲状腺発達関連蛋白質 PAX8 mRNA 相対発現量の高値、1,920 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率、体重、サイロキシン濃度、肝臓ウリジンジホスホグルクロニルトランスフェラーゼ UGT1 mRNA 相対発現量の低値、コルチコトロピン放出ホルモン CRH mRNA 相対発現量、ヨウ素輸送関連蛋白質 Nis mRNA 相対発現量、デオナーゼ Dio1 mRNA 相対発現量、デオナーゼ Dio2 mRNA 相対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、トランスサイレチン TTR mRNA 相対発現量、トランスサイレチン相対発現量の低値、トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、甲状腺刺激ホルモン TSH $\beta$  mRNA 相対発現量、甲状腺発達関連蛋白質 NKX 2.2 mRNA 相対発現量、サイログロブリン TG mRNA 相対発現量、甲状腺受容体 TR $\alpha$  mRNA 相対発現量、甲状腺受容体 TR $\beta$  mRNA 相対発現量、トリヨードサイロニン濃度、サイログロブリン相対発現量、甲状腺発達関連蛋白質 PAX8 mRNA 相対発現量の高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

#### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑤Davies と Zou (2012)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.3、0.95、3.33、12、41、143、500 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 18 時間未満齢から最長 250 時間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されているが、4 回目の脱皮に至るまでの所要時間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、OECD TG211 の試験法に準拠しているがばく露期間を改変しており、その妥当性が判断できないことから、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、4 回目の脱皮に至るまでの所要時間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。

想定される作用メカニズム：なし

## (2)生殖影響

○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

①Tseng ら(2006)によって、デカブロモジフェニルエーテル 10、100、500、1,500mg/kg/day を 21 日齢から 50 日間経口投与した雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/day 以上のばく露群で精子運動パラメータ側方頭部変位(ALH)の低値、精子の過酸化水素産生量の高値、1,500mg/kg/day のばく露群でミトコンドリア膜ポテンシャルの低値が認められたが、体重、増加体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上部尾部絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、右精巣上部尾部中精子数、運動精子率、頭部形態異常精子率、異常クロマチン DNA 構造をもつ精子率及び精巣細胞サブpopulation(伸長精細胞、円形精子細胞、二倍体細胞、S 字型細胞、4 倍体細胞)の比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、精子運動パラメータ側方頭部変位(ALH)、ミトコンドリア膜ポテンシャルの低値の低値、精子の過酸化水素産生量の高値について、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、評価ができなるとされた。

想定される作用メカニズム：不明

#### ○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

②Kim ら(2009)によって、デカブロモジフェニルエーテル 5、40、320mg/kg/day を妊娠 6 日目から 13 日間経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、出産時において、40mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠期間中母動物増加体重の低値が認められたが、母動物体重、妊娠期間、1 日齢同腹生存仔数、新生仔雄性比、雄新生仔体重、雌新生仔体重及び新生仔の離乳までの生存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、被験物質の入手先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、妊娠期間、同腹生存仔数、新生仔雄性比、雄新生仔体重、雌新生仔体重及び新生仔の離乳までの生存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。

想定される作用メカニズム：生殖毒性

③Hardy ら(2002)によって、デカブロモジフェニルエーテル 100、300、1,000mg/kg/day を妊娠 0 日目から 20 日間経口投与した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目)が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day のばく露群で同腹初期胚吸収数の高値が認められたが、同腹初期胚吸収率、母動物体重、母動物増加体重、母動物摂餌量、母動物肝臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹着床前胚消失率、同腹生存胎仔数、同腹生存胎仔率、同腹胎仔雄性比、同腹着床後胚消失率、同腹死亡胎仔数、同腹後期胚吸収数、雄胎仔体重、雌胎仔体重、胎仔の肉眼的外表奇形又は変化、胎仔の肉眼的内臓奇形又は変化及び胎仔の肉眼的骨格奇形又は変化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、同腹初期胚吸収数の高値について、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。

想定される作用メカニズム：毒性

- ④Bieseimer ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテル 1、10、100、1,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から哺育 21 日目まで経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で雄仔動物(21 日齢)の脳相対重量の低値が認められたが、母動物の死亡率、妊娠率、生存出産率、妊娠期間、着床部位数、同腹出産仔数、同腹生存出産仔数、新生仔雄性比、4 日齢新生仔生存率、21 日齢新生仔生存率、雌雄仔動物の総自発運動量(13、17、21、61、120、180 日齢)、ニコチン誘導性総自発運動量(61、120、180 日齢)、聴覚驚愕反応(20、60 日齢)における最大応答強度、最大応答潜時、平均応答強度、Biel 遊泳迷路試験(22、62 日齢)における誤回数、所要時間、雄仔動物(21、72 日齢)の体重、脳長、脳幅、雌仔動物(21、72 日齢)の体重、脳絶対及び相対重量、脳長、脳幅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、雄仔動物の脳相対重量の低値について、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。

想定される作用メカニズム：神経毒性

### (3)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

- ①Kim ら(2009)によって、デカブロモジフェニルエーテル 5、40、320mg/kg/day を妊娠 6 日目から 13 日間経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、42 日齢雄仔動物において、40mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺絶対及び相対重量の高値、40mg/kg/day のばく露群で副腎絶対及び相対重量の低値、320mg/kg/day のばく露群で増加体重の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。また、42 日齢雌仔動物において、5mg/kg/day のばく露群で血清中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度の低値、40mg/kg/day 以上のばく露群で副腎絶対及び相対重量の低値、320mg/kg/day のばく露群で子宮絶対及び相対重量の低値、血清中サイロキシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。

この報告については、「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、雄仔動物において、甲状腺絶対及び相対重量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、副腎絶対及び相対重量、増加体重の低値、雌仔動物において、血清中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、副腎絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血清中サイロキシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- ②Lee ら(2010)によって、デカブロモジフェニルエーテル 100、300、600mg/kg/day を、10 日齢から 42 日齢まで経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、300mg/kg/day 以上のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、肝臓絶対及び相対重量の高値、300mg/kg/day のばく露群で腹側前立腺絶対重量の低値、600mg/kg/day のばく露群で甲状腺絶対及び相対重量の高値、副腎絶対及び相対重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

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、血清中トリヨードサイロニン濃度、腹側前立腺絶対重量の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量の高値が認められ、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。

- ③Tseng ら(2008)によって、デカブロモジフェニルエーテル 10、100、500、1,500mg/kg/day を妊娠 0 日目から 18 日間経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、10、100 及び 1,500mg/kg/day のばく露群で 71 日齢雄仔動物血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、1,500mg/kg/day のばく露群で 71 日齢雄仔動物肝臓中 EROD 活性の高値が認められたが、母動物体重、妊娠期間、1 及び 4 日齢生存仔動物数、新生仔体重、雌雄離乳仔体重、新生仔の耳介展開日、新生仔の毛生日、新生仔の切歯萌出日、新生仔の毛生日、新生仔の眼瞼開裂日、新生仔の外耳道開口日、71 日齢雄仔動物血清中サイロキシン濃度及び 71 日齢雄仔動物肝臓中 UDGPT 活性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、雄仔動物血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、雄仔動物肝臓中 EROD 活性の高値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

○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

④Zhou ら(2001)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.3、1、3、10、30、60、100mg/kg/day を 28 日齢から 4 日間経口投与した雌 LE ラットへの影響が検討されているが、増加体重、肝臓相対重量、血清中サイロキン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、肝臓ミクロソーム中 EROD 活性、肝臓ミクロソーム中 PROD 活性、肝臓ミクロソーム中 UDPGT 活性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、血清中サイロキン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、肝臓ミクロソーム中 EROD 活性、肝臓ミクロソーム中 PROD 活性、肝臓ミクロソーム中 UDPGT 活性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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

#### (4)発達影響

○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

①Johansson ら(2008)によって、デカブロモジフェニルエーテル 1.34、2.22、13.4、20.1mg/kg を 3 日齢に単回経口投与した雄 NMRI マウスへの影響が検討されている。その結果として、2 ヶ月齢において、2.22mg/kg 以上のばく露群で 0~20min 歩行行動、0~20min 立ち上がり行動、0~20min 総行動、20~40min 立ち上がり行動の低値、13.4mg/kg 以上のばく露群で 40~60min 歩行行動、40~60min 立ち上がり行動、40~60min 総行動の高値が認められた。また、4 ヶ月齢において、1.34mg/kg 以上のばく露群で 0~20min 総行動、20~40min 総行動の低値、2.22mg/kg 以上のばく露群で 0~20min 歩行行動、0~20min 立ち上がり行動、20~40min 立ち上がり行動の低値、40~60min 歩行行動、40~60min 立ち上がり行動、40~60min 総行動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、歩行行動、立ち上がり行動、総行動の低値又は高値について、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。

想定される作用メカニズム：不明

②Rice ら(2007)によって、デカブロモジフェニルエーテル 6、20mg/kg/day を 2 日齢から 14 日間経口投与した雌雄 C57BL6/J マウスへの影響が検討されている。その結果として、6mg/kg/day のばく露群で 20 日齢雌雄のホームケージから取り出す際の抵抗行動の低値、20mg/kg/day のばく露群で 14 日齢雌雄の眼瞼反射率の低値、16 日齢雄の前肢握力の低値、70 日齢雄の自発運動の低値が

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、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、雌雄のホームケージから取り出す際の抵抗行動、眼瞼反射率、前肢握力、雄の自発運動の低値について、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。

想定される作用メカニズム：不明

- ③Vibergら(2007)によって、デカブロモジフェニルエーテル 6.7、20.1mg/kg を 3 日齢に単回経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、6.7mg/kg 以上のばく露群で 0～20min 立ち上がり行動、20～40min 立ち上がり行動の低値、20～40min 歩行行動、20～40min 総行動の高値、0～20min 歩行行動、0～20min 立ち上がり行動、0～20min 総行動、20～40min 立ち上がり行動の低値、6.7mg/kg のばく露群で 0～20min 総行動の高値、20.1mg/kg のばく露群で 0～20min 総行動、0～20min 歩行行動の低値、40～60min 歩行行動、40～60min 立ち上がり行動、40～60min 総行動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、立ち上がり行動、歩行行動、総行動の低値又は高値について、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。

想定される作用メカニズム：不明

## (5)エストロゲン作用

### ○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

- ①Kojimaら(2009)によって、デカブロモジフェニルエーテル 10 $\mu$ M(=9,590 $\mu$ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性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)が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

また、デカブロモジフェニルエーテル 10 $\mu$ M(=9,590 $\mu$ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒトエストロゲン受容体  $\beta$  を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性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)が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、ルシフェラーゼ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、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、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。「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。

- ②Kwiecińska ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.1、0.5、1 $\mu$ M(=95.9、480、959 $\mu$ g/L)の濃度に 72 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、細胞増殖を誘導しなかった。

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、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、細胞増殖を誘導しなかった。「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。

- ③Villeneuve ら(2002)によって、デカブロモジフェニルエーテル 2.05、6.17、18.5、55.5、167、500 $\mu$ g/Lの濃度に 72 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN (ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性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)が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、ルシフェラーゼ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、短報であり、試験に用いた材料及び方法の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)抗エストロゲン作用

### ○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

- ①Kojima ら(2009)によって、デカブロモジフェニルエーテル 10 $\mu$ M(=9,590 $\mu$ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒトエストロゲン受容体 ER $\alpha$ を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性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)が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、17 $\beta$ エストラジオール 10pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

また、デカブロモジフェニルエーテル 10 $\mu$ M(=9,590 $\mu$ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒトエストロゲン受容体 ER $\beta$ を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性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)が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、17 $\beta$ エストラジオール 100pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

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、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 $\beta$ エストラジオールによるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。「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。

②Kwiecinska ら(1996)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.1、0.5、1 $\mu$ M(=95.9、480、959 $\mu$ g/L)の濃度に 72 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、17 $\beta$ エストラジオール 10nM による細胞増殖誘導を阻害しなかった。

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、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、17 $\beta$ エストラジオールによる細胞増殖誘導を阻害しなかった。「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。

③Villeneuve ら(2002)によって、コイ血清中蛋白質を用いたホルモン置換アッセイが検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、4、20、100、500、2,500 $\mu$ g/L の濃度で標識 17 $\beta$ エストラジオール 15nM の結合を置換しなかった。

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、短報であり、試験に用いた材料及び方法の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。

## (7)抗アンドロゲン作用

### ○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

①Kojima ら(2009)によって、デカブロモジフェニルエーテル 10 $\mu$ M(=9,590 $\mu$ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答性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)が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、5 $\alpha$ ジヒドロテストステロン 100pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

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、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、5 $\alpha$ 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。

②Villeneuve ら(2002)によって、コイ血清中蛋白質を用いたホルモン置換アッセイが検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、4、20、100、500、2,500 $\mu$ g/L の濃度で標識 17 $\beta$ テストステロン 45nM の結合を置換しなかった。

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、短報であり、試験に用いた材料及び方法の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。

## (8)抗甲状腺ホルモン作用

### ○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

①Xiong ら(2012)によって、デカブロモジフェニルエーテル 1、10、100、1,000pM(=0.000959、0.00959、0.0959、0.959 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓繊維芽細胞 CV-1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TR<sub>β1</sub>を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性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、デカブロモジフェニルエーテルは、10pM(=0.00959 $\mu$ g/L)以上の濃度でトリヨードサイロニン 100nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、デカブロモジフェニルエーテル 100pM(=0.0959 $\mu$ g/L)の濃度に 17 日間ばく露した Wistar ラット新生仔小脳プルキンエ初代培養細胞への影響が検討されている。その結果として、デカブロモジフェニルエーテルは、トリヨードサイロニン 10nM による樹状突起伸長を阻害した。

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、トリヨードサイロニンによるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したため、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。

②Ibhazehiebo ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10、100、1,000pM(=0.00000959、0.0000959、0.000959、0.00959、0.0959、0.959 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓繊維芽細胞 CV-1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TR<sub>α1</sub>を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性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、デカブロモジフェニルエーテルは、10pM(=0.00959 $\mu$ g/L)以上の濃度でトリヨードサイロニン 100nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、デカブロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10、100、1,000pM(=0.00000959、0.0000959、0.000959、0.00959、0.0959、0.959 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓繊維芽細胞 CV-1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TR<sub>β1</sub>を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性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、デカブロモジフェニルエーテルは、10pM(=0.00959 $\mu$ g/L)以上の濃度でトリヨードサイロニン 100nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、デカブロモジフェニルエーテル 100pM(=0.0959 $\mu$ g/L)の濃度に 17 日間ばく露した Wistar ラット新生仔小脳プルキンエ初代培養細胞への影響が検討されている。その結果として、デカブロモジフェニルエーテルは、トリヨードサイロニン 10nM による樹状突起伸長を阻害した。

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、トリヨードサイロニンによるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したため、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

③Kojima ら(2009)によって、デカブプロモジフェニルエーテル 10 $\mu$ M(=9,590 $\mu$ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TR $_{\alpha 1}$ を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性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)が検討されているが、デカブプロモジフェニルエーテルは、トリヨードサイロニン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

また、デカブプロモジフェニルエーテル 10 $\mu$ M(=9,590 $\mu$ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TR $_{\beta 1}$ を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性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)が検討されているが、デカブプロモジフェニルエーテルは、トリヨードサイロニン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

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、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、トリヨードサイロニン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。「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。

### (9)疫学的調査

#### ○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

①Chao ら(2010)によって、デカブプロモジフェニルエーテルについて、台湾南部の 4 地方病院にて 2007 年 4 月から 2008 年 4 月にかけて妊娠前月経周期への影響が検討されている。その結果として、妊婦(46 名、平均出産年齢 30.1 $\pm$ 4.27 歳)の多重回帰分析において、平均月経周期 32 日以下の群(n=39、母乳中デカブプロモジフェニルエーテル平均濃度 0.338ng/g-lipid)と 32 日超の群(n=7、母乳中デカブプロモジフェニルエーテル平均濃度 0.646ng/g-lipid)との比較において、母乳中デカブプロモジフェニルエーテル濃度と平均月経周期日数とに正の相関、最長月経周期 40 日以下の群(n=33、母乳中デカブプロモジフェニルエーテル平均濃度 0.331ng/g-lipid)と 40 日超の群(n=13、母乳中デカブプロモジフェニルエーテル平均濃度 0.504ng/g-lipid)との比較において、デカブプロモジフェニルエーテル濃度と最長月経周期日数とに正の相関、月経周期定常化年齢 18 歳以下の群(n=?, 母乳中デカブプロモジフェニルエーテル平均濃度 0.325ng/g-lipid)とサンプリング時においても月経周期が不安定な群(n=?, 母乳中デカブプロモジフェニルエーテル平均濃度 0.581ng/g-lipid)との比較において、母乳中デカブプロモジフェニルエーテル濃度と月経周期定常化開始年齢とに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、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度と平均月経周期日数、最長月経周期日数、月経周期定常化開始年齢とに関連が認められたことについて、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。

想定される作用メカニズム：不明

②Chao ら(2007)によって、デカブロモジフェニルエーテルについて、台湾台中市のメディカルセンターにて 2000 年 12 月から 2001 年 11 月にかけて出産状況及び母親の妊娠前月経周期への影響が検討されている。その結果として、妊婦(20 名、平均出産年齢  $29.4 \pm 3.44$  歳)の多重回帰分析において、新生児体重 3.05kg 以下群(n=7)と 3.05kg 超過群(n=13)との比較において、新生児体重と母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度とに有意な負の相関、新生児身長 50cm 以下群(n=8)と 50cm 超過群(n=12)との比較において、新生児身長と母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度とに有意な負の相関、新生児胸囲 32.5cm 以下群(n=7)と 32.5cm 超過群(n=13)との比較において、新生児胸囲と母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度とに有意な負の相関、新生児体重指数  $11.8\text{kg}/\text{cm}^2$  以下群(n=10)は  $11.8\text{kg}/\text{cm}^2$  超過群(n=10)との比較において、新生児体重指数と母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度とに有意な負の相関、妊娠前平均月経周期 30 日未満群(n=10)と 30 日以上群(n=10)との比較において、妊娠前平均月経周期日数と母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度とに有意な負の相関、月経周期内出血日数 5 日未満群(n=3)と 5 日以上群(n=17)との比較において、月経周期内出血日数と母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度とに有意な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、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度と新生児体重、新生児身長、新生児胸囲、新生児体重指数、妊娠前平均月経周期日数、月経周期内出血日数とに関連が認められたことについて、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。

想定される作用メカニズム：不明

#### ○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

③Shy ら(2012)によって、デカブロモジフェニルエーテルについて、台湾台中市のメディカルセンターにて 2000 年 12 月から 2001 年 11 月にかけて、及び台湾南部の 4 地方病院)にて 2007 年 4 月から 2008 年 4 月にかけて臍帯血中ホルモン濃度への影響が検討されている。その結果として、出産 1 ヶ月後の女性(149 名)の多重回帰分析において、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度とトリヨードサイロニン、サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン、インシュリン様成長因子-1、遊離サイロキシ

ン濃度とに相関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、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度とトリヨードサイロニン、サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン、インシュリン様成長因子-1、遊離サイロキシン濃度とに相関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。

想定される作用メカニズム：なし

- ④Zota ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテルについて、米国 California 州北部及び中部の San Francisco General Hospital Women's Options Center にて 2008 年から 2009 年にかけて血清中ホルモン濃度への影響が検討されている。その結果として、妊娠第 2 三半期(妊娠 19~24 週間)女性(25 名、平均年齢 23±7.3 歳)の多重線形回帰分析において、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度と総サイロキシン、遊離サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン濃度とに相関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、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度と総サイロキシン、遊離サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン濃度とに相関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。

想定される作用メカニズム：なし

- ⑤Eggesbø ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテルについて、Norwegian Human Milk Study(HUMIS)にてノルウェーTelemark、Oppland、Troms、Finmark、Rogaland 郡において 2003 年から 2006 年年にかけて新生児血液中甲状腺刺激ホルモン濃度への影響が検討されている。その結果として、女性(239 名)の直線回帰分析において、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度 0.005~0.248ng/g-lipid 群と 0.250~5.800ng/g-lipid 群との比較において、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度(出産後約 33 日目に採取)と新生児血液中甲状腺刺激ホルモン濃度(誕生後約 3 日目に採取)とに相関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、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度と新生児血液中甲状腺刺激ホルモン濃度とに相関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。

想定される作用メカニズム：なし

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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た。

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から、動物試験の報告において、抗甲状腺ホルモン様作用及び視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン様作用を示すこと、疫学的調査の報告において、抗エストロゲン様作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表5に示した。

表5 信頼性評価のまとめ

物質名：デカブロモジフェニルエーテル

| 区分           | 著者                                       | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |   |
|--------------|--|---|-------------------------------|---|---|
|              |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |   |
| (1)<br>生態影響  | 抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用            | ①Qin ら(2010)  | ○                             | ○P  | ○ |
|              | 抗甲状腺ホルモン様作用                              | ②Li ら(2011)   | ○                             | ○P  | ○ |
|              | エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用          | ③He ら(2011)   | ○                             | ○P  | ○ |
|              | 甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用 | ④Chen ら(2012)   | ○                             | ○P  | ○ |
|              |  | ⑤Davies と Zou (2012)  | △                             | ×   | × |
| (2)<br>生殖影響  |  | ①Tseng ら(2006)  | ○                             | ?   | — |
|              | 生殖毒性                                     | ②Kim ら(2009)  | △                             | ○N  | × |
|              |  | ③Hardy ら(2002)  | ○                             | ×   | × |
|              | 神経毒性                                     | ④Bieseimer ら(2011)  | ○                             | ×   | × |
| (3)<br>甲状腺影響 | 抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用            | ①Kim ら(2009)  | △                             | ○P  | ○ |
|              | 視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用                        | ②Lee ら(2008)  | △                             | ○P  | ○ |
|              | 視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用                        | ③Tseng ら(2008)  | ○                             | ○P  | ○ |

| 区分            | 著者  | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |   |
|---------------|---|---|-------------------------------|---|---|
|               |   | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |   |
|               | 視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用   | ④Zhou ら(2001)   | ○                             | ○N  | × |
| (4)発達影響       |   | ①Johansson ら(2008)  | ○                             | ?   | — |
|               |   | ②Rice ら(2007)   | ○                             | ?   | — |
|               |   | ③Viberg ら(2007)   | ○                             | ?   | — |
| (5)エストロゲン作用   |   | ①Kojima ら(2009)   | ○                             | ○N  | × |
|               |   | ②Kwiecińska ら(2011)   | △                             | ○N  | × |
|               |   | ③Villeneuve ら(2002)   | ×                             | —   | × |
| (6)抗エストロゲン作用  |   | ①Kojima ら(2009)   | ○                             | ○N  | × |
|               |   | ②Kwiecińska ら(2011)   | △                             | ○N  | × |
|               |   | ③Villeneuve ら(2002)   | ×                             | —   | × |
| (7)抗アンドロゲン作用  |   | ①Kojima ら(2009)   | ○                             | ○N  | × |
|               |   | ②Villeneuve ら(2002)   | ×                             | —   | × |
| (8)抗甲状腺ホルモン作用 |   | ①Xiong ら(2012)  | ○                             | ○P  | ○ |
|               |   | ②Ibhazehiebo ら(2011)  | ○                             | ○P  | ○ |
|               |   | ③Kojima ら(2009)   | ○                             | ○N  | × |
| (9)疫学的調査      |   | ①Chao ら(2010)   | ○                             | ?   | — |
|               |   | ②Chao ら(2007)   | ○                             | ?   | — |
|               |   | ③Shy ら(2012)  | ○                             | ○N  | × |
|               |   | ④Zota ら(2011)   | ○                             | ○N  | × |
|               |   | ⑤Eggesbø ら(2011)  | ○                             | ○N  | × |
| 今後の対応案        | 動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン様作用を示すことが示唆さ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。 |   |                               |   |   |

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

Qin X, Xia X, Yang Z, Yan S, Zhao Y, Wei R, Li Y, Tian M, Zhao X, Qin Z and Xu X (2010) Thyroid disruption by technical decabromodiphenyl ether (DE-83R) at low concentrations in *Xenopus laevis*. *Journal of Environmental Sciences*, 22 (5), 744-751.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Li W, Zhu L, Zha J and Wang Z (2011) Effects of decabromodiphenyl ether (BDE-209) on mRNA transcription of thyroid hormone pathway and spermatogenesis associated genes in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Environmental Toxicology*, DOI 10.1002/tox.((1)②)

He J, Yang D, Wang C, Liu W, Liao J, Xu T, Bai C, Chen J, Lin K, Huang C and Dong Q (2011) Chronic zebrafish low dose decabrominated diphenyl ether (BDE-209) exposure affected parental gonad development and locomotion in F<sub>1</sub> offspring. *Ecotoxicology*, 20 (8), 1813-1822.((1)③)

Chen Q, Yu L, Yang L and Zhou B (2012) Bioconcentration and metabolism of decabromodiphenyl ether (BDE-209) result in thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae. *Aquatic Toxicology*, 110-111, 141-148. ((1)④)

Davies R and Zou E (2012) Polybrominated diphenyl ethers disrupt molting in neonatal *Daphnia magna*. *Ecotoxicology*, 21, 1371-1380.((1)⑤)

Tseng LH, Lee CW, Pan MH, Tsai SS, Li MH, Chen JR, Lay JJ and Hsu PC (2006) Postnatal exposure of the male mouse to 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decabrominated diphenyl ether: decreased epididymal sperm functions without alterations in DNA content and histology in testis. *Toxicology*, 224 (1-2), 33-43.((2)①)

Kim TH, Lee YJ, Lee E, Kim MS, Kwack SJ, Kim KB, Chung KK, Kang TS, Han SY, Lee J, Lee BM and Kim HS (2009) Effects of gestational exposure to decabromodiphenyl ether on reproductive parameters, thyroid hormone levels, and neuronal development in Sprague-Dawley rats offspring. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 72 (21-22), 1296-1303. ((2)②、(3)①)

Hardy ML, Schroeder R, Bieseimer J and Manor O (2002) Prenatal oral (gavage) developmental toxicity study of decabromodiphenyl ether in rats. *International Journal of Toxicology*, 21 (2), 83-91.((2)③)

Bieseimer JA, Beck MJ, Silberberg H, Myers NR, Ariano JM, Radovsky A, Freshwater L, Sved DW, Jacobi S, Stump DG, Hardy ML and Stedeford T (2011) An oral developmental neurotoxicity



- study of decabromodiphenyl ether (DecaBDE) in rats. *Birth Defects Research (Part B)*, 92 (1), 17-35.((2)④)
- Lee E, Kim TH, Choi JS, Nabanata P, Kim NY, Ahn MY, Jung KK, Kang IH, Kim TS, Kwack SJ, Park KL, Kim SH, Kang TS, Lee J, Lee BM and Kim HS (2010) Evaluation of liver and thyroid toxicity in Sprague-Dawley rats after exposure to polybrominated diphenyl ether BDE-209. *Journal of Toxicological Sciences*, 35 (4), 535-545.((3)②)
- Tseng LH, Li MH, Tsai SS, Lee CW, Pan MH, Yao WJ and Hsu PC (2008) Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere*, 70 (4), 640-647.((3)③)
- Zhou T, Ross DG, deVito MJ and Crofton KM (2001) Effects of short-term *in vivo* exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicological Sciences*, 61 (1), 76-82.((3)④)
- Johansson N, Viberg H, Fredriksson A and Eriksson P (2008) Neonatal exposure to deca-brominated diphenyl ether (PBDE 209) causes dose-response changes in spontaneous behaviour and cholinergic susceptibility in adult mice. *Neurotoxicology*, 29 (6), 911-919.((4)①)
- Rice DC, Reeve EA, Herlihy A, Zoeller RT, Thompson WD and Markowski VP (2007) Developmental delays and locomotor activity in the C57BL6/J mouse following neonatal exposure to the fully-brominated PBDE, decabromodiphenyl ether. *Neurotoxicology and Teratology*, 29 (4), 511-520.((4)②)
- Viberg H, Fredriksson A and Eriksson P (2007) Changes in spontaneous behaviour and altered response to nicotine in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame retardant, decabrominated diphenyl ether (PBDE 209). *Neurotoxicology*, 28 (1), 136-142. ((4)③)
- Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, Sugihara K, Yoshida T and Kitamura S (2009) Nuclear hormone receptor activity of polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated metabolites in transactivation assays using Chinese hamster ovary cells. *Environmental Health Perspectives*, 117 (8), 1210-1218.((5)①、(6)①、(7)①、(8)③)
- Kwiecińska P, Wróbel A and Gregoraszczyk EL (2011) Combinatory effects of PBDEs and 17 $\beta$ -estradiol on MCF-7 cell proliferation and apoptosis. *Pharmacological Reports*, 63 (1), 189-194. ((5)②、(6)②)

- Villeneuve DL, Kannan K, Priest BT and Giesy JP (2002) *In vitro* assessment of potential mechanism-specific effects of polybrominated diphenyl ethers. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (11), 2431-2433.((5)③、(6)③、(7)②)
- Xiong Y, Ibhazehiebo K, Iwasaki T and Koibuchi N (2012) An *in vitro* method to study the effects of thyroid hormone-disrupting chemicals on neuronal differentiation. *Neurotoxicology*, 33 (4), 753-757. ((8)①)
- Ibhazehiebo K, Iwasaki T, Kimura-Kuroda J, Miyazaki W, Shimokawa N and Koibuchi N (2011) Disruption of thyroid hormone receptor-mediated transcription and thyroid hormone-induced Purkinje cell dendrite arborization by polybrominated diphenyl ethers. *Environmental Health Perspectives*, 119 (2), 168-175.((8)②)
- Chao HR, Shy CG, Wang SL, Chen SC, Koh TW, Chen FA, Chang-Chien GP and Tsou TC (2010) Impact of non-occupational exposure to polybrominated diphenyl ethers on menstruation characteristics of reproductive-age females. *Environment International*, 36 (7), 728-735.((9)①)
- Chao HR, Wang SL, Lee WJ, Wang YF and Papke O (2007) Levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects. *Environment International*, 33 (2), 239-245.((9)②)
- Shy CG, Huang HL, Chao HR and Chang-Chien GP (2012) Cord blood levels of thyroid hormones and IGF-1 weakly correlate with breast milk levels of PBDEs in Taiwan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215 (3), 345-351.((9)③)
- Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT and Woodruff TJ (2011) Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental Science and Technology*, 45 (18), 7896-7905.((9)④)
- Eggesbø M, Thomsen C, Jorgensen JV, Becher G, Odland JO and Longnecker MP (2011) Associations between brominated flame retardants in human milk and thyroid-stimulating hormone (TSH) in neonates. *Environmental Research*, 111 (6), 737-743.((9)⑤)

## VI. トリクロロエチレン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

トリクロロエチレンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、発達影響、抗甲状腺ホルモン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ない報告

①Smith ら(1991)によって、トリクロロエチレン 1,683±240、2,301±486、4,355±798、5,758±769、21,233±3,172µg/L(実測濃度)に 10 日間ばく露したアメリカンフラッグフィッシュ(*Jordanella floridae*)受精後 24 時間未満胚への影響が検討されている。その結果として、21,233µg/L のばく露区で生存率の低値が認められたが、孵化率には影響は認められなかった。

また、トリクロロエチレン 2,516±459、3,623±381、7,769±1,041、10,568±2,103、20,915±7,483µg/L(実測濃度)に 1 週齢から 28 日間ばく露したアメリカンフラッグフィッシュ(*Jordanella floridae*)稚魚への影響が検討されている。その結果として、20,915µg/L のばく露区で生存率の低値が認められたが、体重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、用いた被験物質の入手先及び純度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。

想定される作用メカニズム：毒性

#### (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

①Kumar ら(2000)によって、トリクロロエチレン 376±1.76ppm(空气中実測濃度)を離乳後から 12 週間(週 5 日、日毎 4 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中運動精子率、精巣中グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性の低値、精巣中総コレステロール濃度の高値が認められた。

また、トリクロロエチレン 376±1.76ppm(空气中実測濃度)を離乳後から 24 週間(週 5 日、日毎 4 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中運動精子率、精巣中グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性の低値、精巣中総コレステロール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、精子数及び精子運動率を精巣上体

尾部から算出しているが、精巣上体の重量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、血清中テストステロン濃度、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中運動精子率、精巣中グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17 $\beta$ ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性の低値、精巣中総コレステロール濃度の高値について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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

#### ○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

②Kumar ら(2001)によって、トリクロロエチレン 376 $\pm$ 1.76ppm(空气中実測濃度)を 8~9 週齢から 12 週間(週 5 日、日毎 4 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重、右精巣絶対重量、左精巣絶対重量、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中運動精子率、精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ比活性の低値、精巣中グルタミルトランスフェラーゼ比活性、精巣中  $\beta$ グルクロニダーゼ比活性の高値が認められた。

また、トリクロロエチレン 376 $\pm$ 1.76ppm(空气中実測濃度)を 8~9 週齢から 24 週間(週 5 日、日毎 4 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重、右精巣絶対重量、左精巣絶対重量、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中運動精子率、精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ比活性の低値、精巣中グルタミルトランスフェラーゼ比活性、精巣中  $\beta$ グルクロニダーゼ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、精子数及び精子運動率を精巣上体尾部から算出しているが、精巣上体の重量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、体重、右精巣絶対重量、左精巣絶対重量、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中運動精子率、精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ比活性の低値、精巣中グルタミルトランスフェラーゼ比活性、精巣中  $\beta$ グルクロニダーゼ比活性の高値について、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。

想定される作用メカニズム：毒性

③Xu ら(2004)によって、トリクロロエチレン 1,000ppm(空气中設定濃度)を 80~90 週齢から 6 週間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、採取精子の卵子への結合数(*in vitro* 卵子結合試験における)、採取精子の受精率(*in vivo* 受精試験における)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、採取精子の卵子への結合数、採取精子の受精率の低値について、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。

想定される作用メカニズム：毒性

④Zenick ら(1984)によって、トリクロロエチレン 10、100、1,000mg/kg/day を 6 週間(週 5 日)経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(投与終了後 4 週間の回復期間を設定)が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、100mg/kg/day のばく露群のみで精巣上体尾中運動精子率の低値が認められたが、体重、膣栓重量、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中形態異常精子率、マウント行動潜時、射精潜時、マウント回数、射精回数、精巣絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、精巣上体尾絶対及び相対重量、輸精管絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、脳絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、トリクロロエチレン 10、100、1,000mg/kg/day を 6 週間(週 5 日)経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(精子検査、交尾行動試験は投与開始から 5 週間後に実施)が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値が認められたが、膣栓重量、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中運動精子率、精巣上体尾中形態異常精子率、マウント行動潜時、射精潜時、マウント回数、射精回数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、肝臓絶対重量の高値、体重、精巣上体尾中運動精子率の低値について、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。

想定される作用メカニズム：内分泌かく乱作用はない。

⑤Manson ら(1984)によって、トリクロロエチレン 10、100、1,000mg/kg/day を 6 週間(交配前 2 週間+交配期間 1 週間+妊娠期間 3 週間、週 5 日)経口投与した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day のばく露群で交配前増加体重、妊娠期間中増加体重の低値、仔動物累積死亡率(18 日齢まで)の高値が認められたが、仔動物死亡率(18~31 日齢)、仔動物増加体重(18~31 日齢)、発情周期日数、交尾試行回数、交尾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、交配前増加体重、妊娠期間中増加体重の低値、仔動物累積死亡率の高値について、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。

想定される作用メカニズム：毒性

### (3) 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

①Carney ら(2006)によって、トリクロロエチレン 49.9±1.4、150±4.1、600±10.0ppm(空气中実測濃度)を妊娠 6 日目から 15 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した SD ラットの影響が検討されている。その結果として、50 及び 600ppm のばく露群で腎臓相対重量の高値、150ppm のばく露群で雄胎仔体重の高値、600ppm のばく露群で肝臓相対重量の高値が認められたが、体重、増加体重、死亡率、受胎率、妊娠子宮重量、同腹黄体数、同腹着床数、同腹吸収胚数、着床前胚消失率、着床後胚消失率、胎仔性比、胎仔外表奇形発生率、胎仔内臓奇形発生率、胎仔骨格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、腎臓相対重量、雄胎仔体重、肝臓相対重量の高値について、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。

想定される作用メカニズム：

### (4) 抗甲状腺ホルモン作用

#### ○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

①van den Berg ら(1991)によって、トリクロロエチレンについて、ヒトトランスサイレチンを用いた結合阻害試験(非標識サイロキシンの IC<sub>50</sub> 値 0.04µM が検出可能な濃度の標識サイロキシン共存下)が検討されているが、トリクロロエチレンは、100µM(=13,100µg/L)の濃度において結合を阻害しなかった。

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、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、結合を阻害しなかった。「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。

### (5) 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

①Chia ら(1997)によって、トリクロロエチレンについて、シンガルポールの電子工場(金属部品洗浄にトリクロロエチレン使用)にて 1994 年にかけて血清中ホルモンへの影響が検討されている。その結果として、作業従事者(男性 85 名、平均年齢 27.8±3.0 歳、平均ばく露期間 5.1±2.1 年、尿中トリクロロ酢酸濃度幾何平均値 22.4 及び範囲 0.8~136.4mg/g creatinine、トリクロロエチレンばく露濃度 8 時間平均値 29.6 及び範囲 9~131ppm)の標準分割表解析において、ばく露年数と血清中テ

テストステロン濃度とに負の相関性、ばく露年数と血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度とに正の相関性が認められた。また、ばく露期間3年未満の群(11名)との比較において、ばく露期間3～5年の群(17名)の血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度の高値、ばく露期間5～7年の群(35名)の血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度の高値、ばく露期間7年以上の群(22名)の血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度の高値、ばく露期間7年以上の群(22名)の血清中卵胞刺激ホルモ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、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、ばく露と血清中テストステロン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度との関連及び血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度の高値、血清中卵胞刺激ホルモン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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

#### ○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

②Gohら(1998)によって、トリクロロエチレンについて、シンガルポールの電子工場(金属部品洗浄にトリクロロエチレン使用)にて1994年にかけて血清中ホルモンへの影響が検討されている。その結果として、作業従事者(男性85名、平均年齢 $27.8 \pm 3.0$ 歳、平均ばく露期間 $5.1 \pm 2.1$ 年、尿中トリクロロ酢酸濃度幾何平均値22.4及び範囲0.8～136.4mg/g creatinine、トリクロロエチレンばく露濃度8時間平均値29.6及び範囲9～131ppm)の標準分割表解析において、ばく露年数と血清中テストステロン濃度とに負の相関性、ばく露年数と血清中性ホルモン結合グロブリン濃度とに正の相関性が認められた。また、ばく露期間2年未満の群(10名)との比較において、ばく露期間2～4年の群(9名)の血清中インシュリン濃度の低値、ばく露期間4～6年の群(21名)の血清中インシュリン濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の低値、ばく露期間6年超の群(45名)の血清中性ホルモン結合グロブ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、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、ばく露と血清中テストステロン濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度との関連及び血清中インシュリン濃度濃度、血清中性ホルモン結合グロブ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、評価できないとされた。

想定される作用メカニズム：不明

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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た。

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から、動物試験及び疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表6に示した。

表6 信頼性評価のまとめ

物質名：トリクロロエチレン

| 区分     |                   | 著者  | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|--------|-------------------|---|---|-------------------------------|---|
|        |                   |   | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1)    | 毒性                | ①Smith ら(1991)  | ×   | —                             | ×   |
| (2)    | 視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 | ①Kumar ら(2000)  | △   | ○P                            | ○   |
|        | 毒性                | ②Kumar ら(2001)  | △   | ×                             | ×   |
|        | 毒性                | ③Xu ら(2004)   | ○   | ×                             | ×   |
|        | 毒性                | ④Zenick ら(1984)   | ○   | ×                             | ×   |
|        | 毒性                | ⑤Manson ら(1984)   | ○   | ×                             | ×   |
| (3)    | 発達影響              | ①Carney ら(2006)   | ○   | ×                             | ×   |
| (4)    | 抗甲状腺ホルモン作用        | ①van den Berg ら(1991)   | △   | ○N                            | ×   |
| (5)    | 視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 | ①Chia ら(1997)   | ○   | ○P                            | ○   |
|        |                   | ②Goh ら(1998)  | ○   | ?                             | —   |
| 今後の対応案 |                   | 動物試験及び疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆さ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。 |   |                               |   |

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、



一：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

Smith AD, Bharath A, Mallard C, Orr D, Smith K, Sutton JA, Vukmanich J, McCarty LS and Ozburn GW (1991) The acute and chronic toxicity of ten chlorinated organic compounds to the American flagfish (*Jordanella floridae*). Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 20 (1), 94-102.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Kumar P, Prasad AK and Dutta KK (2000) Steroidogenic alterations in testes and sera of rats exposed to trichloroethylene (TCE) by inhalation. Human and Experimental Toxicology, 19 (2), 117-121.((2)①)

Kumar P, Prasad AK, Mani U, Maji BK and Dutta KK (2001) Trichloroethylene induced testicular toxicity in rats exposed by inhalation. Human and Experimental Toxicology, 20 (11), 585-589.((2)②)

Xu H, Tanphaichitr N, Forkert PG, Anupriwan A, Weerachayanukul W, Vincent R, Leader A and Wade MG (2004) Exposure to trichloroethylene and its metabolites causes impairment of sperm fertilizing ability in mice. Toxicological Sciences, 82 (2), 590-597.((2)③)

Zenick H, Blackburn K, Hope E, Richdale N and Smith MK (1984) Effects of trichloroethylene exposure on male reproductive function in rats. Toxicology, 31 (3-4), 237-250.((2)④)

Manson JM, Murphy M, Richdale N and Smith MK (1984) Effects of oral exposure to trichloroethylene on female reproductive function. Toxicology, 32 (3), 229-242.((2)⑤)

Carney EW, Thorsrud BA, Dugard PH and Zablony CL (2006) Developmental toxicity studies in CrI:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. Birth Defects Research (Part B): Developmental and Reproductive Toxicology, 77 (5), 405-412.((3)①)

van den Berg KJ, van Raaij JAG, Bragt PC and Notten WR (1991) Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. Archives of Toxicology, 65 (1), 15-19.((4)①)

Chia SE, Goh VH and Ong CN (1997) Endocrine profiles of male workers with exposure to

trichloroethylene. American Journal of Industrial Medicine, 32 (3), 217-222.((5)①)

Goh VH, Chia SE and Ong CN (1998) Effects of chronic exposure to low doses of trichloroethylene on steroid hormone and insulin levels in normal men. Environmental Health Perspectives, 106 (1), 41-44.((5)②)

## VII. トルエン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

トルエンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、発達影響、副腎影響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

①Tsukahara ら(2009)によって、トルエン 0.0912±0.0092、0.90±0.02、9.10±0.20ppm(空气中実測濃度)を妊娠 14.5 日目から 5 日間(1 日 90 分間)吸入ばく露した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、0.90ppm 以上のばく露群で雄胎仔血漿中テストステロン濃度、雄胎仔精巣中 3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ発現量の低値が認められた。

また、トルエン 0.90±0.02ppm(空气中濃度)を妊娠 14.5 日目から 5 日間(1 日 90 分間)吸入ばく露した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、雄胎仔精巣中 3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ mRNA 相対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、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、雄胎仔血漿中テストステロン濃度、雄胎仔精巣中 3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ発現量の低値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：テストステロン量の減少

②Andersson ら(1983)によって、トルエン 1,500ppm(空气中設定濃度)を 3 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、視床下部中カテコールアミン濃度の高値が認められた。

また、トルエン 80、500、1,500、3,000ppm(空气中設定濃度)を 3 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、視床下部中カテコールアミン濃度、血清中プロラクチン濃度の用量相関的高値が認められた。

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、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、視床下部中カテコールアミン濃度、血清中プロラクチン濃度の高値が認められ、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。想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体(プロラクチン分泌刺激作用)

○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

③Roberts ら(2003)によって、トルエン 102±2.0、497±8.5、2,020±31.2ppm(空气中測定濃度)を交配前 80 日間、交配期 15 期間を経て哺育 21 日目まで(1 日 6 時間)吸入ばく露した F<sub>0</sub>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、2,020ppm のばく露群で哺育 21 日目雌雄仔動物生存率の低値が認められたが、妊娠期間中母動物増加体重、哺育期間中母動物増加体重、妊娠 21 日目母動物体重、哺育 21 日目母動物体重、交尾所要日数、妊娠期間、生存新生仔数には影響は認められなかった。

また、同様の条件でばく露を継続した F<sub>1</sub>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、497ppm 以上のばく露群で哺育 21 日目雌雄仔動物生存率の低値、2,020ppm のばく露群で哺育 21 日目母動物体重の低値が認められたが、妊娠期間中母動物増加体重、哺育期間中母動物増加体重、妊娠 21 日目母動物体重、交尾所要日数、妊娠期間、生存新生仔数には影響は認められなかった。

また、トルエン 2,020±31.2ppm(空气中測定濃度)を交配前 80 日間、交配期 15 期間を経て妊娠 20 日目まで(1 日 6 時間)吸入ばく露した雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、生存胎仔体重の低値が認められたが、胎仔骨格変化数、妊娠期間中母動物増加体重、妊娠子宮絶対重量、黄体数、着床部位数、同腹着床前消失胚数、同腹胎仔数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、雌雄仔動物生存率、母動物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。

想定される作用メカニズム：不明

④Ono ら(1996)によって、トルエン 600、2,000ppm(空气中設定濃度)を 7 週齢から 90 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、600ppm 以上のばく露群で左精巣上体相対重量の低値、脾臓絶対重量、脳相対重量の高値、2,000ppm のばく露群で胸腺絶対及び相対重量、右精巣上体絶対及び相対重量、左精巣上体絶対及び相対重量、左精巣上体精子数の低値、腎臓絶対及び相対重量の高値が認められた。

また、トルエン 600、2,000ppm(空气中設定濃度)を雄は 7 週齢(交尾 60 日前)から 90 日間、雌は 10 週齢(交尾 14 日前)から妊娠 7 日目まで(1 日 6 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響が検討されているが、交尾率、妊娠率、同腹黄体数、同腹着床率、同腹生存胎仔数、胎仔生存率、胎仔性比、奇形胎仔数、雄胎仔体重、雌胎仔体重、同腹死亡胎仔数、同腹胎仔死亡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、左精巣上体相対重量、胸腺絶対及び相対重量、右精巣上体絶対及び相対重量、左精巣上体絶対及び相対重量、左精巣上体精子数の低値、脾臓

絶対重量、脳相対重量、腎臓絶対及び相対重量の高値について、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。

想定される作用メカニズム：不明

#### ○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

⑤Dalgaardら(2001)によって、トルエン 1,800ppm(空气中設定濃度)を妊娠 7 日目から 14 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した Wistar ラットが出産した仔動物の 11、21、90 日齢における影響が検討されている。その結果として、体重(11 日齢)の低値、アポトーシスが認められる小脳顆粒細胞数(21 日齢)の高値が認められたが、脳絶対重量、精巣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、トルエン 1,200ppm(空气中設定濃度)を妊娠 7 日目から 12 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した Wistar ラットが出産した雄仔動物の 110 日齢における精子への影響が検討されているが、自動性精子率、Straight line velocity (VSL)、Path average velocity (VAP)、Curvilinear velocity (VCL)、Amplitude of lateral head displacement (ALH)、Straightness (=VSL/VAP)、Linearity (=VSL/VCL)への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、体重の低値、アポトーシスが認められる小脳顆粒細胞数の高値について、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、発達神経毒性

⑥Ishigamiら(2005)によって、トルエン 1,500ppm(空气中設定濃度)を 20 日間(1 日 4 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重の低値が認められたが、精巣及び精巣上体の絶対重量、ヒートショック蛋白質 Hsp70 発現量、c-fos 蛋白質発現量、増殖細胞核抗原発現量、アポトーシス発現量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、用いた被験物質の入手先及び純度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。

想定される作用メカニズム：なし

⑦Tapら(1996)によって、トルエン 3,000ppm(空气中設定濃度)を 7 日間(1 日 8 時間)吸入ばく露した雌 Wistar ラット(投与期間中、卵胞発達同調化处理)への影響が検討されている。その結果として、体重、血清中プロゲ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、試験動物の入手先の記載がないこ

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、体重、血清中プロゲステロン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。

想定される作用メカニズム：細胞毒性

- ⑧Ono ら(1999)によって、トルエン 4,000、6,000ppm(空气中設定濃度)を 7 週齢から 5 週間(1 日 2 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、4,000ppm 以上のばく露群で体重、1 日摂餌量、脾臓絶対重量の低値、脳相対重量の高値、6,000ppm のばく露群で胸腺絶対及び相対重量、肺絶対重量、精巣上体絶対重量、精巣上体中精子数、精子自動性指数(SMI)、精子透過アッセイにおける透過率の低値、心臓相対重量、腎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、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、体重、1 日摂餌量、脾臓絶対重量、胸腺絶対及び相対重量、肺絶対重量、精巣上体絶対重量、精巣上体中精子数、精子自動性指数、精子透過アッセイにおける透過率の低値、脳相対重量、心臓相対重量、腎臓相対重量の高値について、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。

想定される作用メカニズム：毒性

## (2)発達影響

### ○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

- ①Roberts ら(2007)によって、トルエン 250±5.3、748±17.4、1,519±24.0、3,009±1 03.8ppm(空气中実測濃度)を妊娠 6 日目から 10 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、250、1,519 及び 3,009ppm のばく露群で雌雄生存胎仔体重の低値、胎仔奇形数の高値、748ppm のばく露群で着床前胚消失率の高値、1,519ppm 以上のばく露群で胎仔胸骨分節変化発生率の高値、3,009ppm のばく露群で母動物増加体重、妊娠子宮絶対重量の低値、母動物摂水量の高値が認められたが、母動物体重、母動物摂餌量、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹死亡胎仔数、着床後胚消失率、同腹胎仔数、胎仔内臓変化総発生率、胎仔骨格変化総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、試験動物の入手先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、雌雄生存胎仔体重、母動物増加体重、妊娠子宮絶対重量の低値、胎仔奇形数、着床前胚消失率、胎仔胸骨分節変化発生率、母動物摂水量の高値について、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。

想定される作用メカニズム：不明

- ②Bowen ら(2005)によって、トルエン 8,000、12,000ppm(空气中設定濃度)を妊娠 8 日目から 13 日間(1 日 15 分×2 回、2 時間間隔)吸入ばく露した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、8,000ppm 以上のばく露群で仔動物(6、8 日齢)の負の走地性潜時の高値、12,000ppm のばく露群で仔動物(1 日齢)体重の低値、新生仔奇形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、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、仔動物の負の走地性潜時、新生仔奇形率の高値、仔動物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。

想定される作用メカニズム：不明

- ③Bowen ら(2007)によって、トルエン 8,000、12,000ppm(空气中設定濃度)を妊娠 8 日目から 13 日間(1 日 15 分×2 回、二時間間隔)吸入ばく露した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、8,000ppm 以上のばく露群で母動物(妊娠 20 日目)増加体重の低値、8,000ppm のばく露群で仔動物(42、63 日齢)のオープンフィールド自発運動試験におけるの立ち上がり行動回数の低値、12,000ppm のばく露群で同腹仔動物(1 日齢)体重の低値が認められた。

また、トルエン 8,000、12,000ppm(空气中設定濃度)を妊娠 8 日目から 13 日間(1 日 15 分×2 回、二時間間隔)吸入ばく露した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、8,000ppm 以上のばく露群で母動物(妊娠 20 日目)増加体重の低値、雄仔動物(28 日齢)のオープンフィールド自発運動試験におけるアンフェタミン(0.56mg/kg 単回腹腔注射)誘導性移動行動距離及び誘導性移動行動時間の高値、雄仔動物(28 日齢)のオープンフィールド自発運動試験におけるアンフェタミン(1.78mg/kg 単回腹腔注射)誘導性移動行動距離及び誘導性移動行動時間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、母動物増加体重、仔動物のオープンフィールド自発運動試験におけるの立ち上がり行動回数、同腹仔動物体重の低値等について、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。

想定される作用メカニズム：不明

- ④Chien ら(2005)によって、トルエン 500mg/kg/day を 4 日齢から 6 日間腹腔投与した雄 SD ラットへの影響(56～60 日齢における行動試験)が検討されている。その結果として、MK-801 誘導性(0.5mg/kg を腹腔注射)自発運動亢進試験における移動距離、ケタミン誘導性(20mg/kg を腹腔注射)自発運動亢進試験における移動距離、ケタミン誘導性(75mg/kg を腹腔注射)正向反射消失試験における持続時間(回復に要する時間)の低値、MK-801 誘導性(0.3mg/kg を腹腔注射)運動失調試験におけるロータロッド落下潜時の高値が認められた。

また、トルエン 500mg/kg/day を 25 日齢から 6 日間腹腔投与した雄 SD ラットへの影響(56~60 日齢における行動試験)が検討されているが、MK-801 誘導性(0.5mg/kg を腹腔注射)自発運動亢進試験における移動距離、MK-801 誘導性(0.3mg/kg を腹腔注射)運動失調試験におけるロータロッド落下潜時、MK-801 誘導性(0.15 又は 0.35mg/kg を腹腔注射)逃避学習阻害試験における潜時、ケタミン誘導性(20mg/kg を腹腔注射)自発運動亢進試験における移動距離、ケタミン誘導性(75mg/kg を腹腔注射)正向反射消失試験における持続時間(回復に要する時間)、ケタミン誘導性(20mg/kg を腹腔注射)逃避学習阻害試験における潜時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、被験物質投与後から行動試験実施までの経過観察に関する記載が不十分であることから、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、自発運動亢進試験における移動距離、正向反射消失試験における持続時間の低値、運動失調試験におけるロータロッド落下潜時の高値等について、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。

想定される作用メカニズム：不明

#### ○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

⑤Ono ら(1995)によって、トルエン 600、2,000ppm(空气中設定濃度)を妊娠 7 日目から 11 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目)が検討されている。その結果として、600ppm 以上のばく露群で副腎相対重量の高値、600ppm のばく露群で心臓絶対及び相対重量の高値、2,000ppm のばく露群で体重の低値、脳相対重量、腎臓相対重量の高値が認められたが、肺絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、胸腺絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床率、同腹生存胎仔数、胎仔生存率、胎仔性比、奇形胎仔数、同腹死亡胎仔数、胎仔死亡率、同腹雌雄胎仔体重、胎仔骨格変化発生率、胎仔骨化中心数には影響は認められなかった。

また、トルエン 600、2,000ppm(空气中設定濃度)を妊娠 7 日目から 11 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響(22 日齢母動物、出産、仔動物)が検討されている。その結果として、22 日齢母動物において、600ppm のばく露群で胸腺絶対及び相対重量の高値、2,000ppm のばく露群で脾臓絶対及び相対重量の低値が認められたが、体重、脳絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、肺絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、甲状腺絶対及び相対重量には影響は認められなかった。出産においては、600ppm 以上のばく露群で新生仔雄性比の低値、2,000ppm のばく露群で雌雄新生仔体重の低値が認められたが、生存出産数、妊娠期間、生存新生仔数、死産仔数、仔動物生存率(4 及び 21 日齢)、仔動物耳介展開日、仔動物眼瞼開裂日には影響は認められなかった。更に雌雄仔動物においても、体重(56 週齢)、脳絶対及び相対重量(56 週齢)、心臓絶対及び相対重量(56 週齢)、肺絶対及び相対重量(56 週齢)、肝臓絶対及び相対重量(56 週齢)、腎臓絶対及び相対重量(56 週齢)、脾臓絶対



及び相対重量(56週齢)、卵巣絶対及び相対重量(56週齢)、下垂体絶対及び相対重量(56週齢)、甲状腺絶対及び相対重量(56週齢)、胸腺絶対及び相対重量(56週齢)、正向反射潜時(6～10週齢)、負の走地性を示す個体数(6～10週齢)、自発運動試験(29～31週齢)における歩行、立ち上がり、グルーミング、洗顔、排便、排尿回数、Water multiple T-maze 学習試験(42～44週齢)における潜時、エラー回数、rotarod 運動協調性試験(49週齢)における落下回数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、副腎相対重量、心臓絶対及び相対重量、脳相対重量、腎臓相対重量、胸腺絶対及び相対重量の高値、体重、脾臓絶対及び相対重量、新生仔雄性比、雌雄新生仔体重の低値について、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。

想定される作用メカニズム：毒性

- ⑥Hougaard ら(1999)によって、トルエン 1,805±32ppm(空气中実測濃度)を妊娠 7 日目から 14 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露したへの Wistar ラット影響が検討されている。その結果として、新生仔体重、新生仔正向反射完成率の低値が認められたが、母動物妊娠日数、外表奇形新生仔数、同腹新生仔雄性比、同腹着床数、同腹消失胚数、同腹生存仔動物数(1 日齢)、新生仔死亡率、仔動物耳介展開率、仔動物切歯萌出率、仔動物聴覚驚愕反応完成率、仔動物眼瞼開裂率、仔動物空中立ち直り反応完成率、雌仔動物膈開口率、雄仔動物包皮分離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、被験物質及び害試験動物の入手先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、新生仔体重、新生仔正向反射完成率の低値について、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。

想定される作用メカニズム：光正向反射完成遅延に関する機能障害

### (3)副腎影響

#### ○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

- ①Hsieh ら(1991)によって、トルエン 20、100、500ppm(飲水中設定濃度)(=5、22、105mg/kg/day に相当)を 28 日間飲水投与した成熟雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、20ppm 以上のばく露群において視床下部中ノルエピネフリン濃度の高値、500ppm のばく露群においてコンカナバリン A 誘導性脾臓中 T-リンパ球インターロイキン-2 産生能の低値、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロ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、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、視床下部中ノルエピネフリン濃度、血漿中

副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の高値、コンカナバリン A 誘導性脾臓中 T-リンパ球インターロイキン-2 産生能の低値が認められ、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

#### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

②Gotohda ら(2005)によって、トルエン 1,500ppm(空气中設定濃度)を 7 日間(1 日 4 時間)吸入ばく露した雄 Wistar 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、副腎絶対重量、副腎皮質細胞長、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、サイトクロム P450 副腎中コレステロール側鎖切断酵素 mRNA 相対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、用いた被験物質の入手先及び純度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。

想定される作用メカニズム：視床下部—副腎系への作用

③Hougaard ら(2003)によって、トルエン 1,504±23ppm(空气中実測濃度)を妊娠 7 日目から 14 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、雌雄新生仔体重、母動物(妊娠 14、18 日目)血漿中コルチコ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、被験物質及び害試験動物の入手先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、雌雄新生仔体重、母動物血漿中コルチコステロン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。

想定される作用メカニズム：アルドステロン合成能への影響

### (4)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

①Svensson ら(1992a)によって、トルエンについて、スウェーデンにて 1987 年に血清中ホルモン濃度への影響が検討されている。その結果として、トルエンばく露群(輪転グラビア印刷作業従事者男性 20 名、平均年齢 48.2 歳、勤続年数中央値 25 年、平均トルエンばく露濃度時間加重中央値 36ppm、血中トルエン濃度中央値 1.7µmol/L、脂肪組織中トルエン濃度中央値 5.7mg/kg)と対照群(有機溶媒非ばく露群としてマーガリン製造又はゼラチン抽出を業務とする男性 44 名、平均年齢 39.0 歳)との比較において、ノンパラメトリック分析による血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホ

ルモン濃度、血清中遊離テストステロンの低値、血清中遊離トリヨードサイロニンの高値が認められた。また、多重回帰分析による血中トルエン濃度と血清中プロラクチン濃度とに負の相関性が認められた。

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、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、ばく露と血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中遊離テストステロンの低値、血清中遊離トリヨードサイロニンの高値、血清中プロラクチン濃度とに関連が認められたことについて、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用（ドーパミン、ノルアドレナリンへの影響を介した視床下部のホルモン分泌への影響）

- ②Svensson ら(1992b)によって、トルエンについて、スウェーデンにて 1987 年に血漿中ホルモン濃度への影響が検討されている。その結果として、トルエンばく露群(輪転グラビア印刷作業従事者男性 47 名、平均年齢 44.4 歳、時間加重平均トルエンばく露濃度 80ppm 未満、血中トルエン濃度はシフト勤務後 0.19~7.99 $\mu\text{mol/L}$  及びシフト勤務前 0.05~0.83 $\mu\text{mol/L}$ )と対照群(有機溶媒非ばく露群として金属会社又は医療施設に勤務する男性 46 名、平均年齢 43.5 歳)との比較において、ノンパラメトリック分析(40 歳未満に限定)による血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度の低値が認められた。また、ばく露群のケンドール順位相関係数分析において、現行トルエンばく露濃度と血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、血漿中テストステロン濃度とに負の相関性が認められた。

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、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、ばく露と血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度の低値、血漿中テストステロン濃度とに関連が認められたことについて、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用（ドーパミン、ノルアドレナリンへの影響を介した視床下部のホルモン分泌への影響）

- ③Xiano ら(2001)によって、トルエンについて、中国浙江省の一都市にて 1994 年から 1996 年にかけて精子質への影響が検討されている。その結果として、ベンゼン、トルエン、キシレンばく露群(既婚男性作業従事者 24 名、職場空气中平均濃度としてベンゼン 103.34 $\text{mg/m}^3$ 、トルエン 42.73 $\text{mg/m}^3$ 、キシレン 8.21 $\text{mg/m}^3$ 。このうち 11 名で血液中にトルエンが検出され、幾何平均濃度 1.42 $\mu\text{mol/L}$ 、6 名で精液中にトルエンが検出され、幾何平均濃度 0.22 $\mu\text{mol/L}$ )と非ばく露群(既婚男性作業従事者 37 名。年齢、勤務年数、結婚年数、喫煙年数、1 日喫煙数、飲酒年数、1 日飲酒量についてばく露群と有意差なし)との比較において、精子活性、精子アクロシン活性、精液中

$\gamma$ -グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値が認められた。また、重回帰分析において、血液中トルエン濃度と精液液化時間とに正の関連性、精液中トルエン濃度と精液中乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性とに負の関連性が認められた。

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、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、ばく露と精子活性、精子アクロシン活性、精液中  $\gamma$ -グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値、精液液化時間、精液中乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性とに関連が認められたことについて、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。

想定される作用メカニズム：視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

#### ○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

④Reutman ら(2002)によって、トルエンについて、米国空軍に所属し燃料(主に JP-8 ジェット燃料)及び溶媒ばく露の可能性のある女性(63 名、平均年齢  $31.1 \pm 5.6$  歳)の尿中内分泌パラメータへの影響が検討されている。その結果として、芳香族炭化水素高ばく露群(31 名、呼気中芳香族炭化水素総濃度  $73.5 \pm 86.2$ ppb、このうちトルエンは  $9.3 \pm 12.3$ ppb)と芳香族炭化水素低ばく露群(32 名、呼気中芳香族炭化水素総濃度  $3.8 \pm 3.8$ ppb、このうちトルエンは  $1.3 \pm 2.2$ ppb)との比較において、排卵前尿中黄体形成ホルモン濃度、黄体期尿中プレグナンジオール-3-グルクロナイド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、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、芳香族炭化水素のばく露と排卵前尿中黄体形成ホルモン濃度、黄体期尿中プレグナンジオール-3-グルクロナイド濃度の低値に関連が認められたことについて、トルエンの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。

想定される作用メカニズム：不明

#### ○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

⑤Ng ら(1992a)によって、トルエンについて、シンガポールにおいて月経異常への影響が検討されている。その結果として、高トルエンばく露群(オーディオスピーカー工場に勤務する女性 231 名、平均年齢  $25.6 \pm 5.5$  歳、平均トルエンばく露濃度 88ppm 及びばく露範囲 50~150ppm)と対照群(非トルエンばく露群として工場外地域に居住する労働者階級女性 187 名、平均年齢  $28.6 \pm 4.4$  歳)との比較において、標準分割表解析による月経困難症発生頻度、月経困難症重篤度、重篤な月経困難症発生頻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、内分泌関連の観察項目がないことから、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。

想定される作用メカニズム：毒性との区別が出来ない。

- ⑥Ngら(1992b)によって、トルエンについて、シンガポールにて流産発生頻度への影響が検討されている。その結果として、高トルエンばく露群(オーディオスピーカー工場に勤務する女性 55 名、妊娠数 105、平均年齢  $30.7 \pm 6.2$  歳、平均トルエンばく露濃度 88ppm 及びばく露範囲 50~150ppm)と低トルエンばく露群(同工場の別部署に勤務する女性 31 名、妊娠数 68、平均年齢  $35.2 \pm 8.5$  歳、トルエンばく露濃度 0~25ppm)との比較において、標準分割表解析による流産発生頻度の高値、多重回帰分析による流産発生率のオッズ比 2.79(95%信頼区間 1.32~5.88)、多重回帰分析による流産発生率のオッズ比 4.80(95%信頼区間 1.01~22.86)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、内分泌関連の観察項目がないことから、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。

想定される作用メカニズム：毒性との区別が出来ない。

## 2. 総合的判断(案)

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から、動物試験の報告において、生殖影響及び視床下部一下垂体—副腎軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用及び視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 7 に示した。

表7 信頼性評価のまとめ

物質名：トルエン

| 区分       | 著者                         | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |   |
|----------|----------------------------|---|-------------------------------|---|---|
|          |                            | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |   |
| (1) 生殖影響 | テストステロン量の減少                | ①Tsukahara ら (2009)   | △                             | ○P  | ○ |
|          | 視床下部一下垂体への作用(プロラクチン分泌刺激作用) | ②Andersson ら (1983)   | △                             | ○P  | ○ |
|          |                            | ③Roberts ら (2003)   | ○                             | ?   | — |
|          |                            | ④Ono ら(1996)  | ○                             | ?   | — |
|          | 視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、発達神経毒性   | ⑤Dalgaard ら (2001)  | ○                             | ○N  | × |
|          |                            | ⑥Ishigami ら (2005)  | ×                             | —   | × |
|          | 細胞毒性                       | ⑦Tap ら(1996)  | △                             | ×   | × |
|          | 毒性                         | ⑧Ono ら(1999)  | ○                             | ×   | × |
| (2) 発達影響 |                            | ①Roberts ら (2007)   | △                             | ?   | — |
|          |                            | ②Bowen ら(2005)  | △                             | ?   | — |
|          |                            | ③Bowen ら(2007)  | △                             | ?   | — |
|          |                            | ④Chien ら(2005)  | △                             | ?   | — |
|          | 毒性                         | ⑤Ono ら(1995)  | ○                             | ×   | × |
|          | 光正向反射完成遅延に関する機能障害          | ⑥Hougaard ら (1999)  | △                             | ×   | × |
| (3) 副腎影響 | 視床下部一下垂体—副腎軸への作用           | ①Hsieh ら(1991)  | ○                             | ○P  | ○ |
|          | 視床下部—副腎系への作用               | ②Gotohda ら (2005)   | ×                             | —   | × |
|          | アルドステロン合成能への影響             | ③Hougaard ら (2003)  | △                             | ×   | × |

| 区分       | 著者  | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |   |
|----------|---|---|-------------------------------|---|---|
|          |   | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |   |
| (4)疫学的調査 | 視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用(ドーパミン、ノルアドレナリンへの影響を介した視床下部のホルモン分泌への影響)  | ①Svenssonら(1992a)   | ○                             | ○P  | ○ |
|          | 視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用(ドーパミン、ノルアドレナリンへの影響を介した視床下部のホルモン分泌への影響)  | ②Svenssonら(1992b)   | ○                             | ○P  | ○ |
|          | 視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用   | ③Xianoら(2001)   | ○                             | ○P  | ○ |
|          |   | ④Reutmanら(2002)   | ○                             | ?   | — |
|          |   | ⑤Ngら(1992a)   | ×                             | —   | × |
|          |   | ⑥Ngら(1992b)   | ×                             | —   | × |
| 今後の対応案   | 動物試験の報告において、生殖影響及び視床下部一下垂体—副腎軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆さ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。 |   |                               |   |   |

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

- Tsukahara S, Nakajima D, Kuroda Y, Hojo R, Kageyama S and Fujimaki H (2009) Effects of maternal toluene exposure on testosterone levels in fetal rats. *Toxicology Letters*, 185 (2), 79-84. ((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)
- Andersson K, Nilsen OG, Toftgard R, Eneroth P, Gustafsson JA, Battistini N and Agnati LF (1983) Increased amine turnover in several hypothalamic noradrenaline nerve terminal systems and changes in prolactin secretion in the male rat by exposure to various concentrations of toluene. *Neurotoxicology*, 4 (4), 43-55.((1)②)
- Roberts LG, Bevans AC and Schreiner CA (2003) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reproductive Toxicology*, 17 (6), 649-658.((1)③)
- Ono A, Sekita K, Ogawa Y, Hirose A, Suzuki S, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Kawashima K, Yasuhara K, Matsumoto K, Tanaka S, Inoue T and Kurokawa Y (1996) Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 15 (1), 9-20.((1)④)
- Dalgaard M, Hossaini A, Hougaard KS, Hass U and Ladefoged O (2001) Developmental toxicity of toluene in male rats: effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Archives of Toxicology*, 75 (2), 103-109.((1)⑤)
- Ishigami A, Tokunaga I, Kubo S and Gotohda T (2005) Immunohistochemical study of rat spermatogenesis after toluene-inhalation. *Legal Medicine*, 7 (1), 42-46.((1)⑥)
- Tap Ö, Solmaz S, Polat S, Mete UÖ, Özbilgin MK and Kaya M (1996) The effect of toluene on the rat ovary: an ultrastructural study. *Journal of Submicroscopic Cytology and Pathology*, 28 (4), 553-558.((1)⑦)
- Ono A, Kawashima K, Sekita K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, Naito K, Yasuhara K, Kaneko T, Furuya T, Inoue T and Kurokawa Y (1999) Toluene inhalation induced epididymal sperm dysfunction in rats. *Toxicology*, 139 (3), 193-205.((1)⑧)
- Roberts LG, Nicolich MJ and Schreiner CA (2007) Developmental and reproductive toxicity



- evaluation of toluene vapor in the rat II. Developmental toxicity. *Reproductive Toxicology*, 23 (4), 521-531.((2)①)
- Bowen SE, Batis JC, Mohammadi MH and Hannigan JH (2005) Abuse pattern of gestational toluene exposure and early postnatal development in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 27 (1), 105-116.((2)②)
- Bowen SE, Mohammadi MH, Batis JC and Hannigan JH (2007) Gestational toluene exposure effects on spontaneous and amphetamine-induced locomotor behavior in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 29 (2), 236-246.((2)③)
- Chien TH, Chan MH, Tang YC and Chen HH (2005) Toluene exposure during the brain growth spurt reduces behavioral responses to noncompetitive *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists in adult rats. *Psychopharmacology*, 182 (4), 468-474.((2)④)
- Ono A, Sekita K, Ohno K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T and Matsumoto K(1995) Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. I. Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 20 (2), 109-134. ((2)⑤)
- Hougaard KS, Hass U, Lund SP and Simonsen L (1999) Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 21 (3), 241-250.((2)⑥)
- Hsieh GC, Sharma RP and Parker RD (1991) Hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis activity and immune function after oral exposure to benzene and toluene. *Immunopharmacology*, 21 (1), 23-31.((3)①)
- Gotohda T, Tokunaga I and Kubo S (2005) Toluene inhalation-induced adrenocortical hypertrophy and endocrinological changes in rat. *Life Sciences*, 76 (17), 1929-1937.((3)②)
- Hougaard KS, Hansen AM, Hass U and Lund SP (2003) Toluene depresses plasma corticosterone in pregnant rats. *Pharmacology and Toxicology*, 92 (3), 148-152.((3)③)
- Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Nilsson A and Skerfving S (1992a) Hormone status in occupational toluene exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 22 (1), 99-107.((4)①)

Svensson BG, Nise G, Erfurth EM and Olsson H (1992b) Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 49 (6), 402-408.((4)②)

Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, and Fu Z (2001) Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Industrial Health*, 39 (2), 206-210. ((4)③)

Reutman SR, LeMasters GK, Knecht EA, Shukla R, Lockey JE, Burroughs GE and Kesner JS (2002) Evidence of reproductive endocrine effects in women with occupational fuel and solvent exposures. *Environmental Health Perspectives*, 110 (8), 805-811.((4)④)

Ng TP, Foo SC and Yoong T (1992a) Menstrual function in workers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 49 (11), 799-803.((4)⑤)

Ng TP, Foo SC and Yoong T (1992b) Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 49 (11), 804-808.((4)⑥)

## Ⅷ. ベンゼン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、副腎影響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) 副腎影響

##### ○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

①Hsieh ら(1991)によって、ベンゼン 40、200、1,000ppm(飲水中設定濃度)(=8、40、180mg/kg/day に相当)を 28 日間飲水投与した成熟雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、200ppm 以上のばく露群においてコンカナバリン A 誘導性脾臓中 T-リンパ球インターロイキン-2 産生能の低値、視床下部中ノルエピネフリン濃度の高値、1,000ppm のばく露群において血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロ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、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、コンカナバリン A 誘導性脾臓中 T-リンパ球インターロイキン-2 産生能の低値、視床下部中ノルエピネフリン濃度の高値、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められたことについて、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

#### (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

①Xiano ら(2001)によって、ベンゼンについて、中国浙江省の一都市にて 1994 年から 1996 年にかけて精子質への影響が検討されている。その結果として、ベンゼン、トルエン、キシレンばく露群(既婚男性作業従事者 24 名、職場空気中平均濃度としてベンゼン 103.34mg/m<sup>3</sup>、トルエン 42.73mg/m<sup>3</sup>、キシレン 8.21mg/m<sup>3</sup>。このうち 13 名で血液中にベンゼンが検出され、幾何平均濃度 4.40μmol/L、12 名で精液中にベンゼンが検出され、幾何平均濃度 1.85μmol/L)と非ばく露群(既婚男性作業従事者 37 名。年齢、勤務年数、結婚年数、喫煙年数、1 日喫煙数、飲酒年数、1 日飲酒量についてばく露群と有意差なし)との比較において、精子活性、精子アクロシン活性、精液中 γ-グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値が認められた。また、重回帰分析において、血液中ベンゼン濃度と精子濃度とに正の関連性、精液中ベンゼン濃度と精液中フラクトース濃度とに負の関連性、精液中ベンゼン濃度と精液中 γ-グルタミントランスアミナーゼ活性とに負の関連性が認められた。

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、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、ばく露と精子活性、精子アクロシン活性、精液中  $\gamma$ -グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値、精子濃度、精液中フラクトース濃度、精液中  $\gamma$ -グルタミントランスアミナーゼ活性とに関連が認められたことについて、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

#### ○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

②Thurston ら(2000)によって、ベンゼンについて、中国北京市 Beijing Yanshan Petrochemical Corporation にて 1993 年において月経周期異常(月経周期が 35 日超又は 20 日以下)への影響が検討されている。その結果として、従業員女性(3,343 名、平均年齢 20~44 歳)のロジスティック回帰分析において、ベンゼンばく露歴 7 年超の場合、月経周期異常発生率の補正オッズ比 1.71(95%信頼区間 1.27~2.31)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、ベンゼンのばく露歴を石油化学物質を取り扱う石油精製あるいは化学プラントに勤務した月数で表現されており、ベンゼンのみのばく露歴が史不明であるため、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、ばく露と月経周期異常発生率に関連が認められたことについて、ベンゼンの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。

想定される作用メカニズム：不明

③Reutman ら(2002)によって、ベンゼンについて、米国空軍に所属し、燃料(主に JP-8 ジェット燃料)及び溶媒ばく露の可能性のある女性(63 名、平均年齢  $31.1 \pm 5.6$  歳)の尿中内分泌パラメータへの影響が検討されている。その結果として、芳香族炭化水素高ばく露群(31 名、呼気中芳香族炭化水素総濃度  $73.5 \pm 86.2$ ppb、このうちベンゼン  $13.0 \pm 27.5$ ppb)と芳香族炭化水素低ばく露群(32 名、呼気中芳香族炭化水素総濃度  $3.8 \pm 3.8$ ppb、このうちベンゼン  $0.5 \pm 1.6$ ppb)との比較において、排卵前尿中黄体形成ホルモン濃度、黄体期尿中プレグナンジオール-3-グルクロナイド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、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、芳香族炭化水素のばく露と排卵前尿中黄体形成ホルモン濃度、黄体期尿中プレグナンジオール-3-グルクロナイド濃度の低値に関連が認められたことについて、ベンゼンの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。

想定される作用メカニズム：不明

- ④Llopら(2010)によって、ベンゼンについて、スペイン Valencia 郡にて 2004 年から 2005 年にかけて早産(妊娠 37 週未満)への影響が検討されている。その結果として、住民女性(772 名)の多変量セグメント化ロジスティック回帰分析において、屋外(居住地又は勤務地)排気ガス成分としてのベンゼン濃度  $2.7\mu\text{g}/\text{m}^3$  超過の場合、早産発生率のオッズ比 6.46(95%信頼区間 1.58~26.35)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、ばく露と早産発生率に関連が認められたことについて、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。

想定される作用メカニズム：不明

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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た。

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から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体一副腎軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 8 に示した。

表8 信頼性評価のまとめ

物質名：ベンゼン

| 区分        | 著者  | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|-----------|---|---|-------------------------------|---|
|           |   | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1) 副腎影響  | 視床下部—下垂体—副腎軸への作用<br>①Hsieh ら(1991)  | ○   | ○P                            | ○   |
| (2) 疫学的調査 | 視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用<br>①Xiano ら(2001)   | ○   | ○P                            | ○   |
|           | ②Thurston ら(2000)   | △   | ?                             | —   |
|           | ③Reutman ら(2002)  | ○   | ?                             | —   |
|           | ④Llop ら(2010)   | ○   | ?                             | —   |
| 今後の対応案    | 動物試験の報告において、視床下部—下垂体—副腎軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆さ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。 |   |                               |   |

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

Hsieh GC, Sharma RP and Parker RD (1991) Hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis activity and immune function after oral exposure to benzene and toluene. Immunopharmacology, 21 (1), 23-31.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H and Fu Z (2001) Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. Industrial Health, 39 (2), 206-210.((2)①)

Thurston SW, Ryan L, Christiani DC, Snow R, Carlson J, You L, Cui S, Ma G, Wang L, Huang Y and Xu X (2000) Petrochemical exposure and menstrual disturbances. *American Journal of Industrial Medicine*, 38 (5), 555-564.((2)①)

Reutman SR, LeMasters GK, Knecht EA, Shukla R, Lockey JE, Burroughs GE and Kesner JS (2002) Evidence of reproductive endocrine effects in women with occupational fuel and solvent exposures. *Environmental Health Perspectives*, 110 (8), 805-811.((2)③)

Llop S, Ballester F, Estarlich M, Esplugues A, Rebagliato M and Iniguez C (2010) Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. *Environmental Research*, 110 (8), 778-785.((2)④)

## IX. 塩化ビニルモノマー

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

塩化ビニルモノマーの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、発達影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

#### (1) 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ない報告

①Thornton ら(2002)によって、塩化ビニルモノマー10、100、1,100ppm(空气中設定濃度)を妊娠6日目から14日間(1日6時間)吸入ばく露したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、10ppm以上のばく露群で母動物増加体重の低値、100ppm以上のばく露群で母動物腎臓相対重量の高値、1,100ppmのばく露群で母動物肝臓相対重量の高値が認められたが、同腹黄体数、着床数、同腹生存胎仔数、着床前消失胚数、着床後消失胚数、早期吸収胚数、生存胎仔数、胎仔体重、胎仔外表奇形又は変化発生率、胎仔内臓奇形又は変化発生率、胎仔骨格奇形又は変化発生率には影響は認められなかった。

また、塩化ビニルモノマー10、100、1,100ppm(空气中設定濃度)を交配10週間前から哺育25日目まで(1日6時間。ただし、雌については妊娠20日目で中断し哺育4日目で再開)吸入ばく露した成熟雌雄SDラット(F<sub>0</sub>とする)への影響が検討されている。その結果として、10ppm以上のばく露群で雄肝臓絶対及び相対重量の高値、10及び100ppmのばく露群で4日齢F<sub>1</sub>生存率の低値、1,100ppmのばく露群でF<sub>1</sub>新生仔生存率の低値、F<sub>1</sub>新生仔死亡率の高値が認められたが、F<sub>0</sub>交尾率、F<sub>0</sub>妊娠率(受精率)、F<sub>0</sub>出産率、F<sub>0</sub>妊娠期間、総F<sub>1</sub>新生仔数、F<sub>0</sub>運動精子率、F<sub>0</sub>精巣上体尾中精子数、F<sub>0</sub>形態異常精子率、F<sub>0</sub>雌雄体重、F<sub>1</sub>膈開口日、F<sub>1</sub>包皮分離日には影響は認められなかった。

また、更に塩化ビニルモノマー10、100、1,100ppm(空气中設定濃度)を交配10週間前から哺育25日目まで(1日6時間。ただし、雌については妊娠20日目で中断し哺育4日目で再開)吸入ばく露した成熟雌雄SDラット(上記F<sub>0</sub>から得られたF<sub>1</sub>を親動物とする)への影響が検討されている。その結果として、10ppm以上のばく露群で4日齢F<sub>2</sub>生存率の低値、100ppm以上のばく露群でF<sub>1</sub>雄肝臓絶対及び相対重量の高値、1,100ppmのばく露群で総F<sub>2</sub>新生仔数の低値が認められたが、F<sub>1</sub>交尾率、F<sub>1</sub>妊娠率(受精率)、F<sub>1</sub>出産率、F<sub>1</sub>妊娠期間、F<sub>2</sub>新生仔生存率、F<sub>2</sub>新生仔死亡率、F<sub>1</sub>運動精子率、F<sub>1</sub>精巣上体尾中精子数、F<sub>1</sub>形態異常精子率、F<sub>1</sub>雌雄体重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、用いた被験物質の入手先及び純度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。

想定される作用メカニズム：不明



②Sokal ら(1980)によって、塩化ビニルモノマー50、500、20,000ppm(空气中設定濃度)を2ヶ月齢から10ヶ月間(週5日、1日5時間)吸入ばく露した雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、50ppm以上のばく露群で体重の低値、50及び20,000ppmのばく露群で心臓相対重量の高値、500ppm以上のばく露群で脾臓相対重量、腎臓相対重量、肝臓相対重量、肝細胞の核多形発生頻度、増殖性肝臓細網内皮細胞形発生頻度の高値、500ppmのばく露群で精原細胞上皮損傷発生頻度の高値、20,000ppmのばく露群で精巣相対重量、肝臓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、試験動物の入手先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、体重の低値、心臓相対重量、脾臓相対重量、腎臓相対重量、肝臓相対重量、肝細胞の核多形発生頻度、増殖性肝臓細網内皮細胞形発生頻度、精原細胞上皮損傷発生頻度、精巣相対重量、肝臓絶対重量の高値について、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。

想定される作用メカニズム：毒性

## (2)発達影響

### ○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

①John ら(1977)によって、塩化ビニルモノマー50、500ppm(空气中設定濃度)を妊娠6日目から10日間(1日7時間)吸入ばく露したCF-1マウスへの影響が検討されている。その結果として、50ppmのばく露群で胎仔頭臀長の高値、500ppm以上のばく露群で母動物増加体重、母動物摂餌量、母動物肝臓絶対重量、同腹生存胎仔数、胎仔体重の低値、母動物死亡率、胚吸収発生率の高値が認められたが、同腹着床部位数、胎仔雄性比、胎仔肉眼的異常発生率、胎仔柔組織異常発生率、胎仔骨格異常発生率には影響は認められなかった。

また、塩化ビニルモノマー500、2,500ppm(空气中設定濃度)を妊娠6日目から10日間(1日7時間)吸入ばく露したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、500ppm以上のばく露群で同腹黄体数の低値、500ppmのばく露群で胎仔体重の低値、胎仔頭臀長、胎仔胸骨の接合不全発生率の高値、2,500ppmのばく露群で母動物摂餌量の低値、母動物肝臓絶対及び相対重量、胎仔尿管肥大発生率、胎仔頭蓋骨の接合不全又は骨化遅延発生率の高値が認められたが、母動物増加体重、母動物死亡率、同腹着床部位数、同腹生存胎仔数、胚吸収発生率、胎仔雄性比、胎仔肉眼的異常発生率、胎仔柔組織異常発生率、胎仔骨格異常発生率には影響は認められなかった。

また、塩化ビニルモノマー500、2,500ppm(空气中設定濃度)を妊娠6日目から13日間(1日7時間)吸入ばく露したNZWウサギへの影響が検討されている。その結果として、500ppmのばく露群で母動物摂餌量、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹生存胎仔数の低値が認められたが、母動物死亡率、母動物増加体重、母動物肝臓絶対及び相対重量、胚吸収発生率、胎仔雄性比、胎仔体重、胎仔頭臀長、胎仔肉眼的異常発生率、胎仔柔組織異常発生率、胎仔骨格異常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、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、胎仔頭臀長、母動物死亡率、胚吸収発生率、母動物肝臓絶対及び相対重量、胎仔尿管肥大発生率、胎仔頭蓋骨の接合不全又は骨化遅延発生率の高値、母動物増加体重、母動物摂餌量、母動物肝臓絶対重量、同腹生存胎仔数、胎仔体重、同腹黄体数、同腹着床部位数の低値について、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。

想定される作用メカニズム：不明

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表9に示した。

表9 信頼性評価のまとめ

物質名：塩化ビニルモノマー

| 区分       | 著者   | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|----------|--|---|-------------------------------|---|
|          |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1) 生殖影響 | ①Thornton ら(2002)                                      | ×   | —                             | ×   |
|          | ②Sokal ら(1980)   | △   | ×                             | ×   |
| (2)発達影響  | ①John ら(1977)  | △   | ?                             | —   |
| 今後の対応案   | 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は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。 |   |                               |   |

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

Thornton SR, Schroeder RE, Robison RL, Rodwell DE, Penney DA, Nitschke KD and Sherman WK (2002) Embryo-fetal developmental and reproductive toxicology of vinyl chloride in rats. *Toxicological Sciences*, 68 (1), 207-219.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Sokal JA, Baranski B, Majka J, Rolecki R, Stetkiewicz J, Ivanova-Chemishanska L, Vergieva T, Antonov G, Mirkova E, Kolakowski J, Szendzikowski S and Wroblewska K (1980) Experimental studies on the chronic toxic effects of vinyl chloride in rats. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology*, 24 (3), 285-294.((1)②)

John JA, Smith FA, Leong BK and Schwetz BA (1977) The effects of maternally inhaled vinyl chloride on embryonal and fetal development in mice, rats, and rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 39 (3), 497-513.((2)①)

## X. クロロホルム

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

クロロホルムの内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響、抗甲状腺ホルモン作用の有無及び疫学的調査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

①Ruddick ら(1983)によって、クロロホルム 100、200、400mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与した 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 以上のばく露群で母動物増加体重、母動物血液中ヘモグロビン濃度、母動物血液中ヘマトクリット値、母動物血液中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の低値、母動物肝臓相対重量値の高値、200mg/kg/day 以上のばく露群で母動物血液中無機リン濃度、母動物血液中コレステロール濃度の高値、400mg/kg/day のばく露群で胎仔体重、母動物血液中赤血球濃度の低値、母動物腎臓相対重量の高値が認められたが、吸収胚数、胎仔数、骨格異常胎仔個体数、内臓異常胎仔発生個体数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、母動物増加体重、母動物血液中ヘモグロビン濃度、母動物血液中ヘマトクリット値、母動物血液中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性、胎仔体重、母動物血液中赤血球濃度の低値、母動物肝臓相対重量値、母動物血液中無機リン濃度、母動物血液中コレステロール濃度、母動物腎臓相対重量の高値について、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。

想定される作用メカニズム：毒性

#### (2) 抗甲状腺ホルモン作用

##### ○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

①van den Berg ら(1991)によって、クロロホルムについて、ヒトトランスサイレチンを用いた結合阻害試験(非標識サイロキシンの IC<sub>50</sub> 値 0.04µM が検出可能な濃度の標識サイロキシンの共存下)が検討されているが、クロロホルムは、100µM(=11,900µg/L)の濃度において結合を阻害しなかった。

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、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、結合を阻害しなかった。「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)疫学的調査

#### ○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

①Kramerら(1992)によって、クロロホルムについて、米国 Iowa 州の 151 都市にて 1989 年から 2006 年にかけて単一飲用水源から水道水供給を受けた母親の出産への影響が検討されている。その結果として、高ばく露群(飲用水中クロロホルム濃度 10 $\mu$ g/L 以上、145 件)と非ばく露群(飲用水中クロロホルム濃度 1 $\mu$ g/L 未満、439 件)との比較において、多変量ロジスティック回帰分析による子宮内発育遅延(出産時体重が標準値の 5%パーセンタイル未満)発生率のオッズ比 1.8(95%信頼区間 1.1～2.9)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、ばく露と子宮内発育遅延発生率との関連が認められことについて、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。

想定される作用メカニズム：不明

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 10 に示した。

表 10 信頼性評価のまとめ

物質名：クロロホルム

| 区分             | 著者   | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|----------------|--|---|-------------------------------|---|
|                |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1) 毒性<br>発達影響 | ①Ruddick ら<br>(1983)                                   | ○   | ×                             | ×   |
| (2)抗甲状腺ホルモン作用  | ①van den Berg ら<br>(1991)                              | △   | ○N                            | ×   |
| (3)疫学的調査       | ①Kramer ら<br>(1992)                                    | ○   | ?                             | —   |
| 今後の対応案         | 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は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。 |   |                               |   |

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

Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I and Valli VE (1983) A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *Journal of Environmental Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 18 (3), 333-349.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

van Den Berg KJ, van Raaij JAG, Bragt PC and Notten WR (1991) Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. *Archives of Toxicology*, 65 (1), 15-19.((2)①)

Kramer MD, Lynch CF, Isacson P and Hanson JW (1992) The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology*, 3 (5), 407-413.((3)①)

## X I . 四塩化炭素

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

四塩化炭素の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響の有無に関する報告がある。

#### (1) 生殖影響

○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(1986)によって、四塩化炭素 12、120、540、1,200mg/kg/day を 90 日間経口投与した幼若雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、12mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量の高値、120mg/kg/day 以上のばく露群で胸腺相対重量の高値(540mg/kg/day 以上のばく露群では絶対重量も高値)、540mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められたが、脳絶対及び相対重量、肺絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、四塩化炭素 625、1,250、2,500mg/kg/day を 14 日間経口投与した幼若雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、625mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対及び相対重量の高値、625mg/kg/day のばく露群で脾臓絶対及び相対重量の高値、1,250mg/kg/day 以上のばく露群で肺絶対重量、胸腺絶対重量の低値、脳相対重量の高値、2,500mg/kg/day のばく露群で腎臓相対重量の低値、肺相対重量の高値が認められたが、精巣絶対及び相対重量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、肝臓及び腎臓の組織病理学的評価を行っているが、病理画像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、肝臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、胸腺相対重量、脳相対重量、肺相対重量の高値、の高値、体重、肺絶対重量、胸腺絶対重量、腎臓相対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、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。

想定される作用メカニズム：不明

②Narotsky ら(1997)によって、四塩化炭素 150mg/kg を妊娠 6 日目に単回経口投与した F344 ラットへの影響(妊娠 20 日目)が検討されている。その結果として、全同腹仔吸収妊娠発生率の高値、同腹着床部位数の低値が認められたが、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存胎仔数、同腹着床前胚消失率、同腹着床後胚消失率、同腹胎仔体重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、試験方法についての詳細な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、全同腹仔吸収妊娠発生率の高値、同腹着床部位数の低値について、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。  
 想定される作用メカニズム：不明

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 11 に示した。

表 11 信頼性評価のまとめ

物質名：四塩化炭素

| 区分      | 著者   | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|---------|--|---|-------------------------------|---|
|         |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1)生殖影響 | ①Hayes ら(1986)   | △   | ?                             | —   |
|         | ②Narotsky ら(1997)                                      | △   | ?                             | —   |
| 今後の対応案  | 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は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。 |   |                               |   |

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 JR, Condie LWJ and Borzelleca JF (1986) Acute 14-day repeated dosing and 90-day subchronic toxicity studies of carbon tetrachloride in CD-1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7 (3), 454-463.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Narotsky MG, Brownie CF and Kavlock RJ (1997) Critical period of carbon tetrachloride-induced pregnancy loss in Fischer-344 rats, with insights into the detection of resorption sites by ammonium sulfide staining. *Teratology*, 56 (4), 252-261.((1)②)



## XII. ジクロロメタン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジクロロメタンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響の有無に関する報告がある。

#### (1) 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ない報告

①Nitschke ら(1988a)によって、ジクロロメタン  $50 \pm 3$ 、 $199 \pm 5$ 、 $499 \pm 10$ ppm(空气中実測濃度)を2年間(週5日、1日6時間)吸入ばく露した雌雄SDラットへの影響が検討されているが、体重、肝臓悪性腫瘍発生率、脾臓悪性腫瘍発生率、脳悪性腫瘍発生率、膵臓悪性腫瘍発生率、腎臓悪性腫瘍発生率、肺悪性腫瘍発生率、唾液腺悪性腫瘍発生率、皮膚悪性腫瘍発生率、乳腺悪性腫瘍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、体重、肝臓悪性腫瘍発生率、脾臓悪性腫瘍発生率、脳悪性腫瘍発生率、膵臓悪性腫瘍発生率、腎臓悪性腫瘍発生率、肺悪性腫瘍発生率、唾液腺悪性腫瘍発生率、皮膚悪性腫瘍発生率、乳腺悪性腫瘍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。

想定される作用メカニズム：なし

②Nitschke ら(1988b)によって、ジクロロメタン  $101 \pm 3$ 、 $500 \pm 8$ 、 $1,501 \pm 10$ ppm(空气中実測濃度)を14週間(週5日、1日6時間)吸入ばく露した雌雄SDラット( $F_0$ とする)への影響(ばく露後に交配試験)が検討されているが、妊娠率、出産率、4及び28日齢仔動物生存率、1日齢仔動物性比、0及び28日齢同腹仔数、1及び4日齢仔動物体重、28日齢雌雄仔動物体重には影響は認められなかった。

また、更にジクロロメタン  $101 \pm 3$ 、 $500 \pm 8$ 、 $1,501 \pm 10$ ppm(空气中実測濃度)を17週間(週5日、1日6時間)吸入ばく露した雌雄SDラット(上記 $F_0$ から得られた $F_1$ を親動物とする)への影響(ばく露後に交配試験)が検討されているが、雌雄親動物(交配前 $F_1$ )体重、妊娠率、出産率、4及び28日齢仔動物生存率、1日齢仔動物性比、0及び28日齢同腹仔数、1及び4日齢仔動物体重、28日齢雌雄仔動物体重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、組織病理学的評価を行った組織名の詳細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、妊娠率、出産率、仔動物生存率、仔動物性比、同腹仔数、仔動物体重、雌雄仔動物体重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。

想定される作用メカニズム：なし

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 12 に示した。

表 12 信頼性評価のまとめ

物質名：ジクロロメタン

| 区分      | 著者   | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|---------|--|---|-------------------------------|---|
|         |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1)生殖影響 | ①Nitschke ら(1988a)                                     | ○   | ×                             | —   |
|         | ②Nitschke ら(1988b)                                     | △   | ×                             | —   |
| 今後の対応案  | 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は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。 |   |                               |   |

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

Nitschke KD, Burek JD, Bell TJ, Kociba RJ, Rampy LW and McKenna MJ (1988a) Methylene chloride: a 2-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 11 (1), 48-59.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Nitschke KD, Eisenbrandt DL, Lomax LG and Rao KS (1988b) Methylene chloride: two-generation inhalation reproductive study in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 11 (1), 60-67.((1)②)

### XIII. テトラクロロエチレン

#### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

テトラクロロエチレ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、エストロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用の有無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ない報告

①Smith ら(1991)によって、テトラクロロエチレン  $786\pm 264$ 、 $1,500\pm 448$ 、 $1,990\pm 697$ 、 $4,850\pm 1,520$ 、 $7,810\pm 2,290\mu\text{g/L}$ (実測濃度)に 10 日間ばく露したアメリカンフラッグフィッシュ(*Jordanella floridae*)受精後 24 時間未満胚への影響が検討されている。その結果として、 $4,850\mu\text{g/L}$  のばく露区で生存率の低値が認められたが、孵化率には影響は認められなかった。

また、テトラクロロエチレン  $892\pm 230$ 、 $1,480\pm 487$ 、 $2,340\pm 622$ 、 $5,820\pm 819$ 、 $9,300\pm 2,670\mu\text{g/L}$ (実測濃度)に 1 週齢から 28 日間ばく露したアメリカンフラッグフィッシュ(*Jordanella floridae*)稚魚への影響が検討されている。その結果として、 $5,820\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で生存率の低値が認められたが、体重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、用いた被験物質の入手先及び純度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。

想定される作用メカニズム：毒性

##### (2)発達影響

###### ○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

①Carney ら(2006)によって、テトラクロロエチレン  $65\pm 16.5$ 、 $249\pm 19.2$ 、 $600\pm 30\text{ppm}$ (空气中実測濃度)を妊娠 6 日目から 14 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した SD ラットの影響が検討されている。その結果として、 $249\text{ppm}$  以上のばく露群で胎盤重量、胎仔体重(雌雄混合)の低値、 $600\text{ppm}$  のばく露群で母動物子宮重量の低値が認められたが、母動物体重、母動物増加体重、母動物死亡率、受胎率、同腹黄体数、同腹着床数、同腹吸収胚数、着床前胚消失率、着床後胚消失率、胎仔性比、胎仔外表奇形発生率、胎仔内臓奇形発生率、胎仔骨格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、胎盤重量、胎仔体重の低値、母動物子宮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、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。

想定される作用メカニズム：不明

### (3)エストロゲン作用

#### ○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

①Sotoら(1995)によって、テトラクロロエチレン 10 $\mu$ M(=1,660 $\mu$ g/L)までの濃度に6日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-Screen アッセイ)が検討されているが、テトラクロロエチレンは、細胞増殖を誘導しなかった。

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、用いた被験物質の入手先及び純度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)抗甲状腺ホルモン作用

#### ○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

①van den Bergら(1991)によって、テトラクロロエチレンについて、ヒトトランスサイレチンを用いた結合阻害試験(非標識サイロキシンの IC<sub>50</sub> 値 0.04 $\mu$ M が検出可能な濃度の標識サイロキシン共存下)が検討されているが、テトラクロロエチレンは、100 $\mu$ M(=16,600 $\mu$ g/L)の濃度において結合を阻害しなかった。

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、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、結合を阻害しなかった。「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。

### (5)疫学的調査

#### ○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

①Ferroniら(1992)によって、テトラクロロエチレンについて、イタリアにて血清中プロラクチン濃度及び行動への影響が検討されている。その結果として、ばく露群(ドライクリーニング店に勤務する女性 60名、平均年齢 39.7 $\pm$ 13.6歳、平均勤務歴 10.1 $\pm$ 9.2年、WAIS 語彙テスト平均スコア 48.8 $\pm$ 15.5、作業空气中テトラクロロエチレン濃度 1~67及び中央値 15ppm、静脈血中テトラクロロエチレン濃度 12~864及び中央値 145mg/L)と非ばく露群(有機溶媒を使用しないクリーニング工場に勤務する女性 30名、平均年齢 37.6 $\pm$ 10.9歳、WAIS 語彙テスト平均スコア 51.8 $\pm$ 17.7)との比較において、卵胞期(増殖期)における血清中プロラクチン基底濃度の高値、SRT(Simple Reaction Times)、SC-V(Shape Comparison - Vigilance)及び SC-S(Shape Comparison - Stress)行動試験における反応時間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、卵胞期における血清中プロラクチン基底濃度の高値、行動試験における反応時間の遅延について、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。

想定される作用メカニズム：不明

②Sonnenfeld ら(2001)によって、テトラクロロエチレンについて、米国 North Carolina 州 Camp Lejeune 海軍基地にて 1968 年から 1986 年にかけて出産への影響が検討されている。その結果として、ばく露群(飲水ばく露のおそれのある母親と単一出産児 6,117 組)と非ばく露群(5,681 組)との比較において、低体重児発生率の補正オッズ比として全群で 1.2(90%信頼区間 1.0~1.3)、母親年齢 35 歳以上のばく露群で 2.1(90%信頼区間 0.9~4.9)、流産歴 2 回以上のばく露群で 2.5(90%信頼区間 1.5~4.3)、早産発生率の補正オッズ比としてばく露群のばく露期間を 4~10 週間に限定した場合 1.3(90%信頼区間 1.0~1.7)、ばく露群のばく露期間を 11~20 週間に限定した場合 1.3(90%信頼区間 1.1~1.6)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、ばく露量について推定値を用いていること、喫煙を考慮していないこと、居住地区と社会経済的状态が関連していること等から、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、ばく露と観察事象との間に有意な関連が認められなかったため、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。

想定される作用メカニズム：なし

#### ○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

③Aschengrau ら(2008)によって、テトラクロロエチレンについて、米国 Massachusetts 市 Cape Cod 地域にて 1969 年から 1983 年にかけて出産への影響が検討されている。その結果として、ばく露群(飲水ばく露のおそれのある母親と単一出産児 1,353 組、最終月経が認められた年のテトラクロロエチレン平均月間ばく露量 25 パーセントイル値 0.2、50 パーセントイル値 0.9、75 パーセントイル値 3.0g/month)と非ばく露群(772 組)との比較において、多変数 GEE(generalized estimating equation)分析によるばく露と出産状況(新生児体重、妊娠期間)との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、ばく露群と非ばく露群との比較において、ばく露と出産状況との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。

想定される作用メカニズム：なし

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 13 に示した。

表 13 信頼性評価のまとめ

物質名：テトラクロロエチレン

| 区分             | 著者   | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|----------------|--|---|-------------------------------|---|
|                |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1) 毒性<br>生態影響 | ①Smith ら(1991)   | ×   | —                             | ×   |
| (2)発達影響        | ①Carney ら(2006)  | ○   | ?                             | —   |
| (3)エストロゲン作用    | ①Soto ら(1995)  | ×   | —                             | ×   |
| (4)抗甲状腺ホルモン作用  | ①van den Berg ら(1991)                                  | △   | ○N                            | ×   |
| (5)疫学的調査       | ①Ferroni ら(1992)                                       | ○   | ?                             | —   |
|                | ②Sonnenfeld ら(2001)                                    | △   | ?                             | —   |
|                | ③Aschengrau ら(2008)                                    | ○   | ○N                            | ×   |
| 今後の対応案         | 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は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。 |   |                               |   |

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

Smith AD, Bharath A, Mallard C, Orr D, Smith K, Sutton JA, Vukmanich J, McCarty LS and Ozburn GW (1991) The acute and chronic toxicity of ten chlorinated organic compounds to the American flagfish (*Jordanella floridae*). Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 20 (1), 94-102.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Carney EW, Thorsrud BA, Dugard PH and Zablony CL (2006) Developmental toxicity studies in CrI:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. Birth Defects Research (Part B): Developmental and Reproductive Toxicology, 77 (5), 405-412.((2)①)

Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. Environmental Health Perspectives, 103 (SUPPL. 7), 113-122.((3)①)

van den Berg KJ, van Raaij JAG, Bragt PC and Notten WR (1991) Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. Archives of Toxicology, 65 (1), 15-19.((4)①)

Ferroni C, Selis L, Mutti A, Folli D, Bergamaschi E and Franchini I (1992) Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. Neurotoxicology, 13 (1), 243-247. ((5)①)

Sonnenfeld N, Hertz-Picciotto I and Kaye WE (2001) Tetrachloroethylene in drinking water and birth outcomes at the US Marine Corps Base at Camp Lejeune, North Carolina. American Journal of Epidemiology, 154 (10), 902-908.((5)②)

Aschengrau A, Weinberg J, Rogers S, Gallagher L, Winter M, Vieira V, Webster T and Ozonoff D (2008) Prenatal exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of adverse birth outcomes. Environmental Health Perspectives, 116 (6), 814-820.((5)③)

## XIV. 1,1,1-トリクロロエタン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

1,1,1-トリクロロエタンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響及び発達影響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ない報告

①Thompson と Carmichael (1989)によって、1,1,1-トリクロロエタン 1,300、2,400、3,900、7,300、13,000、23,000 $\mu\text{g/L}$ (実測濃度)に 24 時間未満齢から 17 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、2,400 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で産仔数の低値、死亡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、被験物質の純度及び試験動物の入手先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、産仔数の低値、死亡率の高値について、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。

想定される作用メカニズム：生殖への影響は認められない。

#### (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

①Jones ら(1996)によって、1,1,1-トリクロロエタン 2,000ppm(空气中設定濃度)を妊娠 12 日目から 6 日間吸入ばく露した CD-1 マウスへの影響(仔動物については 1~14 日齢で行動試験)が検討されている。その結果として、14 日齢仔動物体重、仔動物行動試験における前肢握力の低値、仔動物行動試験における正向反射潜時、仔動物行動試験における負の走地性潜時、仔動物行動試験における inverted screen test 潜時の高値、仔動物耳介展開日、仔動物切歯萌出日、仔動物眼瞼開裂日の遅延が認められたが、母動物増加体重、出産率、妊娠期間、同腹仔数、同腹生存新生仔数、総出産重量、仔動物行動試験におけるルーティング反射距離、仔動物行動試験における自発運動量には影響は認められなかった。

また、1,1,1-トリクロロエタン 8,000ppm(空气中設定濃度)を妊娠 12 日目から 6 日間吸入ばく露した CD-1 マウスへの影響(仔動物については 1~21 日齢で行動試験)が検討されている。その結果として、19 日齢仔動物体重、仔動物行動試験におけるルーティング反射距離、仔動物行動試験における前肢握力の低値、仔動物行動試験における正向反射潜時、仔動物行動試験における負の走地性潜時の高値、仔動物耳介展開日、仔動物切歯萌出日、仔動物眼瞼開裂日の遅延が認められたが、母動物増加体重、出産率、妊娠期間、同腹仔数、同腹生存新生仔数、総出産重量、仔動物行動試験における inverted screen test 潜時、仔動物行動試験における自発運動量、仔動物行動試験におけ



る受動的逃避行動試験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、仔動物体重、仔動物行動試験における前肢握力、仔動物行動試験におけるルーティング反射距離の低値、仔動物行動試験における正向反射潜時、仔動物行動試験における負の走地性潜時、仔動物行動試験における inverted screen test 潜時の高値、仔動物耳介展開日、仔動物切歯萌出日、仔動物眼瞼開裂日の遅延について、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。

想定される作用メカニズム：不明

- ②Coleman ら(1999)によって、1,1,1-トリクロロエタン 7,000ppm(空气中設定濃度)を妊娠 13 日目から 7 日間(日毎 1 時間間隔で 3 回、9:00~10:00、11:00~12:00、13:00~14:00)吸入ばく露した SD ラットへの影響(仔動物については 7~21 日齢で行動試験)が検討されている。その結果として、母動物増加体重、同腹生存新生仔数、総出産重量、14 日齢仔動物体重、22 日齢仔動物体重、22 日齢仔動物全脳絶対及び相対重量、22 日齢仔動物小脳絶対重量、仔動物行動試験(8~20 日齢)における前肢握力、仔動物行動試験(8~20 日齢)における vertical screen test 潜時、仔動物行動試験(21 日齢)における自発運動量の低値、同腹吸収胚数、新生仔死亡率、仔動物行動試験(7~20 日齢)における負の走地性潜時、仔動物行動試験(7~20 日齢)における inverted screen test 潜時の高値、妊娠期間、仔動物負の走地性完成日、仔動物 inverted screen 試験におけるよじ登り行動完成日の遅延が認められたが、出産率、新生仔体重、21 日齢仔動物増加体重、仔動物正向反射完成日、仔動物切歯萌出日、仔動物耳介展開日、仔動物眼瞼開裂日、仔動物 vertical screen 試験におけるよじ登り行動完成日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、母動物増加体重、同腹生存新生仔数、総出産重量、仔動物体重、仔動物全脳絶対及び相対重量、仔動物小脳絶対重量、仔動物行動試験における前肢握力、仔動物行動試験における vertical screen test 潜時、仔動物行動試験における自発運動量の低値、同腹吸収胚数、新生仔死亡率、仔動物行動試験における負の走地性潜時、仔動物行動試験における inverted screen test 潜時の高値、妊娠期間、仔動物負の走地性完成日、仔動物 inverted screen 試験におけるよじ登り行動完成日の遅延について、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。

想定される作用メカニズム：不明

- ③Lane ら(1982)によって、1,1,1-トリクロロエタン 100、300、1,000mg/kg/day(マウス体重 35g、日毎摂水量 6mL と仮定した計算値)を交配開始 35 日前から二世世代にわたり親動物に飲水投与した Swiss マウスへの影響が検討されているが、親動物死亡率、妊娠率、出産率、同腹仔数、仔動物(7、

14、21日齢体重、仔動物(4、11日齢)生存率には影響は認められなかった。

なお、雄 F<sub>1c</sub>(F<sub>0</sub>による三回目の出産仔)と非ばく露雌との交配試験(同居から17~18日目に雌を開腹)においては100mg/kg/day以上のばく露群において胎仔死亡率の高値が認められたが、妊孕率、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、雄 F<sub>2b</sub>(F<sub>1</sub>による二回目の出産仔)と非ばく露雌との交配試験(同居から17~18日目に雌を開腹)においては100mg/kg/day以上のばく露群において胎仔死亡率の高値が認められたが、妊孕率、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、雌 F<sub>1c</sub>(F<sub>0</sub>による三回目の出産仔)と非ばく露雄との交配試験(妊娠18日目に開腹)においては300mg/kg/day以上のばく露群において胎仔死亡率の高値が認められたが、妊娠率、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数、内臓奇形発生率、骨格奇形発生率には影響は認められなかった。

また、雌 F<sub>2b</sub>(F<sub>1</sub>による二回目の出産仔)と非ばく露雄との交配試験(妊娠18日目に開腹)においては300mg/kg/day以上のばく露群において胎仔死亡率の高値が認められたが、妊娠率、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数、内臓奇形発生率、骨格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、胎仔死亡率の高値について、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。

想定される作用メカニズム：毒性

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表14に示した。

表 14 信頼性評価のまとめ

物質名：1,1,1-トリクロロエタン

| 区分             | 著者   | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|----------------|--|---|-------------------------------|---|
|                |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1)生態影響        | ①Thompson と Carmichael (1989)                          | △   | ×                             | ×   |
| (2) 発達影響<br>毒性 | ①Jones ら(1996)   | ○   | ×                             | ×   |
|                | ②Coleman ら(1999)                                       | ○   | ×                             | ×   |
|                | ③Lane ら(1982)  | ○   | ×                             | ×   |
| 今後の対応案         | 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は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。 |   |                               |   |

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

Thompson RS and Carmichael NG (1989) 1,1,1-Trichloroethane: medium-term toxicity to carp, daphnids, and higher plants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 17 (2), 172-182.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Jones HE, Kunko PM, Robinson SE and Balster RL (1996) Developmental consequences of intermittent and continuous prenatal exposure to 1,1,1-trichloroethane in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 55 (4), 635-646.((2)①)

Coleman CN, Mason T, Hooker EP and Robinson SE (1999) Developmental effects of intermittent prenatal exposure to 1,1,1-trichloroethane in the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 21 (6), 699-708.((2)②)

Lane RW, Riddle BL and Borzelleca JF (1982) Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 63 (3), 409-421.((2)③)

## XV. ホルムアルデヒド

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ホルムアルデヒドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、甲状腺影響、副腎影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

#### (1) 生殖影響

##### ○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

- ①Özen ら(2005)によって、ホルムアルデヒド 5ppm(空气中設定濃度)を 13 週間(週 5 日、1 日 8 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度、精細管直径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、試験動物の入手先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、血清中テストステロン濃度、精細管直径の低値について、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。

想定される作用メカニズム：不明

##### ○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

- ②Chowdhury ら(1992)によって、ホルムアルデヒド 5、10、15mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した雄ラットへの影響が検討されている。その結果として、5mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、精巣絶対重量、ライディッヒ細胞数、ライディッヒ細胞核直径、血清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、用いた被験物質の入手先及び純度並びに試験動物の入手先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。

想定される作用メカニズム：毒性

- ③Majumder と Kumar (1992)によって、ホルムアルデヒド 10mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、精巣中 DNA 濃度、前立腺中 DNA 濃度、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中精子生存率、精巣上体尾中運動精子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、用いた被験物質の入手先及び純度並びに試験動物の入手先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。

想定される作用メカニズム：不明

## (2)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ない報告

①Patelら(2003)によって、ホルムアルデヒド 5、10、15mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した雄ラットへの影響が検討されている。その結果として、5mg/kg/day 以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺相対重量、甲状腺濾胞上皮厚、血清中サイロキシ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、用いた被験物質の入手先及び純度並びに試験動物の入手先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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

②Sariら(2004)によって、ホルムアルデヒド 82±6、393±34、1,874±240ppb(空气中実測濃度)を 10 週齢から 12 週間(週 5 日、1 日 16 時間)吸入ばく露した雌 C3H/He マウスへの影響が検討されている。その結果として、82ppb 以上のばく露群で下垂体前葉中副腎皮質刺激ホルモン免疫応答細胞数の高値、393ppb 以上のばく露群で視床下部傍室核中コルチコトロピン放出ホルモン免疫応答ニューロン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、用いた被験物質の入手先及び純度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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

③Sariら(2005)によって、ホルムアルデヒド 82±6、393±34、1,874±240ppb(空气中実測濃度)を 10 週齢から 12 週間(週 5 日、1 日 16 時間)吸入ばく露した雌 C3H/He マウスへの影響が検討されている。その結果として、82ppb 以上のばく露群で視床下部傍室核中コルチコトロピン放出ホルモン免疫応答ニューロン数、下垂体前葉中副腎皮質刺激ホルモン免疫応答細胞率の高値、82ppb のばく露群で副腎絶対及び相対重量の高値(1,874ppm 群では絶対重量のみ低値)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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

### (3) 副腎影響

○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

①Sorgら(2001)によって、ホルムアルデヒド0.7、2.4ppm(空气中設定濃度)を4週間(週5日、1日1時間)吸入ばく露した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、2.4ppmのばく露群で血清中副腎皮質刺激ホルモ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、用いた被験物質の入手先及び純度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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

### (4) 疫学的調査

○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

①Taskinenら(1999)によって、ホルムアルデヒドについて、フィンランドにて1985年から1995年にかけてのWood and Allied Workers' Unionに所属する女性(602名)の出産への影響が検討されている。その結果として、高ばく露群(ホルムアルデヒドばく露濃度1日平均値0.33ppm、39名)と非ばく露群(288名)との比較において、discrete proportional hazards regression分析による子宮内膜症発生率のオッズ比4.5(95%信頼区間1.1~20.0)、補正相対受胎率(Fecundability Density Ratio、FDR)0.64(95%信頼区間0.43~0.92)、受胎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、子宮内膜症発生率のオッズ比4.5(95%信頼区間1.1~20.0)、補正相対受胎率(Fecundability Density Ratio、FDR)0.64(95%信頼区間0.43~0.92)、受胎の遅延について、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。

想定される作用メカニズム：不明

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、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としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表15に示した。

表 15 信頼性評価のまとめ

物質名：ホルムアルデヒド

| 区分        | 著者   | 作業班会議における信頼性評価結果  |                               |   |
|-----------|--|---|-------------------------------|---|
|           |  | 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 <sup>1)</sup> | 内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup> | 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 <sup>3)</sup> |
| (1) 生殖影響  | ①Özen ら(1990)  | △   | ?                             | —   |
|           | ②Chowdhury ら(1992)                                     | ×   | —                             | ×   |
|           | ③Majumder と Kumar (1992)                               | ×   | —                             | ×   |
| (2) 甲状腺影響 | ①Patel ら(2003)   | ×   | —                             | ×   |
|           | ②Sari ら(2004)  | ×   | —                             | ×   |
|           | ③Sari ら(2005)  | ×   | —                             | ×   |
| (3) 副腎影響  | ①Sorg ら(2001)  | ×   | —                             | ×   |
| (4)疫学的調査  | ①Taskinen ら(1999)                                      | ○   | ?                             | —   |
| 今後の対応案    | 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は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。 |   |                               |   |

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

Özen OA, Akpolat N, Songur A, Kus I, Zararsiz I, Özacmak VH and Sarsilmaz M (2005) Effect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an



immunohistochemical study. *Toxicology and Industrial Health*, 21 (10), 249-254.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Chowdhury AR, Gautam AK, Patel KG and Trivedi HS (1992) Steroidogenic inhibition in testicular tissue of formaldehyde exposed rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 36 (3), 162-168.((1)②)

Majumder PK and Kumar VL (1995) Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 39 (1), 80-82.((1)③)

Patel KG, Bhatt HV and Choudhury AR (2003) Alteration in thyroid after formaldehyde (HCHO) treatment in rats. *Industrial Health*, 41 (3), 295-297.((2)①)

Sari DK, Kuwahara S, Tsukamoto Y, Hori H, Kunugita N, Arashidani K, Fujimaki H and Sasaki F (2004) Effect of prolonged exposure to low concentrations of formaldehyde on the corticotropin releasing hormone neurons in the hypothalamus and adrenocorticotrophic hormone cells in the pituitary gland in female mice. *Brain Research*, 1013 (1), 107-116.((2)②)

Sari DK, Kuwahara S, Furuya M, Tsukamoto Y, Hori H, Kunugita N, Arashidani K, Fujimaki H and Sasaki F (2005) Hypothalamo-pituitary-adrenal gland axis in mice inhaling toluene prior to low-level long-term exposure to formaldehyde. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67 (3), 303-309.((2)③)

Sorg BA, Bailie TM, Tschirgi ML, Li N and Wu WR (2001) Exposure to repeated low-level formaldehyde in rats increases basal corticosterone levels and enhances the corticosterone response to subsequent formaldehyde. *Brain Research*, 898 (2), 314-320.((3)①)

Taskinen HK, Kyyronen P, Sallmen M, Virtanen SV, Liukkonen TA, Huida O, Lindbohm ML and Anttila A (1999) Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. *American Journal of Industrial Medicine*, 36 (1), 206-212.((4)①)