

## 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(案)

平成 23 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、8 物質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 年度に実施した 8 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(5 物質)

- \*アトラジン：動物試験の報告において、エストロゲン様作用(アロマターゼの活性化を含む)、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、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、幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用を持つことが示唆され、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、アロマターゼに及ぼす影響、プロゲステロン及びテストステロン生合成系への影響を持つことが示唆されたため
- \*2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT)：試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用及び哺乳類黄体細胞への影響を示すことが示唆されたため
- \*1-ナフトール：試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン作用を持つことが示唆され、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抗アンドロゲン様作用を示すことが示唆されたため
- \*4-*t*-ペンチルフェノール：動物試験及び試験管内試験の報告において、エストロゲン作用を示すことが示唆され、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
- \*メソミル：動物試験の報告において、抗アンドロゲン様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、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、プロゲステロン作用及び抗プロゲステロン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にしない物質(3物質)

以下の3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。

\*アクロレイン

\*ジエチレングリコール

\*2-プロパノール

## I. アトラジン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

アトラ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、発達影響、生殖影響、甲状腺影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、アロマターゼに及ぼす影響、テストステロン代謝に及ぼす影響、卵母細胞に及ぼす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

①Hayes ら(2003)によって、アトラジン 0.1、25 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 2 日齢から尾完全消失までばく露したヒョウガエル(*Rana pipiens*)への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区において雄精巣発達不全発生率、雄精巣内卵巣発生率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、結果の有意差検定が行われていないが対照区での結果が 0 のため、傾向は把握できることから、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、雄精巣発達不全発生率、雄精巣内卵巣発生率の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用（アロマターゼの活性化等）、抗アンドロゲン様作用

②Dodson ら(1999)によって、アトラジン 0.01、0.1、0.5、1、5、10、15、25、50、100、250、500 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 6 日間ばく露した卵をもつ成熟ミジンコ属の一種(*Daphnia pulex*)への影響が検討されている。その結果として、0.5 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で新生仔雄性比の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、新生仔雄性比の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する

---

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

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：幼若ホルモン様作用

- ③Storrs-Méndez と Semlitsch (2009)によって、アトラジン  $0.92\pm 0.07$ 、 $2.81\pm 0.15$ 、 $25.1\pm 7.06\mu\text{g/L}$ (測定値)に Gosner stage 25(自由遊泳)から Gosner stage 42 以上(少なくとも一方の後肢出現)までばく露後、Gosner stage 46(尾の完全消失)まで非ばく露で継続飼育したハイイロアマガエル(*Hyla versicolor*)への影響が検討されている。その結果として、 $0.92$ 、 $25.1\pm 7.06\mu\text{g/L}$  のばく露区で変態完了時の雄性比の低値が認められた。

また、アトラジン  $3.02\pm 0.25$ 、 $31.09\pm 1.79\mu\text{g/L}$ (測定値)に Gosner stage 25(自由遊泳)から Gosner stage 42 以上(少なくとも一方の後肢出現)までばく露後、6ヶ月齢まで非ばく露で継続飼育したアメリカヒキガエル(*Bufo americanus*)への影響が検討されている。その結果として、 $3.02\mu\text{g/L}$  のばく露区で幼若成体の雄性比の低値が認められた。

また、アトラジン  $2.7\pm 0.75$ 、 $7.55\pm 2.82$ 、 $124.87\pm 41.26\mu\text{g/L}$ (測定値)に Gosner stage 25(自由遊泳)から Gosner stage 42 以上(少なくとも一方の後肢出現)までばく露後、Gosner stage 46(尾の完全消失)まで非ばく露で継続飼育したアメリカヒキガエル(*Bufo americanus*)への影響が検討されている。その結果として、 $124.87\mu\text{g/L}$  のばく露区で変態完了時の雄性比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、用いた餌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、変態完了時の雄性比の低値、幼若成体の雄性比の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

- ④Yang ら(2010)によって、アトラジン 3、10、33、100、333 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 28 日間ばく露した雌雄成熟レアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、 $3\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で雌雄肝臓中ヒートショック蛋白質(hsp70 及び hsp90) mRNA 相対発現量の高値、 $10\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で雄肝臓中アンドロゲン受容体 mRNA 相対発現量の高値、 $33\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で雌肝臓中アンドロゲン受容体 mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中エストロゲン受容体 mRNA 相対発現量の高値、 $100\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で雌肝臓相対重量の高値、 $333\mu\text{g/L}$  のばく露区で雄肝臓相対重量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄肝臓中アンドロゲン受容体 mRNA 相対発現量の高値、雌肝臓中アンドロゲン受容体 mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中エストロゲン受容体 mRNA 相対発現量の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する

試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

- ⑤Tavera-Mendoza ら(2002)によって、アトラジン 18 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に絶食条件にて NF Stage 56(性分化期)から 48 時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)幼生への影響が検討されている。その結果として、精巢体積、精巢中栄養細胞(nurse cell)数、一次精原細胞巢(spermatogonial cell nests)数の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、飼育条件が不明確であることから、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、精巢体積、精巢中栄養細胞数、一次精原細胞巢数の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- ⑥Carr ら(2003)によって、アトラジン 1.07 $\pm$ 0.02、10.31 $\pm$ 0.15、19.53 $\pm$ 0.21 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に 2 日齢から NF Stage 66(変態完了)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、19.53 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で遊泳異常率、間性出現率、不連続性腺出現率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、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、間性出現率、不連続性腺出現率の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用（アロマターゼの活性化等）、抗アンドロゲン様作用

- ⑦Hecker ら(2005)によって、アトラジン 0.8 $\pm$ 0.11、24.6 $\pm$ 2.1、258.6 $\pm$ 29.1 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に 36 日間ばく露した成熟雄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、258.6 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で血漿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、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、血漿中テストステロン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

⑧Palma ら(2009)によって、アトラジン 500、5,000、15,000 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 24 時間未満齢から 21 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、500 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で総産仔数の低値、15,000 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で 4 回目の脱皮に至るまでの所要日数の遅延が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、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、総産仔数の低値、4 回目の脱皮に至るまでの所要日数の遅延などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：脱皮ホルモン様作用

⑨Spanò ら(2004)によって、アトラジン 102.8 $\pm$ 25.3、859 $\pm$ 142.5 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に 21 日間ばく露した雌雄成熟キンギョ(*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、859 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で雄血漿中テストステロン濃度、雄血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、雄血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度の高値、雄血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール/テストステロン濃度比、雌卵巣中卵母細胞に占める閉鎖卵母細胞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、試験生物の入手先、被験物質の純度及び換水率が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄血漿中テストステロン濃度、雄血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、雄血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度の高値、雄血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール/テストステロン濃度比、雌卵巣中卵母細胞に占める閉鎖卵母細胞率の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用

⑩Nadzialek ら(2008)によって、アトラジン 98.2 $\pm$ 49.1、961.45 $\pm$ 231.5 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に 56 日間ばく露した幼若雌キンギョ(*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、961.45 $\mu\text{g/L}$  のばく露区において血漿中 11-ケト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、試験生物の入手先、被験物質の純度及び換水率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、血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

○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

⑪Tillitt ら(2010)によって、アトラジン 0.36±0.08、4.76±1.0、47.9±4.7µg/L(測定値)に 30 日間ばく露した雌雄成熟ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、0.36µg/L 以上のばく露区において累積産卵数、産卵回数値の低値が認められたが、雌雄全身中 17βエストラジオール濃度、雌雄全身中テストステロン濃度、雌雄全身中 17βエストラジオール/テストステロン濃度比、雄生殖腺指数(精巣相対重量)、雄 breeding tubercles(繁殖結節)出現率、雄精巣発達ステージ、雌生殖腺指数(卵巣相対重量)、雌卵巣発達ステージ、雌卵巣中アロマターゼ活性及び雌脳中アロマターゼ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、累積産卵数、産卵回数値の低値について、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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

⑫Coady ら(2005)によって、アトラジン 0.1、1、10、25µg/L(設定値)に 72 時間齢から変態完了(NF Stage 66)2~3 ヶ月後の幼若成体まで 185 日間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、1µg/L のばく露区で雄血漿中 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、陽性対象物質の濃度の記載に誤りがあることから、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、濃度依存性のない 1 濃度区のみでの雄血漿中 17βエストラジオール濃度の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

⑬Oka ら(2008)によって、アトラジン 0.1、1、10、100µg/L(設定値)に Stage 49 から Stage 66(変態完了)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、10µg/L 以上のばく露区で雄性比の低値が認められたが、ビテロゲニン濃度の増加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、雄性比の低値について、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：エストロゲン様作用

- ⑭Forget-Leray ら(2005)によって、アトラジン 25 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 24 時間未満齢ノープリウスから最長約 30 日間ばく露した汽水性カイアシ類の一種(*Eurytemora affinis*)への影響が検討されている。その結果として、成熟個体に至るまでの所要日数の遅延が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、成熟個体に至るまでの所要日数の遅延について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：毒性

- ⑮Larson ら(1998)によって、アトラジン 81.83 $\pm$ 3.77、299.71 $\pm$ 7.32 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に幼生(吻端—総排泄口長 32.58 $\pm$ 0.46mm)から Stage4 まで(最長 86 日間)ばく露したトラフサンショウウオ属の一種(*Ambystoma tigrinum*)への影響が検討されている。その結果として、81.83 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で血漿中サイロキシン濃度の高値、299.71 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で吻端—総排泄口長、体重の低値が認められた。

また、アトラジン 81.83 $\pm$ 3.77、299.71 $\pm$ 7.32 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に幼生(吻端—総排泄口長 32.58 $\pm$ 0.46mm)から Stage2 までばく露したトラフサンショウウオ属の一種(*Ambystoma tigrinum*)への影響が検討されている。その結果として、299.71 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で Stage 2 に達するまでの所要日数の遅延が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血漿中サイロキシン濃度の高値、吻端—総排泄口長、体重の低値、Stage 2 に達するまでの所要日数の遅延について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：血漿中コルチコステロン濃度の変動

#### ○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

- ⑯Kloas ら(2009)によって、アトラジン 0.01、0.1、1.0、25、100 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に受精後 8 日目から NF Stage 58 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 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で雌 SVL (吻端—総排泄口長)、雌体重の低値が認められたが、NF Stage 58 到達日齢、累積 NF Stage 58 到達率、雄性比、間性出現率、雄の精巣異常発生率及び雌の卵巣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、雌 SVL、雌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：その他の作用

- ⑰ Hayes ら(2002)によって、アトラジン 0.01、0.1、1.0、10.0、25 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に孵化から尾完全消失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、0.1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区において多重性腺(6個以上)又は雌雄同体(複数の精巣及び卵巣)発生率の高値、1.0 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区において雄咽頭筋(*dilator laryngis*)面積の低値が認められた。

また、アトラジン 0.1、0.4、0.8、1.0、25、200 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に孵化から尾完全消失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、0.1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区において雄咽頭筋(*dilator laryngis*)面積の低値が認められた。

また、アトラジン 25 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 46 日間ばく露した幼若成体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、雄血漿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：エストロゲン様作用(アロマターゼの活性化等)、抗アンドロゲン様作用

- ⑱ Moore と Lower (2001)によって、アトラジン 0.5、2.0 $\mu\text{g/L}$ (設定値)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  $\text{F}_{2\alpha}$ 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、0.5 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中テストステロン濃度、血漿中 17,20 $\beta$ プロゲステロン濃度の高値が認められた。

また、0.5、1.0 $\mu\text{g/L}$ (設定値)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  $\text{F}_{2\alpha}$ 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 $\mu\text{g/L}$ 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、用いた被験物質の入手先及び換水率が記載されていないこと、結果の有意差検定が適切に行われていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

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。

⑱ Hayes ら(2010)によって、アトラジン 2.5µg/L(設定値)に孵化から尾完全消失を経由し変態 2~3 年後の成体までばく露した雄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、婚姻隆起(breeding gland)上皮面積、咽頭筋(*dilator laryngis*)ventral/thiohyrals 外周比、咽頭筋 ventral/thiohyrals 高さ比、成熟精子を含有する精巣中精細管率、交尾行動試験における抱接率(非ばく露雌共存下)、血漿中テストステロン濃度(非ばく露雌共存下)、受精率(非ばく露雌との交配試験)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、具体的なばく露方法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：エストロゲン様作用

⑳ Hecker ら(2005)によって、アトラジン 11.6、107µg/L(測定値)に 49 日間ばく露した成熟雄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、11.6µg/L のばく露区で精巣相対重量の低値が認められたが、精巣中精子数、血漿中テストステロン濃度、血漿中 17β エストラジオール濃度及び精巣中アロマターゼ比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、精巣中精子数、血漿中テストステロン濃度、血漿中 17β エストラジオール濃度及び精巣中アロマターゼ比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：抗アンドロゲン様作用

㉑ Bringolf ら(2004)によって、アトラジン 4.32、43.63µg/L(測定値)に 21 日間ばく露した雌雄成熟フアットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されているが、雄血漿中ビテロゲニン濃度、累積産卵数、産卵速度、産卵回数、産卵数/産卵回数、授精率(産卵 24 時間以内の発眼卵発生率)、孵化率(産卵 120 時間以内の発眼卵の孵化率)、生存率(孵化 48 時間後)、雄生殖腺指数、雌生殖腺指数及び雄繁殖結節(nuptial tubercle)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、雄血漿中ビテロゲニン濃度、累積産卵数、産卵速度、産卵回数、産卵数/産卵回数、授精率、孵化率、生存率、雄生殖腺指数、雌生殖腺指数及び雄繁殖結節数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：

## (2)発達影響

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Belloni ら(2011)によって、アトラジン 0.001、0.1mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 21 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.001mg/kg/day 以上のばく露群で 16 日齢仔動物の新奇物質探索試験における嗅ぎ行動持続時間、60～65 日齢仔動物肝臓ミクロソーム中テストステロン 2 $\beta$ -ヒドロキシラーゼ活性、60～65 日齢仔動物肝臓ミクロソーム中テストステロン 16 $\beta$ -ヒドロキシラーゼ活性の高値、60～65 日齢仔動物肝臓ミクロソーム中テストステロン 16 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ活性の低値、0.001mg/kg/day のばく露群で 16 日齢仔動物(雌雄混合)のオープンフィールド試験における探索行動頻度、雄仔動物の社会的探索行動(31 日齢での生殖器嗅ぎ行動、追跡行動、社会的グルーミング行動)頻度の高値、0.1mg/kg/day のばく露群で雄仔動物精巢中総精子数(60～65 日齢)、雄仔動物精巢重量当精子数(60～65 日齢)の低値、雄仔動物の非社会的探索行動(31 日齢での探索行動、壁面立ち上り行動、嗅ぎ行動)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、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、雄仔動物精巢中総精子数、雄仔動物精巢重量当精子数の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

②Fraitres ら(2011)によって、アトラジン 1、5、20、100mg/kg/day を妊娠 14 日目から 8 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、5mg/kg/day 以上のばく露群で雄仔動物下垂体絶対重量(59 日齢)の低値、100mg/kg/day のばく露群で雄仔動物体重(0、4、46 及び 59 日齢)、仔動物生存率(4 日齢)の低値が認められたが、着床部位数、生存新生仔数、新生仔雄性比、出産前胚死亡率、雄仔動物肛門生殖突起間距離(7、59 日齢)、雄仔動物血清中テストステロン濃度(59 日齢)、雄仔動物精巢間質液中テストステロン濃度(59 日齢)、雄仔動物血清中黄体形成ホルモン濃度(59 日齢)、雄仔動物精巢のテストステロン産生能(0、59 日齢)、雄仔動物左精巢絶対及び相対重量(59 日齢)、雄仔動物右精巢絶対及び相対重量(59 日齢)、雄仔動物両精巢絶対及び相対重量(59 日齢)、雄仔動物左精巢上体絶対及び相対重量(59 日齢)、雄仔動物精囊絶対及び相対重量(59 日齢)、雄仔動物前立腺腹葉絶対及び相対重量(59 日齢)、雄仔動物の取っ組み合い遊び(rough and tumble play)行動試験における行動持続時間及び頻度(30～33 日齢)、社会交流(social interaction)行動試験における肛門性器臭いかぎ行動頻度(30～33 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、着床部位数、生存新生仔数、新生仔雄性比、

出産前胚死亡率、雄仔動物肛門生殖突起間距離、雄仔動物血清中テストステロン濃度、雄仔動物精巣間質液中テストステロン濃度、雄仔動物血清中黄体形成ホルモン濃度、雄仔動物精巣のテストステロン産生能、雄仔動物左精巣絶対及び相対重量、雄仔動物右精巣絶対及び相対重量、雄仔動物両精巣絶対及び相対重量、雄仔動物左精巣上体絶対及び相対重量、雄仔動物精囊絶対及び相対重量、雄仔動物前立腺腹葉絶対及び相対重量、雄仔動物の取っ組み合い遊び行動試験における行動持続時間及び頻度、社会交流行動試験における肛門性器臭いかぎ行動頻度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：抗アンドロゲン様作用は認められない

### (3)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(1999)によって、アトラジン 12.5、25、50、100mg/kg/day を出産後 1 日目から 4 日間(9:00 と 16:00 の 2 回に分けて実施)経口投与した雌 Wistar ラットの 120 日齢雄仔動物への影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day のばく露群で前立腺腹葉絶対重量の高値、25mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺背葉での炎症(組織重量当ミエロペルオキシダーゼ活性 0.042unit/mg 超)発症率、前立腺背葉での炎症重篤度の高値、50 mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺背葉での炎症(間質中単核性の病巣)重篤度、前立腺背葉での炎症(内腔中多形核性の病巣)重篤度の高値、50 mg/kg/day のばく露群で前立腺背葉中 DNA 総重量及び濃度の高値が認められた。

また、アトラジン 6.25、12.5、25、50mg/kg を出産 3 日目(8:00、投与前に仔動物と別離)に単回経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg 以上のばく露群で出産 3 日目(12:00 に仔動物との同居再開)の授乳行動誘導性母動物血清中プロラクチ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、前立腺腹葉絶対重量の高値、授乳行動誘導性母動物血清中プロラクチン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

②Stocker ら(2000)によって、アトラジン 12.5、25、50、100、150、200mg/kg/day を 23 日齢から 31 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、12.5、25、100、150 及び 200mg/kg/day のばく露群で包皮分離日の遅延、50mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺絶対及び相対重量の低値、200mg/kg/day のばく露群で体重、精囊(凝固腺を含む)絶対及び相対重量の低値、血清中 17β-エストラジオール濃度、血清中エストロン濃度、血清中トリヨードサイロキシン濃度の高値が認められた。

また、アトラジン 200mg/kg/day を 23 日齢から 23 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、精巣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、摂餌量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、包皮分離日の遅延、腹側前立腺絶対及び相対重量の低値、精嚢(凝固腺を含む)絶対及び相対重量の低値、血清中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、血清中エストロン濃度、血清中トリヨードサイロキシン濃度の高値、精巣中テストステロン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。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

- ③Laws ら(2000)によって、アトラジン 12.5、25、50、100、200mg/kg/day を 22 日齢から 20 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 100mg/kg/day のばく露群で下垂体絶対及び相対重量の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で膣開口日の遅延、200 mg/kg/day のばく露群で体重、増加体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、副腎絶対重量、卵巣絶対重量、子宮絶対重量の低値が認められた。

また、アトラジン 12.5、25、50、100、200mg/kg/day を 22 日齢から 128 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、100mg/kg/day 以上のばく露群で正常性周期が初完了するまでの日齢の遅延、正常性周期回数(膣開口日以後 15 日間)の低値が認められた。

また、アトラジン 200mg/kg/day を 22 日齢から 20 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、体重、増加体重、腎臓絶対重量、下垂体絶対重量、卵巣絶対重量、子宮絶対重量の低値、膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 200mg/kg/day を pair-feed 条件(対照群の摂餌量を投与群と同等に制限)にて 22 日齢から 20 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、腎臓絶対重量、下垂体絶対重量、卵巣絶対重量、子宮絶対重量の低値、膣開口日の遅延が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、下垂体絶対及び相対重量の低値、膣開口日の遅延、副腎絶対重量、卵巣絶対重量、子宮絶対重量の低値、正常性周期が初完了するまでの日齢の遅延、正常性周期回数の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

- ④McMullin ら(2004)によって、アトラジン 30、100、300mg/kg/day を 5 日間(午前 9:00 から 10:00 にかけて実施)経口投与(及び両卵巣摘出後、投与 2 日目から 3 日間投与と同時に 17 $\beta$ -エストラジオールベンゾエート 0.1mg/kg/day を皮下注射、投与 5 日目の 10:30 から 11:00 にかけてにプロゲス

テロン 2mg/rat を皮下注射処置)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、30mg/kg/day 以上のばく露群でエストロゲン及びプロゲステロン誘導性血清中黄体ホルモン最大濃度の低値、300mg/kg/day のばく露群でエストロゲン及びプロゲステロン誘導性血清中黄体ホルモンサージの抑制が認められた。

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、試験動物の週齢、動物数、試験の繰返し数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、エストロゲン及びプロゲステロン誘導性血清中黄体ホルモン最大濃度の低値、エストロゲン及びプロゲステロン誘導性血清中黄体ホルモンサージの抑制などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用

- ⑤Ashby ら(2002)によって、アトラジン 10、30、100mg/kg/day を 21～22 日齢から 46 日齢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、30mg/kg/day 以上のばく露群で膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 10、30、100mg/kg/day を 21～22 日齢から 46 日齢まで経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、100mg/kg/day のばく露群で膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 10、30、100mg/kg/day を 21～22 日齢から 30 日齢まで経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で体重、子宮絶対重量の低値が認められた。

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

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

- ⑥Eldridge ら(1999)によって、アトラジン 2.5、5、40、200mg/kg/day を 7～8 週齢から 6 週間経口投与した雌 SD ラット(投与前に正常性周期を確認)の投与期間中発情周期への影響が検討されている。その結果として、40mg/kg/day 以上のばく露群で体重、発情周期が正常な個体数の低値、発情間期が 4 日以上に遅延した個体数の高値、200mg/kg/day のばく露群で摂餌量、発情期総日数の低値、発情間期総日数の高値が認められた。

また、アトラジン 25、50、400ppm(餌中濃度)を 8～9 週齢から 25～26 週間混餌投与した雌 SD ラット(投与前に正常性周期を確認)の投与期間中発情周期への影響が検討されている。その結果として、400ppm のばく露群で発情期総日数、体重の低値、発情間期総日数の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、発情周期が正常な個体数、発情期総日数の低値、発情間期が4日以上に遅延した個体数、発情間期総日数の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

⑦Cummingsら(2000)によって、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠1日目から8日間(日中プロラクチンサージ前に相当する14:00に実施)経口投与した雌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、50及び200mg/kg/dayのばく露群で着床前胚吸収率の低値、100mg/kg/day以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、200mg/kg/dayのばく露群で増加体重の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠1日目から8日間(日中プロラクチンサージ前に相当する14:00に実施)経口投与した雌HLZ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以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、着床後胚吸収率の高値、200mg/kg/dayのばく露群で増加体重、子宮絶対重量、血清中プロゲステロン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠1日目から8日間(日中プロラクチンサージ前に相当する14:00に実施)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以上のばく露群で増加体重の低値、100mg/kg/dayのばく露群で同腹着床数の低値、200mg/kg/dayのばく露群で血清中17 $\beta$ -エストラジオール濃度の高値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠1日目から8日間(日中プロラクチンサージ前に相当する14:00に実施)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が、増加体重、子宮絶対重量、卵巣絶対重量、着床前胚吸収率、着床後胚吸収率、受精率、全胚吸収妊娠率、同腹着床数、血清中17 $\beta$ -エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠1日目から8日間(夜間プロラクチンサージ前に相当する2:00に実施)経口投与した雌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/day以上のばく露群で増加体重、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠1日目から8日間(夜間プロラクチンサージ前に相当する2:00に実施)経口投与した雌HLZ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/day以上のばく露群で増加体重、卵巣絶対重量の低値、100mg/kg/day以上のばく露群で血清中プロゲステロン濃度の低値、着床後胚吸収率の高値、200mg/kg/dayのばく露群で同腹着床数の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(夜間プロラクチンサーージ前に相当する 2:00 に実施)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、100mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、子宮絶対重量の低値、着床前胚吸収率の高値、100mg/kg/day のばく露群で同腹着床数の低値、200mg/kg/day のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(夜間プロラクチンサーージ前に相当する 2:00 に実施)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 以上のばく露群で増加体重の低値が認められたが、子宮絶対重量、卵巣絶対重量、着床前胚吸収率、着床後胚吸収率、受精率、全胚吸収妊娠率、同腹着床数、血清中 17 $\beta$ エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、血清中黄体形成ホルモ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、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

⑧Friedmann (2002)によって、アトラジン 50mg/kg/day を 46 日齢から 3 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、精巣内液中テストステロン濃度、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50mg/kg/day を 22 日齢から 27 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、体重、精巣内液中テストステロン濃度、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、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精巣内液中テストステロン濃度、血清中テストステロン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

⑨Pogrmic ら(2009)によって、アトラジン 50、200mg/kg/day を 23 日齢から 28 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、50mg/kg/day 以上のばく露群で、精巣相対重量、精嚢相対重量、前立腺腹葉相対重量、ライディッヒ細胞のヒト絨毛性腺刺激ホルモン誘導性アンドロゲン(テストステロン+ジヒドロテストステロン)産生能、ライディッヒ細胞のヒト絨毛性腺刺激ホルモン誘導性 cAMP 産生能、ライディッヒ細胞中黄体形成ホルモン受容体(LHR)



mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中スカベンジャー受容体 B1 (SR-B1) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中ステロイド産生急性調節蛋白質(stAR) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中ステロイド産生因子 1 (SF-1) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中ホスホジエステラーゼ 4B (PDE4B) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中ステロイド 17 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ(CYP17A1) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中 17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(17 $\beta$ -HSD) mRNA 相対発現量の低値、副腎相対重量の高値、200mg/kg/day のばく露群で体重、前立腺背葉相対重量、血清中アンドロゲン(テストステロン+ジヒドロテストステロン)濃度、ライディッチ細胞中トランスロケータ蛋白質(TSPO) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞のヒト絨毛性腺刺激ホルモン誘導性プロゲステロン産生能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、精巣相対重量、精嚢相対重量、前立腺背葉相対重量、ライディッチ細胞のヒト絨毛性腺刺激ホルモン誘導性アンドロゲン産生能の低値、副腎相対重量の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

- ⑩Rosenberg ら(2008)によって、アトラジン 1、10、50、75、100、200mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で 60 日齢雄仔動物の血清中テストステロン濃度の低値、75mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠 21 日目の母動物体重の低値、新生仔死亡率の高値、60 日齢雄仔動物の精巣中テストステロン濃度の低値、100mg/kg/day のばく露群で雄仔動物包皮分離日の遅延、21 日齢雄仔動物の肛門生殖突起間距離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、60 日齢雄仔動物の血清中テストステロン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

- ⑪Kniewald ら(1995)によって、アトラジン 60mg/kg/day を 90 日齢から 7 日間経口投与した雄 Fischer ラットの精巣組織におけるテストステロン代謝への影響が検討されている。その結果として、5 $\alpha$ -アンドロスタン-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -ジオール産生量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験動物の入手先、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、5 $\alpha$ -アンドロスタン-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -ジオール産生量の高値などの内分泌系への影

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

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ⑫Kniewald ら(2000)によって、アトラジン 60、120mg/kg/day(週 2 回)を 90 日齢から 60 日間経口投与した雄 Fischer ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重、下垂体相対重量、前立腺腹葉相対重量、精巣上体中精子数、精巣上体中運動精子率、精巣上体中蛋白質濃度の低値、セルトリ細胞当りの精子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、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、下垂体相対重量、前立腺腹葉相対重量、精巣上体中精子数、精巣上体中運動精子率、精巣上体中蛋白質濃度の低値、セルトリ細胞当りの精子数の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ⑬Cooper ら(1996)によって、アトラジン 75、150、300mg/kg/day を 90 日齢から 21 日間経口投与した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)の投与期間中の発情周期への影響が検討されている。その結果として、75mg/kg/day 以上のばく露群で正常性周期を示す個体率の低値、150mg/kg/day 以上のばく露群で体重増加率、性周期に占める発情期の低値、性周期に占める発情間期の高値、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。

また、アトラジン 75、150、300mg/kg/day を 90 日齢から 21 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)の投与期間中の発情周期への影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day 以上のばく露群で正常性周期を示す個体率の低値、性周期に発情間期の高値、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、正常性周期を示す個体率の低値、性周期に占める発情期の低値、性周期に占める発情間期の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

- ⑭Eldridge ら(1994)によって、アトラジン 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 以上のばく露群で体重、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血清中 17βエストラジオ

ール濃度、性周期に占める発情間期の低値、副腎絶対及び相対重量、膈上皮細胞角質化(cornified)係数、性周期に占める発情期の高値、性周期日数の遅延、300mg/kg/day のばく露群で膈上皮細胞有核(nucleated)係数、血清中プロゲステロン濃度の高値が認められた。

また、アトラジン 100、300mg/kg/day を 14～23 日間経口投与した雌 F344(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 以上のばく露群で体重、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、膈上皮細胞角質化(cornified)係数の低値、副腎絶対及び相対重量の高値、300mg/kg/day のばく露群で性周期に占める発情期の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血清中 17 $\beta$ エストラジオール濃度、性周期に占める発情間期の低値、副腎絶対及び相対重量、膈上皮細胞角質化(cornified)係数の高値、性周期に占める発情期の高値または低値、性周期日数の遅延、血清中プロゲステロン濃度の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

⑮Raynerら(2004)によって、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットが出産した雌仔動物への影響が検討されている。その結果として、体重(4 日齢)、乳腺スコア(4、22、33 及び 40 日齢)、乳腺細胞増殖活性(40 日齢)、乳腺アロマターゼ mRNA 相対発現量(33 日齢)、乳腺上皮増殖因子受容体 mRNA 相対発現量(33 日齢)、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(58 日齢)の低値、下垂体絶対重量(58 日齢)の高値、膈開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットの出産後に実施した cross-foster 試験(母動物を非ばく露動物に交換し継続哺育)における雌仔動物への影響が検討されている。その結果として、乳腺スコア(4 及び 22 日齢)、乳腺細胞増殖活性(40 日齢)、乳腺上皮増殖因子受容体 mRNA 相対発現量(33 日齢)の低値、膈開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットの出産後に実施した cross-foster 試験(仔動物を非ばく露動物に交換し継続哺育)における雌仔動物への影響が検討されている。その結果として、乳腺スコア(4 及び 22 日齢)の低値が認められたが、体重、乳腺細胞増殖活性、乳腺アロマターゼ mRNA 相対発現量、乳腺上皮増殖因子受容体 mRNA 相対発現量、下垂体絶対重量、卵巣絶対重量、子宮絶対重量、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、膈開口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、乳腺スコア、乳腺細胞増殖活性、乳腺アロマターゼ mRNA 相対発現量、乳腺上皮増殖因子受容体 mRNA 相対発現量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、下垂体絶対重量の高値、膈開口日の遅延などの内分泌系への影響が示唆され、

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

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、胎仔乳腺への直接影響

⑯Raynerら(2007)によって、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットが出産した雄仔動物への影響が検討されている。その結果として、左前立腺背葉中ミエロペルオキシダーゼ濃度(220 日齢)、血清中プロラクチン濃度(220 日齢)の低値、下垂体絶対重量(220 日齢)、前立腺背葉絶対重量(120 及び 220 日齢)、前立腺の異常発生率の高値(120 及び 220 日齢)、包皮分離日の遅延が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットの出産後に実施した cross-foster 試験(親動物を非ばく露動物に交換し継続哺育)における雄仔動物への影響が検討されている。その結果として、体重(120 日齢)、血清中プロラクチン濃度(220 日齢)の低値、下垂体絶対重量(220 日齢)、前立腺背葉絶対重量(220 日齢)の高値が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットの出産後に実施した cross-foster 試験(仔動物を非ばく露動物に交換し継続哺育)における雄仔動物への影響が検討されている。その結果として、体重(120 日齢)、血清中プロラクチン濃度(220 日齢)の低値が認められたが、下垂体絶対重量、左精巣絶対重量、右精巣絶対重量、精囊絶対重量、前立腺背葉絶対重量、前立腺の異常発生率(剖検観察)、左前立腺背葉中ミエロペルオキシダーゼ濃度、血清中テストステロン濃度、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中エストロン濃度、包皮分離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、血清中プロラクチン濃度の低値、下垂体絶対重量、前立腺背葉絶対重量、前立腺の異常発生率の高値、包皮分離日の遅延などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

⑰Davisら(2011)によって、アトラジン 1、5、20、100mg/kg/day を妊娠 14 日目から 8 日間(9:00 に実施)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、5 及び 100mg/kg/day のばく露群で雌新生仔体重の低値、100mg/kg/day のばく露群で 4 日齢雌仔動物体重、4 日齢雌仔動物生存率の低値、雌児動物膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 1、5、20、100mg/kg/day を妊娠 14 日目から 8 日間(9:00 と 19:00 の 2 回に分けて実施)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 のばく露群で雌新生仔体重、4 日齢雌仔動物体重、4 日齢雌仔動物生存率の低値、雌児動物膣開口

日の遅延が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、摂餌量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、雌新生仔体重の低値、4日齢雌仔動物体重、4日齢雌仔動物生存率の低値、雌児動物膣開口日の遅延について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

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

⑱Raynerら(2005)によって、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 13 日目から 7 日間(毎日、半分の用量を二回に分けて投与)経口投与した雌 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物増加体重、母動物授乳行動誘導性血清中 17 $\beta$ エストラジオール濃度(出産 11 日後)、F<sub>1</sub>雌仔動物体重(67 日齢)、F<sub>1</sub>雌仔動物第四乳腺面積(4、22 及び 25 日齢)、F<sub>1</sub>雌仔動物乳腺スコア(4、22、25、46 及び 67 日齢)、F<sub>2</sub>雄及び雌仔動物体重(4 及び 11 日齢。68 日齢 F<sub>1</sub>雌と非ばく露雄との交配試験による)の低値、膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 13 日目から 3 日間(毎日、半分の用量を二回に分けて投与)経口投与した雌 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物増加体重、F<sub>1</sub>雌仔動物第四乳腺面積(4 及び 25 日齢)、F<sub>1</sub>雌仔動物乳腺スコア(25、33、46 及び 67 日齢)の低値が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 3 日間(毎日、半分の用量を二回に分けて投与)経口投与した雌 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物増加体重、F<sub>1</sub>雌仔動物体重(67 日齢)、F<sub>1</sub>雌仔動物第四乳腺面積(4、22 及び 25 日齢)、F<sub>1</sub>雌仔動物乳腺スコア(4、25、33、46 及び 67 日齢)の低値が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 17 日目から 3 日間(毎日、半分の用量を二回に分けて投与)経口投与した雌 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物増加体重、F<sub>1</sub>雌仔動物第四乳腺面積(22 及び 25 日齢)、F<sub>1</sub>雌仔動物乳腺スコア(4、22、25、33、46 及び 67 日齢)、F<sub>2</sub>雄及び雌仔動物体重(4 及び 11 日齢。68 日齢 F<sub>1</sub>雌と非ばく露雄との交配試験による)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、母動物増加体重、母動物授乳行動誘導性血清中 17 $\beta$ エストラジオール濃度、F<sub>1</sub>雌仔動物体重、F<sub>1</sub>雌仔動物第四乳腺面積、F<sub>1</sub>雌仔動物乳腺スコア、F<sub>2</sub>雄及び雌仔動物体重の低値、膣開口日の遅延について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

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、胎仔乳腺への直接影響

○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

⑱Trentacoste ら(2001)によって、アトラジン 1、2.5、5、10、25、50、100、200mg/kg/day を 22 日齢から 26 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、100mg/kg/day 以上のばく露群で体重、前立腺腹葉絶対重量、精囊絶対重量、血清中テストステロン濃度、精巣中テストステロン濃度の低値、200mg/kg/day のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を pair-feed 条件(対照群の摂餌量を投与群と同等に制限)にて 22 日齢から 26 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が、体重、前立腺腹葉絶対重量、精囊絶対重量、血清中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモ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、体重、前立腺腹葉絶対重量、精囊絶対重量、血清中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度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：

#### (4)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

①Kornilovskaya ら(1996)によって、アトラジン 240mg/kg/day を 12 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、甲状腺濾胞周辺部マスト細胞の脱顆粒度の低値、甲状腺濾胞長、甲状腺濾胞幅、甲状腺間質マスト細胞の脱顆粒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、試験方法の記載が不明確であることから、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、甲状腺濾胞周辺部マスト細胞の脱顆粒度の低値、甲状腺濾胞長、甲状腺濾胞幅、甲状腺間質マスト細胞の脱顆粒度の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

#### (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

①Oka ら(2008)によって、アトラジン 12、37、111、333、1,000µg/L の濃度に 6 日間ばく露した成熟雄アフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)由来肝臓一次培養細胞のビテロゲニン産生への影響が検討されているが、アトラジンは、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、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、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。

②Sanderson ら(2001)によって、アトラジン 0.3~30 $\mu$ M(=64.7~6,470 $\mu$ g/L)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、アトラジンは、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、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。

## (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る報告

①Tran ら(1996)によって、アトラジン 0.207、0.414、2.075 $\mu$ M(=44.6、89.3、448 $\mu$ g/L)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、アトラジンは、0.414 $\mu$ M(=89.3 $\mu$ g/L)以上の濃度で 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、アトラジンについて、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、アトラジンは、10 $\mu$ M(=21,600 $\mu$ 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、有意差検定結果の表示が不明確であることから、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、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の阻害、17 $\beta$ エストラジオール 2nM による結合の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②McMullin ら(2004)によって、アトラジンについて、SD ラット子宮サイトゾル中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、アトラジンは、見かけ  $K_i$  値 20 $\mu$ M(=4,310 $\mu$ g/L)の濃度で 17 $\beta$ エストラジオール 1nM による結合を阻害した。

また、アトラジンについて、ラットエストロゲン受容体  $\alpha$  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、アトラジンは、見かけ  $K_i$  値 200 $\mu$ M(=43,100 $\mu$ g/L)の濃度で 17 $\beta$ エストラジオール 1nM 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、対照実験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、 $17\beta$ エストラジオール  $1\text{nM}$  による結合の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

③Orton ら(2009)によって、アトラジン  $0.49\sim 1,000\mu\text{M}(=106\sim 216,000\mu\text{g/L})$  に 3~6 日間ばく露した酵母(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。その結果として、アトラジンは、 $125\mu\text{M}(=27,000\mu\text{g/L})$  以上の濃度で  $17\beta$ エストラジオール  $0.25\text{nM}$  による  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、酵母の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 $17\beta$ エストラジオール  $0.25\text{nM}$  による  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

④Scippo ら(2004)によって、ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  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、アトラジンは、 $\text{IC}_{50}$  値  $358\mu\text{M}(=77,200\mu\text{g/L})$  の濃度で  $17\beta$ エストラジオール  $2\text{nM}$  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、試験濃度範囲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、 $17\beta$ エストラジオール  $2\text{nM}$  による結合の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

⑤Tennant ら(1994)によって、また、アトラジン  $1, 10, 50, 100, 300\text{mg/kg/day}$  を 23 日齢から 2 日間経口投与した雌 SD ラット(投与 2 日目に  $17\beta$ エストラジオール  $0.15\mu\text{g/rat}$  を皮下投与)への影響が検討されている。その結果として、 $50\text{mg/kg/day}$  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、アトラジン  $20, 100, 300\text{mg/kg/day}$  を卵巣摘出後 3 日間経口投与した成熟雌 SD ラット(投与 2 及び 3 日目に  $17\beta$ エストラジオール  $2\mu\text{g/rat}$  を皮下投与)への影響が検討されている。その結果として、 $100\text{mg/kg/day}$  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、アトラジン  $50, 300\text{mg/kg/day}$  を卵巣摘出後 2 日間経口投与した成熟雌 SD ラット(投与 2 及び 3 日目に  $17\beta$ エストラジオール  $1\mu\text{g/rat}$  を皮下投与)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、試験動物の週齢及び卵巣摘出からばく露開始までの期間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、子宮細胞増殖率の低値、子宮絶対重量の低値、子宮中プロゲステロン受容体相対発現量の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

⑥Cooper ら(2000)によって、アトラジン 50、100、200、300mg/kg/day を3日間経口投与した成熟雌 LE ラット(卵巣摘出处置前に正常性周期を確認。卵巣摘出及び 17 $\beta$ エストラジオールベンゾエート埋設処置 3 日後 12:00 に投与開始)への影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度(最終投与 1 及び 3 時間後)、血清中プロラクチン濃度(最終投与 0、1 及び 3 時間後)、下垂体中プロラクチン濃度(最終投与 6 時間後)の低値が認められた。

また、アトラジン 75、150、300mg/kg/day を卵巣摘出後 21 日間経口投与した成熟雌 LE ラット(卵巣摘出处置前に正常性周期を確認。最終投与日 13:00 に 17 $\beta$ エストラジオールベンゾエート埋設処置、投与開始から 24 日後の 15:00 に試験)への影響が検討されている。その結果として、75mg/kg/day 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、下垂体中プロラクチン濃度の高値、150mg/kg/day のばく露群で血清中プロラクチン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200、300mg/kg/day を3日間経口投与した成熟雌 SD ラット(卵巣摘出处置前に正常性周期を確認。卵巣摘出後、17 $\beta$ エストラジオールベンゾエート埋設処置 3 日後 12:00 に投与開始)への影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で血清中プロラクチン濃度(最終投与 1、3 及び 6 時間後)の低値が認められた。

また、アトラジン 75、150、300mg/kg/day を卵巣摘出後 21 日間経口投与した成熟雌 SD ラット(卵巣摘出处置前に正常性周期を確認。最終投与日 13:00 に 17 $\beta$ エストラジオールベンゾエート埋設処置、投与開始から 24 日後の 15:00 に試験)への影響が検討されている。その結果として、75mg/kg/day 以上のばく露群で下垂体中プロラクチン濃度の高値、150mg/kg/day のばく露群で血清中プロラクチン濃度、血清中黄体形成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、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、下垂体中プロラクチン濃度の低値または高値、などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

- ⑦Oka ら(2008)によって、アトラジン 1,000 $\mu\text{g/L}$  までの濃度に 6 日間ばく露した成熟雄アフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)由来肝臓一次培養細胞のビテロゲニン産生への影響が検討されているが、アトラジンは、17 $\beta$ -エストラジオール 5nM によるビテロゲニン産生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 5nM によるビテロゲニン産生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。

- ⑧Sanderson ら(2001)によって、アトラジン 0.3~30 $\mu\text{M}$ (=64.7~6,470 $\mu\text{g/L}$ )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、アトラジンは、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、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。「内分泌かく乱作用に関する試験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。

- ⑨Danzo (1997)によって、ウサギ子宮サイトゾル中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、アトラジンは、100 $\mu\text{M}$ (=21,600 $\mu\text{g/L}$ )の濃度で 17 $\beta$ -エストラジオール 7nM 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、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 $\beta$ -エストラジオール 7nM 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。

## (7)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る報告

- ①Orton ら(2009)によって、アトラジン 0.49~1,000 $\mu\text{M}$ (=106~216,000 $\mu\text{g/L}$ )に 3~6 日間ばく露した酵母(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  $\beta$ -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、アトラジンは、3.9~31.3 $\mu\text{M}$ (=841~6,750 $\mu\text{g/L}$ )の濃度で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現を誘導した。

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、酵母の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」において

は、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現の誘導などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

## (8)抗アンドロゲン作用

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Kniwald ら(1995)によって、アトラジン 0.465、0.928、1.392 $\mu$ M(=100、200、300 $\mu$ g/L)に3時間ばく露したラット前立腺組織によるテストステロン代謝への影響が検討されている。その結果として、0.465 $\mu$ M(=100 $\mu$ g/L)以上の濃度で $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン産生量の低値、0.465 $\mu$ M(=100 $\mu$ g/L)の濃度で $5\alpha$ -アンドロスタン-3,17-ジオン産生量の高値、1.392 $\mu$ M(=300 $\mu$ g/L)の濃度でアンドロスト-4-エン-3,17-ジオン産生量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン産生量の低値、 $5\alpha$ -アンドロスタン-3,17-ジオン産生量の高値、アンドロスト-4-エン-3,17-ジオン産生量の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Danzo (1997)によって、SD ラット前立腺サイトゾル中アンドロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、アトラジンは、100 $\mu$ M(=21,600 $\mu$ g/L)の濃度で $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン 7nM による結合を阻害した。

また、SD ラット前立腺サイトゾル中アンドロゲン結合蛋白質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、アトラジンは、100 $\mu$ M(=21,600 $\mu$ g/L)の濃度で $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン 7nM 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、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン 7nM による結合の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

③Orton ら(2009)によって、アトラジン 0.49~1,000 $\mu$ M(=106~216,000 $\mu$ g/L)に3~6日間ばく露した酵母(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 $\beta$ -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、アトラジンは、125~1,000 $\mu$ M(=27,000~216,000 $\mu$ g/L)の濃度でテストステロン 2.5nM による $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、酵母の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、テストステロン 2.5nM による  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ④Friedmann (2002)によって、アトラジン 232 $\mu$ M(=50,000 $\mu$ g/L)に 3 時間ばく露したラット精巣ラットライディヒ培養細胞への影響が検討されている。その結果として、テストステロン産生量(黄体形成ホルモン共存下)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、テストステロン産生量(黄体形成ホルモン共存下)の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

## (9)抗プロゲステロン作用

### ○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

- ①Thomas と Sweatman (2008)によって、アトランティッククローカー卵母細胞細胞膜プロゲステロ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、アトラジンは、1 $\mu$ M(=216 $\mu$ g/L)以上の濃度又はIC<sub>50</sub>値 10 $\mu$ M(=2,160 $\mu$ g/L)の濃度において17,20 $\beta$ -21-トリヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン 5nM による結合を阻害した。

また、アトラジン 1、10、25、50 $\mu$ M(=216、2,160、5,390、10,800 $\mu$ g/L)に 12 時間ばく露したアトランティッククローカー卵母細胞(ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与 8~11 時間後)への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M(=2,160 $\mu$ g/L)以上の濃度で成熟(17,20 $\beta$ -21-トリヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン 87nM 共存下)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、試験動物の入手先、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17,20 $\beta$ -21-トリヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン 5nM による結合の阻害、成熟(17,20 $\beta$ -21-トリヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン 87nM 共存下)の遅延などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○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

②Scippo ら(2004)によって、ヒトプロゲステロン受容体を用いた結合阻害試験が検討されているが、アトラジンは、0.001~1,000 $\mu$ M (=0.216~216,000 $\mu$ g/L)の濃度でプロゲステロン 50nM 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、試験濃度範囲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、プロゲステロン 50nM 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。

(10)アロマターゼに及ぼす影響

○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、アトラジン 0.1、1、10 $\mu$ M(=21.6、216、2,160 $\mu$ g/L)に 48 時間ばく露したヒト副腎がん細胞 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、アトラジンは、0.1 $\mu$ M(=21.6 $\mu$ g/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現を誘導した。

また、アトラジン 10 $\mu$ M(=2,160 $\mu$ g/L)に 48 時間ばく露したヒト卵巣顆粒膜細胞 KGN 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、アトラジンは、ルシフェラーゼ発現を誘導した。

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、ルシフェラーゼ発現の誘導などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Holloway ら(2008)によって、アトラジン 0.001、0.01、0.1、1、10、100 $\mu$ M(=0.216、2.16、21.6、216、2,160、21,600 $\mu$ g/L)に 24 時間ばく露したヒト卵巣顆粒層黄体細胞への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu$ M(=21.6 $\mu$ g/L)及び 1 $\mu$ M(=216 $\mu$ g/L)の濃度でアロマターゼ活性の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、アロマターゼ活性の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

③Sanderson ら(2000)によって、アトラジン 0.3、1、3、10、30 $\mu$ M(=64.7、216、647、2,160、6,470 $\mu$ g/L)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、0.3 $\mu$ M(=64.7 $\mu$ g/L)以上の濃度でアロマターゼ活性の高値が認められた。

また、アトラジン 30 $\mu$ M(=6,470 $\mu$ g/L)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、30 $\mu$ M(=6,470 $\mu$ g/L)の濃度でアロマターゼ(CYP19) mRNA 発現誘導が認められた。

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、アロマターゼ活性の高値、アロマターゼ(CYP19) mRNA 発現誘導などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

④Sanderson ら(2001)によって、アトラジン 0.3、1、3、10、30 $\mu$ M(=64.7、216、647、2,160、6,470 $\mu$ g/L)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、1 $\mu$ M(=216 $\mu$ g/L)以上の濃度でアロマターゼ活性の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、アロマターゼ活性の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

⑤Laville ら(2006)によって、アトラジン 1、3、10 $\mu$ M(=216、647、2,160 $\mu$ g/L)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、10 $\mu$ M(=2,160 $\mu$ g/L)の濃度でアロマターゼ活性の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、アロマターゼ活性の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

⑥Tinfo ら(2011)によって、アトラジン 1、10、30 $\mu$ M(=216、2,160、6,470 $\mu$ g/L)に 24 時間ばく露したラット子宮顆粒膜細胞への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M(=2,160 $\mu$ g/L)以上の濃度でアロマターゼ活性、17 $\beta$ エストラジオール産生量、プロゲステロン産生量の高値が認められた。

また、アトラジン 1、10、30 $\mu$ M(=216、2,160、6,470 $\mu$ g/L)に 48 時間ばく露したヒト副腎がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M(=2,160 $\mu$ g/L)以上の濃度で 17 $\beta$ エ

ストラジオール産生量、エストロン産生量、プロゲステロン産生量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、アロマターゼ活性、17 $\beta$ エストラジオール産生量、プロゲステロン産生量、エストロン産生量の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：その他の作用（ホルモン生合成系への作用）

⑦Benachour ら(2007)によって、ヒト腎臓胚細胞 293 由来アロマターゼ活性阻害試験が検討されている。その結果として、20 $\mu$ M(=4,310 $\mu$ g/L)の濃度でアロマターゼ活性を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、アロマターゼ活性の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

## (11)卵母細胞に及ぼす影響

○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

①Orton ら(2009)によって、アトラジン 0.0625、0.625、6.25、62.5 $\mu$ M(=13.5、135、1,350、13,500 $\mu$ g/L)にヒト絨毛性ゴナドトロピン刺激ホルモン共存下 20 時間ばく露したアフリカツメガエル卵母細胞への影響が検討されている。その結果として、0.0625 $\mu$ M(=13.5 $\mu$ g/L)の濃度で排卵率の低値(6.25 $\mu$ M区では有意な高値)、6.25 $\mu$ M(=1,350 $\mu$ g/L)の濃度でプロゲステロン産生濃度の高値、62.5 $\mu$ M(=13,500 $\mu$ g/L)の濃度でテストステロン産生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、排卵率の低値または高値、プロゲステロン産生濃度の高値、テストステロン産生濃度の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：プロゲステロン及びテストステロン生合成系への影響

## (12)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

①Ochoa-Acuña ら(2009)によって、アトラジンについて、米国 Indiana 州にて 1993 年から 2007 年

にかけて州内の community water system (CAS)から水道水供給を受けた母親による出産(24,154件)への影響が検討されている。その結果として、線形補間分析(三分位間比較)において、妊娠第3三半期における水道水中アトラジン平均濃度と低体重(1999年から2000年にかけての全米6百万件以上の出産における男女別新生児体重の10パーセント未満)発生率とに正の相関、全妊娠期間における水道水中アトラジン平均濃度と低体重発生率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、線形補間分析において、妊娠第3三半期における水道水中アトラジン平均濃度と低体重発生率とに正の相関、全妊娠期間における水道水中アトラジン平均濃度と低体重発生率とに正の相関について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：その他の作用

②Mungerら(1997)によって、アトラジンについて、米国 Iowa 州 Rathbun 郡にて1984年から1990年にかけて Rathbun Regional Water Association (RRWA)から水道水の供給を受けている地域に居住する492名(水道水中アトラジン検出率100%、平均濃度 $2.2\pm 0.4\text{mg/L}$ 、濃度中央値 $2.1\text{mg/L}$ )への影響が検討されている。その結果として、RRWAから水道水の供給を受けていない地域に居住する1,267名(水道水中アトラジン検出率42.1%、平均濃度 $0.7\pm 1.2\text{mg/L}$ 、濃度中央値 $0\text{mg/L}$ )との比較において、子宮内胎児発育遅延(IUGR)発生率の高値(1.8倍、95%信頼区間1.2~2.6)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、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、子宮内胎児発育遅延(IUGR)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：その他の作用

## 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、エストロゲン様作用(アロマターゼの活性化を含む)、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用を持つことが示唆され、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、アロマターゼに及ぼす影響、プロゲステロン及びテストステロン生合成系への影響を持つことが示唆さ



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：アトラジン

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	エストロゲン様作用 (アロマトーゼの活性化等)、抗アンドロゲン様作用	①Hayes ら(2003)	△	○P	○
	幼若ホルモン様作用	②Dodson ら(1999)	△	○P	○
	エストロゲン様作用	③Storrs-Méndez と Semlitsch (2009)	△	○P	○
	エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用	④Yang ら(2010)	△	○P	○
	抗アンドロゲン様作用、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑤Tavera-Mendoza ら(2002)	△	○P	○
	エストロゲン様作用 (アロマトーゼの活性化等)、抗アンドロゲン様作用	⑥Carr ら(2003)	○	○P	○
	視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑦Hecker ら(2005)	○	○P	○
	脱皮ホルモン様作用	⑧Palma ら(2009)	○	○P	○
	エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用	⑨Spanò ら(2004)	△	○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>	
	抗アンドロゲン様作用	⑩Nadzialek ら(2008)	△	○P	○
	視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑪Tillitt ら(2010)	○	?	—
		⑫Coady ら(2005)	△	?	—
	エストロゲン様作用	⑬Oka ら(2008)	○	?	—
	毒性	⑭Forget-Leray ら(2005)	△	?	—
	甲状腺ホルモン様作用、血漿中コルチコステロン濃度の変動	⑮Larson ら(1998)	△	?	—
	その他の作用	⑯Kloas ら(2009)	△	×	×
	エストロゲン様作用 (アロマターゼの活性化等)、抗アンドロゲン様作用	⑰Hayes ら(2002)	×	—	×
		⑱Moore と Lower (2001)	×	—	×
	エストロゲン様作用	⑲Hayes ら(2010)	×	—	×
		⑳Hecker ら(2005)	○	○N	×
		㉑Bringolf ら(2004)	○	×	×
(2) 発達影響	抗アンドロゲン様作用	①Belloni ら(2011)	○	○P	○
		②Fraités ら(2011)	○	○N	×
(3) 生殖影響	視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	①Stoker ら(1999)	○	○P	○
	視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	②Stocker ら(2000)	△	○P	○
	視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	③Laws 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>
抗エストロゲン様作用	④McMullin ら(2004)	△	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑤Ashby ら(2002)	△	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑥Eldridge ら(1999)	○	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑦Cummings ら(2000)	○	○P	○
抗アンドロゲン様作用	⑧Friedmann (2002)	△	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑨Pogrmic ら(2009)	○	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑩Rosenberg ら(2008)	○	○P	○
抗アンドロゲン様作用	⑪Kniewald ら(1995)	△	○P	○
抗アンドロゲン様作用	⑫Kniewald ら(2000)	△	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑬Cooper ら(1996)	○	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑭Eldridge ら(1994)	○	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑮Rayner ら(2004)	○	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑯Rayner ら(2007)	○	○P	○
視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用	⑰Davis ら(2011)	△	?	—

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>
	⑱Rayner ら(2005)	○	?	—
	⑲Trentacoste ら(2001)	○	○N	×
(4) 甲状腺影響	①Kornilovskaya ら(1996)	△	○P	○
(5) エストロゲン作用	①Oka ら(2008)	○	○N	×
	②Sanderson ら(2001)	△	○N	×
(6) 抗エストロゲン作用	①Tran ら(1996)	△	○P	○
	②McMullin ら(2004)	△	○P	○
	③Orton ら(2009)	△	○P	○
	④Scippo ら(2004)	△	○P	○
	⑤Tennant ら(1994)	△	○P	○
	⑥Cooper ら(2000)	○	○P	○
	⑦Oka ら(2008)	○	○N	×
	⑧Sanderson ら(2001)	△	○N	×
	⑨Danzo (1997)	△	○N	×
(7) アンドロゲン作用	①Orton ら(2009)	△	○P	○
(8) 抗アンドロゲン作用	①Kniewald ら(1995)	△	○P	○
	②Danzo (1997)	△	○P	○
	③Orton ら(2009)	△	○P	○
	④Friedmann (2002)	△	○P	○
(9) 抗プロゲステロン作用	①Thomas と Sweatman (2008)	△	○P	○
	②Scippo ら(2004)	△	○N	×
(10) アロマトーゼに	①Fan ら(2007)	△	○P	○
	②Holloway ら(2008)	△	○P	○
	③Sanderson ら(2000)	△	○P	○
	④Sanderson ら(2001)	△	○P	○
	⑤Laville ら(2006)	△	○P	○
	その他の作用(ホルモン生合成系への作用)	⑥Tinfo ら(2011)	○	○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>	
及ぼす影響		⑦Benachour ら(2007)	△	○P	○
(11) 卵母細胞に及ぼす影響	プロゲステロン及びテストステロン生合成系への影響	①Orton ら(2009)	○	○P	○
(12) 疫学的調査		①Ochoa-Acuña ら(2009)	○	?	—
		②Munger ら(1997)	○	?	—
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(アロマターゼの活性化を含む)、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用を持つことが示唆され、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、アロマターゼに及ぼす影響、プロゲステロン及びテストステロン生合成系への影響を持つ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

- Hayes T, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeffele C and Vonk A (2003) Atrazine-induced hermaphroditism at 0.1 ppb in American leopard frogs (*Rana pipiens*): laboratory and field evidence. *Environmental Health Perspectives*, 111 (4), 568-575.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)
- Dodson SI, Merritt CM, Shannahan JP and Shults CM (1999) Low exposure concentrations of atrazine increase male production in *Daphnia pulex*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18 (7), 1568-1573.((1)②)
- Storrs-Mendez SI and Semlitsch RD (2010) Intersex gonads in frogs: understanding the time course of natural development and role of endocrine disruptors. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 314 (1), 57-66.((1)③)
- Yang L, Zha J, Zhang X, Li W, Li Z and Wang Z (2010) Alterations in mRNA expression of steroid receptors and heat shock proteins in the liver of rare minnow (*Grobicypris rarus*) exposed to atrazine and *p,p'*-DDE. *Aquatic Toxicology*, 98 (4), 381-387.((1)④)
- Tavera-Mendoza L, Ruby S, Brousseau P, Fournier M, Cyr D and Marcogliese D (2002) Response of the amphibian tadpole (*Xenopus laevis*) to atrazine during sexual differentiation of the testis. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (3), 527-531.((1)⑤)
- Carr JA, Gentles A, Smith EE, Goleman WL, Urquidi LJ, Thuett K, Kendall RJ, Giesy JP, Gross TS, Solomon KR, and van der Kraak G (2003) Response of larval *Xenopus laevis* to atrazine: assessment of growth, metamorphosis, and gonadal and laryngeal morphology. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (2), 396-405.((1)⑥)
- Hecker M, Kim WJ, Park JW, Murphy MB, Villeneuve D, Coady KK, Jones PD, Solomon KR, van der Kraak G, Carr JA, Smith EE, du Preez L, Kendall RJ and Giesy JP (2005) Plasma concentrations of estradiol and testosterone, gonadal aromatase activity and ultrastructure of the testis in *Xenopus laevis* exposed to estradiol or atrazine. *Aquatic Toxicology*, 72 (4), 383-396.((1)⑦)
- Palma P, Palma VL, Matos C, Fernandes RM, Bohn A, Soares AM and Barbosa IR (2009) Effects of atrazine and endosulfan sulphate on the ecdysteroid system of *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 74 (5), 676-681.((1)⑧)

- Spanò L, Tyler CR, van Aerle R, Devos P, Mandiki SN, Silvestre F, Thome JP and Kestemont P (2004) Effects of atrazine on sex steroid dynamics, plasma vitellogenin concentration and gonad development in adult goldfish (*Carassius auratus*). *Aquatic Toxicology*, 66 (4), 369-379.((1)⑨)
- Nadzialek S, Spano L, Mandiki SN and Kestemont P (2008) High doses of atrazine do not disrupt activity and expression of aromatase in female gonads of juvenile goldfish (*Carassius auratus* L.). *Ecotoxicology*, 17 (6), 464-470.((1)⑩)
- Tillitt DE, Papoulias DM, Whyte JJ and Richter CA (2010) Atrazine reduces reproduction in fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology*, 99 (2), 149-159.((1)⑪)
- Coady KK, Murphy MB, Villeneuve DL, Hecker M, Jones PD, Carr JA, Solomon KR, Smith EE, van der Kraak G, Kendall RJ and Giesy JP (2005) Effects of atrazine on metamorphosis, growth, laryngeal and gonadal development, aromatase activity, and sex steroid concentrations in *Xenopus laevis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 62 (2), 160-173.((1)⑫)
- Oka T, Tooi O, Mitsui N, Miyahara M, Ohnishi Y, Takase M, Kashiwagi A, Shinkai T, Santo N and Iguchi T (2008) Effect of atrazine on metamorphosis and sexual differentiation in *Xenopus laevis*. *Aquatic Toxicology*, 87 (4), 215-226.((1)⑬、(5)①、(6)⑦)
- Forget-Leray J, Landriau I, Minier C and Leboulenger F (2005) Impact of endocrine toxicants on survival, development, and reproduction of the estuarine copepod *Eurytemora affinis* (Poppe). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 60 (3), 288-294.((1)⑭)
- Larson DL, McDonald S, Fivizzani AJ, Newton WE and Hamilton SJ (1998) Effects of the herbicide atrazine on *Ambystoma tigrinum* metamorphosis: duration, larval growth, and hormonal response. *Physiological Zoology*, 71 (6), 671-679.((1)⑮)
- Kloas W, Lutz I, Springer T, Krueger H, Wolf J, Holden L and Hosmer A (2009) Does atrazine influence larval development and sexual differentiation in *Xenopus laevis*? *Toxicological Sciences*, 107 (2), 376-384.((1)⑯)
- Hayes TB, Collins A, Lee M, Mendoza M, Noriega N, Stuart AA and Vonk A (2002) Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (8), 5476-5480. ((1)⑰)

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)⑱)

Hayes TB, Khoury V, Narayan A, Nazir M, Park A, Brown T, Adame L, Chan E, Buchholz D, Stueve T and Gallipeau S (2010) Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107 (10), 4612-4617.((1)⑲)

Hecker M, Park JW, Murphy MB, Jones PD, Solomon KR, Van Der Kraak G, Carr JA, Smith EE, du Preez L, Kendall RJ and Giesy JP (2005) Effects of atrazine on CYP19 gene expression and aromatase activity in testes and on plasma sex steroid concentrations of male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). Toxicological Sciences, 86 (2), 273-280.((1)⑳)

Bringolf RB, Belden JB and Summerfelt RC (2004) Effects of atrazine on fathead minnow in a short-term reproduction assay. Environmental Toxicology and Chemistry, 23 (4), 1019-1025.((1)㉑)

Belloni V, Dessì-Fulgheri F, Zaccaroni M, Di Consiglio E, De Angelis G, Testai E, Santochirico M, Alleva E and Santucci D (2011) Early exposure to low doses of atrazine affects behavior in juvenile and adult CD1 mice. Toxicology, 279 (1-3), 19-26.((2)㉒)

Fraites MJ, Narotsky MG, Best DS, Stoker TE, Davis LK, Goldman JM, Hotchkiss MG, Klinefelter GR, Kamel A, Qian Y, Podhorniak L and Cooper RL (2011) Gestational atrazine exposure: Effects on male reproductive development and metabolite distribution in the dam, fetus, and neonate. Reproductive Toxicology, 32 (1):52-63.((2)㉓)

Stoker TE, Robinette CL and Cooper RL (1999) Maternal exposure to atrazine during lactation suppresses suckling-induced prolactin release and results in prostatitis in the adult offspring. Toxicological Sciences, 52 (1), 68-79.((3)㉔)

Stoker TE, Laws SC, Guidici DL and Cooper RL (2000) The effect of atrazine on puberty in male wistar rats: an evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function. Toxicological Sciences, 58 (1), 50-59.((3)㉕)

Laws SC, Ferrell JM, Stoker TE, Schmid J and Cooper RL (2000) The effects of atrazine on female wistar rats: an evaluation of the protocol for assessing pubertal development and thyroid function.



Toxicological Sciences, 58 (2), 366-376.((3)③)

McMullin TS, Andersen ME, Nagahara A, Lund TD, Pak T, Handa RJ and Hanneman WH (2004) Evidence that atrazine and diaminochlorotriazine inhibit the estrogen/progesterone induced surge of luteinizing hormone in female Sprague-Dawley rats without changing estrogen receptor action. Toxicological Sciences, 79 (2), 278-286.((3)④、(6)②)

Ashby J, Tinwell H, Stevens J, Pastoor T and Breckenridge CB (2002) The effects of atrazine on the sexual maturation of female rats. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 35 (3), 468-473.((3)⑤)

Eldridge JC, Wetzel LT and Tyrey L (1999) Estrous cycle patterns of Sprague-Dawley rats during acute and chronic atrazine administration. Reproductive Toxicology, 13 (6), 491-499.((3)⑥)

Cummings AM, Rhodes BE and Cooper RL (2000) Effect of atrazine on implantation and early pregnancy in 4 strains of rats. Toxicological Sciences, 58 (1), 135-143.((3)⑦)

Friedmann AS (2002) Atrazine inhibition of testosterone production in rat males following peripubertal exposure. Reproductive Toxicology, 16 (3), 275-279.((3)⑧、(8)④)

Pogrmic K, Fa S, Dakic V, Kaisarevic S and Kovacevic R (2009) Atrazine oral exposure of peripubertal male rats downregulates steroidogenesis gene expression in Leydig cells. Toxicological Sciences, 111 (1), 189-197.((3)⑨)

Rosenberg BG, Chen H, Folmer J, Liu J, Papadopoulos V and Zirkin BR (2008) Gestational exposure to atrazine: effects on the postnatal development of male offspring. Journal of Andrology, 29 (3), 304-311.((3)⑩)

Kniewald J, Osredecki V, Gojmerac T, Zechner V and Kniewald Z (1995) Effect of *s*-triazine compounds on testosterone metabolism in the rat prostate. Journal of Applied Toxicology, 15 (3), 215-218.((3)⑪、(8)①)

Kniewald J, Jakominic M, Tomljenovic A, Simic B, Romac P, Vranesic D and Kniewald Z (2000) Disorders of male rat reproductive tract under the influence of atrazine. Journal of Applied Toxicology, 20 (1), 61-68.((3)⑫)

Cooper RL, Stoker TE, Goldman JM, Parrish MB and Tyrey L (1996) Effect of atrazine on ovarian

function in the rat. *Reproductive Toxicology*, 10 (4), 257-264.((3)⑬)

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.((3)⑭)

Rayner JL, Wood C and Fenton SE (2004) Exposure parameters necessary for delayed puberty and mammary gland development in Long-Evans rats exposed in utero to atrazine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 195 (1), 23-34.((3)⑮)

Rayner JL, Enoch RR, Wolf DC and Fenton SE (2007) Atrazine-induced reproductive tract alterations after transplacental and/or lactational exposure in male Long-Evans rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 218 (3), 238-248.((3)⑯)

Davis LK, Murr AS, Best DS, Fraites MJ, Zorrilla LM, Narotsky MG, Stoker TE, Goldman JM and Cooper RL (2011) The effects of prenatal exposure to atrazine on pubertal and postnatal reproductive indices in the female rat. *Reproductive Toxicology*.((3)⑰)

Rayner JL, Enoch RR and Fenton SE (2005) Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicological Sciences*, 87 (1), 255-266.((3)⑱)

Trentacoste SV, Friedmann AS, Youker RT, Breckenridge CB and Zirkin BR (2001) Atrazine effects on testosterone levels and androgen-dependent reproductive organs in peripubertal male rats. *Journal of Andrology*, 22 (1), 142-148.((3)⑲)

Kornilovskaya IN, Gorelaya MV, Usenko VS, Gerbilsky LV and Berezin VA (1996) Histological studies of atrazine toxicity on the thyroid gland in rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 9 (1), 60-66.((4)①)

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.((5)②、(6)⑧、(10)④)

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.((6)①)

Orton F, Lutz I, Kloas W and Routledge EJ (2009) Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: *in vitro* and *in vivo* evidence. *Environmental Science and Technology*, 43 (6), 2144-2150.((6)③、(7)①、(8)③、(11)①)

Scippo ML, Argiris C, van de Weerd C, Muller M, Willemsen P, Martial J and Maghuin-Rogister G (2004) Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378 (3), 664-669.((6)④、(9)①)

Tennant MK, Hill DS, Eldridge JC, Wetzell LT, Breckenridge CB and Stevens JT (1994) Possible antiestrogenic properties of chloro-*s*-triazines in rat uterus. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 183-196.((6)⑤)

Cooper RL, Stoker TE, Tyrey L, Goldman JM and McElroy WK (2000) Atrazine disrupts the hypothalamic control of pituitary-ovarian function. *Toxicological Sciences*, 53 (2), 297-307.((6)⑥)

Danzo BJ (1997) Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environmental Health Perspectives*, 105 (3), 294-301.((6)⑨、(8)②)

Thomas P and Sweatman J (2008) Interference by atrazine and bisphenol-A with progestin binding to the ovarian progestin membrane receptor and induction of oocyte maturation in Atlantic croaker. *Marine Environmental Research*, 66 (1), 1-2.((9)①)

Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Hayes TB, Takayanagi R and Nawata H (2007) Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 355 (4), 1012-1018.((10)①)

Holloway AC, Anger DA, Crankshaw DJ, Wu M and Foster WG (2008) Atrazine-induced changes in aromatase activity in estrogen sensitive target tissues. *Journal of Applied Toxicology*, 28 (3), 260-270.((10)②)

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.((10)③)

Laville N, Balaguer P, Brion F, Hinfray N, Casellas C, Porcher JM and Ait-Aissa S (2006) Modulation of aromatase activity and mRNA by various selected pesticides in the human choriocarcinoma JEG-3 cell line. *Toxicology*, 228 (1), 98-108.((10)⑤)

Tinfo NS, Hotchkiss MG, Buckalew AR, Zorrilla LM, Cooper RL and Laws SC (2011) Understanding the effects of atrazine on steroidogenesis in rat granulosa and H295R adrenal cortical carcinoma cells. *Reproductive Toxicology*, 31 (2), 184-193.((10)⑥)

Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H and Seralini GE (2007) Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disrupters alone and in combination. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 222 (2), 129-140.((10)⑦)

Ochoa-Acuña H, Frankenberger J, Hahn L and Carbajo C (2009) Drinking-water herbicide exposure in Indiana and prevalence of small-for-gestational-age and preterm delivery. *Environmental Health Perspectives*, 117 (10), 1619-1624.((12)①)

Munger R, Isacson P, Hu S, Burns T, Hanson J, Lynch C, Cherryholmes K, van d, P and Hausler WJJ (1997) Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environmental Health Perspectives*, 105 (3), 308-314.((12)②)

## II. 2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT)

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT)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、甲状腺影響、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及び哺乳類黄体細胞への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

①Tanakaら(1993)によって、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT) 150、450、1,350、4,050ppm(餌中濃度)を5週齢 F<sub>0</sub>から F<sub>2</sub>の離乳まで二世代にわたって混餌投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、F<sub>0</sub>及び F<sub>1</sub> 出産パラメータ(出産数、総新生仔数、同腹新生仔数、新生仔総体重及び新生仔雄性比)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、F<sub>0</sub>及び F<sub>1</sub> 出産パラメータ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：その他の作用(繁殖影響)

#### (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

①Stokesら(1974)によって、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT) 5,000ppm(餌中濃度)を母動物の妊娠から出産、哺育を経て仔動物が6~7週齢に至るまで混餌投与した Swiss-Webster マウスの6~7週齢仔動物への影響が検討されている。その結果として、雌雄の社会行動試験(mouse city)における睡眠行動の低値、雄の隔離処置誘導性攻撃行動(isolation-induced aggression)開始潜時の低値、雌雄の社会行動試験(mouse city)における攻撃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、試験動物の入手先、週齢、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雌雄の社会行動試験における睡眠行動の低値、雄の隔離処置誘導性攻撃行動開始潜時の低値、雌雄の社会行動試験における攻撃行動の高値について、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：その他の作用(神経伝達物質セロトニン等への影響)

②Meyer と Hansen (1980)によって、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT) 500mg/kg/day(餌中濃度 5,000~9,000ppm に相当)を 6 週齢雌雄から交配(19 週齢)、妊娠、出産を経て、哺育終了(仔動物 21 日齢)まで混餌投与した Wistar ラットの仔動物発達パラメータへの影響が検討されている。その結果として、1~21 日齢雌雄の体重の低値、3 日齢雄の耳介展開完成率の低値、7 日齢雄の断崖回避反応完成率の低値、10 日齢雄の歯牙萌出完成率の低値、13、15 日齢雄の聴覚性驚愕反応完成率の低値、14、15 日齢雄の眼瞼開裂完成率の低値、16 日齢雄の正向反射完成率の低値、3 日齢雌の耳介展開完成率の低値、7、8 日齢雌の断崖回避反応完成率の低値、13、14 日齢雌の聴覚性驚愕反応完成率の低値、14、15 日齢雌の眼瞼開裂完成率の低値、16、17、18 日齢雌の正向反射完成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、試験動物の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雌雄の体重の低値、雄の耳介展開完成率の低値、雄の断崖回避反応完成率の低値、雄の歯牙萌出完成率の低値、雄の聴覚性驚愕反応完成率の低値、雄の眼瞼開裂完成率の低値、雄の正向反射完成率の低値、雌の耳介展開完成率の低値、雌の断崖回避反応完成率の低値、雌の聴覚性驚愕反応完成率の低値、雌の眼瞼開裂完成率の低値、雌の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：その他の作用

#### ○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

③Tanaka ら(1993)によって、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT) 150、450、1,350、4,050ppm(餌中濃度)を 5 週齢雌雄 F<sub>0</sub>から F<sub>2</sub>の離乳まで二世代(各世代とも 9 週齢で交配、4 週齢で親動物から隔離)にわたって混餌投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、150ppm 以上のばく露群で 3 週齢雄 F<sub>2</sub>のオープンフィールド試験(180°回転行動)の低値、150ppm のばく露群で 21 日齢 F<sub>1</sub>の体重の高値(ただし、4,050ppm 群では低値)、21 日齢 F<sub>2</sub>の体重の高値、7 週齢 F<sub>1</sub>の神経行動発達パラメータ(平面立ち直り反応)の高値、450ppm のばく露群で 3 週齢雄 F<sub>1</sub>のオープンフィールド試験(歩行行動)の低値、3 週齢雌雄 F<sub>2</sub>のオープンフィールド試験(歩行行動)の低値、1,350ppm のばく露群で 4 週齢雌雄 F<sub>2</sub>の神経行動発達パラメータ(平面立ち直り反応)の高値、4,050ppm のばく露群で 4 週齢 F<sub>2</sub>の神経行動発達パラメータ(負の走地性)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、被験物質の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、3 週齢雄 F<sub>2</sub>のオープンフィールド試験の低値、21 日齢 F<sub>1</sub>の体重の高値または低値、21 日齢 F<sub>2</sub>の体重の高値、7 週齢 F<sub>1</sub>の神経行動発達パラメータの高値、3 週齢雄 F<sub>1</sub>のオープンフィールド試験の低値、3 週齢雌雄 F<sub>2</sub>のオープンフィールド試験の低値、4 週齢雌雄 F<sub>2</sub>の神経行動発達

パラメータの高値について、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：その他の作用(行動影響)

### (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ない報告

①Søndergaard と Olsen (1982)によって、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT) 500、5,000ppm(餌中濃度)を混餌投与した成熟(体重約 200g)雄 SPF ラットへの影響が検討されている。その結果として、500ppm 以上のばく露群で甲状腺相対重量の高値、5,000ppm のばく露群で肝臓相対重量の高値が認められたが、投与開始から 85 日後の血清中サイロキシン濃度、投与開始から 85 日後の血清中トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。

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

### (4)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

①Wada ら(2004)によって、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT) 1、5、10、50、100 $\mu$ M(=0.22、1.1、2.2、11、22mg/L)に 24 時間ばく露したヒト腎臓線維芽細胞 293T(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。その結果として、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT)は、50 $\mu$ M(=11.0mg/L)以上の濃度で、ルシフェラーゼの発現を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被試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、ルシフェラーゼの発現を誘導したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

### (5)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

①Inoue ら(2002)によって、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT)について、ヒトエス

トロゲン受容体  $\alpha$  を用いた結合阻害試験が検討されているが、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT)は、0.00001~100 $\mu$ M(=0.0000022~22mg/L)の濃度で17 $\beta$ -エストラジオール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、被試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。

## (6)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る報告

①Schrader と Cooke(2000)によって、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT) 0.1、1、10 $\mu$ M(=0.022、0.22、2.2mg/L)に18時間ばく露したヒト前立腺上皮がん細胞 PC-3(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。その結果として、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT)は、IC<sub>50</sub> 値 5.7 $\mu$ M(=1.26mg/L)の濃度及び10 $\mu$ M(=2.2mg/L)の濃度で5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン 50pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被試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、5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン 50pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

## (7)哺乳類黄体細胞への影響

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Carlson ら(1995)によって、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名: BHT) 9、23、34、45、57 $\mu$ M(=1.98、5.07、7.49、9.91、12.6mg/L)に90分間ばく露した偽妊娠4日目雌 Wistar ラット黄体細胞への影響が検討されている。その結果として、23 $\mu$ M(=5.07mg/L)以上の濃度でプロゲステロン分泌量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被試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、プロゲステロン分泌量の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての



評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。  
 想定される作用メカニズム：その他の作用（プロゲステロン作用）

## 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、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用及び哺乳類黄体細胞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2に示した。

表2 信頼性評価のまとめ

物質名：2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(別名：BHT)

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	①Tanaka ら (1993)	△	×	×
(2) 発達影響	①Stokes ら(1974)	△	?	—
	②Meyer と Hansen (1980)	△	?	—
	③Tanaka ら (1993)	△	×	×
(3) 甲状腺影響	①Søndergaard と Olsen (1982)	×	—	×
(4) エストロゲン作用	①Wada ら(2004)	△	○P	○
(5) 抗エストロゲン作用	①Inoue ら(2002)	△	○N	×
(6) 抗アンドロゲン作用	①Schrader と Cooke(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>
(7) 哺乳類黄体細胞への影響	①Carlsonら(1995) その他の作用(プロゲステロン作用)	△	○P	○
今後の対応案	試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用及び哺乳類黄体細胞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

Tanaka T, Oishi S and Takahashi O (1993) Three generation toxicity study of butylated hydroxytoluene administered to mice. *Toxicology Letters*, 66 (3), 295-304.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。(2)③)

Stokes JD and Scudder CL (1974) The effect of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene on behavioral development of mice. *Developmental Psychobiology*, 7 (4), 343-350.((2)①)

Meyer O and Hansen E (1980) Behavioural and developmental effects of butylated hydroxytoluene dosed to rats *in utero* and in the lactation period. *Toxicology*, 16 (3), 247-258.((2)②)

Søndergaard D and Olsen P (1982) The effect of butylated hydroxytoluene (BHT) on the rat thyroid. *Toxicology Letters*, 10 (2-3), 239-244.(( 3 )①)

Wada H, Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M and Ebisu S (2004) *In vitro* estrogenicity of resin composites. *Journal of Dental Research*, 83 (3), 222-226.(( 4 )①)

Inoue K, Okumura H, Higuchi T, Oka H, Yoshimura Y and Nakazawa H (2002) Characterization of estrogenic compounds in medical polyvinyl chloride tubing by gas chromatography-mass spectrometry and estrogen receptor binding assay. *Clinica Chimica Acta*, 325 (1-2), 157-163.(( 5 )①)

Schrader TJ and Cooke GM (2000) Examination of selected food additives and organochlorine food contaminants for androgenic activity *in vitro*. *Toxicological Sciences*, 53 (2), 278-288.(( 6 )①)

Carlson JC, Sawada M, Boone DL and Stauffer JM (1995) Stimulation of progesterone secretion in dispersed cells of rat corpora lutea by antioxidants. *Steroids*, 60 (3), 272-276.(( 7 )①)

### Ⅲ. 1-ナフトール

#### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

1-ナフトールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、甲状腺ホルモン作用、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) 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

①Sun ら(2008)によって、1-ナフトール 10、50、100 $\mu$ M(=1.44、7.21、14.4mg/L)に 24 時間ばく露したヒト肝がん細胞 HepG2(甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  リガンド結合ドメインを発現)によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に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、1-ナフトールは、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、甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  リガンド結合ドメイン及びプロモータ領域に甲状腺ホルモン応答性レポーター遺伝子の内容が不明確であることから、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、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。

##### (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る報告

①Sun ら(2008)によって、1-ナフトール 10、50、100 $\mu$ M(=1.44、7.21、14.4mg/L)に 24 時間ばく露したヒト肝がん細胞 HepG2(甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  リガンド結合ドメインを発現)によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に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、1-ナフトールは、10 $\mu$ M(=1.44mg/L)以上の濃度及び IC<sub>50</sub> 値 76.2 $\mu$ M(=11.0 $\mu$ g/L)の濃度において、トリヨードサイロニン 5nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  リガンド結合ドメイン及びプロモータ領域に甲状腺ホルモン応答性レポーター遺伝子の内容が不明確であることから、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、トリヨードサイロニン 5nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

### (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

①Hanら(2010)によって、1-ナフトールについて、中国 NIMU Infertile Study にて 2004 年から 2007 年にかけて Nanjing Medical University Hospital に不妊症診断に訪れた男性(642 名中、インフォームドコンセント等の条件を満たし配偶者の不妊症等を除外した 562 名。尿中 1-ナフトール補正幾何平均値濃度 3.363 $\mu\text{g/g}$  クレアチニン)への影響が検討されている。その結果として、多変数線形回帰分析(三分位間)において尿中 1-ナフトール濃度と黄体形成ホルモン濃度異常(5IU/L 未満、30IU/L 以上)発生率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、多変数線形回帰分析において尿中 1-ナフトール濃度と黄体形成ホルモン濃度異常発生率とに正の相関などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

②Meekerら(2007)によって、1-ナフトールについて、米国 Massachusetts 州 Boston 市の Massachusetts General Hospital にて 2000 年から 2003 年にかけて不妊症診断に訪れた男性(370 名中、尿サンプルを提出し避妊薬の投与歴のない 330 名。尿中 1-ナフトール検出状況は、検出率 99.7%、補正幾何平均濃度 3.38 $\mu\text{g/L}$ )への影響(尿中 1-ナフトール濃度との相関性、八分位間比較と思われる)が検討されている。その結果として、1-ナフトール/2-ナフトール濃度比が $>2$ となる群(175 名、主要ばく露源としてカルバリルが想定される)では、多変数線形回帰分析において運動精子率、血清中テストステロン濃度とに負の相関、多変数ロジスティック回帰分析において精子運動不全(運動精子率 50%未満)発生率とに正の相関が認められた。また、1-ナフトール/2-ナフトール濃度比が $<2$ となる群(96 名、主要ばく露源としてカルバリルの他、ナフタレンが想定される)では、多変数線形回帰分析において精子 DNA 損傷率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、多変数線形回帰分析において運動精子率、血清中テストステロン濃度とに負の相関、多変数ロジスティック回帰分析において精子運動不全発生率とに正の相関などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

③Meekerら(2006a)によって、1-ナフトールについて、米国 Massachusetts 州 Boston 市の Massachusetts General Hospital にて 2000 年から 2003 年にかけて不妊症診断に訪れた女性の配偶者(262 名。尿中 1-ナフトール補正幾何平均値濃度 3.01 $\mu\text{g/L}$ )への影響が検討されている。その結

果として、多変数線形回帰分析(五分位間)において尿中 1-ナフトール濃度と血清中テストステロン濃度とに負の相関が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(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、多変数線形回帰分析において尿中 1-ナフトール濃度と血清中テストステロン濃度とに負の相関などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

#### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

##### ④Meeker ら(2006b)によって、1-ナフトールについて、米国 Massachusetts 州 Boston 市の

Massachusetts General Hospital にて 2000 年から 2003 年にかけて不妊症診断に訪れた女性の配偶者(301 名。尿中 1-ナフトール補正幾何平均値濃度 2.22 $\mu$ g/L)への影響(尿中 1-ナフトール濃度と血清中ホルモン濃度との相関性)が検討されているが、多変数線形回帰分析(五分位間)において血清中遊離サイロキシン濃度、総トリヨードサイロニン濃度及び甲状腺刺激ホルモン濃度とには相関が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、多変数線形回帰分析において血清中遊離サイロキシン濃度、総トリヨードサイロニン濃度及び甲状腺刺激ホルモン濃度とには相関が認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用

## 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、試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン作用を持つことが示唆され、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(ばく露歴と黄体形成ホルモン濃度異常発生率とに正の相関)及び抗アンドロゲン様作用(ばく露歴と運動精子率、血清中テストステロン濃度とに負の相関、精子運動不全発生率、精子 DNA 損傷率とに正の相関)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：1-ナフトール

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)甲状腺ホルモン作用	①Sun ら(2008)	△	○N	×	
(2)抗甲状腺ホルモン作用	①Sun ら(2008)	△	○P	○	
(3)疫学的調査	視床下部一下垂体-生殖腺軸への作用	①Han ら(2010)	○	○P	○
	抗アンドロゲン様作用	②Meeker ら(2007)	○	○P	○
	抗アンドロゲン様作用	③Meeker ら(2006a)	○	○P	○
	甲状腺ホルモン様作用	④Meeker ら(2006b)	○	○N	×
今後の対応案	試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン作用を持つことが示唆され、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抗アンドロゲ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

Sun H, Shen OX, Xu XL, Song L and Wang XR (2008) Carbaryl, 1-naphthol and 2-naphthol inhibit the beta-1 thyroid hormone receptor-mediated transcription *in vitro*. *Toxicology*, 249 (2-3), 238-242.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。(2)①)

Han Y, Xia Y, Zhu P, Qiao S, Zhao R, Jin N, Wang S, Song L, Fu G and Wang X (2010) Reproductive hormones in relation to polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) metabolites among non-occupational exposure of males. *Science of the Total Environment*, 408 (4), 768-773.((3)①)

Meeker JD, Barr DB, Serdar B, Rappaport SM and Hauser R (2007) Utility of urinary 1-naphthol and 2-naphthol levels to assess environmental carbaryl and naphthalene exposure in an epidemiology study. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 17 (4), 314-320.((3)②)

Meeker JD, Ryan L, Barr DB and Hauser R (2006a) Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology*, 17 (1), 61-68.((3)③)

Meeker JD, Barr DB and Hauser R (2006b) Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reproductive Toxicology*, 22 (3), 437-442.((3)④)



#### IV. 4-*t*ペンチルフェノール

##### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

4-*t*ペンチルフェノールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用の有無に関する報告がある。

##### (1)生態影響

###### ○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Gimeno ら(1998a)によって、4-*t*ペンチルフェノール 32、100、320、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 210 日齢から 3 ヶ月間ばく露した成熟雄コイ(*Cyprinus carpio*)への影響が検討されている。その結果として、32 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で精巣小葉径の低値、32、100 及び 320 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で生殖腺相対重量(生殖腺体指数)の低値、1,000 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で精巣中精子濃度(スパマトクリット値)の低値、血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精巣小葉径の低値、生殖腺相対重量(生殖腺体指数)の低値、精巣中精子濃度の低値、血漿中ビテロゲニン濃度の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

②Gimeno ら(1998b)によって、4-*t*ペンチルフェノール 36 $\pm$ 22、90 $\pm$ 62、256 $\pm$ 181 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に 50 日齢から最長 110 日間ばく露した幼若雄コイ(*Cyprinus carpio*)への影響が検討されている。その結果として、36 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で精巣中始原生殖細胞数(80 日後)の低値、精巣中卵管発生率(90 日後)の高値、256 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度(110 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、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精巣中始原生殖細胞数の低値、精巣中卵管発生率の高値、血漿中ビテロゲニン濃度の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

③Panter ら(2010)によって、4-*t*ペンチルフェノール 48.0 $\pm$ 1.3、173.0 $\pm$ 1.8、569.6 $\pm$ 6.6 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に約 5 ヶ月から 21 日間ばく露した成熟雌雄ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、48.0 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で総産卵数、産卵回数(低値)、569.6 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で雄血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

また、卵を回収し、非ばく露で F<sub>1</sub> が 90 日齢に達するまで飼育(非ばく露)すると 48.0µg/L のばく露区で雌雄肥満度、卵巣相対重量(雌生殖腺体指数)の低値、173.0µg/L のばく露区で精巣相対重量(雄生殖腺体指数)の低値、雄体重、雄体長、雄血漿中ビテロゲニン濃度、雌体重の高値、569.6µg/L のばく露区で雌体長の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、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、総産卵数、産卵回数、雄血漿中ビテロゲニン濃度の高値、卵巣相対重量(雌生殖腺体指数)の低値、精巣相対重量(雄生殖腺体指数)の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。

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

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

- ④Panter ら(2006)によって、4-*t*ペンチルフェノール 56.6±14.1、187.9±18.7、599.1±41.7µg/L(測定値)に受精後 24 時間以内から 107 日間ばく露した成熟雌雄ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、56.6µg/L 以上のばく露区で雌肥満度の低値、187.9µg/L のばく露区で雌血漿中ビテロゲニン濃度の高値、599.1µg/L のばく露区で雄性比、雌生殖腺体指数(卵巣相対重量)の低値、雌雄性腺の腸間膜への結合箇所数の高値、孵化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、雄性比、雌生殖腺体指数(卵巣相対重量)の低値、孵化日の遅延などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

- ⑤Gimeno ら(1997)によって、4-*t*ペンチルフェノール 140µg/L(設定値)に 0 日齢から 110 日齢までばく露した雄コイ(*Cyprinus carpio*)への影響が検討されている。その結果として、精巣中始原生殖細胞数、精巣中輸精管発生率の低値、精巣中輸卵管発生率の高値が認められた。

また、4-*t*ペンチルフェノール 140µg/L(設定値)に 24 日齢から 110 日齢までばく露した雄コイ(*Cyprinus carpio*)への影響が検討されている。その結果として、精巣中始原生殖細胞数、精巣中輸精管発生率の低値、精巣中輸卵管発生率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精巣中始原生殖細胞数、精巣中輸精管発生率の低値、精巣中輸卵管発生率の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質とし

て選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

- ⑥ Seki ら(2003)によって、4-*t*-ペンチルフェノール 51.1±10.9、100±9.9、224±11.0、402±6.2、931±6.3µg/L(測定値)に受精後 12 時間以内から 60 日齢までばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、224µg/L 以上のばく露区で精巣発生率の低値、精巣卵発生率、卵巣発生率の高値、402µg/L 以上のばく露区で雄性比の低値、931µg/L のばく露区で体長、体重の低値、累積死亡率の高値が認められた。

また、上記雌雄を更に 101 日齢まで継続ばく露すると、51.1、224、402µg/L のばく露区で雄肝臓中ビテロゲン濃度の高値、224µg/L のばく露区で受精率の低値が認められた。

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

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

#### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ⑦ Yokota ら(2005)によって、4-*t*-ペンチルフェノール 62.2、121、238、413、783µg/L(測定値)に受精後 12 時間以内から 60 日齢までばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、238µg/L 以上のばく露区で XY 個体において雄から雌への性転換、XY 雌性腺でのチトクローム P450 11βヒドロキシラーゼ mRNA 発現阻害が認められた。

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

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

## (2)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

- ① Smeets ら(1999)によって、4-*t*-ペンチルフェノール 1、5、20、50、100µM(=0.164、0.821、3.28、8.21、16.4mg/L)の濃度に 4 日間ばく露した雄コイ(*Cyprinus carpio*)肝臓培養細胞によるビテロゲンアッセイが検討されている。4-*t*-ペンチルフェノールは、50µM(=8.21mg/L)以上の濃度でビテロゲン発現を誘導した。

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、用いた陽性対照物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ビテロゲニン発現を誘導したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

### (3)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

- ①Smeetsら(1999)によって、4-*t*ペンチルフェノール 1、5、20、50、100 $\mu$ M(=0.164、0.821、3.28、8.21、16.4mg/L)の濃度に4日間ばく露した雄コイ(*Cyprinus carpio*)肝臓培養細胞によるビテロゲニンアッセイが検討されているが、4-*t*ペンチルフェノールは、100 $\mu$ M(=16.4mg/L)までの濃度で17 $\beta$ エストラジオール 20nMによるビテロゲニン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、用いた陽性対照物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 $\beta$ エストラジオール 20nMによるビテロゲニン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。

## 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、動物試験及び試験管内試験の報告において、エストロゲン様作用を示すことが示唆され、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：4-*t*-ペンチルフェノール

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を検証するために必要である『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	エストロゲン様作用	①Gimeno ら (1998a)	△	○P	○
	エストロゲン様作用	②Gimeno ら (1998b)	○	○P	○
	エストロゲン様作用	③Panter ら(2010)	○	○P	○
	二次性徴の異常 →視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	④Panter ら(2006)	○	○P	○
	エストロゲン様作用	⑤Gimeno ら (1997)	△	○P	○
	エストロゲン様作用	⑥Seki ら(2003)	○	○P	○
	エストロゲン様作用	⑦Yokota ら(2005)	×	—	×
(2)エストロゲン作用	①Smeets ら(1999)	△	○P	○	
(3)抗エストロゲン作用	①Smeets ら(1999)	△	○N	×	
今後の対応案	動物試験及び試験管内試験の報告において、エストロゲン作用を示すことが示唆され、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

Gimeno S, Komen H, Jobling S, Sumpter J and Bowmer T (1998a) Demasculinisation of sexually mature male common carp, *Cyprinus carpio*, exposed to 4-*tert*-pentylphenol during

spermatogenesis. *Aquatic Toxicology*, 43 (2-3), 93-109.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Gimeno S, Komen H, Gerritsen AG and Bowmer T (1998b) Feminisation of young males of the common carp, *Cyprinus carpio*, exposed to 4-*tert*-pentylphenol during sexual differentiation. *Aquatic Toxicology*, 43 (2-3), 77-92.((1)②)

Panter GH, Hutchinson TH, Hurd KS, Bamforth J, Stanley RD, Wheeler JR and Tyler CR (2010) Effects of a weak oestrogenic active chemical (4-*tert*-pentylphenol) on pair-breeding and F1 development in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology*, 97 (4), 314-323.((1)③)

Panter GH, Hutchinson TH, Hurd KS, Bamforth J, Stanley RD, Duffell S, Hargreaves A, Gimeno S and Tyler C (2006) Development of chronic tests for endocrine active chemicals. Part 1. An extended fish early-life stage test for oestrogenic active chemicals in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology*, 77 (3), 279-290.((1)④)

Gimeno S, Komen H, ven der Bosch PW and Bowmer T (1997) Disruption of sexual differentiation in genetic male common carp (*Cyprinus carpio*) exposed to an alkylphenol during different life stages. *Environmental Science and Technology*, 31 (10), 2884-2890.((1)⑤)

Seki M, Yokota H, Matsubara H, Maeda M, Tadokoro H and Kobayashi K (2003) Fish full life-cycle testing for the weak estrogen 4-*tert*-pentylphenol on medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (7), 1487-1496.((1)⑥)

Yokota H, Abe T, Nakai M, Murakami H, Eto C and Yakabe Y (2005) Effects of 4-*tert*-pentylphenol on the gene expression of P450 11beta-hydroxylase in the gonad of medaka (*Oryzias latipes*). *Aquatic Toxicology*, 71 (2), 121-132.((1)⑦)

Smeets JM, Van Holsteijn I, Giesy JP, Seinen W and van den Berg M (1999) Estrogenic potencies of several environmental pollutants, as determined by vitellogenin induction in a carp hepatocyte assay. *Toxicological Sciences*, 50 (2), 206-213.((2)①、(3)①)

## V. メソミル

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

メソミルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、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、プロゲステロン作用、抗プロゲステロ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

①Shalaby ら(2011)によって、メソミル 0.5、1.0mg/kg/day を 17～19 週齢から 65 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、1.0mg/kg/day のばく露群で精巣絶対重量、精囊絶対重量、前立腺絶対重量、精巣上体中精子数、運動精子率、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、被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精巣絶対重量、精囊絶対重量、前立腺絶対重量、精巣上体中精子数、運動精子率、血清中テストステロン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

②Mahgoub と El-Medany (2001)によって、メソミル 17mg/kg/day を 60 日間経口投与した雄 Wistar ラットの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、血清中テストステロン濃度の低値、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、黄体形成ホルモン濃度及びプロラクチ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、被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中テストステロン濃度の低値、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、黄体形成ホルモン濃度及びプロラクチン濃度の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

##### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Kaplan と Sherman (1977)によって、メソミル 50、100、200、400ppm(餌中濃度)を離乳後 22 ヶ月間混餌投与した雌雄 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50 及び 100ppm

のばく露群で雄心臓相対重量の低値、100ppm のばく露群で雄副腎相対重量の低値、200ppm 以上のばく露群で雌甲状腺相対重量の高値、投与開始から 1~26 ヶ月後の雄摂餌量の低値、400ppm のばく露群で投与開始から 0~52 ヶ月後の雄体重の低値、雄脳相対重量、雄肝臓相対重量、雄精巣相対重量、雌副腎相対重量の高値が認められた。

また、メソミル 50、100ppm(餌中濃度)を 3 世代に渡って離乳後 3 ヶ月間混餌投与した雌雄 CD ラットへの影響が検討されているが、いずれの世代においても出産仔数、生存出産仔数、受精率(妊娠率)、出産率、新生仔生存率、新生仔離乳率、雄新生仔離乳時体重及び雌新生仔離乳時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、被験物質の入手先が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄心臓相対重量、雄副腎相対重量、雄摂餌量、雄体重の低値、雌甲状腺相対重量、雄脳相対重量、雄肝臓相対重量、雄精巣相対重量、雌副腎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：その他の作用

## (2)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

①Klotz ら(1997)によって、メソミル 0.1 $\mu$ M(=16.2 $\mu$ g/L)の濃度に 18 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。その結果として、メソミルは、ルシフェラーゼの発現を誘導した。

また、メソミル 0.1 $\mu$ M(=16.2 $\mu$ g/L)の濃度に 18 時間ばく露した Ishikawa 子宮内膜がん細胞(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、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、ルシフェラーゼの発現を誘導したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

②Andersen ら(2002)によって、メソミル 0.01~50 $\mu$ M(=1.62~8,110 $\mu$ g/L)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が検討されているが、細胞増殖を誘導しなかった。

また、メソミル 0.01~50 $\mu$ M(=1.62~8,110 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7(ヒトプロゲステロン受容体を発現)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、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、細胞増殖を誘導せず、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。

### (3)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

①Klotz ら(1997)によって、メソミル 0.1 $\mu$ M(=16.2 $\mu$ g/L)の濃度に 18 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。その結果として、メソミルは、17 $\beta$ -エストラジオール 0.5nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、メソミル 0.1 $\mu$ M(=16.2 $\mu$ g/L)の濃度に 18 時間ばく露した Ishikawa 子宮内膜がん細胞(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。その結果として、メソミルは、17 $\beta$ -エストラジオール 1nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、メソミルについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 中の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、メソミルは、10 $\mu$ M(=1,620 $\mu$ g/L)の濃度で標識 17 $\beta$ -エストラジオール 0.5nM 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ルシフェラーゼ発現誘導の阻害、標識 17 $\beta$ -エストラジオール 0.5nM による結合の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

#### ○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

②Andersen ら(2002)によって、メソミル 0.01~50 $\mu$ M(=1.62~8,110 $\mu$ g/L)の濃度に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖阻害試験が検討されているが、細胞増殖誘導を阻害しなかった。

また、メソミル 0.01~50 $\mu$ M(=1.62~8,110 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞

MCF-7(ヒトプロゲステロン受容体を発現)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、17 $\beta$ エストラジオール 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、細胞増殖誘導を阻害せず、17 $\beta$ エストラジオール 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。

#### (4)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

- ①Andersen ら(2002)によって、メソミル 0.01~50 $\mu$ M(=1.62~8,110 $\mu$ g/L)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-KI(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、メチルトリエノロン 0.1nM 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、メチルトリエノロン 0.1nM 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。

#### (5)プロゲステロン作用

##### ○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

- ①Klotz ら(1997)によって、メソミル 0.1 $\mu$ M(=16.2 $\mu$ g/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D(ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロ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、メソミルは、ルシフェラーゼの発現を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼの発現を誘導したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

#### (6)抗プロゲステロン作用

##### ○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

①Klotzら(1997)によって、メソミル 0.1 $\mu$ M(=16.2 $\mu$ g/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D(ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロ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、メソミルは、プロゲステロン(プロメゲストンと思われる) 1nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、メソミルについて、ヒト乳がん細胞 T47D 中のヒトプロゲステロ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、メソミルは、1 $\mu$ M(=162 $\mu$ g/L)の濃度で標識プロメゲストン 1nM 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、プロゲステロン 1nM によるルシフェラーゼ発現誘導の阻害、標識プロメゲストン 1nM による結合の阻害などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

## (7)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

①Rullら(2006)によって、メソミルについて、米国 California 州のほぼすべての郡にて 1887 年から 1991 年にかけての出産への影響が検討されている。その結果として、症例群として神経管欠損症(挾的中絶を行った事例を含む無脳症、胞性二分脊椎、頭蓋脊椎披裂及び後頭孔脳脱出症)を伴う単一新生児(生存も死亡も含む)出産を経験した母親 731 名(このうち 63 名がメソミルばく露)と対照群として単一生存児(1 歳齢未満の診察において先天異常が認められない)を出産した母親 940 名(このうち 53 名がメソミルばく露)との比較において、ロジスティック回帰(単一農薬モデル)による神経管欠損発症率のオッズ比 1.6(95%信頼区間 1.1~2.3)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、ロジスティック回帰による神経管欠損発症率のオッズ比 1.6 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：その他の作用(コリンエステラーゼ活性の阻害)

## 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、坑アンドロゲン様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、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、坑アンドロゲン作用、プロゲステロン作用及び抗プロゲステロン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：メソミル

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) 生殖影響	坑アンドロゲン様作用	①Shalaby ら (2011)	△	○P	○
	坑アンドロゲン様作用	②Mahgoub と El-Medany (2001)	△	○P	○
		③Kaplan と Sherman (1977)	△	×	×
(2) エストロゲン作用		①Klotz ら(1997)	○	○P、○N	○
		②Andersen ら (2002)	○	○N	×
(3) 抗エストロゲン作用		①Klotz ら(1997)	○	○P	○
		②Andersen ら (2002)	○	○N	×
(4) 坑アンドロゲン作用		①Andersen ら (2002)	○	○N	×
(5) プロゲステロン作用		①Klotz ら(1997)	○	○P	○
(6) 抗プロゲステロン作用		①Klotz ら(1997)	○	○P	○
(7) 疫学的調査	コリンエステラーゼ活性の阻害	①Rull ら(2006)	○	?	—
今後の対応案		動物試験の報告において、坑アンドロゲン様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、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、坑アンドロゲン作用、プロゲステロン作用及び抗プロゲステロン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

Shalaby MA, El Z, H Y and Ziada RM (2010) Reproductive toxicity of methomyl insecticide in male rats and protective effect of folic acid. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (11), 3221-3226.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Mahgoub AA and El-Medany AH (2001) Evaluation of chronic exposure of the male rat reproductive system to the insecticide methomyl. *Pharmacological Research*, 44 (2), 73-80.((1)②)

Kaplan AM and Sherman H (1977) Toxicity studies with methyl N-[[methylamino]carbonyloxy]-ethanimidothioate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 40 (1), 1-17.((1)③)

Klotz DM, Arnold SF and McLachlan JA (1997) Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sciences*, 60 (17), 1467-1475.((2)①、(3)①、(5)①、(6)①)

Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermandsen IM and Bonefeld-Jorgensen EC (2002) Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 179 (1), 1-12.((2)①、(3)②、(4)①)

Rull RP, Ritz B and Shaw GM (2006) Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *American Journal of Epidemiology*, 163 (8), 743-753.((7)①)

## VI. アクロレイン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

アクロレイ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

①Parentら(1993)によって、アクロレイン 0.1、0.75、2mg/kg/day を妊娠 7 日目から 13 日間経口投与した NZW ウサギへの影響(妊娠 29 日目)が検討されている。その結果として、0.1 及び 2mg/kg/day のばく露群で雄胎仔体重の高値、2mg/kg/day のばく露群で雌胎仔体重の高値が認められたが、母動物増加体重、受精率、黄体数、同腹着床数、同腹胎仔数、吸収胚数、胚吸収を伴う妊娠率、同腹生存胎仔雄性比、胎仔外表奇形又は変化発生率、胎仔柔組織奇形又は変化発生率及び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。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、妊娠 0 日の定義が不明であることから、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、雄胎仔体重、雌胎仔体重の高値について、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：その他の作用(発生毒性)

②Parentら(1992)によって、アクロレイン 1、3、6mg/kg/day を 58 日齢から 70 日間(この間に交配、妊娠、出産)経口投与した雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、6mg/kg/day のばく露群で 21 日齢同腹仔体重の低値、雌死亡率の高値が認められたが、雄死亡率、雄体重、雌体重、雌妊娠率、雄妊孕率、生存出産率、同腹着床部位数、同腹生存仔数、4 日齢仔生存率、21 日齢仔生存率、4 日齢仔雄性比及び 1 日齢同腹仔体重には影響は認められなかった。

また、上記で得られた雌雄 SD ラット仔動物にアクロレイン 1、3、6mg/kg/day を 22 日齢から 72 日間(この間に交配、妊娠、出産)経口投与した際の影響が検討されている。その結果として、3mg/kg/day のばく露群で 4 日齢仔生存率の低値、6mg/kg/day のばく露群で雌死亡率の高値、雄死亡率の高値、雄体重の低値が認められたが、雌体重、雌妊娠率、雄妊孕率、生存出産率、同腹着床部位数、同腹生存仔数、21 日齢仔生存率、4 日齢仔雄性比、1 日齢同腹仔体重及び 21 日齢同腹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、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、同腹仔体重、4 日齢仔生存率の低値、雌死亡率、雄死亡率の高値、雄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：その他の作用(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6に示した。

表6 信頼性評価のまとめ

物質名：アクロレイン

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	発生毒性	①Parent ら(1993)	△	×	×
	毒性	②Parent ら(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

Parent RA, Caravello HE, Christian MS and Hoberman AM (1993) Developmental toxicity of acrolein in New Zealand white rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 20 (2), 248-256.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Parent RA, Caravello HE and Hoberman AM (1992) Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19 (2), 228-237.((1)②)

## VII. ジェチレングリコール

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジェチレングリコール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

①Williams ら(1990)によって、ジェチレングリコール 3,500、17,500、35,000ppm(飲水濃度)を 11 週齢から 119 日間(雌雄同居 98 日間、別居 21 日間)飲水投与した雌雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、17,500ppm 以上のばく露群で 21 及び 74±10 日齢雌雄新生仔体重の低値、35,000ppm のばく露群で 0 日齢雌雄新生仔体重、出産回数、同腹生存仔数、新生仔生存率、生存児体重の低値、出産日の遅延が認められた。

また、ジェチレングリコール 35,000ppm(飲水濃度)を 11 週齢から 127 日間飲水投与した雌 CD-1 マウス(投与後、非ばく露雄と交配)への影響が検討されている。その結果として、生存児体重、母動物体重、母動物肝臓絶対重量、母動物下垂体絶対重量の低値が認められたが、母動物脳絶対重量、母動物卵巣+卵管絶対重量、母動物子宮絶対重量、交尾率、妊娠率、同腹生存仔数、新生仔生存率及び新生仔雄性比には影響は認められなかった。

また、ジェチレングリコール 35,000ppm(飲水濃度)を 11 週齢から 127 日間飲水投与した雄 CD-1 マウス(投与後、非ばく露雌と交配)への影響が検討されているが、交尾率、妊娠率、同腹生存仔数、新生仔生存率、新生仔雄性比及び生存児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、雌雄新生仔体重、出産回数、同腹生存仔数、新生仔生存率、生存児体重、母動物体重、母動物肝臓絶対重量、母動物下垂体絶対重量の低値、出産日の遅延について、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：その他の作用(繁殖毒性)

②Hellwing ら(1995)によって、ジェチレングリコール 100、400、10,000mg/kg/day を妊娠 1 日目から 19 日間経口投与した Himalayan ウサギへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値が認められたが、母動物体重、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失率、同腹生存胎仔数、胎仔生存率、同腹死亡着床数、胎仔生存率、着床後胚消失率、胎仔雄性比、胎仔体重、胎盤体重、胎仔の総(外表、柔組織、骨格)奇形発生率、胎仔の総(外表、柔組織、骨格)変化発生率及び胎仔の総骨格遅延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、母動物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：その他の作用(繁殖及び発生毒性)

③Ballantyne と Snellings (2005)によって、ジエチレングリコール 559、2,795、11,180mg/kg/day を妊娠 6 日から 10 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、2,795mg/kg/day 以上のばく露群で投与期間中摂水量の高値、11,180mg/kg/day のばく露群で雌胎仔体重の低値が認められたが、黄体数、総着床数、着床前胚消失率、生存着床数、初期吸収着床数、後期吸収着床数、死亡胎仔数、胎仔生存率、胎仔雄性比、胎仔の奇形発生率及び胎仔の変化発生率には影響は認められなかった。

また、ジエチレングリコール 1,118、4,472、8,944mg/kg/day を妊娠 6 日から 10 日間経口投与した CD-ラットへの影響が検討されている。その結果として、4,472mg/kg/day 以上のばく露群で投与期間中摂水量の高値、8,944mg/kg/day のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、母動物腎臓絶対及び相対重量、母動物肝臓相対重量の高値が認められたが、黄体数、総着床数、着床前胚消失率、生存着床数、初期吸収着床数、後期吸収着床数、死亡胎仔数、胎仔生存率、胎仔雄性比、胎仔の総(外表、内臓、骨格)奇形発生率及び胎仔の総(外表、内臓、骨格)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、投与期間中摂水量の高値、雌雄胎仔体重の低値、母動物腎臓絶対及び相対重量、母動物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：その他の作用(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 7 に示した。

表7 信頼性評価のまとめ

物質名：ジエチレングリコール

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) 生殖影響	繁殖毒性	①Williams ら (1990)	○	×	×
	繁殖及び発生毒性	②Hellwing ら (1995)	○	×	×
	毒性	③Ballantyne と Snellings (2005)	○	×	×
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

Williams J, Reel JR, George JD and Lamb JC (1990) Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundamental and Applied Toxicology*, 14 (3), 622-635.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Hellwig J, Klimisch HJ and Jackh R (1995) Investigation of the prenatal toxicity of orally administered diethylene glycol in rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 28 (1), 27-33.((1)②)

Ballantyne B and Snellings WM (2005) Developmental toxicity study with diethylene glycol dosed by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Food and Chemical Toxicology*, 43 (11), 1637-1646.((1)③)

## Ⅷ. 2-プロパノール

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2-プロパノール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

①Ty1ら(1994)によって、2-プロパノール 400、800、1,200mg/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、800mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、800mg/kg/day のばく露群で胎仔雄性比の高値、1,200mg/kg/day のばく露群で母動物子宮絶対重量、母動物増加体重の低値が認められたが、母動物摂餌量、黄体数、着床部位数、着床前胚消失率、胚吸収率、吸収胚を伴う妊娠率、胎仔死亡を伴う妊娠率、有害影響が認められる着床率、有害影響が認められる着床をもつ妊娠率、生存胎仔数、胎仔の奇形発生率(外表、柔組織、骨格、総合)及び胎仔の変化発生率(総合)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、雌雄胎仔体重の低値、胎仔雄性比の高値、母動物子宮絶対重量、母動物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：その他の作用(毒性)

②Nelsonら(1988)によって、2-プロパノール 3,510±26、7,042±65、10,023±55ppm(空气中濃度実測値)に妊娠 1 日目から 19 日間(日毎 7 時間)吸入ばく露した SD ラットの妊娠 20 日目での影響が検討されている。その結果として、3,510ppm 以上のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、7,042ppm 以上のばく露群で胎仔の総骨格異常発生率の高値、10,000ppm のばく露群で着床数、生存着床数の低値、吸収着床数の高値が認められたが、黄体数、胎仔の外表奇形発生率及び胎仔の内臓奇形及び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、被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雌雄胎仔体重、着床数、生存着床数の低値、胎仔の総骨格異常発生率、吸収着床数の高値について、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：その他の作用(一般臓器毒性、催奇形性)

## 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8に示した。

表8 信頼性評価のまとめ

物質名：2-プロパノール

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) 生殖影響	毒性	①Tyl ら(1994)	○	×	×
	一般臓器毒性、催奇形性	②Nelson ら(1988)	△	×	×
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

Tyl RW, Masten LW, Marr MC, Myers CB, Slauter RW, Gardiner TH, Strother DE, McKee RH and Tyler TR (1994) Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 22 (1), 139-151. ((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Nelson BK, Brightwell WS, Mackenzie-Taylor DR, Khan A, Burg JR, Weigel WW and Goad PT (1988) Teratogenicity of *n*-propanol and isopropanol administered at high inhalation concentrations to rats. *Food and Chemical Toxicology*, 26 (3), 247-254. ((1)②)