

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の 信頼性評価結果(信頼性評価第5回)(案)

平成 24 年度に開催した「化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業
班会議」において、信頼性評価第 5 回の 22 物質のうちの 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 24 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)

- *クロロベンゼン：動物試験の報告において、アロマターゼ阻害作用を示すことが示唆されたため。
- *2,4-ジニトロフェノール：試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン作用を示すことが示唆されたため。
- *4-ヒドロキシ安息香酸メチル：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、精子への影響及び視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- *ヒドロキノン：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- *フェノール：動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用及び視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。

(2)現時点では試験対象物質としない物質 (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。

- *クレゾール
- *チオベンカルブ
- *1,2,3-トリクロロプロパン

I. クロロベンゼン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

クロロベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響及び生殖への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

- ①Qian ら(2004)によって、クロロベンゼン 0.5、1、2 mg/kg を単回腹腔注射した雌 Crucian carp(*Carassius auratus*、記載は原著のまま)への影響(投与 30 日後に採血)が検討されている。その結果として、0.5mg/kg 以上のばく露区で肝臓中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ活性、肝臓中 UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性の高値、0.5 及び 2 mg/kg のばく露区で血漿中テストステロン濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雌において血漿中テストステロン濃度の高値が認められ、アロマターゼ阻害作用を示すことが示唆され、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：アロマターゼ阻害作用

(2)生殖への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ①Nair ら(1987)によって、クロロベンゼン 51±5、151±8、451±25ppm (空气中測定濃度)に交配前 10 週間(6 週齢に相当)から哺育 21 日目まで(1日6時間、毎週7日間)吸入ばく露した SD ラット F₀ への影響が検討されている。その結果として、151ppm 以上のばく露区で雄肝臓絶対及び相対重量の高値、451ppm のばく露区で雌肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。

なお、雌交尾率、雄交尾率、雌妊娠率、雄妊孕率、新生仔生存率(0、4、21 日齢)には影響は認められなかった。

また更に、クロロベンゼン 49±4、150±11、454±21ppm (空气中測定濃度)に交配前 10 週間(4

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。

週齢に相当)から哺育 21 日目まで(1 日 6 時間、毎週 7 日間)吸入ばく露した SD ラット F₁への影響が検討されている。その結果として、150ppm 以上のばく露区で雄肝臓絶対及び相対重量の高値、454ppm のばく露区で雌肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。

なお、雌交尾率、雄交尾率、雌妊娠率、雄妊孕率、新生仔生存率(0、4、21 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、雌交尾率、雄交尾率、雌妊娠率、雄妊孕率、新生仔生存率には影響は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：生殖への影響は認められない。

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、アロマトキシン阻害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 1 に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：クロロベンゼン

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	アロマトーゼ阻害作用	①Qian ら(2004)	○	○P	○
(2)生殖への影響		①Nair ら(1987)	○	○N	×
今後の対応案		動物試験の報告において、アロマトーゼ阻害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

Qian Y, Yin D, Li Y, Wang J, Zhang M and Hu S (2004) Effects of four chlorobenzenes on serum sex steroids and hepatic microsome enzyme activities in crucian carp, *Carassius auratus*. *Chemosphere*, 57 (2), 127-133.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Nair RS, Barter JA, Schroeder RE, Knezevich A and Stack CR (1987) A two-generation reproduction study with monochlorobenzene vapor in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9 (4), 678-686.((2)①)

II. 2,4-ジニトロフェノール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2,4-ジニトロフェノールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響、セルトリ細胞への影響及び抗甲状腺ホルモン作用の有無に関する報告がある。

(1) 生殖への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Takahashi ら(2009)によって、2,4-ジニトロフェノール、10、30mg/kg/day を雄は交配 14 日前から 46 日間、雌は交配 14 日前から哺育 3 日目まで 40~47 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、雄において、30mg/kg/day のばく露群で増加体重の低値、肝臓相対重量、腎臓相対重量の高値が認められた。

なお、体重、心臓絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

雌においては、30mg/kg/day のばく露群で哺乳期間中の増加体重の低値、肝臓絶対及び相対重量、腎臓相対重量、心臓相対重量の高値が認められた。

なお、体重、卵巣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

生殖、出産及び発達パラメータにおいては、30mg/kg/day のばく露群で新生仔数(0、4日齢)、新生仔生存率(0日齢)、雌雄新生仔体重(0、1日齢)の低値が認められた。

なお、交配前雌の発情周期、雄交尾率、雌交尾率、受精率、出産率、妊娠期間、哺育率、黄体数、着床部位数、着床率、出産率、出産仔数、0日齢新生仔性比、4日齢新生仔の奇形発生率には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量、交配前雌の発情周期、雄交尾率、雌交尾率、受精率、出産率、妊娠期間、哺育率、黄体数、着床部位数、着床率、出産率、出産仔数、0日齢新生仔性比には影響は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：生殖への影響は認められない。

(2) セルトリ細胞への影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Takahashi ら(2003)によって、2,4-ジニトロフェノール 0.1、1、10、100 μ M(=18.4、184、1,840、18,400 μ g/L)に 24 時間ばく露した雄 SD ラット由来セルトリ細胞及び生殖細胞への影響が検討されている。その結果として、100 μ M(=18,400 μ g/L)のばく露区で剥離細胞生存率の低値、剥離細胞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、剥離細胞生存率の低値、剥離細胞数の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：不明

(3) 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

①van den Berg ら(1991)によって、2,4-ジニトロフェノールについて、ヒトトランスサイレチンを用いた結合阻害試験(非標識サイロキシンの IC_{50} 値 $0.04\mu M$ が検出可能な濃度の標識サイロキシン共存下)が検討されている。その結果として、2,4-ジニトロフェノールは、 $100\mu M (=18,400\mu g/L)$ の濃度において結合を阻害(阻害率 71~100%)した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、結合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。

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：2,4-ジニトロフェノール

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)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生殖への影響	①Takahashi ら(2009)	○	○N	×
(2)セルトリ細胞への影響	②Takahashi ら(2003)	○	?	—
(3)抗甲状腺ホルモン作用	①van den Berg ら(1991)	△	○P	○
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

Takahashi M, Sunaga M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E and Ema M (2009) Reproductive and developmental toxicity screening study of 2,4-dinitrophenol in rats. *Environmental Toxicology*, 24 (1), 74-81.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Takahashi KL, Aoyama H, Kawashima K and Teramoto S (2003) Effects of dinoseb, 4,6-dinitro-*o*-cresol, and 2,4-dinitrophenol on rat Sertoli-germ cell co-cultures. *Reproductive Toxicology*, 17 (2), 247-252.((2)①)

van den Berg KJ, van Raaij JAG, Bragt PC and Notten WR (1991) Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. *Archives of Toxicology*, 65 (1), 15-19. ((3)①)

Ⅲ. 4-ヒドロキシ安息香酸メチル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

4-ヒドロキシ安息香酸メチルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響、甲状腺影響、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用の有無に関する報告がある。

(1) 生殖への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Lemini ら(2004)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 55、165mg/kg/day を3日間皮下投与した卵巢摘出雌 CD1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、55mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量、子宮内腔上皮厚、子宮筋層幅の高値、165mg/kg/day のばく露群で子宮腺上皮厚の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度及び試験動物の入手先の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、子宮絶対及び相対重量、子宮内腔上皮厚、子宮筋層幅、子宮腺上皮厚の高値が認められ、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

②Hoberman ら(2008)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 11.2 ± 0.5 、 110.0 ± 3.3 、 $1,141.1 \pm 58.9$ mg/kg/day(餌中濃度 100、1,000、10,000ppm に相当)を22日齢から56日間混餌した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、110.0mg/kg/day 以上のばく露群で投与1日目から8日目までの摂餌量の低値、形態異常精子発生率の高値が認められた。

なお、体重、精巣絶対重量(左右)、精巣上体絶対重量(左右)、腹側前立腺絶対重量、精囊絶対重量(含有液体込み)、精巣上体尾部中精子濃度、精巣中精子細胞濃度、輸精管中運動精子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、形態異常精子発生率の高値が認められ、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：精子への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Routledge ら(1998)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 40、80mg/kg/day を8～10週齢から

3日間皮下投与した卵巣摘出雌 Alpk:AP ラットへの影響が検討されているが、子宮絶対重量には影響は認められなかった。

また、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 40、400、800mg/kg/day を8～10週齢から3日間経口投与した卵巣摘出雌 Alpk:AP ラットへの影響が検討されているが、子宮絶対重量には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、子宮絶対重量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：エストロゲン様作用

(2)甲状腺影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Jaffer ら(1993)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 4,000ppm(餌中濃度。塩化リチウム餌中濃度 3,000ppm 同時投与)を3週間混餌投与したの成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められ、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

②Rousset ら(1981)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 5～5,000 μ M(=760～760,000 μ g/L)に2時間ばく露したブタ甲状腺細胞への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀値 150～300 μ M(=23,000～46,000 μ g/L)の濃度で無機ヨウ素の有機化取り込み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、速報であり、試験に用いた材料及び方法の記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺作用

(3)エストロゲン作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

- ①Pugazhendhi ら(2005)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.001～1,000 μ M(=0.152～152,000 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞MCF7(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(エストロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、4-ヒドロキシ安息香酸メチルは、200 μ M(=30,400 μ g/L)以上の濃度でクロラムフェニコールアセチルトランス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、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼの発現を誘導したことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ②Routledge ら(1998)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.25～500 μ M(=38.0～76,000 μ g/L)の濃度に84時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、4-ヒドロキシ安息香酸メチルは、EC₅₀値100～500 μ M(=15,200～76,000 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼの発現を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 β -ガラクトシダーゼの発現を誘導したことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(4)エストロゲン作用又は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

- ①Pugazhendhi ら(2005)によって、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、4-ヒドロキシ安息香酸メチルは、IC_{66.7}値8,000 μ M(=1,216,000 μ g/L)の濃度で17 β -エストラジオール1.6nM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 β -エストラジオール1.6nMによる結合を阻害したことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定す

る根拠として認められると評価された。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用、精子への影響及び視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用又は抗エストロゲ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3に示した。

表3 信頼性評価のまとめ

物質名：4-ヒドロキシ安息香酸メチル

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)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1) 生殖への影響	エストロゲン様作用	①Lemini ら(2004)	△	○P	○
	精子への影響	②Hoberman ら(2008)	○	○P	○
	エストロゲン様作用	③Routledge ら(1998)	△	○N	×
(2) 甲状腺影響	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	①Jaffer ら(1993)	△	○P	○
	抗甲状腺作用	②Rousset ら(1981)	×	—	×
(3) エストロゲン作用	①Pugazhendhi ら(2005)	○	○P	○	
	②Routledge ら(1998)	△	○P	○	
(4) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用	①Pugazhendhi ら(2005)	○	○P	○	
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、精子への影響及び視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用又は抗エストロゲ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

- Lemini C, Hernandez A, Jaimez R, Franco Y, Avila ME and Castell A (2004) Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicology and Industrial Health*, 20 (6-10), 123-132.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)
- Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, Daston GP, Carthew P, Re T, Loretz L and Mann P (2008) Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Research: Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 83 (2), 123-133.((1)②)
- Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J and Sumpter JP (1998) Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153 (1), 12-19.((1)③、(3)②)
- Jaffer A, Harvey B, Russell VA, Carstens ME, de Villiers AS and Taljaard JJ (1993) The stimulatory effect of chronic lithium treatment on basal thyrotropin secretion in rats: *In vivo* antagonism by methylparaben. *Neurochemical Research*, 18 (10), 1057-1061.((2)①)
- Rousset B (1981) Antithyroid effect of a food or drug preservative: 4-hydroxybenzoic acid methyl ester. *Experientia*, 37 (2), 177-178.((2)②)
- Pugazhendhi D, Pope GS and Darbre PD (2005) Oestrogenic activity of *p*-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *Journal of Applied Toxicology*, 25 (4), 301-309.((3)①、(4)①)

IV. ヒドロキノン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ヒドロキノンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響、甲状腺影響及びエストロゲン作用の有無に関する報告がある。

(1) 生殖への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Murphy ら(1992)によって、ヒドロキノン 25、75、150mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 18 日目まで強制経口した NZW ウサギへの影響が検討されている。その結果として、75mg/kg/day 以上のばく露群で摂餌量(妊娠 12 日目)の低値、150mg/kg/day のばく露群で投与期間中(妊娠 6 から 18 日目)の増加体重、投与終了後(妊娠 18 日目)体重の低値が認められた。

なお、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、同腹着床前胚消失数、同腹生存胎仔数、同腹吸収胚数、雄胎仔体重、雌胎仔体重、胎仔雄性比、胎仔外表奇形及び変化発生数、胎仔内臓奇形及び変化発生率、胎仔骨格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、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、摂餌量の低値、投与期間中の増加体重、投与終了後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：不明

②Krasavage ら(1992)によって、ヒドロキノン 30、100、300mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で増加体重、摂餌量、胎仔体重の低値が認められた。

なお、体重、妊娠子宮絶対重量、補正体重(=体重-妊娠子宮絶対重量)、胚吸収を伴う妊娠発生率、同腹黄体数、同腹着床数、同腹着床前胚消失率、同腹着床後胚消失率、同腹生存胎仔数、同腹死亡胎仔数、同腹吸収胚数、雄胎仔性比、胎仔外表奇形及び変化発生率、胎仔柔組織奇形及び変化発生率、胎仔骨格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、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、増加体重、摂餌量、胎仔体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：発生毒性

③Blacker ら(1993)によって、ヒドロキノン 15、50、150mg/kg/day を交配 70 日前(F₀は 42 日齢、F₁は 25 日齢に相当)から哺育終了まで経口投与した SD ラットへの二世世代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 F₁ 雄体重(投与開始から 32、35 週間後)の低値が認められた。

なお、F₀雌雄及び F₁雌体重、F₀及び F₁雌雄生存率、F₀及び F₁雄妊孕率、F₀及び F₁雌妊娠率、F₀及び F₁の同腹生存新生仔数(0、4、21 日齢)、F₀及び F₁の新生仔体重(0、4、21 日齢)、F₀及び F₁の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、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、F₁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：不明

(2)甲状腺影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Kari ら(1992)によって、ヒドロキノン 50、100mg/kg/day を 7 週齢から最長 2 年間(毎週 5 日)強制経口した雌雄 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄甲状腺過形成発生率、雌雄肝臓腺腫発生率の高値、100mg/kg/day のばく露群で雄肝臓核大小不同発生率、雄肝臓合胞体変化発生率、雄肝臓塩基親和性病巣発生率の高値が認められた。

また、ヒドロキノン 25、50mg/kg/day を 7 週齢から最長 2 年間(毎週 5 日)強制経口した雌雄 F344/N ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day のばく露群で雄ネフローゼ重篤度、雌単核球白血病発生率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雌雄甲状腺過形成発生率の高値が認められ、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

(3)エストロゲン作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Kita ら(2009)によって、ヒドロキノン 1、10、100µM(=110、1,110、11,100µg/L)に 48 時間ばく露したヒト RSa 細胞(SV40 及び RSV 感染ヒト胚繊維芽細胞、ヒトエストロゲン受容体 α を発現)

への影響が検討されているが、ヒドロキノン、シャペロン蛋白質 HSP27、シャペロン蛋白質 GRP94、シャペロン蛋白質 GRP78、シャペロン蛋白質 HSP90α、シャペロン蛋白質 HSP72 の発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、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、シャペロン蛋白質 HSP27、シャペロン蛋白質 GRP94、シャペロン蛋白質 GRP78、シャペロン蛋白質 HSP90α、シャペロン蛋白質 HSP72 の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. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表4に示した。

表4 信頼性評価のまとめ

物質名：ヒドロキノン

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)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生殖への影響	①Murphyら(1992)	○	○N	×	
	②Krasavageら(1992)	○	○N	×	
	③Blackerら(1993)	○	×	×	
(2)甲状腺影響	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	①Kariら(1992)	○	○P	○
(3)エストロゲン作用	①Kitaら(2009)	○	○N	×	
今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

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

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

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

参考文献

Murphy SJ, Schroeder RE, Blacker AM, Krasavage WJ and English JC (1992) A study of developmental toxicity of hydroquinone in the rabbit. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19 (2), 214-221.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Krasavage WJ, Blacker AM, English JC and Murphy SJ (1992) Hydroquinone: A developmental toxicity study in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18 (3), 370-375.((1)②)

Blacker AM, Schroeder RE, English JC, Murphy SJ, Krasavage WJ and Simon GS (1993) A two-generation reproduction study with hydroquinone in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21 (4), 420-424.((1)③)

Kari FW, Bucher J., Eustis SL, Haseman JK, and Huff JE (1992) Toxicity and carcinogenicity of hydroquinone in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Food and Chemical Toxicology*, 30 (9) 737-747.((2)①)

Kita K, Jin YH, Sun Z, Chen SP, Sumiya Y, Hongo T and Suzuki N (2009) Increase in the levels of chaperone proteins by exposure to beta-estradiol, bisphenol A and 4-methoxyphenol in human cells transfected with estrogen receptor alpha cDNA. *Toxicology in vitro*, 23 (4), 728-735. ((3)①)

V. フェノール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

フェノールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響の有無、生殖への影響及びステロイド代謝に及ぼす影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Mukherjee ら(1991)によって、フェノール 8,000µg/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した産卵前期(=卵黄形成期)成熟雌コイ(*Cyprinus carpio*)への影響が検討されている。その結果として、生殖腺体指数の低値、肝臓体指数、卵巣中コレステロール濃度、肝臓中コレステロール濃度の高値が認められた。

また、フェノール 8,000µg/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した産卵準備期(=卵黄形成期の初期)成熟雌コイ(*Cyprinus carpio*)への影響が検討されている。その結果として、生殖腺体指数の低値、肝臓体指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、試験結果の統計処理方法の記載がないこと及び野外で採集された試験動物を使用しているため、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、生殖腺体指数の低値、肝臓体指数、卵巣中コレステロール濃度、肝臓中コレステロール濃度の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：不明

(2)生殖への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Ryan ら(2001)によって、フェノール 200、1,000、5,000ppm(飲水中設定濃度)を交配 10 週間前から哺育終了まで飲水投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、F₀雄において、200ppm (15mg/kg/day に相当)のばく露群で交配前(投与開始から 10 週間後)の 1 日当りの摂餌量、腎臓相対重量の低値、5,000ppm (301mg/kg/day に相当)のばく露群で交配前(投与開始から 10 週間後)の体重及び増加体重、交配前(投与開始から 10 週間後)の摂水量、体重、精囊絶対重量の低値、脳相対重量、肝臓相対重量、精巣相対重量、精巣上体相対重量の高値が認められた。F₀雌においては、5,000ppm (321mg/kg/day に相当)のばく露群で交配前(投与開始から 10 週間後)の体重及び増加体重、交配前(投与開始から 10 週間後)の摂水量、体重、副腎絶対重量、脳絶対重量、卵巣絶対重量、脾臓絶対重量の低値、腎臓相対重量、肝臓相対重量の高値が認められた。F₀生殖パラメータにおいては、5,000ppm のばく露群で新生仔生存率(4 日齢)、新生仔体重(0、4、7、14、21 日齢)の低値、雄新生仔包皮分離日、雌新生仔膈開口日の遅延が認められた。なお、交尾率、出産率、

同腹新生仔数、同腹生存新生仔数には影響は認められなかった。

また更に、F₀が出産したF₁に対し交配11週間前(離乳後)から哺育終了まで飲水投与した影響が検討されている。その結果として、F₁雄において、200ppm以上のばく露群で前立腺絶対重量の低値、1,000ppm以上のばく露群で副腎絶対重量、脾臓絶対重量の低値、5,000ppmのばく露群で体重、脳絶対重量、肝臓絶対重量、精嚢絶対重量、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量の低値、腎臓相対重量、産生精子数の高値が認められた。F₁雌においては、200ppm以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量の低値、1,000ppm以上のばく露群で肝臓絶対重量の低値、5,000ppmのばく露群で体重、脾臓絶対重量の低値、脳相対重量、腎臓相対重量の高値が認められた。F₁生殖パラメータにおいては、5,000ppmのばく露群で新生仔生存率(4、21日齢)、新生仔体重(0、4、7、14、21日齢)の低値が認められた。なお、交尾率、出産率、同腹新生仔数、同腹生存新生仔数には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄新生仔包皮分離日、雌新生仔膈開口日の遅延が認められ、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、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

(3)ステロイド代謝に及ぼす影響

○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

①Mukherjeeら(1992)によって、フェノール25µg/Lに4時間ばく露(1µg/L黄体形成ホルモン共存下)した成熟雌コイ(*Cyprinus carpio*)由来ステージII卵巣細胞への影響が検討されている。その結果として、黄体形成ホルモン誘導性 $\Delta^5-3\beta$ 水酸化ステロイドデヒドロゲナーゼ活性、黄体形成ホルモン誘導性17 β 水酸化ステロイドデヒドロゲナーゼ活性の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度及び試験生物の入手先の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、黄体形成ホルモン誘導性 $\Delta^5-3\beta$ 水酸化ステロイドデヒドロゲナーゼ活性、黄体形成ホルモン誘導性17 β 水酸化ステロイドデヒドロゲナーゼ活性の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：不明

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用及び視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表5に示した。

表5 信頼性評価のまとめ

物質名：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)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	①Mukherjeeら(1991)	△	?	—
(2) 抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用の影響	②Ryanら(2001)	○	○P	○
(3)ステロイド代謝に及ぼす影響	③Mukherjeeら(1992)	△	?	—
今後の対応案	動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用及び視床下部一下垂体—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

Mukherjee D, Guha D, Kumar V and Chakrabarty S (1991) Impairment of steroidogenesis and

reproduction in sexually mature *Cyprinus carpio* by phenol and sulfide under laboratory conditions. *Aquatic Toxicology*, 21 (1-2), 29-40.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Ryan BM, Selby R, Gingell R, Waechter JM, Jr., Butala JH, Dimond SS, Dunn BJ, House R and Morrissey R (2001) Two-generation reproduction study and immunotoxicity screen in rats dosed with phenol via the drinking water. *International Journal of Toxicology*, 20 (3), 121-142.((2)①)

Mukherjee D, Guha D and Kumar V (1992) Effect of certain toxicants on gonadotropin-induced ovarian non-esterified cholesterol depletion and steroidogenic enzyme stimulation of the common carp *Cyprinus carpio in vitro*. *Biomedical and Environmental Sciences*, 5 (2), 92-98.((2)①)

VI. クレゾール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

クレゾ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、生殖への影響、セルトリ細胞への影響及び抗甲状腺ホルモ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ない報告

- ①Kühn ら(1989)によって、*p*-クレゾール 3、10、20、100、300、1,000、3,000、10,000 μ g/L(設定濃度)に 24 時間齢から 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、3,000 μ g/L 以上のばく露区で親動物死亡(率か数か不明)の高値が認められた。

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

想定される作用メカニズム：一般毒性

(2)生殖への影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

- ①Hornshaw ら(1986)によって、*o*-クレゾール 100、400、1,600ppm(餌中設定濃度)を交配 2 ヶ月前から哺育終了(出産 6 週後)まで最長 6 ヶ月間混餌投与した雌雄ミンク(*Mustela vison*)への影響が検討されている。その結果として、1,600ppm のばく露群で投与開始から 8 週間の雄増加体重の低値、赤血球濃度の高値が認められた。

なお、投与開始から 8 週間の摂餌量、妊娠率、出産率、妊娠期間、同腹生存新生仔数、同腹総新生仔数、新生仔生存率(3、6 週齢)、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値には影響は認められなかった。

また、*o*-クレゾール 240、432、778、1,400、2,520、4,536ppm(餌中測定濃度)を 6 ヶ月齢から 28 日間混餌投与した雌雄ヨーロッパフェレット(*Mustela putorius*)への影響が検討されている。その結果として、1,400 及び 4,536ppm のばく露群で雄肝臓相対重量の高値、2,520ppm 以上のばく露群で雌肝臓相対重量の高値、4,536ppm のばく露群で雌雄赤血球濃度の低値、雌腎臓相対重量の高値が認められた。

なお、白血球濃度、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、雌雄増加体重、摂餌量、雌雄脾臓相対重量、雌雄肺相対重量、雌雄心臓相対重量、雄精巣相対重量には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、餌中濃度の分析結果が不明確(平均値か 1 回の測定値か)なことから、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、雄増加体重の低値、雄赤血球濃度の高値、雄肝臓相対重量の高値、雌肝臓相対重量の高値、雌雄赤血球濃度の低値、雌腎臓相対重量の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：不明

(3)セルトリ細胞への影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Chapinら(1991)によって、 σ クレゾール 0.3、3、30 μ M(=32、320、3,200 μ g/L)に24時間ばく露した雄ラット由来セルトリ細胞への影響が検討されている。その結果として、32 μ g/Lのばく露区において総エステラーゼ比活性の低値が認められた。なお、乳酸濃度、ピルビン酸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、試験動物の種類・系統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、総エステラーゼ比活性の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。

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

想定される作用メカニズム：不明

(4)抗甲状腺ホルモン作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①van den Bergら(1991)によって、 σ クレゾールについて、ヒトトランスサイレチンを用いた結合阻害試験(非標識サイロキシンの IC_{50} 値0.04 μ Mが検出可能な濃度の標識サイロキシン共存下)が検討されているが、 σ クレゾールは、100 μ M(=10,800 μ g/L)の濃度において結合を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、結合を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

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：クレゾール

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)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響 一般毒性	①Kühn ら(1989)	×	—	×
(2)生殖への影響	①Hornshaw ら(1986)	△	?	—
(3)セルトリ細胞への影響	①Chapin ら(1991)	△	?	—
(4)抗甲状腺ホルモン作用	①van den Berg ら(1991)	△	○N	×
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。			

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

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

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

参考文献

Kühn R, Pattard M, Pernak KD and Winter A (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Research*, 23 (4), 501-510. ((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Hornshaw TC, Aulerich RJ and Ringer RK (1986) Toxicity of o cresol to mink *Mustela vison* and European ferrets *Mustela putorius*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 5 (8), 713-720.((2)①)

Chapin RE, Phelps JL, Burka LT, Abou-Donia MB and Heindel JJ (1991) The effects of tri-*o*-cresyl phosphate and metabolites on rat Sertoli cell function in primary culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 108 (2), 194-204.((3)①)

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

VII. チオベンカルブ

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

チオベンカルブの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ①Spolyarich ら(2010)によって、チオベンカルブ 90、180、360 $\mu\text{g/L}$ に Gosner stage 28(初期肢芽出現)から Gosner stage 42(尾吸収)まで6週間ばく露したミナミガエル科の一種 *Limnodynastes tasmaniensis* への影響が検討されているが、到達 Gosner stage、体長、死亡率、外表奇形発生率、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、野外で採集された試験動物(卵塊)を使用しているため、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、到達 Gosner stage、体長、雄性比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：成長、発達、性比に影響なく、毒性影響もない。

- ②Sancho ら(2001)によって、チオベンカルブ 300、370、500、750、1,500 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)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、300 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体長、出産仔数、出産回数(出産当)、出産回数の低値、初出産に至るまでの所要日数の遅延、750 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で寿命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、体長、出産仔数、出産回数、出産回数の低値、初出産に至るまでの所要日数の遅延、寿命の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：一般毒性

- ③Sakai (2001)によって、チオベンカルブ 1 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)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が、出産仔数、生存率には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、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：一般毒性

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：チオベンカルブ

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)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	①Spolyarichら(2010)	△	○N	×
	一般毒性 ②Sanchoら(2001)	○	×	×
	一般毒性 ③Sakai(2001)	×	—	×
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

Spolyarich N, Hyne R, Wilson S, Palmer C and Byrne M (2010) Growth, development and sex ratios of Spotted Marsh Frog (*Limnodynastes tasmaniensis*) larvae exposed to atrazine and a herbicide mixture. *Chemosphere*, 78 (7), 807-813.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Sancho E, Sanchez M, Ferrando MD and Andreu-Moliner E (2001) Effects of thiobencarb herbicide to an alga (*Nannochloris oculata*) and the cladoceran (*Daphnia magna*). *Journal of Environmental*

Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 36 (1), 55-65.((1)②)

Sakai M (2001) Chronic toxicity tests with *Daphnia magna* for examination of river water quality. Journal of Environmental Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 36 (1), 67-74.((1)②)

Ⅷ. 1,2,3-トリクロロプロパン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

1,2,3-トリクロロプロパンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖への影響の有無に関する報告がある。

(1) 生殖への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Johannsen ら(1988)によって、1,2,3-トリクロロプロパン 0.5、1、5、15、50ppm (空气中設定濃度)に7週齢から13週間(1日6時間、週5日)吸入ばく露した雌雄 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5ppm 以上のばく露群で雄肝臓絶対及び相対重量の高値、15ppm 以上のばく露区で雌体重の低値、15ppm のばく露区で雌卵巣絶対重量の低値、50ppm のばく露群で雄腎臓相対重量の高値、雌肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。

また、1,2,3-トリクロロプロパン 0.5、1.5、5、15ppm (空气中設定濃度)に交配10週間前(9週齢に相当)から妊娠14日目まで(1日6時間、週5日。ただし、妊娠期間中は雌に週7日、雄にはばく露なし)吸入ばく露した CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、15ppm のばく露区で交配前の雌雄増加体重の低値が認められた。

なお、妊娠率、妊孕率、出産率(雌親換算)、出産率(雄親換算)、妊娠期間、生存新生仔数、同腹新生仔数(4、14、21日齢)、新生仔体重(0、4、14、21日齢)、新生仔生存率(0、4、21日齢)には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の入手先の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、妊娠率、妊孕率、出産率、出産率、妊娠期間、生存新生仔数、同腹新生仔数、新生仔体重、新生仔生存率には影響が認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。想定される作用メカニズム：生殖への影響は認められない。

○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

②Saito-Suzuki ら(1982)によって、1,2,3-トリクロロプロパン 80mg/kg/day を5日間経口投与した雄 SD ラットへの影響(投与2週間後に非ばく露雌と交配試験)が検討されている。その結果として、同腹黄体数の低値が認められた。

なお、同腹着床数、同腹生存胚数、死亡着床率には影響が認められなかった。

また、1,2,3-トリクロロプロパン 80mg/kg/day を5日間経口投与した雄 SD ラットへの影響(投与6週間後に非ばく露雌と交配試験)が検討されている。その結果として、同腹生存胚数の低値が認められた。

なお、同腹黄体数、同腹着床数、死亡着床率には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、同腹黄体数の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：不明

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表8に示した。

表8 信頼性評価のまとめ

物質名：1,2,3-トリクロロプロパン

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)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生殖への影響	①Johannsen ら(1988)	△	○N	×
	②Saito-Suzuki ら(1982)	○	?	—
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。			

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

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

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

参考文献

Johannsen FR, Levinskas GJ, Rusch GM, Terrill JB and Schroeder RE (1988) Evaluation of the subchronic and reproductive effects of a series of chlorinated propanes in the rat. I. Toxicity of

1,2,3-trichloropropane. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 25 (3), 299-315.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Saito-Suzuki R, Teramoto S and Shirasu Y (1982) Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutation Research*, 101 (4), 321-327.((1)②)