

資料 1

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について(案)

I. 平成 27 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)について

平成 25 年度から平成 27 年度までに信頼性評価を実施する対象として選定した物質のうち、表 1 に記載された 23 物質について平成 27 年度に信頼性評価を実施した。

なお、平成 25 年度に選定した 1,2,5,6,9,10-ヘキサブプロモシクロドデカンについては、第一種特定化学物質に新たに指定(平成 26 年 5 月 1 日施行)されたため、信頼性評価を実施しないこととした。

II. 平成 27 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)の結果について

平成 27 年度に信頼性評価を実施した 23 物質について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用について物質ごとに表 2 に示した。

1. 平成 27 年度に実施した 23 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(16 物質)

- *アクリロニトリル：動物試験の報告において、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、副腎皮質ホルモン量に変化を示すことが示唆されたため。
- *ジブロモクロロメタン：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、疫学的調査の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- *ブタクロール：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- *フルオランテン：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を示すことが示唆されたため。
- *プロシミドン：動物試験の報告において、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、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- *2-ブロモプロパン：動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆されたため。

- * 1-ブロモプロパン：疫学的調査の報告において、血中甲状腺刺激ホルモン濃度、卵胞刺激ホルモン濃度への影響を示すことが示唆されたため。
- * ペルフルオロドデカン酸：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、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。
- * メチル *t*-ブチルエーテル：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- * メトラクロール：動物試験の報告において、甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- * テブコナゾール：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アロマターゼへの影響を示すことが示唆されたため。
- * テブフェノジド：試験管内試験の報告において、エクダイソン受容体への作用を示すことが示唆されたため。
- * スチレン：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- * プロピルパラベン：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖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、抗エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝への影響を示すことが示唆されたため。
- * プロピコナゾール：動物試験の報告において、ステロイド合成経路への作用、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、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アロマターゼ活性への影響、ステロイド産生への影響を示すことが示唆されたため。
- * *tert*-ブチルアルコール：動物試験の報告において、甲状腺ホルモンの代謝を変動する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(7物質)

- * 塩化メチル：内分泌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にしない。
- * 1,2-ジクロロエタン：内分泌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にしない。

- *スピノサド：内分泌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にしない。
- *エチレングリコールモノブチルエーテル：内分泌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にしない。
- *エチレンジアミン四酢酸：内分泌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。
- *オクタブロモジフェニルエーテル：内分泌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。
- *1,1-ジクロロエチレン：内分泌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。

表1 平成27年度に信頼性評価を実施した23物質

	物質名	選定年度	信頼性評価 の実施年度
1	アクリロニトリル**	平成25年度	平成27年度
2	塩化メチル**	平成25年度	平成27年度
3	1,2-ジクロロエタン*	平成25年度	平成27年度
4	ジブロモクロロメタン**	平成25年度	平成27年度
5	スピノサド***	平成25年度	平成27年度
6	ブタクロール***	平成25年度	平成27年度
7	エチレングリコールモノブチルエーテル(別名：2-ブトキシエ タノール)**	平成25年度	平成27年度
8	フルオランテン	平成25年度	平成27年度
9	プロシミドン***	平成25年度	平成27年度
10	2-ブロモプロパン**	平成25年度	平成27年度
11	1-ブロモプロパン**	平成25年度	平成27年度
12	ペルフルオロドデカン酸	平成25年度	平成27年度
13	メチル- <i>t</i> ブチルエーテル**	平成25年度	平成27年度
14	メトラクロール***	平成25年度	平成27年度
15	テブコナゾール***	平成25年度	平成27年度
16	テブフェノジド***	平成25年度	平成27年度
17	スチレン	平成26年度	平成27年度
18	4-ヒドロキシ安息香酸プロピル(別名：プロピルパラベン)	平成26年度	平成27年度
19	エチレンジアミン四酢酸**	平成26年度	平成27年度
20	オクタブロモジフェニルエーテル類	平成26年度	平成27年度
21	1,1,-ジクロロエチレン(別名：塩化ビニリデン)	平成27年度	平成27年度
22	プロピコナゾール****	平成27年度	平成27年度
23	<i>tert</i> ブチルアルコール*	平成27年度	平成27年度

*公共用水域水質測定対象物質

**要調査項目等存在状況調査測定対象物質

***農薬残留対策総合調査対象物質

****PRTR 第一種指定化学物質であって化学物質環境実態調査結果及び要調査項目等存在状況調査結果にて不検出であった物質

(参考)

付表1 平成25年度に信頼性評価の対象とした22物質

	名称	主な用途	
1	カルベンダジム	殺菌剤(失効農薬)、防カビ剤(ポリウレタンシーラント、紙、塗料、木材) ¹⁾	報告済み
2	酢酸2-エトキシエチル	溶剤(塗料、インキ) ¹⁾	
3	ジクロロ酢酸**	有機合成原料、医薬原料 ¹⁾	
4	トリクロロ酢酸**	医薬原料、農薬(除草剤)、除蛋白質剤 ¹⁾	
5	フィプロニル***	農薬(殺虫剤) ¹⁾	
6	アクリロニトリル**	原料(合成繊維、合成ゴム、プラスチック) ²⁾	今回報告
7	塩化メチル**	冷媒、有機合成原料(医薬、農薬) ¹⁾	
8	1,2-ジクロロエタン*	塩ビモノマー、有機溶剤、原料(エチレンジアミン、合成樹脂) ¹⁾	
9	ジブromクロロメタン**	中間体(医薬、農薬、殺菌剤、水処理剤) ²⁾	
10	スピノサド***	農薬(殺虫剤) ¹⁾	
11	ブタクロール***	農薬(除草剤) ¹⁾	
12	2-ブトキシエタノール**	溶剤(塗料、印刷インキ、染料、農薬) ¹⁾	
13	フルオランテン	発光素子原料 ²⁾	
14	プロシミドン***	農薬(殺虫剤) ¹⁾	
15	2-ブromプロパン**	中間体(農薬、医薬) ¹⁾	
16	1-ブromプロパン**	原料(医薬、農薬) ¹⁾	
17	ペルフルオロドデカン酸	フッ素系界面活性剤 ²⁾	
18	メチル-t-ブチルエーテル**	ガソリンのオクタン価向上剤 ¹⁾	
19	メトラクロール***	農薬(除草剤) ¹⁾	
20	テブコナゾール***	農薬(殺菌剤) ¹⁾	
21	テブフェノジド***	農薬(殺虫剤) ¹⁾	
22	1,2,5,6,9,10-ヘキサブromシクロドデカン類	樹脂難燃剤 ¹⁾	実施しない

*公共用水域水質測定対象物質

**要調査項目等存在状況調査測定対象物質

***農薬残留対策総合調査対象物質

1) 化学工業日報社、16313の化学商品(2013)及びバックナンバー

2) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム(CHRIP)(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)

付表2 平成26年度に信頼性評価の対象とした7物質

	名称	主な用途	
1	4-ノニルフェノール(分岐型)	界面活性剤、ゴム加硫促進剤の原料 ¹⁾	報告済み
2	4- <i>t</i> オクチルフェノール	油溶性フェノール樹脂、界面活性剤の原料 ¹⁾	
3	ビスフェノール A	エポキシ樹脂、ポリカーボネート、可塑性ポリエステル ¹⁾ の原料	
4	スチレン	ポリスチレン樹脂、合成ゴムの原料 ¹⁾	今回報告
5	4-ヒドロキシ安息香酸プロピル (別名：プロピルパラベン)	化粧品、医薬、食品等の保存料 ¹⁾	
6	エチレンジアミン四酢酸*	キレート化剤、繊維処理助剤、重金属の定量分析 ¹⁾	
7	オクタブロモジフェニルエーテル類	樹脂難燃剤 ¹⁾ 、(ポリ臭素化ジフェニルエーテル類として)プラスチック製品等の難燃剤 ²⁾	

*要調査項目等存在状況調査測定対象物質

1) 化学工業日報社、16514の化学商品(2014)及びバックナンバー

2) 環境省環境保健部環境安全課、化学物質環境実態調査－化学物質と環境
(<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/index.html>)

付表3 平成27年度に信頼性評価の対象とする18物質

名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号**	
1,1-ジクロロエチレン (別名：塩化ビニリデン)	包装フィルム、紙やプラスチックフィルム類のコーティング剤 ²⁾	①	今回報告
プロピコナゾール*	農薬(殺菌剤) ³⁾	③	
<i>tert</i> ブチルアルコール	各種有機合成原料、試薬 ²⁾	①及び②	
酢酸クロルマジノン	医薬(黄体ホルモン剤) ¹⁾	①	評価実施中
チオ尿素	有機合成触媒、医薬・写真薬原料、樹脂加工剤配合剤 ²⁾	①	
クロルピリホス*	農薬(殺虫剤) ³⁾	③	
エチレングリコールモノメチルエーテル*	溶媒(各種樹脂用、印刷インキ、ポリサルファイトゴム製造用)、電解コンデンサー、ガソリン添加剤 ³⁾	③	
ジメトエート*	農薬(殺虫剤) ³⁾	③	
リニュロン*	農薬(除草剤) ³⁾	③	
マンコゼブ又はマンゼブ*	農薬(殺菌剤) ³⁾	③	
エチレングリコールモノエチルエーテル*	溶媒(各種樹脂用、印刷インキ)、医薬品抽出剤 ³⁾	③	
マンネブ*	農薬(殺菌剤) ³⁾	③	
トリクロロホン又はDEP*	農薬(殺虫剤) ³⁾	③	

エチレンオキシド*	合成原料（エチレングリコール、エタノールアミン、1,4-ジオキサン、合成原料（エチレングリコール、エタノールアミン、1,4-ジオキサン、界面活性剤）、殺菌剤 ³⁾	③
クロロタロニル又は TPN*	農薬（殺虫剤） ³⁾	③
4-ビニル-1-シクロヘキセン*	合成原料（難燃剤、塗料） ³⁾	③
2-エチルヘキサン酸*	ペンキのドライヤー、合成原料（グリース）、安定剤（塩化ビニル樹脂用） ³⁾	③
ジラム*	農薬（殺虫剤）、加硫促進剤（チウラム系） ³⁾	③

* PRTR 第一種指定化学物質

- 1) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム（CHRIP）
（<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>）
- 2) 化学工業日報社、16514 の化学商品(2014)及びバックナンバー
- 3) 環境省、PRTR インフォメーション広場 対象物質情報
（http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi.html）

**選定根拠となった調査区分の記号

- ①：化学物質環境実態調査
- ②：公共用水域水質測定結果
- ③：PRTR 第一種指定化学物質であって化学物質環境実態調査結果及び要調査項目等存在状況調査結果にて不検出であった物質

表2 平成27年度に信頼性評価を実施した23物質の評価結果

	物質名	示唆された作用						別添頁	
		エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン		その他*
1	アクリロニトリル	—	—	—	○	—	—	○	9
2	塩化メチル	現時点では試験対象物質としない物質						15	
3	1,2-ジクロロエタン	現時点では試験対象物質としない物質						18	
4	ジブロモクロロメタン	—	—	—	○	—	—	○	22
5	スピノサド	現時点では試験対象物質としない物質						26	
6	ブタクロール	○	—	—	—	—	—	○	30
7	エチレングリコールモノブチルエーテル(別名：2-ブトキシエタノール)	現時点では試験対象物質としない物質						33	
8	フルオランテン	○	—	—	○	—	—	—	37
9	プロシミドン	○	—	○	○	—	—	○	42
10	2-ブロモプロパン	—	○	—	○	—	—	—	55
11	1-ブロモプロパン	—	—	—	—	—	—	○	63
12	ペルフルオロドデカン酸	—	—	—	—	—	○	○	68
13	メチル- <i>t</i> -ブチルエーテル	○	○	—	—	—	—	○	73
14	メトラクロール	—	—	—	—	○	—	○	83
15	テブコナゾール	○	○	—	○	—	—	○	89
16	テブフェノジド	—	—	—	—	—	—	○	97
17	スチレン	—	—	—	—	—	—	○	101
18	4-ヒドロキシ安息香酸プロピル(別名：プロピルパラベン)	○	○	—	—	—	—	○	111
19	エチレンジアミン四酢酸	現時点では試験対象物質としない物質						117	
20	オクタブロモジフェニルエーテル類	現時点では試験対象物質としない物質						120	
21	1,1-ジクロロエチレン(別名：塩化ビニリデン)	現時点では試験対象物質としない物質						123	
22	プロピコナゾール	○	○	—	○	—	—	○	126
23	<i>tert</i> -ブチルアルコール	—	—	—	—	—	—	○	137

○：既存知見から示唆された作用

*その他：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用等の、受容体を介した作用とは推定されなかった作用

I. アクリロニトリル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

アクリロニトリルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、副腎影響及び発達影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

- ①Tong ら(1996)によって、アクリロニトリル 250、500、1,000、2,000 μ 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、1,000 μ g/L 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。(評価結果の略号： Δ ?) (10313)
想定される作用メカニズム：不明

(2)生殖影響

- ①Tandon ら(1988)によって、アクリロニトリル 1、10mg/kg/day を 60 日間経口投与した成熟雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、精巣上体中精子数、精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中酸性フォスファターゼ比活性の低値、精巣中ラクテートデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 β グルクロニダーゼ比活性の低値が認められた。(10317)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ②Kamijo ら(1986)によって、アクリロニトリル 50mg/kg を単回静脈内投与した雌 SD ラットへの影響(投与 24 時間後)が検討されている。その結果として、血清中プロラクチン濃度、下垂体中プロラクチン産生細胞のゴルジ領域体積比の高値が認められた。

また、アクリロニトリル 150mg/kg を単回静脈内投与した雌 SD ラットへの影響(投与 1 時間後)が検討されているが、血清中プロラクチン濃度、血清中成長ホルモン濃度、下垂体中プロラクチン産生細胞の各領域体積比、下垂体中成長ホルモン産生細胞の各領域体積比、下垂体中プロラクチン産生細胞の生成顆粒直径、下垂体中プロラクチン産生細胞の貯蔵顆粒直径、下垂体中成長ホルモン産生細胞の分泌顆粒直径には影響は認められなかった。(10320)(Δ OP)

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

- ③Nemec ら(2008)によって、アクリロニトリル 5.0 \pm 0.30、15.1 \pm 0.69、45.3 \pm 1.51、89.4 \pm 3.58ppm(チャンバー内空気中測定濃度)に約 8 週齢から交配前 10 週間、交配期間 2 週間、妊娠期間 3 週間及び哺育期間 3 週間(週 7 日、日毎 6 時間。ただし妊娠 21 日目から出産 4 日後は中断)吸入ばく露した雌雄 SD ラット F₀ 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、45.3ppm のばく露群で体重の低値、89.4ppm のばく露群で運動精子率、直進運動精子率の低値、肝臓絶対重量の高値が認められた。精囊絶対重量(凝固腺及び付属性腺液を含む)、前立腺絶対重量、右及び左精巣絶対重量、右及び左精巣上体絶対重量、右及び左精巣上体尾絶対重量、下垂体絶対重量、甲状腺絶対重量、左精巣上体重量当精子濃度、左精巣重量当精子濃度、精子産生能(精巣重量当日毎)、正常形態精子率には影響は認められなかった。F₀ 雌において、89.4ppm のばく露群で出産前体重、下垂体

絶対重量の低値が認められた。なお、肝臓絶対重量、子宮絶対重量(卵管及び頸部を含む)、右及び左卵巢絶対重量、甲状腺絶対重量には影響は認められなかった。F₀ 周産期において、5.0 及び 15.1ppm のばく露群で母動物の妊娠期間中増加体重の高値、15.1 及び 45.3ppm のばく露群で妊娠期間中の低値、45.3ppm のばく露群で 1 日齢雄仔動物の肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)の高値、89.4ppm のばく露群で雄及び雌仔動物(14 及び 21 日齢)体重の低値、雌仔動物の膈開口日の遅延が認められた。なお、発情周期所要日数、交配所要日数、雄及び雌交配率、母動物の哺育期間中増加体重、妊娠率、妊娠率、同腹着床部位数、同腹産仔数、新生仔雄性比、同腹新生仔(生存)数、仔動物(4 及び 28 日齢)生存率、雄仔動物の包皮分離日には影響は認められなかった。

更に、アクリロニトリル 5.0±0.25、15.2±0.59、45.4±1.57ppm(チャンバー内空气中測定濃度。86.5±2.45ppm 群については中断)に約 4 週齢から交配前 10 週間、交配期間 2 週間、妊娠期間 3 週間及び哺育期間 3 週間(週 7 日、日毎 6 時間。ただし妊娠 21 日目から出産 4 日後は中断)吸入ばく露した雌雄 SD ラット F₁(上記 F₀ が出産)への影響が検討されている。その結果として、F₁ 周産期において、5.0ppm 以上のばく露群で 28 日齢雄仔動物体重の低値が認められた(雌は影響なし)。なお、F₁ 雄において、体重、肝臓絶対重量、精囊絶対重量(凝固腺及び付属性腺液を含む)、前立腺絶対重量、右及び左精巣絶対重量、右及び左精巣上体絶対重量、右及び左精巣上体尾絶対重量、下垂体絶対重量、甲状腺絶対重量、運動精子率、直進運動精子率、左精巣上体重量当精子濃度、左精巣重量当精子濃度、精子産生能、正常形態精子率には影響は認められなかった。なお、F₁ 雌において、体重、肝臓絶対重量、子宮(卵管及び頸部を含む)絶対重量、右及び左卵巢絶対重量、下垂体絶対重量、甲状腺絶対重量には影響は認められなかった。なお、F₁ 周産期において、母動物の妊娠期間中及び哺育期間中増加体重、妊娠期間、発情周期所要日数、交配所要日数、雄及び雌交配率、妊娠率、妊娠率、同腹着床部位数、同腹産仔数、新生仔雄性比、同腹生存新生仔数、4 及び 28 日齢仔動物生存率、1 日齢雄及び雌仔動物の肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)には影響は認められなかった。(7995)(○?)

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

④Friedman と Beliles(2002)によって、アクリロニトリル 100、500ppm(飲水中濃度。雄で 20±3、40±8mg/kg/day に相当。雌で 11±5、37±10mg/kg/day に相当)を離乳 15 日後から二回の出産まで飲水投与した雌雄 SD ラットへの影響(ばく露開始から 100 日後に一回目交配を実施し、その仔動物を F_{1a} とする。更に F_{1a} の離乳 2 週間後に二回目交配を実施し、その仔動物を F_{1b} とする)が検討されている。その結果として、100ppm 以上のばく露群で 4 日齢 F_{1b} 生存率、500ppm のばく露群で 4 日齢 F_{1a} 生存率、10 週間後の雄及び雌体重、離乳時 F_{1a} 生存率、4 日齢 F_{1a} 体重、21 日齢 F_{1a} 雄体重の低値が認められた。

また、更にアクリロニトリル 100、500ppm を離乳 15 日後から二回の出産まで飲水投与した雌雄 SD ラットへの影響(上記 F₀ が出産した F_{1b} に対し、ばく露開始から 100 日後に一回目交配を実施し、その仔動物を F_{2a} とする。F_{2a} の離乳 2 週間後に二回目交配を実施し、その仔動物を F_{2b} とする)が検討されている。その結果として、100ppm 以上のばく露群で離乳時 F_{2a} 生存率の低値、500ppm のばく露群で 21 日齢 F_{2a} 及び F_{2b} 体重、4 日齢 F_{2a} 体重の低値、母動物の腫瘍総発生率の

高値が認められた。(7996)

(3)副腎影響

①Szabo ら(1984)によって、アクリロニトリル 2、4、20、60mg/kg/day に成熟期(平均体重 200g)から 7 日間経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day のばく露群で副腎相対重量の低値、2 及び 20mg/kg/day のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度の低値が認められた。

また、アクリロニトリル 2、4、20、60mg/kg/day に幼若期(平均体重 150g)から 21 日間経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度の低値、2、20、60mg/kg/day のばく露群で血漿中アルドステロン濃度の低値が認められた。

また、アクリロニトリル 4、20、60mg/kg/day に離乳後(平均体重 40g)から 60 日間経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、4 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度の低値、60mg/kg/day のばく露群で血漿中アルドステロン濃度の低値、副腎相対重量の高値が認められた。

また、アクリロニトリル 1、20、100、500ppm(飲水中濃度)に成熟期(平均体重 200g)から 7 日間飲水投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1 ppm のばく露群で副腎相対重量の低値が認められた。

また、アクリロニトリル 1、20、100、500ppm(飲水中濃度)に幼若期(平均体重 150g)から 21 日間飲水投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、500ppm のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度、副腎相対重量の低値が認められた。

また、アクリロニトリル 1、20、100、500ppm(飲水中濃度)に離乳後(平均体重 40g)から 60 日間飲水投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1 及び 500ppm のばく露群で副腎相対重量の高値、100ppm のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度の低値が認められた。(10321)(△○P)

想定される作用メカニズム：副腎皮質ホルモン量変化

(4)発達影響

①Murray ら(1978)によって、アクリロニトリル 10、25、65mg/kg/day に妊娠 6 日目から 10 日間経口投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、65mg/kg/day のばく露群で妊娠率、胎仔体重、胎仔頭腎長の低値、胎仔外表奇形発生率、胎仔骨格奇形発生率の高値が認められた。

また、アクリロニトリル 40±2、77±8ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠 6 日目から 10 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、77ppm のばく露群で胎仔奇形総発生率の高値が認められた。(10325)

※参考（今回評価対象としなかった文献）

②Saillenfait ら(1993)によって、アクリロニトリル 12±0.6、25±1.2、51±4.4、98±8.9ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠6日目から15日間(日毎6時間)吸入ばく露したSDラットへの影響(妊娠21日目)が検討されている。その結果として、25ppmのばく露群で母動物増加体重、雄及び雌胎仔体重の低値が認められた。なお、妊娠継続率、同腹着床数、同腹生存胎仔数、同腹死亡着床数、同腹吸収胚数、胎仔性比、外表異常胎仔発生率、柔組織異常胎仔発生率、骨格異常胎仔発生率には影響は認められなかった。(10314)

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、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、副腎皮質ホルモン量に変化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：アクリロニトリル

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	①Tong ら(1996)	△	?	—
(2) 生殖影響	抗アンドロゲン様作用 ①Tandon ら(1988)	△	OP	○
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用 ②Kamijo ら(1986)	△	OP	○
	③Nemec ら(2008)	○	?	—

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⁾	
		④Friedman と Beliles(2002) 評価未実施			
(3) 副腎 影響	副腎皮質ホルモン量 変化	①Szabo ら(1984)	△	OP	○
(4) 発達 影響		①Murray ら (1978)	○	?	—
		②Saillenfait ら (1993) 評価未実施			
今後の対応案		動物試験の報告において、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、副腎皮質ホルモン量に変化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

10313: Tong Z, Huailan Z and Hongjun J (1996) Chronic toxicity of acrylonitrile and acetonitrile to *Daphnia magna* in 14-d and 21-d toxicity tests. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 57 (4), 655-659.

10317: Tandon R, Saxena DK, Chandra SV, Seth PK and Srivastava SP (1988) Testicular effects of

acrylonitrile in mice. *Toxicology Letters*, 42 (1), 55-63.

10320: Kamijo K, Kovacs K, Szabo S, Bollinger-Gruber JN and Reichlin S (1986) Effect of acrylonitrile on the rat pituitary: enlargement of Golgi region in prolactin cells, crinophagy in prolactin cells and growth hormone cells. *British Journal of Experimental Pathology*, 67 (3), 439-451.

7995: Nemecek MD, Kirkpatrick DT, Sherman J, van Miller JP, Pershing ML and Strother DE (2008) Two-generation reproductive toxicity study of inhaled acrylonitrile vapors in Crl:CD(SD) rats. *International Journal of Toxicology*, 27 (1), 11-29.

7996: Friedman MA and Beliles RP (2002) Three-generation reproduction study of rats receiving acrylonitrile in drinking water. *Toxicology Letters*, 132 (3), 249-261.

10321: Szabo S, Gallagher GT, Silver EH, Maull EA, Horner HC, Komanicky P, Melby JC, McComb DJ and Kovacs K (1984) Subacute and chronic action of acrylonitrile on adrenals and gastrointestinal tract: biochemical, functional and ultrastructural studies in the rat. *Journal of Applied Toxicology*, 4 (3), 131-140.

10325: Murray FJ, Schwetz BA, Nitschke KD, John JA, Norris JM and Gehring PJ (1978) Teratogenicity of acrylonitrile given to rats by gavage or by inhalation. *Food and Cosmetics Toxicology*, 16 (6), 547-551.

10314: Saillenfait AM, Bonnet P, Guenier JP and de Ceaurriz J (1993) Relative developmental toxicities of inhaled aliphatic mononitriles in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 20 (3), 365-375.

II. 塩化メチル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

塩化メチ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

① Hamm ら(1985)によって、塩化メチル 151 ± 4 、 472 ± 7 、 $1,502\pm 19$ ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に交配前 10 週間(週 5 日、日毎 6 時間)から交配、妊娠、出産を経て出産後 28 日目の離乳まで(週 7 日、日毎 6 時間。ただし、雄は交配期間終了まで。雌は妊娠 18 日目から出産後 4 日目まではばく露中断。新生仔にはばく露しない)吸入ばく露した雌雄 F344 ラット F₀ への影響が検討されている。その結果として、472ppm 以上のばく露群で出産率の低値、1,502ppm のばく露群で生殖能をもつ雄の率、雄及び雌体重増加率の低値が認められた。

また、塩化メチル 151 ± 4 、 472 ± 7 、 $1,502\pm 19$ ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に交配前 10 週間及び交配期間 2 週間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雄 F344 ラットへの影響(非ばく露雌との交配試験)が検討されている。その結果として、472ppm 以上のばく露群で出産率の低値、1,502ppm のばく露群で生殖能をもつ雄の率の低値が認められた。

なお、更に、塩化メチル 151 ± 4 、 472 ± 7 ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に交配前 10 週間(週 5 日、日毎 6 時間)から交配、妊娠、出産を経て出産後 28 日目の離乳まで(週 7 日、日毎 6 時間。ただし、雄は交配期間終了まで。雌は妊娠 18 日目から出産後 4 日目まではばく露中断)吸入ばく露した雌雄 F344 ラット F₁(上記 F₀ が出産)への影響が検討されているが、交尾率、出産率、生殖能をもつ雄の率には影響は認められなかった。(10400)(評価結果の略号：△?)

② Working ら(1985)によって、塩化メチル 987 ± 39 、 $3,005\pm 120$ ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 5 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、987ppm 以上のばく露群で尾を有する輸精管中精子率の低値、3,005ppm のばく露群で精巣絶対重量、精巣中精子細胞数、輸精管中精子数、輸精管中運動精子率の低値、輸精管中形態異常精子率の高値が認められた。(10401)(△?)

③ Working と Bus (1986)によって塩化メチル 1,000、3,000ppm(チャンバー内空气中設定濃度)に 5 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した雄 F344 ラットへの影響(ばく露終了 3 週間後に非ばく露雌との交配試験)が検討されている。その結果として、3,000ppm のばく露群で受精率の低値が認められた。(10399)(△?)

④ Chellman ら(1987) によって、塩化メチル $3,056\pm 113$ ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 11～13 週齢から 5 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重(ばく露終了 1 週間後)、精巣相対重量(ばく露終了 3 週間後)、精巣相対重量(ばく露終了 2、3 週間後)、精囊相対重量(ばく露終了 1 週間後)、日毎精子産生量(ばく露終了 1、2、3 週間後、精巣重量換算)、輸精管中運動精子率(ばく露終了 1、2、3 週間後)、尾を有する輸精管中精子率(ばく露終了 3 週間後)の低値、尾を有するが形態異常を示す輸精管中精子率(ばく露終了 3 週間後)の高値が認められた。(10398)(○?)

⑤Chapin ら(1984)によって、塩化メチル 3,500ppm(チャンバー内空气中設定濃度、測定濃度はこの±5%以内)に最長19日間(日毎6時間)吸入ばく露した雄F344ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度の低値(5日後)、精巣及び精巣上体における組織病理学的損傷(9、11、13、15、19日後)が認められた。なお、5日以上連続ばく露では致死影響が顕在化した。(10403)(△×)

想定される作用メカニズム：毒性

2. 総合的判断(案)

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

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表2に示した。

表2 信頼性評価のまとめ

物質名：塩化メチル

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 影響	①Hamm ら(1985)	△	?	—
	②Working ら(1985)	△	?	—
	③Working と Bus (1986)	△	?	—
	④Chellman ら(1987)	○	?	—
	⑤Chapin ら(1984)	△	×	×
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にしない。			

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

10400: Hamm TE, Jr., Raynor TH, Phelps MC, Auman CD, Adams WT, Proctor JE and Wolkowski-Tyl R (1985) Reproduction in Fischer-344 rats exposed to methyl chloride by inhalation for two generations. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5 (3), 568-577.

10401: Working PK, Bus JS and Hamm TE, Jr. (1985) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. II. Spermatogonial toxicity and sperm quality. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 77 (1), 144-157.

10399: Working PK and Bus JS (1986) Failure of fertilization as a cause of preimplantation loss induced by methyl chloride in Fischer 344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 86 (1), 124-130.

10398: Chellman GJ, Hurtt ME, Bus JS and Working PK (1987) Role of testicular versus epididymal toxicity in the induction of cytotoxic damage in Fischer-344 rat sperm by methyl chloride. *Reproductive Toxicology*, 1 (1), 25-35.

10403: Chapin RE, White RD, Morgan KT and Bus JS (1984) Studies of lesions induced in the testis and epididymis of F-344 rats by inhaled methyl chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 76 (2), 328-343.

Ⅲ. 1,2-ジクロロエタン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

1,2-ジクロロエタンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響、発がん影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1) 発達影響

① Payan ら(1995)によって、1,2-ジクロロエタン 150±5、194±8、254±11、329±18ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠6日目から15日間(日毎6時間)吸入ばく露したSDラットへの影響(妊娠21日目)が検討されている。その結果として、254ppmのばく露群で妊娠継続率の低値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、同腹着床数、同腹生存胎仔数、同腹吸収胚率、胎仔性比、雄及び雌胎仔体重、胎仔外表異常発生率、胎仔柔組織異常発生率、胎仔骨格異常発生率には影響は認められなかった。

また、1,2-ジクロロエタン 119、158、198、238mg/kg/dayに妊娠6日目から15日間(日毎6時間)吸入ばく露したSDラットへの影響(妊娠21日目)が検討されている。その結果として、198mg/kg/day以上のばく露群で母動物増加体重の低値、198mg/kg/dayのばく露群で同腹着床死亡率、同腹胚吸収率の高値が認められた。なお、母動物体重、妊娠継続率、同腹着床数、同腹生存胎仔数、胎仔性比、雄及び雌胎仔体重、胎仔外表異常発生率、胎仔柔組織異常発生率、胎仔骨格異常発生率には影響は認められなかった。(4789)(評価結果の略号：○×)

※参考 発達影響(今回評価対象としなかった文献)

② Lane ら(1982)によって、1,2-ジクロロエタン 30、90、290ppm(飲水中濃度)を交配開始35日前から二世代にわたり親動物に飲水投与したSwissマウス三世代試験(各世代とも14週齢で二回目の交配を実施しその仔動物をAとする。Aの離乳から2週間後に二回目の交配を実施し仔動物をBとする。Bの離乳から2週間後に三回目の交配を実施し仔動物をCとする)が検討されているが、雌雄親動物死亡率(25週齢F₀、24週齢F_{1B})、妊娠率(F₀による一回目の妊娠、F₀による二回目の妊娠、F₁による一回目の妊娠)、出産率(F₀による一回目の出産、F₀による二回目の出産、F₁による一回目の出産)、同腹仔数(F₀による一回目の出産、F₀による二回目の出産、F₁による一回目の出産)、仔動物体重(7、14、21日齢F_{1A}、F_{1B}、F_{2A})、仔動物生存率(7、11日齢F_{1A}、F_{1B}、F_{2A})には影響は認められなかった。

また、14週齢F_{1C}(F₀による三回目の出産仔)雄と非ばく露9週齢雌との交配試験においては、30ppmのばく露群で胎仔死亡率の高値が認められらが、妊孕率、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、14週齢F_{2B}(F₁による二回目の出産仔)雄と非ばく露9週齢雌との交配試験においては、90ppmのばく露群で胎仔死亡率の高値が認められらが、妊孕率、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、14週齢F_{1C}(F₀による三回目の出産仔)雌と非ばく露9週齢雄との交配試験においては、

30ppm のばく露群で胎仔死亡率の高値が認められらが、妊孕率、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数、胎仔雄性比、内臓奇形発生率、骨格奇形発生率には影響は認められなかった。

また、14 週齢 F_{2B}(F₁による二回目の出産仔)雌と非ばく露 9 週齢雄との交配試験においては、胎仔死亡率、妊孕率、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数、胎仔雄性比、内臓奇形発生率、骨格奇形発生率には影響は認められなかった。(4774)

※参考(2)発がん影響(今回評価対象としなかった文献)

①Cheever ら(1990)によって、1,2-ジクロロエタン 50.4±0.9ppm (チャンバー内空气中測定濃度)に 5.5 ～ 6 週齢から 24 か月間(週 5 日、日毎 7 時間)吸入ばく露した雌雄 SD ラットへの影響が検討されているが、体重、日毎摂餌量、日毎摂水量、生存率、肝臓絶対及び相対重量、総腫瘍発生率には影響は認められなかった。(10394)

※参考 (3)疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

①Bove ら(1995)によって、1,2-ジクロロエタンについて、米国 New Jersey 州北部 75 都市にて 1985 年から 1988 年にかけて、単一生存児出産 80,938 件(このうち正常出産 52,334 件、低体重 4,040 件、中枢神経系欠陥 118 件、神経管系欠陥 56 件、口蓋裂 83 件、心臓系欠陥 108 件)及び単一胎児死亡 594 件を対象に、飲料水中トリハロメタン濃度(妊娠期間中の飲料水中 1,2-ジクロロエタン濃度 1 ppb 以下 51,426 件、1 ppb 超 908 件)と出産異常発生率との関連性について検討されている。その結果として、高ばく露群(飲料水中 1,2-ジクロロエタン濃度 1 ppb 超 4 件)と低ばく露群(飲料水中 1,2-ジクロロエタン濃度 1 ppb 以下 104 件)との比較において心臓系欠陥発生率の補正オッズ比に正の相関性が認められた。(4754)

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 3 に示した。

表3 信頼性評価のまとめ

物質名：1,2-ジクロロエタン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に 関する記載の有無 及びその評価 ¹⁾	内分泌かく 乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱 作用に関する 試験対象物質 として選定す る根拠として の評価 ³⁾
(1) 発達 影響	①Payan ら(1995)	○	×	×
	②Lane ら(1982) 評価未実施			
(2) 発が ん影響	①Cheever ら(1990) 評価未実施			
(3) 疫学 的調査	①Bove ら(1995) 評価未実施			
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にしない。			

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

4789: Payan JP, Saillenfait AM, Bonnet P, Fabry JP, Langonne I and Sabate JP (1995) Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 28 (2), 187-198.

4774: Lane RW, Riddle BL and Borzelleca JF (1982) Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 63 (3), 409-421.

10394: Cheever KL, Cholakis JM, el-Hawari AM, Kovatch RM and Weisburger EK (1990) Ethylene dichloride: the influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 14 (2), 243-261.

4754: Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM and Savrin JE (1995) Public drinking water contamination and birth outcomes. *American Journal of Epidemiology*, 141 (9), 850-862.

IV. ジブロモクロロメタン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジブロモクロロメタンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、腎臓影響、発達影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)腎臓影響

①Potterら(1996)によって、ジブロモクロロメタン 156、312mg/kg/day を7日間経口投与した雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、156mg/kg/day 以上のばく露群で腎臓中硝子滴増加発生率の低値、血清中テストステロン濃度の低値傾向(312mg/kg/day 群で低値)、312mg/kg/day のばく露群で体重の低値、腎臓相対重量の高値が認められた。(12745)(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

※参考 (2)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Ruddickら(1983)によって、ジブロモクロロメタン 50、100、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(膣中精子確認日を妊娠1日目とし妊娠22日目)が検討されている。その結果として、200mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値が認められた。なお、着床部位数、胎仔数、胎仔体重、胎仔骨格異常発生率、胎仔内臓異常発生率には影響は認められなかった。(10414)

(3)疫学的調査

①Windhamら(2003)によって、ジブロモクロロメタンについて、米国 California 州にて1990年から1991年にかけて、閉経前既婚女性403名(年齢18~39歳、6ヵ月間の平均月経周期5.6回)を対象に、飲料水経由トリハロメタン摂取(飲料水中ジブロモクロロメタン推定濃度の第4四分位値20µg/L)と月経周期との関連性について検討されている。その結果として、第4四分位群(最高濃度群)と第1四分位群(最低濃度群)との比較において、平均月経周期所要日数、平均卵胞期周期所要日数の補正デクリメント値に負(早期化)の相関性が認められた。(10412)(○○P)

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

②Wallerら(1998)によって、ジブロモクロロメタンについて、米国 California 州にて1989年から1991年にかけて、妊娠女性5,144名(平均年齢27.9歳、流産発生率9.7%)を対象に、飲料水経由トリハロメタン摂取(第1三半期における飲料水中ジブロモクロロメタン推定濃度の最高四分位値31µg/L)と流産発生率との関連性について検討されているが、高ばく露群(水道水濃度31µg/L以上かつ日毎グラス5杯以上の水道水摂取)と低ばく露群(水道水濃度検出下限値未満又は日毎グラス5杯未満の水道水摂取)との比較において、流産発生率の補正オッズ比には相関性は認められなかった。(10413)(○×)

※参考 (3)疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

- ③Hinckley ら(2005)によって、ジプロモクロロメタンについて、米国 Arizona 州の一都市近郊地域(大部分が Salt River and Central Arizona プロジェクトに水道水供給)にて 1998 年から 2003 年にかけて、出産女性 48,119 名(子宮内胎児発育遅延発生率 9.5%、発育遅延出産率 2.1%)を対象に、公共水道消毒副生成物ばく露と発育遅延出産との関連性について検討されているが、低ばく露群(第 3 三半期間中の飲料水中ジプロモクロロメタン濃度について 12 $\mu\text{g/L}$ 未満)と中ばく露群(12~16 $\mu\text{g/L}$)、高ばく露群(16 $\mu\text{g/L}$ 以上)との補正オッズ比において、子宮内胎児発育遅延(当該人種、民族、妊娠期間の平均体重 10 パーセントイル値未満)発生率、正常妊娠期間低体重(37 週間以上の妊娠期間後の出産において体重 2,500g 未満)には相関性は認められなかった。(10337)
- ④Grazuleviciene ら(2013)によって、ジプロモクロロメタンについて、リトアニア Kaunas 市にて 2007 年から 2009 年にかけて、妊娠女性 3,341 名を対象に、飲料水経由トリハロメタン摂取と先天異常発生率との関連性について検討されている。その結果として、ジプロモクロロメタン低ばく露群(6~20 名、水道水中ジプロモクロロメタン濃度 0.000~0.002 $\mu\text{g/L}$)と高ばく露群(8~25 名、0.006~0.093 $\mu\text{g/L}$)との比較において、第 1 三半期における心臓系、筋骨格系、泌尿器系異常発生率の補正オッズ比には相関性は認められなかった。(10411)

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、抗アンドロゲン様作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。

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：ジブロモクロロメタン

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果 (Results)を証する ために必要である『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) 腎臓 影響	抗アンドロゲン様作用	①Potter ら(1996)	△	○P	○
(2) 発達 影響		①Ruddick ら (1983) 評価未実施			
(3) 疫学 的調査	視床下部—下垂体—生 殖腺軸への作用	①Windham ら (2003)	○	○P	○
		②Waller ら(1998)	○	×	×
		③Hinckley ら (2005) 評価未実施			
		④Grazuleviciene ら(2013) 評価未実施			
今後の対応案		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、疫学的調査の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

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

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

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

参考文献

- 12745: Potter CL, Chang LW, Deangelo AB and Daniel FB (1996) Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F-344 rats. *Cancer Letters*, 106 (2), 235-242.
- 10414: Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I and Valli VE (1983) A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *Journal of Environmental Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 18 (3), 333-349.
- 10412: Windham GC, Waller K, Anderson M, Fenster L, Mendola P and Swan S (2003) Chlorination by-products in drinking water and menstrual cycle function. *Environmental Health Perspectives*, 111 (7), 935-941.
- 10413: Waller K, Swan SH, DeLorenze G and Hopkins B (1998) Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. *Epidemiology*, 9 (2), 134-140.
- 10337: Hinckley AF, Bachand AM and Reif JS (2005) Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 113 (12), 1808-1813.
- 10411: Grazuleviciene R, Kapustinskiene V, Vencloviene J, Buinauskiene J and Nieuwenhuijsen MJ (2013) Risk of congenital anomalies in relation to the uptake of trihalomethane from drinking water during pregnancy. *Occupational and Environmental Medicine*, 70 (4), 274-282.

V. スピノサド

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

スピノサドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響及び発達影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Duchet ら(2011)によって、Conserve 120SC (DowElanco 製、スピノサド濃度 11.6%) 2、4、8 µg/L(設定濃度)に 24 時間未満齢から 14 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、2 及び 8 µg/L のばく露群で累積産仔数の低値、4 µg/L 以上のばく露群で成熟個体数の低値が認められた。

また、Conserve 120SC (DowElanco 製、スピノサド濃度 11.6%) 2、4、8 µg/L(設定濃度)に 24 時間未満齢から 14 日間ばく露したミジンコ(*D. pulex*)への影響が検討されている。その結果として、2 µg/L 以上のばく露群で累積産仔数、未成熟個体数の低値、2 及び 4 µg/L のばく露群で成熟個体数の低値が認められた。(10415)(評価結果の略号：×—)

②Duchet ら(2010)によって、Conserve 120SC (DowAgroSciences 製、スピノサド濃度 11.6%、factor A 及び factor D 混合物) 8 µg/L(設定濃度)に 4 時間未満齢から 14 日間ばく露したオオミジンコ(*D. magna*)への影響が検討されている。その結果として、生存率、内的成長速度の低値が認められた。

また、Conserve 120SC (DowAgroSciences 製、スピノサド濃度 11.6%、factor A 及び factor D 混合物) 8 µg/L(設定濃度)に 24 時間未満齢から 14 日間ばく露したミジンコ(*D. pulex*)への影響が検討されている。その結果として、生存率、内的成長速度の低値が認められた。(10416)(×—)

(2)生殖影響

①Hanley ら(2002)によって、スピノサド(DowAgroSciences 製、濃度 88.0%の内訳は spinosyn A 76.1%及び spinosyn D 11.9%) 3、10、100mg/kg/day (餌中濃度 50、200、2,000ppm に相当)に二世世代連続混餌投与した SD ラットへの影響(F_0 の交配は投与開始 10 週間後から二回実施、 F_1 の交配は離乳 12 週間後に開始)が検討されている。その結果として、 F_0 雄において、100mg/kg/day のばく露群で体重の低値、肝臓絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、甲状腺絶対及び相対重量、腎臓相対重量の高値が認められた。 F_0 雌において、100mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、甲状腺絶対及び相対重量、肝臓相対重量の高値が認められた。 F_0 周産期において、100mg/kg/day のばく露群で母動物の妊娠期間中増加体重、同腹出産仔数、雄及び雌仔動物体重(14 及び 21 日齢)の低値が認められた。 F_1 雄において、100mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、甲状腺絶対及び相対重量、肝臓相対重量の高値が認められた。 F_1 雌において、100mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、甲状腺絶対及び相対重量の高値が認められた。 F_1 周産期において、100mg/kg/day のばく露群で母動物の哺育期間中増加体重(哺育 1～4 日目)、仔動物生存率、同腹出

産仔数、雄仔動物体重(14 及び 21 日齢) の低値が認められた。(10420)(○×)

想定される作用メカニズム：毒性

(3)発達影響

①Breslin ら(2000)によって、スピノサド(Dow Chemical 製と思われる 0.5% Methocel A4M 水懸濁液) 10、50、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(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day のばく露群で心臓絶対重量の低値が認められた(相対重量は影響なし)。なお、増加体重、体重、肝臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失率、同腹胎仔数、同腹吸収胚数、胎仔体重、胎仔雄性比、妊娠子宮重量、胎仔外表変化発生率、胎仔頭部変化発生率、胎仔内臓変化発生率には影響は認められなかった。

また、スピノサド(Dow Chemical 製と思われる 0.5% Methocel A4M 水懸濁液) 2.5、10、50mg/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 28 日目)が検討されているが、増加体重、体重、肝臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失率、同腹胎仔数、同腹吸収胚数、胎仔体重、胎仔雄性比、妊娠子宮重量、胎仔外表変化発生率、胎仔頭部変化発生率、胎仔内臓変化発生率には影響は認められなかった。(10422)(×—)

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 5 に示した。

表 5 信頼性評価のまとめ

物質名：スピノサド

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『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	①Duchet 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)を証する ために必要である『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⁾	
影響		②Duchet ら(2010)	×	—	×
(2) 生殖 影響	毒性	③Hanley ら(2002)	○	×	×
(3) 発達 影響		④Breslin ら(2000)	×	—	×
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にしない。				

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

10415: Duchet C, Mitie Inafuku M, Caquet T, Larroque M, Franquet E, Lagneau C and Lagadic L (2011) Chitinase activity as an indicator of altered survival, growth and reproduction in *Daphnia pulex* and *Daphnia magna* (Crustacea: Cladocera) exposed to spinosad and diflubenzuron. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74 (4), 800-810.

10416: Duchet C, Coutellec MA, Franquet E, Lagneau C and Lagadic L (2010) Population-level effects of spinosad and *Bacillus thuringiensis israelensis* in *Daphnia pulex* and *Daphnia magna*: comparison of laboratory and field microcosm exposure conditions. *Ecotoxicology*, 19 (7), 1224-1237.

10420: Hanley TR, Jr., Breslin WJ, Quast JF and Carney EW (2002) Evaluation of spinosad in a

two-generation dietary reproduction study using Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences*, 67 (1), 144-152.

10422: Breslin WJ, Marty MS, Vedula UV, Liberacki AB and Yano BL (2000) Developmental toxicity of Spinosad administered by gavage to CD rats and New Zealand white rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, 38 (12), 1103-1112.

VI. ブタクロール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ブタクロールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Chang ら(2013)によって、ブタクロール 25、50、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 30 日間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で累積産卵数、日毎産卵数、産卵毎産卵数、産卵回数、雄生殖腺体指数の低値、雄血漿中サイロキシン濃度、雄血漿中トリヨードサイロニン濃度の高値、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雌血漿中 17 β エストラジオール濃度、雌血漿中テストステロン濃度の低値、雌血漿中サイロキシン濃度、雌血漿中トリヨードサイロニン濃度、雄血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。(10376)(評価結果の略号： ΔOP)

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、エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

②Chang ら(2012)によって、ブタクロール 25、50、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後約 2 時間から 30 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(幼生全身を用いて測定)が検討されている。その結果として、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でビテロゲニン 2 mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、ビテロゲニン 1 mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 $\beta 1$ mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 $\beta 2$ mRNA 相対発現量、アロマターゼ CYP19a mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(10375) (ΔOP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

③Tu ら(2013)によって、ブタクロール 4、6、8、12、16、20 μM (=1,250、1,870、2,500、3,740、5,000、6,240 $\mu\text{g/L}$ 、設定濃度)に受精後 84 時間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、4 μM (=1,250 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区で孵化率の低値、心膜浮腫発生率、卵黄嚢浮腫発生率の高値、16 μM (=5,000 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区で死亡率の高値が認められた。

また、ブタクロール 4、6、8、12 μM (=1,250、1,870、2,500、3,740 $\mu\text{g/L}$ 、設定濃度)に受精後 72 時間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(幼生全身を用いて測定)が検討されている。その結果として、8 μM (=2,500 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区でビテロゲニン 1 mRNA 相対発現量の高値、8 μM (=2,500 $\mu\text{g/L}$)のばく露区で免疫関連遺伝子 CC-chem mRNA 相対発現量の高値、16 μM (=3,740 $\mu\text{g/L}$)のばく露区で免疫関連遺伝子 IL-1 β mRNA 相対発現量、免疫関連遺伝子 IL-8 mRNA 相対発現量の高値が認められた。(10374) (OOP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

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、動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表6に示した。

表6 信頼性評価のまとめ

物質名：ブタクロール

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	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 エストロゲン様作用 視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	①Chang ら(2013)	△	○P	○
	エストロゲン様作用	②Chang ら(2012)	△	○P	○
	エストロゲン様作用	③Tu ら(2013)	○	○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、抗甲状腺ホルモン様作用、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

- 10376: Chang J, Liu S, Zhou S, Wang M and Zhu G (2013) Effects of butachlor on reproduction and hormone levels in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65 (1-2), 205-209.
- 10375: Chang J, Gui W, Wang M and Zhu G (2012) Effects of butachlor on estrogen receptor, vitellogenin and P450 aromatase gene expression in the early life stage of zebrafish. *Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances and environmental engineering*, 47 (11), 1672-1677.
- 10374: Tu W, Niu L, Liu W and Xu C (2013) Embryonic exposure to butachlor in zebrafish (*Danio rerio*): endocrine disruption, developmental toxicity and immunotoxicity. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 89, 189-195.

Ⅶ. エチレングリコールモノブチルエーテル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エチレングリコールモノブチルエーテルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響及び発達影響の有無に関する報告がある。

(1) 生殖影響

① Tonkin ら(2009)によって、2-ブトキシエタノール 125mg/kg/day を 10~11 週齢から 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、精巣中 19 遺伝子の mRNA 相対発現量の低値、精巣中 9 遺伝子の mRNA 相対発現量の高値が認められた。(10385)(評価結果の略号：○×)

④ Heindel ら(1990)によって、エチレングリコールモノブチルエーテル 700、1,300、2,100mg/kg/day(飲水中濃度 0.5、1、2%)を 11 週齢(交配開始 7 日前)から 98 日間飲水投与(雌は交配期間後も出産まで)した雌雄 Swiss CD-1 マウスの交配試験が検討されている。その結果として、700mg/kg/day 以上のばく露群で生存新生仔体重の低値、1,300mg/kg/day 以上のばく露群で出産回数、同腹生存新生仔数、新生仔生存率の低値、雌死亡率の高値が認められた。

また、エチレングリコールモノブチルエーテル 1,300mg/kg/day(飲水中濃度 1%)を 11 週齢から 98 日間飲水投与した雌 Swiss CD-1 マウスの交配試験(ばく露終了後に非ばく雄と 7 日間)が検討されている。その結果として、妊娠率、同腹生存仔数の低値が認められた。また、試験終了後の剖検において、体重の低値、腎臓+副腎相対重量、肝臓相対重量の高値が認められた。なお、発情周期所要日数には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノブチルエーテル 1,300mg/kg/day(飲水中濃度 1%)を 11 週齢から 98 日間飲水投与した雄 Swiss CD-1 マウスの交配試験(ばく露終了後に非ばく露雌と 7 日間)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、新生仔体重には影響は認められなかった(ただし、試験終了後の剖検において、腎臓+副腎相対重量の高値が認められた)。なお、肝臓相対重量、右精巣上体相対重量、右精巣上体尾相対重量、右精巣相対重量、精嚢相対重量、前立腺相対重量、精巣上体尾中精子数、運動精子率、形態異常精子率には影響は認められなかった。(10387)(○?)

想定される作用メカニズム：メスへの毒性

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

② Exon ら(1991)によって、エチレングリコールモノブチルエーテル 180±8、506±10mg/kg/day(飲水中濃度 2,000、6,000ppm)を 21 日間飲水投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、180mg/kg/day のばく露群で肝臓相対重量の高値(絶対重量は影響なし)、506mg/kg/day のばく露群で体重、摂水量の低値が認められた。なお、精巣絶対及び相対重量、胸腺絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノブチルエーテル 204±3、444±15mg/kg/day(飲水中濃度 1,600、

4,800ppm)を 21 日間飲水投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、204mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、204mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対重量の低値(相対重量は影響なし)、胸腺相対重量の高値(絶対重量は影響なし)、444mg/kg/day のばく露群で摂水量の低値が認められた。(10392)

③Krasavage (1986)によって、エチレングリコールモノブチルエーテル 222、443、885mg/kg/day を 6 週間(週 5 日)経口投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、443mg/kg/day 以上のばく露群で脾臓絶対及び相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、心臓相対重量、脳相対重量の高値(絶対重量は影響なし)、885mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。なお、精巣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。(10391)

(2)発達影響

①Tyl ら(1984)によって、2-ブトキシエタノール 25±1、50±1、98±2、201±6ppm (チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠 6 日目から 10 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した F344 ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、98ppm 以上のばく露群でばく露期間中の母動物増加体重、赤血球数の低値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)の高値、201ppm のばく露群で母動物体重、子宮絶対重量、同腹生存着床数、同腹胎仔生存率、ばく露期間中の母動物日毎摂餌量、ばく露期間中の母動物日毎摂水量の低値、脾臓絶対及び相対重量、腎臓相対重量、完全胚吸収妊娠数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の高値が認められた。

また、2-ブトキシエタノール 25±1、50±1、98±2、201±6ppm (チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠 6 日目から 13 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した 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、98ppm のばく露群でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の高値、201ppm のばく露群で子宮絶対重量、同腹総着床数、同腹生存着床数の低値が認められた。(10389)(○×)

想定される作用メカニズム：母動物への毒性、造血機能への影響

②Nelson ら(1984)によって、エチレングリコールモノブチルエーテル 150、200ppm (チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠 7 日目から 9 日間(日毎 7 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目)が検討されている。その結果として、150ppm のばく露群で雄及び雌生存胎仔体重の低値、200ppm のばく露群で同腹着床数の高値(低値でないので有害影響ではない)が認められた。なお、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数、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。(10390)(△×)

※参考(2)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

③Hardin ら(1984)によって、エチレングリコールモノブチルエーテル 0.12mL/rat(日毎 2.5 時間間隔にて 4 回)を妊娠 7 日目から 10 日間経皮投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されているが、母動物体重、母動物増加体重、同腹着床数、同腹死亡着床数、同腹生存胎仔数、胎仔体重、胎仔外表奇形発生率、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。(7340)

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：エチレングリコールモノブチルエーテル

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『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 影響	①Tonkin ら(2009)	○	×	×	
	②Exon ら(1991) 評価未実施				
	③Krasavage (1986) 評価未実施				
	メスへの毒性	④Heindel ら(1990)	○	?	—
(2)発達 影響	母動物への毒性、造 血機能への影響	①Tyl ら(1984)	○	×	×
		②Nelson ら(1984)	△	×	×
		①Hardin ら(1984) 評価未実施			
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にしない。				

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

10385: Tonkin EG, Cooper M, Lollini LO, Day-Lollini PA, Allard J, Kolaja KL, Platz SJ and Chanda SM (2009) Testicular gene expression profiling following 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol exposure in male rats reveals abnormal expression of the actin binding protein cortactin in degenerating spermatocytes. *Toxicology Letters*, 190 (2), 193-201.

10392: Exon JH, Mather GG, Bussiere JL, Olson DP and Talcott PA (1991) Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: Thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundamental and Applied Toxicology*, 16 (4), 830-840.

10391: Krasavage WJ (1986) Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6 (2), 349-355.

10387: Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD and Lamb JC (1990) Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15 (4), 683-696.

10389: Tyl RW, Millicovsky G, Dodd DE, Pritts IM, France KA and Fisher LC (1984) Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure. *Environmental Health Perspectives*, 57, 47-68.

10390: Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE and Goad PT (1984) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environmental Health Perspectives*, 57, 261-271.

7340: Hardin BD, Goad PT and Burg JR (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environmental Health Perspectives*, 57, 69-74.

Ⅷ. フルオランテン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

フルオランテン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、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の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

- ①Oris ら(1991)によって、フルオランテン 10、20、30、40、50 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 12 時間未満齢幼生から最長 7 日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)への影響が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 28.5 又は 38.4 $\mu\text{g/L}$ の濃度で総産仔数(7 日間)の低値、 LC_{50} 値 45.0 $\mu\text{g/L}$ の濃度で生存率(48 時間)の低値が認められた。(12347)(評価結果の略号：△?)
想定される作用メカニズム：毒性

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

- ②Bellas ら(2008)によって、フルオランテン 1.25 μM (=253 $\mu\text{g/L}$)までの濃度に受精後 48 時間ばく露(380 から 780nm 光照射下)したヨーロッパムラサキウニ(*Paracentrotus lividus*)への影響が検討されている。その結果として、 EC_{50} 値 0.239 μM (=48 $\mu\text{g/L}$)の濃度でプルテウス幼生への変態率の低値が認められた。なお、光非照射条件下においては、 EC_{50} 値は検出されなかった。
また、フルオランテン 1.25 μM (=253 $\mu\text{g/L}$)までの濃度に受精後 48 時間ばく露(380 から 780nm 光照射下)ばく露したムラサキイガイ(*Mytilus galloprovincialis*)への影響が検討されている。その結果として、 EC_{50} 値 0.263 μM (=53 $\mu\text{g/L}$)の濃度で D-ベリジャー幼生への変態率の低値が認められた。なお、光非照射条件下においては、影響は認められなかった。
また、フルオランテン 1.25 μM (=253 $\mu\text{g/L}$)までの濃度に受精後 24 時間ばく露(380 から 780nm 光照射下)ばく露したカタユウレイボヤ(*Ciona intestinalis*)への影響が検討されているが、正常形態個体率には影響は認められなかった。なお、光非照射条件下においても影響は認められなかった。(7966)

(2)エストロゲン作用

- ①Vondráček ら(2002)によって、フルオランテン 0.01 から 20 μM (=2.02 から 4,040 $\mu\text{g/L}$)までの濃度に 6 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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、5 μM (=1,010 $\mu\text{g/L}$)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。なお、24 時間試験においては、影響は認められなかった。
また、フルオランテン 10 μM (=2,020 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 6 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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

発現誘導は認められなかった。(12711)(○○P)

※参考 エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

- ②Rehmann ら(1999)によって、フルオランテン 0.01、10、1,000 μ M(=2.02、2,020、202,000 μ g/L)の濃度に2時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体のホルモン結合ドメインのみを発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン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)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現誘導は認められなかった。(873)
- ③Tran ら(1996)によって、フルオランテン 1 μ M(=202 μ g/L)の濃度に12時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答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)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現誘導は認められなかった。(379)

(3)抗エストロゲン作用

- ①Vondráček ら(2002)によって、フルオランテン 10 μ M(=2,020 μ g/L)の濃度に6時間ばく露(17 β エストラジオール 1nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MVLN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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誘導の阻害は認められなかった。(12711)(○○N)

※参考 抗エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

- ②Tran ら(1996)によって、フルオランテン 1 μ M(=202 μ g/L)の濃度に12時間ばく露(17 β エストラジオール 0.5nM 共存下)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)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(379)

(4)抗アンドロゲン作用

- ①Vinggaard ら(2000)によって、フルオランテン 0.05、0.1、1、5、10 μ M(=10.1、20.2、202、1,010、2,020 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.1nM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(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(アンドロゲン応答配列をもつ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、5 μ M(=1,010 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。なお、IC₅₀値は4.6 μ M(=929 μ g/L)であった。(12714)(△○P)

(5)プロゲステロン作用

- ①Jin ら(1997)によって、フルオランテン 1 μ M(=166 μ g/L)の濃度に12時間ばく露した酵母(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)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現

誘導は認められなかった。(3010)(△○N)

(6)抗プロゲステロン作用

①Jin ら(1997)によって、フルオランテン 1 μM(=166μg/L)の濃度に 12 時間ばく露(プロゲステロン 10nM 共存下)した酵母(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)が検討されているが、βガラクトシダーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(3010)(△○N)

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を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 8 に示した。

表 8 信頼性評価のまとめ

物質名：フルオランテン

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	毒性	①Oris ら(1991)	△	?	—
		②Bellas ら(2008) 評価未実施			
(2)エストロゲン作用		①Vondráček ら(2002)	○	○P	○
		②Rehmann ら(1999) 評価未実施			
		③Tran ら(1996) 評価未実施			
(3)抗エストロゲン作用		①Vondráček ら(2002)	○	○N	×

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⁾
	②Tran ら(1996) 評価未実施			
(4)抗アンドロゲン作用	①Vinggaard ら(2000)	△	○P	○
(5)プロゲステロン作用	①Jin ら(1997)	△	○N	×
(6)抗プロゲステロン作用	①Jin ら(1997)	△	○N	×
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

12347: Oris JT, Winner RW and Moore MV (1991) A four-day survival and reproduction toxicity test for *Ceriodaphnia dubia*. Environmental Toxicology and Chemistry, 10 (2), 217-224.

7966: Bellas J, Saco-Alvarez L, Nieto O and Beiras R (2008) Ecotoxicological evaluation of polycyclic aromatic hydrocarbons using marine invertebrate embryo-larval bioassays. Marine Pollution Bulletin, 57 (6-12), 493-502.

12711: Vondráček J, Kozubík A and Machala M (2002) Modulation of estrogen receptor-dependent reporter construct activation and G0/G1-S-phase transition by polycyclic aromatic hydrocarbons in human breast carcinoma MCF-7 cells. Toxicological Sciences, 70 (2), 193-201.

- 873: Rehmann K, Schramm KW and Kettrup AA (1999) Applicability of a yeast oestrogen screen for the detection of oestrogen-like activities in environmental samples. *Chemosphere*, 38 (14), 3303-3312.
- 379: Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA and Arnold SF (1996) The anti-estrogenic activity of selected polynuclear aromatic hydrocarbons in yeast expressing human estrogen receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 229 (1), 102-108.
- 12714: Vinggaard AM, Hnida C and Larsen JC (2000) Environmental polycyclic aromatic hydrocarbons affect androgen receptor activation *in vitro*. *Toxicology*, 145 (2-3), 173-183.
- 3010: Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA and Arnold SF (1997) Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 233 (1), 139-146.

IX. プロシミドン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

プロシミドンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、副腎影響、発達影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用及び抗アンドロゲン作用の有無に関する報告がある。

(1)生殖影響

①Hass ら(2012)によって、プロシミドン 12.5、50mg/kg/day を妊娠 7 日目から出産 16 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で肛門生殖突起間距離絶対値及び体重補正值の低値(22 から 24 日齢)、乳輪数の高値(13 日齢)、50mg/kg/day ばく露群で生殖腺奇形重篤度スコアの高値(16 から 22 日齢)が認められた。

なお、本論文における *in vitro* 試験については、詳細な記載がなされていなかったため、信頼性評価の対象外とした。(7839)(評価結果の略号：○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

②Jacobsen ら(2012)によって、プロシミドン 12.5、50mg/kg/day を妊娠 7 日目から出産 16 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、16 日齢雄仔動物において、12.5mg/kg/day のばく露群で精巣絶対重量の高値、50mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量、尿道球腺絶対重量の低値が認められた。また、260 から 280 日齢雄仔動物において、50mg/kg/day のばく露群で前立腺絶対重量、肝臓絶対重量の低値が認められた。なお、4~5 ヶ月雄仔動物の性行動試験におけるマウント回数には影響は認められなかった。(7838)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

③Seidlová-Wuttke ら(2005)によって、プロシミドン 21、84mg/kg/day を 12 週間混餌投与した雌 SD ラット(3 ヶ月齢で卵巣摘出处置後、回復期間を設定せずに投与開始)への影響が検討されている。その結果として、21mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重の低値、21mg/kg/day のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、84mg/kg/day のばく露群で血清中レプチン濃度、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、血清中高密度リポ蛋白質濃度、摂水量の高値が認められた。

なお、本論文における *in vitro* 試験については、詳細な記載がなされていなかったため、信頼性評価の対象外とした。(5602)(△○P)

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

④Ostby ら(1999)によって、プロシミドン 25、50、100、200mg/kg/day に妊娠 14 日目から哺育 3 日後まで経口投与した LE ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、2 日齢雄仔動物において、25mg/kg/day 以上のばく露群で肛門生殖突起間距離の低値が認められた。また、16 ヶ月齢雄仔動物において、25mg/kg/day 以上のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺絶対重量の低値、精嚢病変発生率、

腹側前立腺病変発生率、乳輪数の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群でカウパー腺絶対重量、陰茎絶対重量の低値、滞留精巣発生率の高値、200mg/kg/day のばく露群で背側前立腺絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量の低値、異所性精巣発生率、膣嚢(vaginal pouch)発生率、背側前立腺病変発生率の高値が認められた。(9884)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ⑤Wolfら(1999)によって、プロシミドン 100mg/kg/day に妊娠 14 日目から出産 3 日後まで経口投与した LE ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、肛門生殖突起間距離(2 日齢)、腹側前立腺絶対重量(15 ヶ月齢)、精囊絶対重量(15 ヶ月齢)の低値、乳輪をもつ個体率(10 から 13 日齢)、乳頭数(10 から 13 日齢)、尿道下裂発生率(15 ヶ月齢)、慢性進行性腹側前立腺炎発生率(15 ヶ月齢)、慢性進行性精囊炎発生率(15 ヶ月齢)の高値が認められた。(7861)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ⑥Hotchkissら(2010)によって、プロシミドン 25、50、100、150、250mg/kg/day に妊娠 14 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、2 日齢雄仔動物において、生殖特記間距離(EC₅₀ 値 177mg/kg/day)の用量相関的低値、13 日齢雄仔動物において、乳輪数(EC₅₀ 値 90.0mg/kg/day)の用量相関的低値、約 4 ヶ月齢雄仔動物において、精巣上体絶対重量(EC₅₀ 値 220mg/kg/day)、精囊絶対重量(EC₅₀ 値 242mg/kg/day)、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量(EC₅₀ 値 272mg/kg/day)、腹側前立腺絶対重量(EC₅₀ 値 276.1mg/kg/day)の用量相関的低値、乳輪以外の生殖腺奇形率(EC₅₀ 値 188mg/kg/day)、滞留精巣発生率(EC₅₀ 値 191.2mg/kg/day)の用量相関の高値が認められた。(7842)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ⑦Hosokawaら(1993)によって、プロシミドン 100、300、700、2,000ppm(餌中濃度)に約 13 週齢から 6 ヶ月間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300ppm 以上のばく露群で精囊絶対重量の高値、300ppm のばく露群で精巣絶対重量の高値、700ppm 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の高値、2,000ppm のばく露群で体重の低値が認められた。

また、プロシミドン 700、2,000、6,000ppm(餌中濃度)に約 13 週齢から 1 ヶ月間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、700ppm 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の高値、700ppm のばく露群で精囊絶対重量の高値、2,000ppm 以上のばく露群で体重、精巣上体絶対重量の低値、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値、6,000ppm のばく露群で精巣絶対重量の高値が認められた。

また、プロシミドン 6,000ppm(餌中濃度)に約 13 週齢から 1 ヶ月間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、精巣上体絶対重量の低値が認められた。(7865)(○○P)

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、抗アンドロゲン様作用

- ⑧Murakamiら(1995)によって、プロシミドン 700、2,000、6,000ppm(47、132、388 mg/kg/day に相当する餌中濃度)に約 6 週齢から 13 週間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、700ppm 以上のばく露群で精巣細胞(hCG 投与培養細胞)テストステロン産生能の高値、6,000ppm のばく露群で精巣中テストステロン濃度、下垂体中黄体形成ホルモン濃度の高値

が認められた。

また、プロシミドン 700、2,000、6,000ppm(47、132、388mg/kg/day に相当する餌中濃度)に約 6 週齢から 4 週間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、700ppm 以上のばく露群で下垂体中黄体形成ホルモン濃度の高値、6,000ppm のばく露群で精巣細胞(hCG 投与培養細胞)テストステロン産生能、精巣中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

また、プロシミドン 1,000、5,000、10,000ppm(133、688、1,340mg/kg/day 相当する餌中濃度)に約 6 週齢から 13 週間混餌投与した雄 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、5,000ppm のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値が認められた。

また、プロシミドン 1,000、5,000、10,000ppm(133、688、1,340mg/kg/day 相当する餌中濃度)に約 6 週齢から 4 週間混餌投与した雄 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、5,000ppm 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度、下垂体中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。(7863)(○OP)

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、抗アンドロゲン様作用

- ⑨Svechnikov ら(2005)によって、プロシミドン 1,250ppm(60.6mg/kg/day に相当する餌中濃度)に 3 ヶ月齢から 12 週間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度、血清中黄体ホルモンの濃度、ライディッヒ細胞のテストステロン産生能(摘出後ヒト絨毛性ゴナドトロピン 1 ng/mL 又はジブチル cAMP 0.1ng/mL 共存下 3 時間)、ライディッヒ細胞中 StAR 蛋白質相対発現量、ライディッヒ細胞中 P450scc 蛋白質相対発現量、ライディッヒ細胞中 P450c17 蛋白質相対発現量の高値が認められた。(7853)(×-)

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

- ⑩Hosokawa ら(1993)によって、プロシミドン 700、2,000、6,000ppm(餌中濃度)に約 6 週齢から 2 週間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、2,000ppm 以上のばく露群で体重の低値、6,000ppm のばく露群で精囊相対重量の低値、精巣相対重量、下垂体中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

また、プロシミドン 1,000、5,000、10,000ppm(餌中濃度)に約 6 週齢から 2 週間混餌投与した雄 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、10,000ppm のばく露群で精巣中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。(7864)(△OP)

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

※参考(2)副腎影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Malendowicz ら(2006)によって、プロシミドン 8.5µg/kg/day を 10 日間皮下投与した成熟雌 Wistar ラット(偽卵巣摘出处直後から投与を開始し、更に投与 5 日目に副腎摘出处置)への影響が検討されているが、血清中コルチコステロン濃度、副腎有糸分裂係数(細胞増殖試験)には影響は認められなかった。(7851)

※参考(3)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Inawaka ら(2010)によって、プロシミドン 125mg/kg/day を妊娠 6 日目から 28 日目まで経口投与した NZW ウサギへの影響が検討されているが、同腹黄体数、同腹着床数、胚及び胎仔死亡率、生存胎仔数、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重、胎仔奇形発生率、雄及び雌胎仔肛門生殖突起間距離には影響が認められなかった。(7843)
- ②Inawaka ら(2009)によって、プロシミドン 100mg/kg/day に妊娠 8 日目から妊娠 15 日目まで腹腔内投与した SD ラットへの影響が検討されているが、出産における妊娠期間、着床数、生存新生仔数、生存出産率(着床数換算)、仔動物性比、仔動物生存率(4、21 日齢)、21 日齢雄及び雌仔動物生存率、13 週齢雄仔動物における体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精巣中精子数、精巣中アポトーシス細胞数、運動精子率(精巣上体中)、直進運動精子率(精巣上体中)、正常形態精子率(精巣上体中)、20 週齢雄仔動物と非ばく露雌との交配試験における妊娠期間、着床数、生存新生仔数、生存出産率(着床数換算)、仔動物性比、精巣中 DNA のメチル化分析における CpG 部位 1 から 7 のメチル化率(13 週齢 F1 雄、6 日齢 F1 雄、6 日齢 F2 雄)には影響が認められなかった。(7844)

(4)エストロゲン作用

- ①Radice ら(2006)によって、プロシミドン 100 μ M(=28,400 μ g/L)の濃度によく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、細胞増殖試験における細胞数(3 日間)の高値(エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI182780 1 μ M 共存下では影響消失、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ阻害剤 PD98059 50 μ M 共存下でも影響消失)、エストロン調節蛋白質 pS2 発現量(60 分間)の高値(エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI182780 1 μ M 共存下では影響消失、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ阻害剤 PD98059 50 μ M 共存下でも影響消失)、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ活性(15 又は 30 分間)の高値(α トコフェロール 5 μ M 共存下では影響消失)が認められた。(7852)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用(エストロゲン受容体を經由しない MAPK 関連経路を經由した VTG 誘導を提案)

- ②Radice ら(2004)によって、プロシミドン 150 μ M(=42,600 μ g/L)の濃度によく露した未成熟ニジマス由来肝臓細胞一次培養への影響が検討されている。その結果として、ビテロゲニン相対発現量(24 時間)、活性酸素種産生量(24 時間)、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ MAPK 活性(30、60 分間)の高値が認められた。(7858)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用(エストロゲン受容体を經由しない MAPK 関連経路を經由した VTG 誘導を提案)

- ③Radice ら(2004)によって、プロシミドン 150 μ M(=42,600 μ g/L)の濃度に 24 時間よく露した未成熟ニジマス由来肝臓細胞一次培養への影響が検討されている。その結果として、ビテロゲニン相対発現量、活性酸素種産生量の高値、ヒートショック蛋白質 HSP27 及び HSP70 の発現が認められた。(7860)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用(エストロゲン受容体を經由しない MAPK 関連経路

を經由した VTG 誘導を提案)

- ④Rucinski ら(2006)によって、プロシミドン 0.000001、0.0001、0.01、1 μ M(=0.000284、0.0284、2.84、284 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したラット頭蓋冠骨芽細胞 ROB 一次培養(ヒトエストロゲン受容体を発現)への影響が検討されているが、細胞増殖率、オステオカルシン mRNA 相対発現量、オステオネクチン mRNA 相対発現量、コラーゲン-1 α mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(7849)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：細胞毒性

(5)抗エストロゲン作用

- ①Radice ら(2006)によって、プロシミドン 0.1 から 300 μ M(=28.4 から 85,200 μ g/L)までの濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 由来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、標識 17 β -エストラジオール 2nM に対する結合阻害は認められなかった。(7852)(Δ ○N)

(6)抗アンドロゲン作用

- ①Ashby ら(2004)によって、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day を 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(6 週齢で去勢後 8 日間馴養)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、3 mg/kg/day 以上のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、カウパー腺絶対重量、精囊絶対重量の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺絶対重量、陰茎絶対重量の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、30mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対重量の低値が認められた。

また、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day を 22 から 23 日齢から 10 日間経口投与(並行して 17 α メチルテストステロン 100mg/kg/day を経口投与)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、3、10、100mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、100mg/kg/day のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、前立腺絶対重量の高値が認められた。

また、プロシミドン 3、10mg/kg/day を 22 から 23 日齢から 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 1.0mg/kg/day を皮下投与)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、3mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体絶対重量の低値、10mg/kg/day のばく露群でカウパー腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、精囊絶対重量の低値が認められた。

(7857)(Δ ○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ②Shin ら(2007)によって、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day を 49 日齢から 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(42 日齢で去勢後 7 日間馴養)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で精囊+凝固腺絶対及び相対重量、腹側前立腺絶対及び相対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対及び相対重量の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で陰茎絶対及び相対重量の低値、100mg/kg/day のばく露群でカウパー腺絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量の低値が認めら

れた。

また、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day を 49 日齢から 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(42 日齢で去勢後 7 日間馴養)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺絶対及び相対重量、カウパー腺絶対及び相対重量の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対及び相対重量、精囊+凝固腺絶対及び相対重量の低値、100mg/kg/day のばく露群で陰茎絶対及び相対重量の低値、副腎絶対及び相対重量の高値が認められた。(7848)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ③ Kennel ら(2004)によって、プロシミドン 3、10、30、100mg/kg/day に 53 から 57 日齢から 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(42 から 46 日齢で去勢後 5 から 6 日間馴養)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の高値、30mg/kg/day 以上のばく露群で精囊+凝固腺絶対重量、腹側前立腺絶対重量の低値、100mg/kg/day のばく露群でカウパー腺絶対重量の低値、副腎絶対重量の高値が認められた。(7859)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ④ Kang ら(2004)によって、プロシミドン 25、50、100mg/kg/day、10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(6 週齢で去勢後 8 日間馴養)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群で精囊+凝固腺絶対重量、腹側前立腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、カウパー腺絶対重量の低値、100mg/kg/day のばく露群で陰茎絶対重量の低値、副腎絶対重量の高値が認められた。(12061)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ⑤ Rosen ら(2005)によって、プロシミドン 200mg/kg を単回経口投与した雄 SD ラット(100 日齢で精巣及び精巣上体摘出处置かつテストステロン皮下埋設処置)への影響(投与 4 日後に試験)が検討されている。その結果として、腹側前立腺絶対重量の低値、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。

プロシミドン 200mg/kg を単回経口投与した雄 SD ラット(100 日齢で精巣及び精巣上体摘出处置かつテストステロン皮下埋設処置)への影響(投与 20 時間後に試験)が検討されている。その結果として、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。(7854)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- ⑥ Hosokawa ら(1993)によって、プロシミドン 250pM(=0.071µg/L)までの濃度で雄マウス腹側前立腺サイトゾル由来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、Kd 値 99.0pM(=0.028µg/L)の濃度で標識 5 α -ジヒドロテストステロン 0.047 から 6 nM に対する結合阻害が認められた。

また、プロシミドン 250pM(=0.071µg/L)までの濃度で雄ラット腹側前立腺サイトゾル由来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、Kd 値 227pM(=0.064µg/L)

の濃度で標識 5α ジヒドロテストステロン 0.047 から 6nM に対する結合阻害が認められた。(7864)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用又はアンドロゲン作用

⑦Ostby ら(1999)によって、プロシミドン 0.05、0.2、0.5、1.0、10 μ M(=14.2、57、142、284、2,840 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(5α ジヒドロテストステロン 1nM 共存下)したサル腎臓細胞 CV-1(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(アンドロゲン応答配列をもつ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、0.2 μ M(=57 μ g/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、プロシミドン 0.00316、0.1、0.316、1、3.16、10 μ M(=0.9、28、90、284、898、2,840 μ g/L)の濃度に2時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 標識体 5nM 共存下)したサル腎臓細胞 COS(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(アンドロゲン応答配列をもつ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、3.16 μ M(=900 μ g/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(9884)(Δ OP)

⑧Blake ら(2010)によって、プロシミドン 0.000005 から 0.010 μ M(=0.0014 から 2.8 μ g/L)の濃度に16時間ばく露(5α ジヒドロテストステロン 0.58nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2(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(アンドロゲン応答配列をもつ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、IC₅₀ 値 0.27 μ M(=77 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、プロシミドン 0.000005 から 0.010 μ M(=0.0014 から 2.8 μ g/L)の濃度に16時間ばく露(17 β -トレンボロン 0.11nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2(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(アンドロゲン応答配列をもつ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、IC₅₀ 値 0.31 μ M(=88 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、プロシミドン 0.000005 から 0.010 μ M(=0.0014 から 2.8 μ g/L)の濃度に16時間ばく露(アンドロステンジオン 76nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2(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(アンドロゲン応答配列をもつ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、IC₅₀ 値 0.56 μ M(=159 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(7840)(Δ OP)

⑨Tamura ら(2006)によって、プロシミドン 0.01 から 100 μ M(=2.84 から 28,400 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(5α ジヒドロテストステロン 0.2nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2(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(アンドロゲン応答配列をもつ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、IC₅₀ 値 0.8 μ M(=227 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(7850)(Δ OP)

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、アンドロゲン作用、抗アンド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9に示した。

表9 信頼性評価のまとめ

物質名：プロシミドン

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) 生殖影響	抗アンドロゲン様作用	①Hass ら(2012)	○	○P	○
	抗アンドロゲン様作用	②Jacobsen ら(2012)	△	○P	○
	視床下部一下垂体— 甲状腺軸への作用	③Seidlová-Wuttke ら(2005)	△	○P	○
	抗アンドロゲン様作用	④Ostby ら(1999)	○	○P	○
	抗アンドロゲン様作用	⑤Wolf ら(1999)	○	○P	○
	抗アンドロゲン様作用	⑥Hotchkiss ら(2010)	△	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用、 抗アンドロゲン様作用	⑦Hosokawa ら(1993)	○	○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)を証する ために必要である『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⁾	
	視床下部—下垂体— 生殖腺軸への作用、 抗アンドロゲン様作用	⑧Murakami ら (1995)	○	○P	○
	視床下部—下垂体— 生殖腺軸への作用	⑨Svechnikov ら (2005)	×	—	×
	視床下部—下垂体— 生殖腺軸への作用、 抗アンドロゲン様作用	⑩Hosokawa ら (1993)	△	○P	○
(2) 副腎 影響		①Malendowicz ら (2006) 評価未実施			
(3) 発 達 影 響		①Inawaka ら(2010) 評価未実施			
		②Inawaka ら(2009) 評価未実施			
(4)エストロゲン作用		①Radice ら(2006)	△	○P	○
		②Radice ら(2004)	△	○P	○
		③Radice ら(2002)	△	○P	○
		④Rucinski ら (2006)	△	?	—
(4)抗エストロゲン作用		①Radice ら(2006)	△	○N	×
(5)抗アンドロゲン作用		①Ashby 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)を証する ために必要である『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⁾
*ただし、⑥についてはア ンドロゲン作用も示唆さ れる	②Shin ら(2007)	○	○P	○
	③Kennel ら(2004)	○	○P	○
	④Kang ら(2004)	○	○P	○
	⑤Rosen ら(2005)	△	○P	○
	⑥Hosokawa ら (1993)	△	○P	○
	⑦Ostby ら(1999)	△	○P	○
	⑧Blake ら(2010)	○	○P	○
	⑨Tamura ら(2006)	○	○P	○
今後の対応案	動物試験の報告において、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、アンドロゲン作用、抗アンド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

7839: Hass U, Boberg J, Christiansen S, Jacobsen PR, Vinggaard AM, Taxvig C, Poulsen ME, Herrmann SS, Jensen BH, Petersen A, Clemmensen LH and Axelstad M (2012) Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reproductive Toxicology*, 34 (2), 261-274.

- 7838: Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J, Isling LK, Christiansen S, Mandrup KR, Berthelsen LO, Vinggaard AM and Hass U (2012) Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reproductive Toxicology*, 34 (2), 237-250.
- 5602: Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G and Wuttke W (2005) Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. *Toxicology*, 213 (1-2), 13-24.
- 9884: Ostby J, Kelce WR, Lambright C, Wolf CJ, Mann P and Gray LE, Jr. (1999) The fungicide procymidone alters sexual differentiation in the male rat by acting as an androgen-receptor antagonist *in vivo* and *in vitro*. *Toxicology and Industrial Health*, 15 (1-2), 80-93.
- 7861: Wolf C, Jr., Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J and Gray LE, Jr. (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolate, *p,p'*-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicology and Industrial Health*, 15 (1-2), 94-118.
- 7842: Hotchkiss AK, Rider CV, Furr J, Howdeshell KL, Blystone CR, Wilson VS and Gray LE, Jr. (2010) *In utero* exposure to an AR antagonist plus an inhibitor of fetal testosterone synthesis induces cumulative effects on F1 male rats. *Reproductive Toxicology*, 30 (2), 261-270.
- 7865: Hosokawa S, Murakami M, Ineyama M, Yamada T, Koyama Y, Okuno Y, Yoshitake A, Yamada H and Miyamoto J (1993) Effects of procymidone on reproductive organs and serum gonadotropins in male rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 18 (2), 111-124.
- 7863: Murakami M, Hosokawa S, Yamada T, Harakawa M, Ito M, Koyama Y, Kimura J, Yoshitake A and Yamada H (1995) Species-specific mechanism in rat Leydig cell tumorigenesis by procymidone. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 131 (2), 244-252.
- 7853: Svechnikov K, Supornsilchai V, Strand ML, Wahlgren A, Seidlova-Wuttke D, Wuttke W and Soder O (2005) Influence of long-term dietary administration of procymidone, a fungicide with anti-androgenic effects, or the phytoestrogen genistein to rats on the pituitary-gonadal axis and Leydig cell steroidogenesis. *Journal of Endocrinology*, 187 (1), 117-124.

- 7864: Hosokawa S, Murakami M, Ineyama M, Yamada T, Yoshitake A, Yamada H and Miyamoto J (1993) The affinity of procymidone to androgen receptor in rats and mice. *Journal of Toxicological Sciences*, 18 (2), 83-93.
- 7851: Malendowicz LK, Trejter M, Rebuffat P, Ziolkowska A, Nussdorfer GG and Majchrzak M (2006) Effects of some endocrine disruptors on the secretory and proliferative activity of the regenerating rat adrenal cortex. *International Journal of Molecular Medicine*, 18 (1), 197-200.
- 7843: Inawaka K, Kishimoto N, Higuchi H and Kawamura S (2010) Maternal exposure to procymidone has no effects on fetal external genitalia development in male rabbit fetuses in a modified developmental toxicity study. *Journal of Toxicological Sciences*, 35 (3), 299-307.
- 7844: Inawaka K, Kawabe M, Takahashi S, Doi Y, Tomigahara Y, Tarui H, Abe J, Kawamura S and Shirai T (2009) Maternal exposure to anti-androgenic compounds, vinclozolin, flutamide and procymidone, has no effects on spermatogenesis and DNA methylation in male rats of subsequent generations. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 237 (2), 178-187.
- 7852: Radice S, Chiesara E, Frigerio S, Fumagalli R, Parolaro D, Rubino T and Marabini L (2006) Estrogenic effect of procymidone through activation of MAPK in MCF-7 breast carcinoma cell line. *Life Sciences*, 78 (23), 2716-2723.
- 7858: Radice S, Fumagalli R, Chiesara E, Ferraris M, Frigerio S and Marabini L (2004) Estrogenic activity of procymidone in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes: a possible mechanism of action. *Chemico-Biological Interactions*, 147 (2), 185-193.
- 7860: Radice S, Ferraris M, Marabini L and Chiesara E (2002) Estrogenic activity of procymidone in primary cultured rainbow trout hepatocytes (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicology in Vitro*, 16 (4), 475-480.
- 7849: Rucinski M, Ziolkowska A, Hochol A, Pucher A, Macchi C, Belloni AS, Nussdorfer GG and Malendowicz LK (2006) Estradiol and resveratrol stimulating effect on osteocalcin, but not osteonectin and collagen-1alpha gene expression in primary culture of rat calvarial osteoblast-like cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 18 (4), 565-570.
- 7857: Ashby J, Lefevre PA, Tinwell H, Odum J and Owens W (2004) Testosterone-stimulated weanlings as an alternative to castrated male rats in the Hershberger anti-androgen assay.

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 39 (2), 229-238.

- 7848: Shin JH, Moon HJ, Kang IH, Kim TS, Lee SJ, Ahn JY, Bae H, Jeung EB and Han SY (2007) OECD validation of the rodent Hershberger assay using three reference chemicals; 17alpha-methyltestosterone, procymidone, and *p,p'*-DDE. Archives of Toxicology, 81 (5), 309-318.
- 7859: Kennel PF, Pallen CT and Bars RG (2004) Evaluation of the rodent Hershberger assay using three reference endocrine disrupters (androgen and antiandrogens). Reproductive Toxicology, 18 (1), 63-73.
- 12061: Kang IH, Kim HS, Shin JH, Kim TS, Moon HJ, Kim IY, Choi KS, Kil KS, Park YI, Dong MS and Han SY (2004) Comparison of anti-androgenic activity of flutamide, vinclozolin, procymidone, linuron, and *p,p'*-DDE in rodent 10-day Hershberger assay. Toxicology, 199 (2-3), 145-159.
- 7854: Rosen MB, Wilson VS, Schmid JE and Gray LE (2005) Gene expression analysis in the ventral prostate of rats exposed to vinclozolin or procymidone. Reproductive Toxicology, 19 (3), 367-379.
- 7840: Blake LS, Martinovic D, Gray LE, Jr., Wilson VS, Regal RR, Villeneuve DL and Ankley GT (2010) Characterization of the androgen-sensitive MDA-kb2 cell line for assessing complex environmental mixtures. Environmental Toxicology and Chemistry, 29 (6), 1367-1376.
- 7850: Tamura H, Ishimoto Y, Fujikawa T, Aoyama H, Yoshikawa H and Akamatsu M (2006) Structural basis for androgen receptor agonists and antagonists: interaction of SPEED 98-listed chemicals and related compounds with the androgen receptor based on an *in vitro* reporter gene assay and 3D-QSAR. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 14 (21), 7160-7174.

X. 2-ブロモプロパン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2-ブロモプロパンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、発達影響及びライディッヒ細胞への影響の有無に関する報告がある。

(1)生殖影響

①Yu ら(1999)によって、2-ブロモプロパン 100、300、1,000ppm(チャンバー内空气中設定濃度、変動は設定濃度の5%以内)に12週齢から9週間(週7日、日毎8時間)吸入ばく露した雌F344ラットへの影響が検討されている。その結果として、100ppm以上のばく露区で原始卵胞存在率、発育卵胞存在率の低値、300ppm以上のばく露区で胞状卵胞存在率の低値、発情周期が不定期又は認められない個体率の高値が認められた。(7915)(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：卵細胞アポトーシス誘発

②Kamijima ら(1997)によって、2-ブロモプロパン 98±3、299±9、1,025±34ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に15週齢から9週間(週7日、日毎8時間)吸入ばく露した雌Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、299ppm以上のばく露区で正常発情周期を示す個体率の低値、1,025ppmのばく露区で体重、胸腺絶対及び相対重量の低値が認められた。(7925)(○○P)

想定される作用メカニズム：不明

③Ichihara ら(1997)によって、2-ブロモプロパン 302±17、1,035±35ppm(チャンバー内空气中測定濃度)。なお、2,964±164ppmでも実施しているが体重低下が重篤なため途中で中断)に13週齢から9週間(週7日、日毎8時間)吸入ばく露した雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、302ppm以上のばく露区で体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、右精巣上体尾中の精子数、右精巣上体尾中運動精子率の低値、右精巣上体尾中の尾部欠損精子率、右精巣上体尾中の頭部又は尾部形態異常精子率の高値、1,035ppmのばく露区で前立腺絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量の低値が認められた。(7922)(○?)

想定される作用メカニズム：その他の作用(毒性)

④Takeuchi ら(2004)によって、2-ブロモプロパン 124.8±1.6、250.1±4.4、500.5±6.7、999.4±16.9ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に7週齢から(雄は交配2週間前から交配期間2週間を経て交配2週間後まで。雌は交配2週間から交配期間2週間を経て妊娠0日目から妊娠19日目まで。週7日、日毎6時間)吸入ばく露した雌雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、999.4ppmのばく露区で同腹出産仔数、同腹生存出産仔数(0及び4日齢)、仔動物生存率(0日齢)の低値が認められた。なお、父及び母動物体重、交尾率、受精率、交配所要日数、出産率、妊娠期間、同腹黄体数、同腹着床数、着床率、雄及び雌仔動物体重(0及び4日齢)には影響は認められなかった。(7903)(○?)

想定される作用メカニズム：その他の作用(毒性)

⑤Yu ら(1997)によって、2-ブロモプロパン 125、250、500mg/kg/day を12週齢から4週間(週6日)腹腔内投与した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、125、250mg/kg/day以

上のばく露群で心臓相対重量の高値、125mg/kg/day のばく露群で右腎臓相対重量の高値、250mg/kg/day 以上のばく露群で体重、右及び左精巣相対重量の低値、右及び左副腎相対重量の高値、500mg/kg/day のばく露群で右及び左肺相対重量、脾臓相対重量、肝臓相対重量、脳相対重量の高値が認められた。(7927)(○?)

想定される作用メカニズム：毒性

- ⑥ Wu ら(1999)によって、2-プロモプロパン 200、600、1,800mg/kg/day を9週齢から5週間(週5日)皮下投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体中精子濃度、精巣上体中精子生存率、血清中テストステロン濃度の低値、精巣上体中精子奇形率の高値、600mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、精巣絶対及び相対重量、妊孕試験における交尾率、妊孕試験における妊孕率の低値、妊孕試験における受精までの所要日数の遅延、1,800mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対及び相対重量、妊孕試験における同腹着床数、妊孕試験における同腹生存胎仔数の低値、妊孕試験における胚吸収率、下垂体中 β 黄体形成ホルモン mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、2-プロモプロパン 200、600、1,800mg/kg/day を5週齢から7週間(週5日)皮下投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体中精子濃度、精巣上体中精子生存率の低値、精巣上体中精子奇形率の高値、600mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、血清中テストステロン濃度、精巣絶対及び相対重量の低値、1,800mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対及び相対重量の低値が認められた。(7914)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ⑦ Ohtani ら(2004)によって、2-プロモプロパン 125、250、500、1,000mg/kg/day を12週齢から24日間(およそ週2日、合計8日)腹腔内投与した雄 F344 ラットへの影響(投与開始から31日目)が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で左精巣相対重量の低値、500mg/kg/day 以上のばく露群で右精巣相対重量の低値、1,000mg/kg/day のばく露群で体重、左精巣上体相対重量、右精巣上体相対重量、精巣上体中精子数、運動精子率の低値が認められた。(7902)(△○P)

想定される作用メカニズム：その他の作用(メカニズム不明)

- ⑧ Lim ら(1997)によって、2-プロモプロパン 300、600、900mg/kg/day を8週齢から21日間(投与14日目から21日目までを交配期間とする)腹腔内投与した雌 SD ラットへの影響(妊娠21日後に開腹)が検討されている。その結果として、300mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠率の低値、600mg/kg/day のばく露群で体重の低値、900mg/kg/day のばく露群で左及び右卵巣相対重量の低値、発情周期所要日数(妊娠前)の遅延が認められた。(7921)(○○P)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑨ Li ら(2001)によって、2-プロモプロパン 133、405、1,355mg/kg/day を約10週齢から28日間皮下投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、405mg/kg/day 以上のばく露群で体重、日毎精子産生量、StageII から III 精細管中セルトリ細胞数、StageII から III 精細管中精原細胞数、StageII から III 精細管中太糸期精母細胞数、StageII から III 精細管中円形精子細胞数、StageII から III 精細管中伸長精子細胞数の低値、精細管萎縮発生率、精母細胞縮退発生率、

精子細胞縮退発生率、セルトリ細胞液胞化発生率、多核巨大細胞発生率、セルトリ細胞のみしか認められない精細管発生率、精細管中アポトーシス生殖細胞数の高値、1,355mg/kg/day のばく露群で精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量の低値、前立腺絶対及び相対重量の高値が認められた。(○?)

想定される作用メカニズム：毒性

⑩Kangら(2002)によって、2-プロモプロパン 133、405、1,215mg/kg/day を妊娠6日目から出産20日後まで(ただし、出産後2日間はばく露中断)皮下投与したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物において、405mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値が認められた。出産において、1,215mg/kg/day のばく露群で生存仔の雄性比、1日齢雄仔動物の肛門生殖突起間距離、離乳仔生存率の低値が認められた。90日齢雄仔動物において、405mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中日毎精子産生数、精巣上体中精子数の低値、1,215mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、精巣絶対重量の低値、セルトリ細胞毎ライディッヒ細胞数の高値が認められた。33日齢雄仔動物において、405mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対重量の低値、1,215mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。63日齢雄仔動物において、1,215mg/kg/day のばく露群で体重の低値、セルトリ細胞毎ライディッヒ細胞数の高値が認められた。90日齢雌仔動物において、1,215mg/kg/day のばく露群で始原卵胞存在率、発育卵胞存在率、胞状卵胞存在率の低値が認められた。(7907)(○?)

想定される作用メカニズム：毒性

⑪Sekiguchiら(2000)によって、2-プロモプロパン 500、1,000mg/kg/day を51から53日齢から15日間(2から3日間隔にて計7日)腹腔内投与したへの雌F344ラット影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/day 以上のばく露群で排卵数、発情期における子宮絶対及び相対重量の低値、発情周期遅延(6日間以上)個体率の高値が認められた。(7909)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用

⑫SekiguchiとHonma(1998)によって、2-プロモプロパン 500、1,000、2,000mg/kg/day を51から53日齢から17日間(2から3日間隔にて計8日)腹腔内投与(15日目に雌ウマ血清ゴナドトロピン及び17日目にヒト絨毛性ゴナドトロピンを腹腔内投与し排卵誘発処置)した雌ICRマウスへの影響が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day 以上のばく露群で排卵数の低値が認められた。(7920)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用

⑬Omuraら(1999)によって、2-プロモプロパン 1,355mg/kg/day を11週齢から5日間皮下投与した雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、精細管中精原細胞におけるState XII細胞存在率、精細管中精原細胞におけるState I細胞存在率、精細管中精原細胞におけるState II及びIII細胞存在率、精細管中精原細胞におけるState V細胞存在率の低値が認められた。(7919)(○?)

想定される作用メカニズム：毒性

⑭Omuraら(1997)によって、2-プロモプロパン 1,355mg/kg/day を11週齢から2週間(週5日)皮下投与した雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、その結果として、体重、精

囊絶対重量、精細管中精原細胞存在率、精細管中精母細胞存在率、精巣中精子細胞数の低値、精巣上体相対重量の高値が認められた。なお、精巣絶対及び相対重量、精巣上体中精子数、運動精子率、形態異常精子率、精細管中円形精子細胞存在率には影響は認められなかった。(241)(○?、p. 27~28)

想定される作用メカニズム：毒性

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

⑮Sekiguchi ら(2002)によって、2-プロモプロパン 50.3±1.1、202.9±5.2、998.6±20.8ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に12週齢から20日間(日毎8時間)吸入ばく露した雌F344ラットへの影響が検討されているが、体重、排卵数、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、発情周期所要日数、発情周期遅延(6日間以上)個体率には影響は認められなかった。(7908)

※参考(2)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Kim ら(2004)によって、2-プロモプロパン 250、500、1,000mg/kg/day を妊娠6日目から妊娠19日目まで経口投与したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物において、1,000mg/kg/day のばく露群で体重、増加体重、摂餌量の低値が認められた。妊娠において、500mg/kg/day 以上のばく露群で雄及び雌胎仔体重の低値、1,000mg/kg/day のばく露群で同腹胎仔数の低値、同腹死亡胚数、着床後胚消失率、胎仔の外表奇形及び変化発生率、胎仔の内臓奇形及び変化発生率、胎仔の骨格奇形及び変化発生率の高値が認められた。(7904)

(3)ライディッヒ細胞への影響

①Wu ら(2002)によって2-プロモプロパン 10、100、1,000µM(=1,230、12,300、123,000µg/L)の濃度に24時間ばく露した雄SDラット由来ライディッヒ細胞(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、10µM(=1,230µg/L)以上の濃度区でDNA損傷率の高値、100µM(=12,300µg/L)以上の濃度区で細胞内脂質過酸化酵素活性、細胞内スーパーオキシドディスムターゼ活性、細胞内グルタチオンペルオキシダーゼ活性の高値、1,000µM(=123,000µg/L)の濃度区で細胞生存率、テストステロン産生濃度の低値が認められた。(7906)(△?)

想定される作用メカニズム：酸化ストレス応答

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10に示した。

表 10 信頼性評価のまとめ

物質名：2-ブロモプロパン

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 影響	不明	①Yu ら(1999)	△	○P	○
	不明「	②Kamijima ら(1997)	○	○P	○
	その他の作用(毒性)	③Ichihara ら(1997)	○	?	—
	その他の作用(毒性)	④Takeuchi ら(2004)	○	?	—
	毒性	⑤Yu ら(1997)	○	?	—
	抗アンドロゲン様作用	⑥Wu ら(1999)	○	○P	○
	その他の作用(メカニズム不明)	⑦Ohtani ら(2004)	△	○P	○
	不明	⑧Lim ら(1997)	○	○P	○
	毒性	⑨Li ら(2001)	○	?	—
	不明	⑩Kang ら(2002)	○	?	—
	抗エストロゲン様作用	⑪Sekiguchi ら(2000)	△	○P	○
	抗エストロゲン様作用	⑫Sekiguchi と Honma(1998)	△	○P	○
	毒性	⑬Omura ら(1999)	○	?	—
	毒性	⑭Omura ら(1997)	○	?	—
		⑮Sekiguchi ら(2002) 評価未実施			

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⁾
(2) 発達影響	①Kim ら(2004) 評価未実施			
(3) ライディッツヒ細胞への影響	①Wu ら(2002)	△	?	—
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

- 7915: Yu X, Kamijima M, Ichihara G, Li W, Kitoh J, Xie Z, Shibata E, Hisanaga N and Takeuchi Y (1999) 2-Bromopropane causes ovarian dysfunction by damaging primordial follicles and their oocytes in female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 159 (3), 185-193.
- 7925: Kamijima M, Ichihara G, Kitoh J, Tsukamura H, Maeda KI, Yu X, Xie Z, Nakajima T, Asaeda N, Hisanaga N and Takeuchi Y (1997) Ovarian toxicity of 2-bromopropane in the non-pregnant female rat. *Journal of Occupational Health*, 39 (2), 144-149.
- 7922: Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, Tagawa Y, Kamijima M, Yu X, Kondo H, Nakajima T, Kitoh J, Yu IJ, Moon YH, Hisanaga N and Takeuchi Y (1997) Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer-depleting chlorofluorocarbons. *Journal of Occupational Health*, 39 (1), 57-63.
- 7903: Takeuchi T, Okuda H, Arito H, Nagano K, Yamamoto S and Matsushima T (2004) Developmental effects of inhalation exposure to 2-bromopropane in rats. *Reproductive Toxicology*, 18 (3), 431-437.
- 7927: Yu J, Chung YH, Lim CH, Maeng SH, Lee JY, Kim HY, Lee SJ, Kim CH, Kim TG, Park JS and Moon YH (1997) Reproductive toxicity of 2-bromopropane in Sprague Dawley rats. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*, 23 (4), 281-288.
- 7914: Wu X, Faqi AS, Yang J, Ding X, Jiang X and Chahoud I (1999) Male reproductive toxicity and beta-luteinizing hormone gene expression in sexually mature and immature rats exposed to 2-bromopropane. *Human and Experimental Toxicology*, 18 (11), 683-690.
- 7902: Ohtani K, Yamazaki S, Kubota H, Miyagawa M and Saegusa J (2004) Comparative investigation of several sperm analysis methods for evaluation of spermatotoxicity of industrial chemical: 2-bromopropane as an example. *Industrial Health*, 42 (2), 219-225.
- 7921: Lim CH, Maeng SH, Lee JY, Chung YH, Kim TG, Park JH, Moon YH, II and Yu J (1997) Effects of 2-bromopropane on the female reproductive function in Sprague-Dawley rats. *Industrial Health*, 35 (2), 278-284.
- 7910: Li GX, Kang KS and Lee YS (2001) 2-Bromopropane induced germ cell apoptosis during spermatogenesis in male rat. *Journal of Veterinary Medical Science*, 63 (4), 373-382.

- 7907: Kang KS, Li GX, Che JH and Lee YS (2002) Impairment of male rat reproductive function in F1 offspring from dams exposed to 2-bromopropane during gestation and lactation. *Reproductive Toxicology*, 16 (2), 151-159.
- 7909: Sekiguchi S, Asano G, Suda M and Honma T (2000) Influence of 2-bromopropane on reproductive system--short-term administration of 2-bromopropane inhibits ovulation in F344 rats. *Toxicology and Industrial Health*, 16 (7-8), 277-283.
- 7920: Sekiguchi S and Honma T (1998) Influence of 2-bromopropane on reproductive system — 2-bromopropane inhibits forced ovulation in mice. *Industrial Health*, 36 (3), 297-299.
- 7919: Omura M, Romero Y, Zhao M and Inoue N (1999) Histopathological evidence that spermatogonia are the target cells of 2-bromopropane. *Toxicology Letters*, 104 (1-2), 19-26.
- 241: Omura M, Romero Y, Zhao M and Inoue N (1997) Histopathological changes of the testis in rats caused by subcutaneous injection of 2-bromopropane. *Journal of Occupational Health*, 39 (3), 234-239.
- 7908: Sekiguchi S, Suda M, Zhai YL and Honma T (2002) Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. *Toxicology Letters*, 126 (1), 41-49.
- 7904: Kim JC, Kim SH, Shin DH, Ahn TH, Kim HC, Kim YB, Jiang CZ, Han J and Chung MK (2004) Effects of prenatal exposure to the environmental pollutant 2-bromopropane on embryo-fetal development in rats. *Toxicology*, 196 (1-2), 77-86.
- 7906: Wu X, Faqi AS, Yang J, Pang BP, Ding X, Jiang X and Chahoud I (2002) 2-Bromopropane induces DNA damage, impairs functional antioxidant cellular defenses, and enhances the lipid peroxidation process in primary cultures of rat Leydig cells. *Reproductive Toxicology*, 16 (4), 379-384.

X I . 1-ブロモプロパン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

1-ブロモプロパンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生殖影響

①Zhang ら(2013)によって、1-ブロモプロパン 194±12、393±13、775±24ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 13 週齢から 4 週間(日毎 21:00 から 5:00 にかけて 8 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、194ppm 以上のばく露区で海馬中グルココルチコイド受容体 mRNA 相対発現量の低値、393ppm 以上のばく露区で海馬中神経栄養因子(BDNF: Brain-derived Neurotrophic Factor) mRNA 相対発現量の低値、775ppm のばく露区で海馬中ノルエピネフリン濃度、前頭葉中ノルエピネフリン濃度、線条体中ノルエピネフリン濃度の低値が認められた。

また、1-ブロモプロパン 414±12、814±21、1,047±23ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 10 週齢から 1 週間(日毎 9:00 から 17:00 にかけて 8 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、814ppm 以上のばく露区で体重、線条体中ノルエピネフリン濃度の低値、副腎相対重量の高値が認められた。(10443)(評価結果の略号：○?)

想定される作用メカニズム：

②Yamada ら(2003)によって、1-ブロモプロパン 200±8、415±19ppm(チャンバー内空气中測定濃度)。なお、813±28ppm でも実施しているが体重低下が重篤なため途中で中断)に 10 週齢から 12 週間(週 7 日、日毎 14:00 から 22:00 にかけて 8 時間)吸入ばく露した雌 Wistar ラットへの影響(ばく露開始から 13 週目)が検討されている。その結果として、200ppm 以上のばく露区で正常胞状卵胞数の低値、腎臓絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量の高値、415ppm のばく露区で正常発育卵胞数、脳絶対重量、発情周期が不定期又は認められない個体率の高値が認められた。(10447)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

③Ichihara ら(1999)によって、1-ブロモプロパン 208±15、412±24、821±38ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 10 週齢から 12 週間(日毎 14:00 から 22:00 にかけて 8 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、208ppm 以上のばく露区で精嚢絶対及び相対重量の低値、412ppm 以上のばく露区で体重、精巣上体中精子数、運動精子率の低値、尾欠損精子率、Stage IX から XI 精細管中において基底部に保持されている伸長精細胞数の高値、821ppm のばく露区で血清中テストステロン濃度、精巣上体絶対及び相対重量の低値、肝臓絶対及び相対重量、頭部異常精子率、Stage VII 精細管中退縮精母細胞数の高値が認められた。(7913)(○?)

想定される作用メカニズム：毒性

④Furuhashi ら(2006)によって、1-ブロモプロパン 101±5、393±9、798±15ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠 0 日目から妊娠 20 日目及び出産 1 日後から出産 20 日後まで(日毎 10:00 から 14:00 及び 16:30 から 20:30 にかけて 8 時間、ただし出産日は 1 日のみ中断)吸入ばく露した

Wistar-Imamichi ラットへの影響が検討されている。その結果として、393ppm のばく露区で 50 日齢雄仔動物での精巣上体尾中精子検出率の低値、798ppm のばく露区で雄仔動物体重(4、5、6、7 週齢)、雌仔動物体重(4、5、6、7、8 週齢)、21 日齢仔動物生存率の低値が認められた。(10446)(○?)

想定される作用メカニズム：その他の作用(毒性)

- ⑤Banu ら(2007)によって、1-ブロモプロパン 400、1,000ppm(チャンバー内空气中設定濃度、設定濃度の±5%以内)に 10 週齢から 6 週間(週 7 日、日毎 8 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、400ppm 以上のばく露区で精巣上体尾中精子数の低値、400ppm のばく露区(この区のみ試験)で精細管(IX、X 及び XI)の基底部に保持されている伸長精子細胞数の高値、1,000ppm のばく露区で体重、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量、精囊絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度、運動性精子率、尾部皮膚温度、前肢筋力の低値、尾部血圧、頭部形態異常精子率の高値が認められた。(10445)(○?)

想定される作用メカニズム：その他の作用(毒性)

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

- ⑥Sekiguchi ら(2002)によって、1-ブロモプロパン 50.3±1.1、202.9±5.2、998.6±20.8ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 12 週齢から 20 日間(日毎 8 時間)吸入ばく露した雌 F344 ラットへの影響が検討されているが、体重、排卵数、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、発情周期所要日数、発情周期遅延(6 日間以上)個体率には影響は認められなかった。(7908)

(2)疫学的調査

- ①Li ら(2010)によって、1-ブロモプロパンについて、中国江蘇省宜興市及び塩城市にて 2001 年から 2005 年にかけて、1-ブロモプロパン製造工場における女性作業従事者 60 名(平均年齢 38.2±7.7 歳、ばく露期間平均値 39.8±18.8 ヶ月、ばく露濃度中央値 6.6ppm、累積ばく露中央値 255.6ppm month。低累積ばく露群 20 名の累積ばく露中央値 23.2ppm month、中累積ばく露群 20 名の累積ばく露中央値 256ppm month、高累積ばく露群 20 名の累積ばく露中央値 1,056ppm month)及び非ばく露群 60 名(年齢、性、地域対照。平均年齢 38.0±6.9 歳)を対象に、1-ブロモプロパンばく露と神経毒性影響との関連性について検討されている。その結果として、直線回帰分析において 1-ブロモプロパン累積ばく露と脛骨運動試験遠位潜時、つま先振動感覚閾値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度とに正の相関性が認められた。

また、男性作業従事者 26 名(平均年齢 28.5±7.1 歳、ばく露期間平均値 41.5±20.7 ヶ月、ばく露濃度中央値 4.6ppm、累積ばく露中央値 145.7ppm month。低累積ばく露群 13 名の累積ばく露中央値 54.3ppm month、高累積ばく露群 13 名の累積ばく露中央値 414.4ppm month)及び非ばく露群 26 名(年齢、性、地域対照。平均年齢 28.9±6.9 歳)を対象に、1-ブロモプロパンばく露と神経毒性影響との関連性について検討されている。その結果として、直線回帰分析において 1-ブロモプロパン累積ばく露と神経行動学的検査における Santa Ana nonpreferred hand スコアとに正の相関性が認められた。(10444)(△○P)

想定される作用メカニズム：血中甲状腺刺激ホルモン濃度、卵胞刺激ホルモン濃度への影響

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。

疫学的調査の報告において、血中甲状腺刺激ホルモン濃度、卵胞刺激ホルモン濃度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 11 に示した。

表 11 信頼性評価のまとめ

物質名：1-プロモプロパン

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 影 響	不明	①Zhang ら(2013)	○	?	—
	不明	②Yamada ら(2003)	○	?	—
	毒性	③Ichihara ら(1999)	○	?	—
	その他の作用(毒性)	④Furuhashi ら(2006)	○	?	—
	その他の作用(毒性)	⑤Banu ら(2007)	○	?	—
		⑥Sekiguchi ら(2002) 評価未実施			

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⁾	
(2)疫学的調査	血中甲状腺刺激ホルモン濃度、卵胞刺激ホルモン濃度への影響	①Li ら(2010)	△	○P	○
今後の対応案	疫学的調査の報告において、血中甲状腺刺激ホルモン濃度、卵胞刺激ホルモン濃度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

10443: Zhang L, Nagai T, Yamada K, Ibi D, Ichihara S, Subramanian K, Huang Z, Mohideen SS, Naito H and Ichihara G (2013) Effects of sub-acute and sub-chronic inhalation of 1-bromopropane on neurogenesis in adult rats. *Toxicology*, 304, 76-82.

10447: Yamada T, Ichihara G, Wang H, Yu X, Maeda K, Tsukamura H, Kamijima M, Nakajima T and Takeuchi Y (2003) Exposure to 1-bromopropane causes ovarian dysfunction in rats. *Toxicological Sciences*, 71 (1), 96-103.

7913: Ichihara G, Yu X, Kitoh J, Asaeda N, Kumazawa T, Iwai H, Shibata E, Yamada T, Wang H, Xie Z, Maeda K, Tsukamura H and Takeuchi Y (2000) Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a

newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats. *Toxicological Sciences*, 54 (2), 412-423.

10446: Furuhashi K, Kitoh J, Tsukamura H, Maeda K, Wang H, Li W, Ichihara S, Nakajima T and Ichihara G (2006) Effects of exposure of rat dams to 1-bromopropane during pregnancy and lactation on growth and sexual maturation of their offspring. *Toxicology*, 224 (3), 219-228.

10445: Banu S, Ichihara S, Huang F, Ito H, Inaguma Y, Furuhashi K, Fukunaga Y, Wang Q, Kitoh J, Ando H, Kikkawa F and Ichihara G (2007) Reversibility of the adverse effects of 1-bromopropane exposure in rats. *Toxicological Sciences*, 100 (2), 504-512.

7908: Sekiguchi S, Suda M, Zhai YL and Honma T (2002) Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. *Toxicology Letters*, 126 (1), 41-49.

10444: Li W, Shibata E, Zhou Z, Ichihara S, Wang H, Wang Q, Li J, Zhang L, Wakai K, Takeuchi Y, Ding X and Ichihara G (2010) Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52 (8), 769-777.

XII. ペルフルオロドデカン酸

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ペルフルオロドデカン酸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、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、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用及び、絨毛がん細胞への影響の有無に関する報告がある。

(1)生殖影響

済①Bookstaffら(1990)によって、ペルフルオロドデカン酸 20、40、80mg/kg を単回腹腔内投与した成熟雄 SD ラットへの影響(投与 7 日後)が検討されている。その結果として、20mg/kg 以上のばく露群で腹側前立腺絶対重量、精囊絶対重量の低値、40mg/kg 以上のばく露群で体重、血清中テストステロン濃度、血清中ジヒドロテストステロン濃度、精囊上皮厚の低値、80mg/kg のばく露群で精巣絶対重量、摂餌量の低値が認められた。なお、pair-fed 対照群(投与群と同じ摂餌量を設定)との比較においても、20mg/kg 以上のばく露群で腹側前立腺絶対重量の低値、40mg/kg 以上のばく露群で精囊絶対重量、血清中テストステロン濃度、血清中ジヒドロテストステロン濃度、精囊上皮厚の低値、40mg/kg のばく露群で体重の低値が認められた。なお、血漿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、ペルフルオロドデカン酸 20、40、80mg/kg を単回腹腔内投与した成熟雄 SD ラット(投与 2 時間後に精巣摘出及びテストステロン含有カプセル埋設処置)への影響(投与 7 日後)が検討されている。その結果として、20、40mg/kg のばく露群で精囊絶対重量の低値、40mg/kg 以上のばく露群でヒト絨毛性ゴナドトロピン刺激性精巣テストステロン産生能の低値が認められた。なお、血漿中テストステロン濃度、腹側前立腺絶対重量には影響は認められなかった。

(10367)(評価結果の略号：〇〇P)

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

※参考(2)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Harris と Birnbaum(1989) によって、ペルフルオロドデカン酸 0.25、0.5、1、2、4、8、16、32mg/kg/day を妊娠 10 日目から 4 日間経口投与した C57BL/6N マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.5mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔体重の低値、1 mg/kg/day 以上のばく露群で母動物肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、同腹着床数、同腹生存胎仔数、同腹胚吸収率、全胚吸収妊娠発生率、胎仔外表奇形発生率には影響は認められなかった。

また、ペルフルオロドデカン酸 0.03、0.1、0.3、1、3、6.4、12.8mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与した C57BL/6N マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.1、1、3、6.4、12.8mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔体重の低値、1 mg/kg/day 以上のばく露群で母動物肝臓絶対及び相対重量の高値、6.4mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重の低値、12.8mg/kg/day のばく露群で同腹生存胎仔数、同腹胚吸収率の低値が認められた。なお、母動物体重、同腹着床数、

全胚吸収妊娠発生率、胎仔外表奇形又は変化発生率、胎仔内臓奇形又は変化発生率には影響は認められなかった。(10368)

(3)エストロゲン作用

- ① Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)によって、ペルフルオロドデカン酸 0.001 から 100 μ M(=0.614 から 61,400 μ g/L)までの濃度にばく露した(ばく露時間の記載なし)ヒト乳がん細胞 MVLN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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誘導は認められなかった。(10361)(Δ ○N)

(4)抗エストロゲン作用

- ① Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)によって、ペルフルオロドデカン酸 0.001 から 100 μ M(=0.614 から 61,400 μ g/L)までの濃度にばく露した(17 β -エストラジオール 25pM 共存下、ばく露時間の記載なし)ヒト乳がん細胞 MVLN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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誘導の阻害は認められなかった。(10361)(Δ ○N)

(5)アンドロゲン作用

- ① Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)によって、ペルフルオロドデカン酸 0.001 から 100 μ M(=0.614 から 61,400 μ g/L)までの濃度にばく露した(ばく露時間の記載なし)チャイニーズハムスター卵巢細胞 CHO-K1(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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誘導は認められなかった。(10361)(Δ ○N)

(6)抗アンドロゲン作用

- ① Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)によって、ペルフルオロドデカン酸 0.001 から 100 μ M(=0.614 から 61,400 μ g/L)までの濃度にばく露した(ジヒドロテストステロン 25pM 共存下、ばく露時間の記載なし)チャイニーズハムスター卵巢細胞 CHO-K1(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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誘導は認められなかった。(10361)(Δ ○N)

(7)甲状腺ホルモン作用

- ① Long ら(2013)によって、ペルフルオロドデカン酸 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.614、6.14、60.14、601.4、6,014、61,400 μ g/L)の濃度にばく露した(ばく露時間の記載なし)ラット下垂体がん細胞 GH3(甲状腺ホルモン受容体を発現)による細胞増殖試験(T-スクリーン試験)が検討されている。その結果として、細胞増殖誘導は認められなかった。(10362)(Δ ○N)

(8) 抗甲状腺ホルモン作用

- ① Long ら(2013)によって、ペルフルオロドデカン酸 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.614、6.14、60.14、601.4、6,014、61,400 μ g/L)の濃度にばく露した(トリヨードサイロニン 0.5nM 共存下、ばく露時間の記載なし)ラット下垂体がん細胞 GH3(甲状腺ホルモン受容体を発現)による細胞増殖試験(T-スクリーン試験)が検討されている。その結果として、10 μ M(=6,140 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。(10362)(Δ OP)
- ② Weiss ら(2009)によって、ペルフルオロドデカン酸 0.01 から 10 μ M(=6.14 から 6,140 μ g/L)の濃度で、ヒトトランスサイレチン(30nM)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、IC₅₀ 値 46,894 μ M(=287,000,000 μ g/L、計算値)の濃度でサイロキシシン 55nM に対する結合を阻害した。(10366)(Δ OP)

(9) 絨毛がん細胞への影響

- ① Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)によって、ペルフルオロドデカン酸 0.01 から 100 μ M(=6.14 から 61,400 μ g/L)の濃度にばく露した(ばく露時間の記載なし)ヒト絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されているが、アロマターゼ活性相対発現量には影響は認められなかった。(10361)(Δ ON)

2. 総合的判断(案)

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

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン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 12 に示した。

表 12 信頼性評価のまとめ

物質名：ペルフルオロドデカン酸

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 影響	視床下部—下 垂体—生殖腺 軸への作用	①Bookstaff ら(1990)	○	○P	○
(2) 発達 影響		①Harris と Birnbaum(1989) 評価未実施			
(3) エストロゲン作用		①Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)	△	○N	×
(4) 抗エストロゲン作用		①Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)	△	○N	×
(5) アンドロゲン作用		①Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)	△	○N	×
(6) 抗アンドロゲン作用		①Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)	△	○N	×
(7) 甲状腺ホルモン作用		①Long ら(2013)	△	○N	×
(8) 抗甲状腺ホルモン作用		①Long ら(2013)	△	○P	○
		②Weiss ら(2009)	△	○P	○
(9) 絨毛 がん細胞 への影響		①Kjeldsen と Bonfeld-Jorgensen(2013)	△	○N	×
今後の対応案		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、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

- 10367: Bookstaff RC, Moore RW, Ingall GB and Peterson RE (1990) Androgenic deficiency in male rats treated with perfluorodecanoic acid. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 104 (2), 322-333.
- 10368: Harris MW and Birnbaum LS (1989) Developmental toxicity of perfluorodecanoic acid in C57BL/6N mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12 (3), 442-448.
- 10361: Kjeldsen LS and Bonefeld-Jorgensen EC (2013) Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environmental Science and Pollution Research*, 20 (11), 8031-8044.
- 10362: Long M, Ghisari M and Bonefeld-Jorgensen EC (2013) Effects of perfluoroalkyl acids on the function of the thyroid hormone and the aryl hydrocarbon receptor. *Environmental Science and Pollution Research*, 20 (11), 8045-8056.
- 10366: Weiss JM, Andersson PL, Lamoree MH, Leonards PE, van Leeuwen SP and Hamers T (2009) Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicological Sciences*, 109 (2), 206-216.

XIII. メチル *t*-ブチルエーテル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

メチル *t*-ブチルエーテルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、発達影響及びライディッヒ細胞への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Moreels ら(2006)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 110、2,700、37,000 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に3週間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、110 $\mu\text{g/L}$ 以上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。なお、雄及び雌の生殖腺体指数には影響は認められなかった。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 440、2,200、22,000、220,000 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に8週間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されているが、週毎産卵数(ばく露開始から4週間後から8週間後にかけて)、産卵後受精率、産卵後孵化率、運動精子率、精子直線速度(VSL)、精子曲線速度(VCL)、精子平均速度(VAP)には影響は認められなかった。(評価結果の略号: Δ OP)(7981)

想定される作用メカニズム: エストロゲン様作用

②Rausina ら(2002)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 13,000、25,000、50,000、100,000、200,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、なお測定濃度は設定濃度の100~123%)に未成熟期から28日間(13日目からペア化)ばく露した雌雄アミ科の一種(*Americamysis bahia*)への影響が検討されている。その結果として、50,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で出産毎産仔数、体長、体重の低値、100,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で死亡率の高値が認められた。(7984)(Δ ×)

想定される作用メカニズム: 一般毒性

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

③Moreels ら(2006b)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 14,500、51,000、65,000、105,000、108,000、111,000 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に受精後3分以内から孵化後96時間までばく露したアフリカナマズ(*Clarias gariepinus*)への影響が検討されている。その結果として、65,000、105,000、111,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で幼生死亡率の高値、65,000、105,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で中程度の幼生奇形率の高値、105,000、111,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で幼生健全率の低値が認められた。(7982)

(2)生殖影響

①Williams ら(2000)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 250、500、1,000、1,500 mg/kg/day を9週齢から28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、250 mg/kg/day 以上のばく露群で腎臓相対重量の高値(絶対重量は1,000 mg/kg/day 群のみ高値)、血清中ジヒドロテストステロン濃度の低値傾向(1,500 mg/kg/day 群で低値)、1,000 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、肝臓相対重量の高値、1,500 mg/kg/day のば

く露群で体重、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、精巣相対重量の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 250、500、1,000mg/kg/day を9週齢から15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、500mg/kg/day のばく露群で腎臓相対重量の高値が認められた。なお、背側前立腺絶対及び相対重量、腹側前立腺絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、精嚢絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度、精巣間質液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。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 1,500mg/kg/day を9週齢から15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、血清中テストステロン濃度、精巣間質液中テストステロン濃度、血清中プロラクチン濃度の低値、副腎絶対及び相対重量、下垂体相対重量、腎臓相対重量の高値が認められた。(7986)(○○P、p. 9~10)(○○P)

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

②Liら(2008)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 400、800、1,600mg/kg/day を38~40日齢から2週間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で血清中黄体ホルモン濃度、血清中総抗酸化活性の高値、800mg/kg/day 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、血清中卵巣刺激ホルモン濃度の高値、1,600mg/kg/day のばく露群で精巣中アンドロゲン結合蛋白質 mRNA 相対発現量、精巣中 8-オキシグアニジン DNA グリコシダーゼ 1 mRNA 相対発現量の低値、血清中過酸化物質濃度、精巣中細胞外スーパーオキシドディスムターゼ mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 400、800、1,600mg/kg/day を38~40日齢から4週間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で形態異常精子率の高値、800mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中アンドロゲン結合蛋白質 mRNA 相対発現量の低値、血清中テストステロン濃度の高値(1,600mg/kg/day 群では低値)、血清中過酸化物質濃度の高値、1,600mg/kg/day のばく露群で血清中総抗酸化活性の高値が認められた。(7978)(○○P)

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

③dePeysterら(2003)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 40、400、800mg/kg/day を28日間経口投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、400mg/kg/day のばく露群で下垂体絶対重量の高値、800mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、血清中コルチコステロン濃度、副腎相対重量、甲状腺相対重量の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 1,200mg/kg/day を14日間経口投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、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、肝臓中アロマトラーゼ活性、精巣中アロマトラーゼ活性の低値、血清中 17β-エストラジオール濃度、肝臓相対重量の高値が認められた。(6283)(△○P)

想定される作用メカニズム：ストレス、ホルモン産生への影響

④Dong-mei ら(2009)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 400、800、1,600mg/kg/day を 38~40 日齢から 2 週間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で精巣相対重量の低値、800mg/kg/day 以上のばく露群で胸腺相対重量の低値、1,600mg/kg/day のばく露群で心臓相対重量、肝臓相対重量の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 400、800、1,600mg/kg/day を 38~40 日齢から 4 週間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、800mg/kg/day のばく露群で肝臓相対重量、腎臓相対重量の高値、1,600mg/kg/day のばく露群で胸腺相対重量、前立腺相対重量の低値が認められた。(7975)(○×)

想定される作用メカニズム：毒性作用

⑥Moser ら(1996)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 7,814ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 21 日間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌 B6C3F1 マウス(体重から幼若個体と思われる)への影響が検討されている。その結果として、子宮相対重量、卵巣相対重量、肝臓細胞増殖率の低値、肝臓ミクロソーム中 P450 濃度、肝臓ミクロソーム中 EROD 比活性、肝臓ミクロソーム中 PROD 比活性の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 1,800mg/kg/day を 3 日間経口投与した雌 B6C3F1 マウス(体重から幼若個体と思われる)への影響が検討されている。その結果として、肝臓ミクロソーム中 P450 濃度、肝臓ミクロソーム中 EROD 比活性、肝臓ミクロソーム中 PROD 比活性、肝臓細胞増殖率、肝臓細胞による 17 β エストラジオール代謝速度の高値が認められた。(7990)(△○P)

想定される作用メカニズム：肝臓 P450 誘導によるエストロゲン代謝のかく乱

⑦Moser ら(1998)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 7,919±198ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 8 週齢から 8 ヶ月間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、体重、子宮絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量の低値、発情周期所要日数、発情周期に占める発情間期日数の遅延が認められた。(7987)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

⑤dePeysterA ら(2008)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 400、1,000、2,000mg/kg/day を 96 日齢から 7 日間(ただし、1、3、5 日目)経口投与した雄 CD-1 マウスへの影響が検討されているが、体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、脳絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 80、800、8,000 μ g/L(飲水中濃度)を 127 日齢から 28 日間飲水投与した雄 BALB/c マウス(投与 6 日目にヒト絨毛性ゴナドトロピンを腹腔内投与)への影響が検討されているが、体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、脳絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 80、800、8,000 μ g/L(飲水中濃度)を 22~23 日齢から 51 日間飲水投与した雄 BALB/c マウス(投与 6 日目にヒト絨毛性ゴナドトロピンを腹腔内投与)への影響が検

討されているが、体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精囊絶対重量(相対重量は 80 μ g/L 群で高値)、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、脳絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、肺絶対重量(相対重量は 800 μ g/L 群で高値)、血清中テストステロン濃度、血清中 17 β エストラジオール濃度、精細管直径、肝臓中酸化指標には影響は認められなかった。(7977)

※参考 (3)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Bevan ら(1997a)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 402 \pm 8、3,019 \pm 56、8,007 \pm 137ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に交配前 10 週間(約 6 週齢)から交配、妊娠、出産を経て哺育期間終了まで(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌雄 SD ラット F₀ への影響が検討されている。その結果として、8,007ppm のばく露群で 28 日齢雄及び雌仔動物体重の低値が認められた。なお、妊娠期間、雄及び雌交尾率、雄妊孕率、雌妊娠率、出産率、同腹生存仔数、仔動物生存率(0、7、14、28 日齢)には影響は認められなかった。

また、更に 402 \pm 8、3,019 \pm 56、8,007 \pm 137ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に交配前 8 週間(28 日齢)から交配、妊娠、出産を経て哺育期間終了まで(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌雄 SD ラット F₁(上記 F₀ が出産)への影響が検討されている。その結果として、3,019ppm のばく露群で 28 日齢雄仔動物体重の低値、8,007ppm のばく露群で雄親動物体重、雄及び雌親動物肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、妊娠期間、雄及び雌交尾率、雄妊孕率、雌妊娠率、出産率、同腹生存仔数、仔動物生存率(0、7、14、28 日齢)には影響は認められなかった。(7989)

②Bevan ら(1997b)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 1,035 \pm 15、4,076 \pm 80、8,153 \pm 92ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠 6 日目から 10 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目に開腹)が検討されている。その結果として、4,076ppm 以上のばく露群で雄及び雌胎仔体重の低値、胎仔骨格変化発生率の高値、8,153ppm のばく露群で母動物体重、母動物増加体重、母動物妊娠子宮重量、投与期間中日毎摂餌量、胎仔生存率、胎仔雄性比の低値、着床後胚消失率、胎仔外表奇形発生率、胎仔内臓奇形又は変化発生率の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 1,021 \pm 161、4,058 \pm 41、8,021 \pm 161ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠 6 日目から 10 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した NZW ウサギへの影響(妊娠 29 日目に開腹)が検討されている。その結果として、8,021ppm のばく露群で投与期間中日毎摂餌量の低値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、母動物妊娠子宮重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失率、着床後胚消失率、胎仔生存率、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重、胎仔外表奇形又は変化発生率、胎仔内臓奇形又は変化発生率、胎仔骨格奇形又は変化発生率には影響は認められなかった。(7988)

(4)ステロイド代謝影響

①Williams と Borghoff(2000)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 250、500、1,000、1,500mg/kg/day を 9 週齢から 28 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、500、1,500mg/kg/day のばく露群で肝臓ミクロソーム中 *p*-ニトロフェノールヒドロキシラーゼ比活性の

高値、1,500mg/kg/day のばく露群で肝臓ミクロソーム中 6β テストステロンヒドロキシラーゼ比活性、肝臓ミクロソーム中 PROD 比活性、肝臓ミクロソーム中 UDPGT 比活性、肝臓ミクロソーム中メチル *t*-ブチルエーテル代謝比活性の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 1,500mg/kg/day を9週齢から15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、肝臓ミクロソーム中 7α テストステロンヒドロキシラーゼ比活性、肝臓ミクロソーム中 EROD 比活性、肝臓ミクロソーム中 PROD 比活性、肝臓ミクロソーム中 *p*-ニトロフェノールヒドロキシラーゼ比活性の高値が認められた。(7985)(○?)

(5)エストロゲン活性

①Moserら(1998)によってメチル *t*-ブチルエーテル 0.01 から 100 μ M(=0.88 から 8,800 μ g/L)までの濃度に24時間ばく露したヒト肝がん細胞 HepG2 (エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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誘導は認められなかった。(7987)(Δ ○N)

(6)抗エストロゲン活性

①Moserら(1998)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 0.00001 から 100 μ M(=0.00088 から 8,800 μ g/L)までの濃度でヒトエストロゲン受容体(4.5nM)を用いた結合阻害試験が検討されているが、標識 17β エストラジオール 5nM に対する結合阻害は認められなかった。

また、*t*-ブチルエーテル 0.01 から 100 μ M(=0.88 から 8,800 μ g/L)までの濃度に24時間ばく露(17β エストラジオール 30nM 共存下)したヒト肝がん細胞 HepG2(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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誘導の阻害は認められなかった。(7987)(Δ ○N)

(7)抗アンドロゲン活性

①dePeysterら(2003)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 800mg/kg/day を精巣摘出及びテストステロンプロピオネート埋設処置3日後から5日間経口投与した成熟雄SDラットへの影響が検討されているが、体重、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。(6283)(○○N)

(8)セルトリ細胞への影響

①Liら(2009)によってメチル *t*-ブチルエーテル 0.5、50、5,000 μ M(=44、4,400、4400,000 μ g/L)の濃度に時間ばく露したSDラット由来セルトリ細胞(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、50 μ M(=4,400 μ g/L)の濃度区で細胞内8-オキソグアニジン DNA グリコシダーゼ1 mRNA 相対発現量(3時間後)の高値、5,000 μ M(=440,000 μ g/L)の濃度区で細胞外スーパーオキシドディスムターゼ活性 mRNA 相対発現量(6、12時間後)、細胞内マロンジアルデヒド濃度(24時間後)の高値が認められた。

また、*t*-ブチルエーテル 5、500、50,000 μ M(=440、44,000、4,400,000 μ g/L)の濃度に時間ばく露した SD ラット由来セルトリ細胞(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、500 μ M(=44,000 μ g/L)以上の濃度区で溶出ラクトースデヒドロゲナーゼ活性(12、24 時間後)、細胞内活性酸素種濃度(3、6 時間後)の高値(48 時間後では低値)、50,000 μ M(=4,400,000 μ g/L)の濃度区で細胞内スーパーオキシドディスムターゼ活性(6、12 時間後)の高値(24 時間後では低値)が認められた。(7976)(Δ ?)

(9)ライディッヒ細胞への影響

- ①dePeyster ら(2003)によってメチル *t*-ブチルエーテル 50、100mM(=4,400,000、8,800,000 μ g/L)の濃度に 3 時間ばく露した SD ラット由来ライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、50mM(=4,400,000 μ g/L)以上の濃度区でテストステロン分泌量、テストステロン分泌量(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン共存下)の低値が認められた。(6283)(Δ OP)
想定される作用メカニズム：テストステロン合成阻害

※参考 ライディッヒ細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

- ②dePeyster ら(2009)によってメチル *t*-ブチルエーテル 50,000、100,000 μ M(=4,400,000、8,800,000 μ g/L)の濃度に 3 時間ばく露した F344 ラット由来ライディッヒ細胞への影響が検討されているが、テストステロン産生能(ヒト絨毛性ゴナドトロピン共存下)には影響は認められなかった。(7974)

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、抗エストロゲン様作用、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 13 に示した。

表 13 信頼性評価のまとめ

物質名：メチル *t*-ブチルエーテル

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果 (Results)を証する ために必要である『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	エストロゲン様作用	①Moreels ら(2006)	△	○P	○
	一般毒性	②Rausina ら(2002)	△	×	×
		③Moreels ら(2006b) 評価未実施			
(2) 生殖 影響	視床下部—下垂体— 生殖腺軸への作用、 視床下部—下垂体— 甲状腺軸への作用	①Williams ら(2000)	○	○P	○
	視床下部—下垂体— 生殖腺軸への作用	②Li ら(2008)	○	○P	○
	ストレス、ホルモン 産生への影響	③dePeyster ら(2003)	△	○P	○
	毒性作用	④Dong-mei ら(2009)	○	×	×
		⑤dePeysterA ら (2008) 評価未実施			
	肝臓 P450 誘導によ るエストロゲン代謝 のかく乱	⑥Moser ら(1996)	△	○P	○
	抗エストロゲン様作 用	⑦Moser ら(1998)	△	○P	○
(3) 発達 影響		①Bevan ら(1997a) 評価未実施			

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⁾
		②Bevan ら(1997b) 評価未実施		
(4) ステ ロイド代 謝影響		①Williams と Borghoff(2000)	○	?
(5) エストロゲン活性		①Moser ら(1998)	○	○N
(6) 抗エストロゲン活性		①Moser ら(1998)	○	○N
(7) 抗アンドロゲン活性		③dePeyster ら(2003)	○	○N
(8) セル トリ細胞 への影響		①Li ら(2009)	△	?
(9) ライ ディッヒ 細胞への 影響	テストステロン合成 阻害	①dePeyster ら(2003)	△	○P
		②dePeyster ら(2009) 評価未実施		
今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

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

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

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

参考文献

- 7981: Moreels D, van Cauwenberghe K, Debaere B, Rurangwa E, Vromant N, Bastiaens L, Diels L, Springael D, Merckx R and Ollevier F (2006) Long-term exposure to environmentally relevant doses of methyl-*tert*-butyl ether causes significant reproductive dysfunction in the zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (9), 2388-2393.
- 7984: Rausina GA, Wong DC, Arnold WR, Mancini ER and Steen AE (2002) Toxicity of methyl *tert*-butyl ether to marine organisms: ambient water quality criteria calculation. *Chemosphere*, 47 (5), 525-534.
- 7982: Moreels D, Lodewijks P, Zegers H, Rurangwa E, Vromant N, Bastiaens L, Diels L, Springael D, Merckx R and Ollevier F (2006b) Effect of short-term exposure to methyl-*tert*-butyl ether and *tert*-butyl alcohol on the hatch rate and development of the African catfish, *Clarias gariepinus*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (2), 514-519.
- 7986: Williams TM, Cattley RC and Borghoff SJ (2000) Alterations in endocrine responses in male Sprague-Dawley rats following oral administration of methyl *tert*-butyl ether. *Toxicological Sciences*, 54 (1), 168-176.
- 7978: Li D, Yuan C, Gong Y, Huang Y and Han X (2008) The effects of methyl *tert*-butyl ether (MTBE) on the male rat reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 46 (7), 2402-2408.
- 6283: de Peyster A, MacLean KJ, Stephens BA, Ahern LD, Westover CM and Rozenshteyn D (2003) Subchronic studies in Sprague-Dawley rats to investigate mechanisms of MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicological Sciences*, 72 (1), 31-42.
- 7976: Li D, Liu Q, Gong Y, Huang Y and Han X (2009) Cytotoxicity and oxidative stress study in cultured rat Sertoli cells with methyl *tert*-butyl ether (MTBE) exposure. *Reproductive Toxicology*, 27, 170-176.
- 7977: de Peyster A, Rodriguez Y, Shuto R, Goldberg B, Gonzales F, Pu X and Klaunig JE (2008) Effect of oral methyl-*t*-butyl ether (MTBE) on the male mouse reproductive tract and oxidative stress in liver. *Reproductive Toxicology*, 26 (3-4), 246-253.
- 7990: Moser GJ, Wong BA, Wolf DC, Moss WR and Goldsworthy TL (1996) Comparative short-term effects of methyl *tertiary* butyl ether and unleaded gasoline vapor in female B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 31 (2), 173-183.

- 7987: Moser GJ, Wolf DC, Sar M, Gaido KW, Janszen D and Goldsworthy TL (1998) Methyl *tertiary* butyl ether-induced endocrine alterations in mice are not mediated through the estrogen receptor. *Toxicological Sciences*, 41 (1), 77-87.
- 7989: Bevan C, Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, Panson RD, Kneiss JJ and Andrews LS (1997a) Two-generation reproductive toxicity study of methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 17 Suppl 1, S13-19.
- 7988: Bevan C, Tyl RW, Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Panson RD, Douglas JF and Andrews LS (1997b) Developmental toxicity evaluation of methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *Journal of Applied Toxicology*, 17 Suppl 1, S21-29.
- 7985: Williams TM and Borghoff SJ (2000) Induction of testosterone biotransformation enzymes following oral administration of methyl *tert*-butyl ether to male Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences*, 57 (1), 147-155.
- 7975: Dong-mei L, Yi G, Chun-tao Y, Yu-feng H and Xiao-dong H (2009) Cytotoxicity and oxidative stress study in cultured rat Sertoli cells with methyl *tert*-butyl ether (MTBE) exposure. *Toxicology & Industrial Health*, 25 (1), 15-23 (2009)
- 7974: de Peyster A, Stanard B and Westover C (2009) Effect of ETBE on reproductive steroids in male rats and rat Leydig cell cultures. *Toxicology Letters*, 190 (1), 74-80.

XIV. メトラクロール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

メトラクロ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、絨毛がん細胞への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生態影響

②Jin ら(2011)によって、メトラクロール 1、10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 1 ヶ月齢から 14 日間ばく露した雌メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で全身中デオナーゼ 2 mRNA 相対発現量、全身中甲状腺ホルモン受容体 α mRNA 相対発現量、全身中甲状腺ホルモン受容体 β mRNA 相対発現量の高値、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で全身中甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、メトラクロール 1、10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 1 ヶ月齢から 14 日間ばく露した雄メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されているが、全身中甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン mRNA 相対発現量、全身中デオナーゼ 2 mRNA 相対発現量、全身中甲状腺ホルモン受容体 α mRNA 相対発現量、全身中甲状腺ホルモン受容体 β mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、メトラクロール 1、10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 4 ヶ月齢から 14 日間ばく露した雌メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で脳中甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン mRNA 相対発現量、脳中デオナーゼ 2 mRNA 相対発現量、脳中甲状腺ホルモン受容体 α mRNA 相対発現量、脳中甲状腺ホルモン受容体 β mRNA 相対発現量の高値、1,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中デオナーゼ 2 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、メトラクロール 1、10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 4 ヶ月齢から 14 日間ばく露した雄メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されているが、脳中甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン mRNA 相対発現量、脳中デオナーゼ 2 mRNA 相対発現量、脳中甲状腺ホルモン受容体 α mRNA 相対発現量、脳中甲状腺ホルモン受容体 β mRNA 相対発現量、肝臓中デオナーゼ 2 mRNA 相対発現量、肝臓中甲状腺ホルモン受容体 α mRNA 相対発現量、肝臓中甲状腺ホルモン受容体 β mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(10329)(評価結果の略号：〇〇P)

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

③Liu ら(2006)によって、(±)-メトラクロール 10、100、500、1,000、5,000、10,000、12,000、15,000 $\mu\text{g/L}$ (ラセミ体、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、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で内的自然増加率、総産仔数の低値、1,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体長、寿命、出産回数の低値が認められた。

また、(S)-メトラクロール 10、100、500、1,000、5,000、10,000、12,000、15,000 $\mu\text{g/L}$ (光学活性体、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(*D. magna*)への影響が検討されている。その結果として、500 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で内的自然増加率、総産仔数の低値、10,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体長、寿命、出産回数の低値が認められた。(10332)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明だが一般毒性ではない

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Mai ら(2012)によって、メトラクロール 0.01、0.1、1、10 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間ばく露したマガキ(*Crassostrea gigas*)受精卵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 D-shell 期幼生の形態異常個体率、DNA 損傷率の高値が認められた。(10327)
- ④Osano ら(2002)によって、メトラクロール 1,000、5,000、10,000、25,000、50,000、100,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Nieuwkoop-Faber Stage 8~11 から 96 時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)胚への影響が検討されている。その結果として、LC₅₀ 値 13,600 $\mu\text{g/L}$ の濃度で死亡率の高値、EC₅₀ 値 76,100 $\mu\text{g/L}$ の濃度で奇形発生率の高値が認められた。(13024)
- ⑤Williams ら(2010)によって、メトラクロール 0.2、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Gosner stage 25 から Gosner stage 42(前肢出現)までばく露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が、生存率、Gosner stage 42 到達所要日数には影響は認められなかった。
- また、メトラクロール 0.2、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Gosner stage 25 から Gosner stage 42(前肢出現)までばく露したコーラスガエル属の一種(*Pseudacris triseriata*)への影響が検討されているが、生存率、Gosner stage 42 到達所要日数には影響は認められなかった。
- また、メトラクロール 0.2、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Gosner stage 25 から Gosner stage 42(前肢出現)までばく露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が、生存率、Gosner stage 42 到達所要日数には影響は認められなかった。(8730)
- ⑥Kashian と Dodson(2002)によって、メトラクロール 1~100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 6 日間ばく露した成熟オオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されているが、親及び仔個体生存率、親及び仔個体形態異常発生率、親及び仔個体行動異常発生率、親個体体長、新生仔雄性比、同腹産卵仔数には影響は認められなかった。(5095)

(2)エストロゲン作用

- ①Soto ら(1995)によって、メトラクロール 0.001 から 10 μM (=0.284 から 2,840 $\mu\text{g/L}$)までの濃度に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(539)(×)

(3)絨毛がん細胞への影響

- ①Laville ら(2006)によって、メトラクロール 1、3、10 μM (=284、852、2,840 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、3 μM (=852 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区でアロマターゼ活性の高値が認められた。(12272)(Δ ?)
- 想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性促進

※参考 (4)疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

- ①Chevrier ら(2011)によって、メトラクロールについて、フランス Brittany 地域(人口 2,500 名以下の水道供給地域)にて 2002 年から 2006 年にかけて、単一児妊娠女性 579 名(平均年齢 30 \pm 0.2 歳、

平均妊娠期間 39.3 ± 0.01 週、新生児平均体重 $3,376 \pm 20$ g、新生児平均体長 49.7 ± 0.1 cm、新生児平均頭囲 34.6 ± 0.01 cm)を対象に、妊娠中の尿中農薬濃度と子宮内発達遅延(IUGR)との関連性について検討されている。その結果として、他変数直線分析によるばく露群 144 名(妊娠初期尿中メトラクロール定量濃度中央値 $0.01 \mu\text{g/L}$ 、95 パーセンタイル値 $0.18 \mu\text{g/L}$ 、最大値 $1.14 \mu\text{g/L}$)と非ばく露群 435 名との β 係数比較において、メトラクロールばく露と頭囲とに有意な負の相関が認められた。なお、ばく露群 18~45 名と非ばく露群 70~133 名との補正オッズ比において、メトラクロールばく露と主要な先天奇形発生率、胎児発達遅延(FGR、出生時体重がコホート内該当群の 5 パーセンタイル値未満)発生率、小頭囲(SHC、頭囲がコホート内該当群の 5 パーセンタイル値未満)発生率とは相関性は認められなかった。(10238)

②Barr ら(2010)によって、メトラクロールについて、米国 New Jersey 州にて 2003 年から 2004 年にかけて、母親と単一新生児 150 組(母親血清中メトラクロール検出率 94.9%、濃度平均値 $0.09 \pm 0.37 \text{ng/g}$ 、中央値 0.007ng/g 。臍帯血清中メトラクロール検出率 56.8%、濃度平均値 $0.93 \pm 1.07 \text{ng/g}$ 、中央値 0.007ng/g)を対象に、農薬ばく露と出産影響との関連性について検討されている。その結果として、他変数回帰分析による臍帯血清中メトラクロール濃度 75 パーセンタイル超群と未満群との比較において、メトラクロール高ばく露群での新生児体重の有意な低値が認められた。(10330)

③Munger ら(1997)によって、メトラクロールについて、米国 Iowa 州 Rathbun 郡の地方部(除草剤汚染が知られている Rathbun Regional Water Association から水道水の供給を受けている 13 地域及び受けていない 38 地域)にて 1984 年から 1990 年にかけて、単一児出産を対象に、水道水中汚染物質濃度と出産影響との関連性について検討されている。その結果として、汚染水源群 492 名(水道水中メトラクロール検出率 38.5%、平均濃度 $0.2 \pm 0.2 \text{mg/L}$ 、濃度中央値 0mg/L)と非汚染群 1,267 名(水道水中メトラクロール検出率 26.3%、平均濃度 $0.2 \pm 0.4 \text{mg/L}$ 、濃度中央値 0mg/L)との比較において、汚染群での IUGR 発生率の 1.8 倍(95%信頼区間 1.2~2.6)の高値が認められた。また、Iowa 州南部での地域別検討においては、水道水中メトラクロール濃度と IUGR 発生率との多重回帰分析において正の相関性が認められた。(12809)

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、甲状腺ホルモン様作用、視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用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 14 に示した。

表 14 信頼性評価のまとめ

物質名：メトラクロール

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		①Mai ら(2012) 評価未実施			
	視床下部一下垂体一甲状腺 軸への作用	②Jin ら(2011)	○	○P	○
	不明だが一般毒性ではない	③Liu ら(2006)	△	?	—
		④Osano ら(2002) 評価未実施			
		⑤Williams ら (2010) 評価未実施			
		⑥Kashian と Dodson(2002) 評価未実施			
(2)エストロゲン作用		①Soto ら(1995)	×	—	×
(4)絨毛がん細 胞への影響	アロマターゼ活 性促進	①Laville ら(2006)	△	?	—
(5)疫学的調査		①Chevrier ら(2011) 評価未実施			
		②Barr ら(2010) 評価未実施			
		③Munger ら(1997) 評価未実施			
今後の対応案		動物試験の報告において、視床下部一下垂体一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

- 10327: Mai H, Cachot J, Brune J, Geffard O, Belles A, Budzinski H and Morin B (2012) Embryotoxic and genotoxic effects of heavy metals and pesticides on early life stages of Pacific oyster (*Crassostrea gigas*). *Marine Pollution Bulletin*, 64 (12), 2663-2670.
- 10329: Jin Y, Chen R, Wang L, Liu J, Yang Y, Zhou C, Liu W and Fu Z (2011) Effects of metolachlor on transcription of thyroid system-related genes in juvenile and adult Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *General and Comparative Endocrinology*, 170 (3), 487-493.
- 10332: Liu H, Ye W, Zhan X and Liu W (2006) A comparative study of rac- and *S*-metolachlor toxicity to *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 63 (3), 451-455.
- 13024: Osano O, Admiraal W and Otieno D (2002) Developmental disorders in embryos of the frog *Xenopus laevis* induced by chloroacetanilide herbicides and their degradation products. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (2), 375-379.
- 8730: Williams BK and Semlitsch RD (2010) Larval responses of three midwestern anurans to chronic, low-dose exposures of four herbicides. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 58 (3), 819-827.
- 5095: Kashian DR and Dodson SI (2002) Effects of common-use pesticides on developmental and reproductive processes in *Daphnia*. *Toxicology and Industrial Health*, 18 (5), 225-235.
- 539: Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 103 (SUPPL. 7), 113-122.
- 12272: 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.

10238: Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Petit C, Durand G and Cordier S (2011) Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. *Environmental Health Perspectives*, 119 (7), 1034-1041.

10330: Barr DB, Ananth CV, Yan X, Lashley S, Smulian JC, Ledoux TA, Hore P and Robson MG (2010) Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Science of the Total Environment*, 408 (4), 790-795.

12809: Munger R, Isacson P, Hu S, Burns T, Hanson J, Lynch CF, Cherryholmes K, van Dorpe P and Hausler WJ, Jr. (1997) Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environmental Health Perspectives*, 105 (3), 308-314.

XV. テブコナゾール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

テブコナ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、生殖影響、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及びアロマターゼへの影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Turesson ら(2007)によって、テブコナゾール 27、62、220、790 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に成熟期から 14 日間ばく露したソコミジンコ属の一種(*Attheyella crassa*)への影響が検討されている。その結果として、62 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で産仔数の低値が認められた。

また、テブコナゾール 20、65、220、770 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)にノープリウス幼生期から 14 日間ばく露したソコミジンコ属の一種(*A. crassa*)への影響が検討されている。その結果として、20 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体長の低値、65 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で死亡率の高値が認められた。(10357)(評価結果の略号：○?)

想定される作用メカニズム：不明

②Yu ら(2013)によって、テブコナゾール 1,000、2,000、4,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後 2 時間から孵化後 120 時間までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(稚魚全身を用いて試験)が検討されている。その結果として、1,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でトランスサイレチン mRNA 相対発現量の高値、2,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン mRNA 相対発現量、甲状腺刺激ホルモン TSH β mRNA 相対発現量、ウリジン二りん酸グルクロノシルトランスフェラーゼ UGT1ab mRNA 相対発現量、Sodium/Iodide Symporter mRNA 相対発現量、サイロシンデオナーゼ Dio2 mRNA 相対発現量、甲状腺ホルモン受容体 TR β mRNA 相対発現量の高値、4,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でサイロキシン濃度の低値、トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。(10349)(Δ ○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

(2)生殖影響

①Moser ら(2001)によって、テブコナゾール 6、20、60 mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 7 日後まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、出産及び新生仔発達において、20 mg/kg/day のばく露群で雌仔動物の膈開口日の早期化、60 mg/kg/day のばく露群で同腹死亡出産仔数の高値が認められた。なお、雄及び雌の眼瞼開裂開裂日、1 日齢雄及び雌仔動物の肛門生殖突起間距離(AGD)、雄仔動物の包皮分離日、21 日齢雄及び雄仔動物体重には影響は認められなかった。46 日齢雄仔動物において、20 mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対重量の低値(相対重量は 60 mg/kg/day 群で低値)、60 mg/kg/day のばく露群で肝臓相対重量、脾臓相対重量の高値が認められた。なお、体重、精巣上体相対重量には影響は認められなかった。46 日齢雌仔動物において、20 mg/kg/day のばく露群で腎臓相対重量の低値、60 mg/kg/day のばく露群で肝臓相対重量の高値が認められた。なお、体重、子宮相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。152 日齢雄

仔動物において、60mg/kg/day のばく露群で体重、腎臓絶対重量、精巣上体絶対重量の低値、脾臓相対重量の高値が認められた。152 日齢雌仔動物(妊娠 19 日目)において、6 及び 20mg/kg/day のばく露群で腎臓相対重量、空子宮絶対重量の低値、20mg/kg/day のばく露群で脾臓相対重量の低値、60mg/kg/day のばく露群で補正体重(体重-妊娠子宮重量)の低値が認められた。(10359)(○○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用

- ③Hass ら(2012)によって、テブコナゾール 12.5、50mg/kg/day を妊娠 7 日目から出産後 16 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day のばく露群で 22~24 日齢雄仔動物の肛門生殖突起間距離絶対値及び体重補正值の低値、13 日齢雄仔動物の乳輪数の高値が認められた。

なお、本論文における *in vitro* 試験については、詳細な記載がなされていなかったため、信頼性評価の対象外とした。(7839)(△○P)

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

- ④Taxvig ら(2007)によって、テブコナゾール 50、100mg/kg/day を妊娠 7 日目から出産後 16 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で 13 日齢雄仔動物の乳輪数、21 日齢雄仔動物の精巣中 17 α ヒドロキシプロゲステロン濃度の高値、50mg/kg/day のばく露群で 21 日齢雄仔動物の精巣中プロゲステロン濃度の高値、100mg/kg/day のばく露群で出産 1 日後母動物増加体重、妊娠 21 日目母動物増加体重、21 日齢雄仔動物精巣中テストステロン濃度、妊娠 21 日目母動物血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、妊娠期間の遅延、着床後胚消失率、周産期胚消失率、新生仔死亡率、13 日齢雌仔動物の肛門生殖突起間距離(AGD)絶対値及び体重補正值、妊娠 21 日目母動物血清中プロゲステロン濃度、16 日齢雄仔動物肝臓絶対重量の高値が認められた。(10356)(○○P)

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

- ⑤Taxvig ら(2008)によって、50mg/kg/day を妊娠 7 日目から 15 日間経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物血清中 17 β エストラジオール濃度、着床後胚消失率の低値、雄胎仔精巣中プロゲステロン濃度の高値が認められた。(10355)(△○P)

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

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

- ②Jacobsen ら(2012)によって、テブコナゾール 12.5、50mg/kg/day を妊娠 7 日目から出産 16 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、16 日齢雄仔動物において、50mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対重量高値が認められた。なお、体重、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量、精囊絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、尿道球腺絶対重量、甲状腺絶対重量には影響は認められなかった。260~280 日齢雄仔動物においては、12.5mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。なお、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量、精囊絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、尿道球腺絶対重量、肝臓絶対重量、甲状腺絶対重量には影響は認められなかった。また、4~5ヶ月雄仔動物の性

行動試験が検討されているが、マウント回数には影響は認められなかった。(7858)

(3)抗エストロゲン作用

①Kjaerstad ら(2010a)によって、テブコナゾール 0.001 から 150 μ M(=0.3 から 46,000 μ g/L)までの濃度に6日間ばく露(17 β -エストラジオール 10pM 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7(エストロゲン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、1.6 μ M(=492 μ g/L)以上の濃度区、IC₅₀ 値 49 μ M(=15,100 μ g/L)の濃度で細胞増殖誘導の阻害が認められた。(10352)(Δ OP)

(4)アンドロゲン作用

①Kjaerstad ら(2010a)によって、テブコナゾール 0.025 から 50 μ M(=7.7 から 15,400 μ g/L)までの濃度にばく露(ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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誘導は認められなかった。(10352)(Δ ON)

(5)抗アンドロゲン作用

①Kjaerstad ら(2010b)によって、テブコナゾール 0.025 から 50 μ M(=7.7 から 15,400 μ g/L)までの濃度にばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.01nM 共存下、ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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、0.5 μ M(=154 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(10354)(Δ OP)

②Kjaerstad ら(2010a)によって、テブコナゾール 0.025 から 50 μ M(=7.7 から 15,400 μ g/L)までの濃度にばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.1nM 共存下、ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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、3.1 μ M(=954 μ g/L)以上の濃度区、IC₅₀ 値 8.1 μ M(=2,490 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(10352)(Δ OP)

③Taxvig ら(2008)によってテブコナゾール 50、100、150mg/kg/day を10日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.5mg/kg/day を10日間皮下内投与)した精巣摘出雄 Wistar ラットへの影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、150mg/kg/day の投与群で、前立腺中オルニチンデカルボキシラーゼ mRNA 相対発現量の低値、肝臓絶対重量の高値が認められた。なお、前立腺中 PBP(前立腺結合蛋白質)mRNA 相対発現量、前立腺中 complement component 3 mRNA 相対発現量、前立腺中 TRPM-2 (テストステロン抑制前立腺メッセージ 2)mRNA 相対発現量、体重、前立腺絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、尿道球腺絶対重量、下垂体絶対重量、甲状腺絶対重量、腎臓絶対重量、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中サイロキシシン濃度には影響は認められなかった。(10355)(Δ ON)

(6)アロマターゼへの影響

①Kjaerstad ら(2010a)によって、テブコナゾール 0.1、0.3、1、3、10、30 μ M(=30.8、92.3、308、923、3,080、9,230 μ g/L)の濃度に 48 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、0.1 μ M(=30.8 μ g/L)以上のばく露区及び IC₅₀ 値 0.5 μ M(=154 μ g/L)でテストステロン産生量、3 μ M(=923 μ g/L)以上の濃度区及び IC₅₀ 値 1.2 μ M(=369 μ g/L)の濃度で 17 β エストラジオール産生量の低値、10 μ M(=3,080 μ g/L)以上の濃度区でプロゲステロン産生量の高値が認められた。

また、テブコナゾール 0.001 から 150 μ M(=0.3 から 46,000 μ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露(テストステロン 1 μ M 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7(エストロゲン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、10 μ M(=3,080 μ g/L)以上の濃度区、IC₅₀ 値 17 μ M(=5,230 μ g/L)の濃度で細胞増殖誘導の阻害(アロマターゼ活性の阻害と解釈される)が認められた。(10352)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン産生阻害、テストステロン産生阻害、プロゲステロン産生亢進

②Kjaerstad ら(2010b)によって、テブコナゾール 0.1~30 μ M(=30.8~9,230 μ g/L)の濃度に 48 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、0.1 μ M(=30.8 μ g/L)以上のばく露区でテストステロン産生量、1 μ M(=308 μ g/L)以上の濃度区で 17 β エストラジオール産生量の低値が認められた。(10354)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン産生阻害、テストステロン産生阻害

③Sanderson ら(2002)によって、テブコナゾール 0.5、1、5、10、50 μ M(=154、308、1,540、3,080、15,400 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 50 μ M(=15,400 μ g/L、細胞毒性濃度領域であるため推定値)の濃度でアロマターゼ活性の阻害が認められた。(12235)(Δ ×)

想定される作用メカニズム：毒性

2. 総合的判断(案)

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

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、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—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アロマターゼ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 15 に示した。

表 15 信頼性評価のまとめ

物質名：テブコナゾール

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	①Turesson ら (2007)	○	?	—
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用 ②Yu ら(2013)	△	○P	○
(2)生殖影響	エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用 ①Moser ら(2001)	○	○P	○
	②Jacobsen ら (2012) 評価未実施			
	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 ③Hass ら(2012)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、抗アンドロゲン様作用 ④Taxvig ら(2007)	○	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 ⑤Taxvig ら(2008)	△	○P	○
(3)抗エストロゲン作用	①Kjaerstad ら (2010a)	△	○P	○
(4)アンドロゲン作用	①Kjaerstad ら (2010a)	△	○N	×
(5)抗アンドロゲン作用	①Kjaerstad ら (2010b)	△	○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)を証する ために必要である『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⁾
		②Kjaerstadら (2010a)	△	○P	○
		③Taxvigら(2008)	△	○N	×
(6)アロ マター ゼへの 影響	エストロゲン産生阻 害、テストステロン産 生阻害	①Kjaerstadら (2010b)	△	○P	○
	エストロゲン産生阻 害、テストステロン産 生阻害、プロゲステロ ン産生亢進	②Kjaerstadら (2010a)	△	○P	○
	毒性	③Sandersonら (2002)	△	×	—
今後の対応案		動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アロマターゼ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

- 10357: Turesson EU, Stiernstrom S, Minten J, Adolfsson-Erici M, Bengtsson BE and Breitholtz M (2007) Development and reproduction of the freshwater harpacticoid copepod *Attheyella crassa* for assessing sediment-associated toxicity. *Aquatic Toxicology*, 83 (3), 180-189.
- 10349: Yu L, Chen M, Liu Y, Gui W and Zhu G (2013) Thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae following exposure to hexaconazole and tebuconazole. *Aquatic Toxicology*, 138-139, 35-42.
- 10359: Moser VC, Barone S, Jr., Smialowicz RJ, Harris MW, Davis BJ, Overstreet D, Mauney M and Chapin RE (2001) The effects of perinatal tebuconazole exposure on adult neurological, immunological, and reproductive function in rats. *Toxicological Sciences*, 62 (2), 339-352.
- 7858: Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J, Isling LK, Christiansen S, Mandrup KR, Berthelsen LO, Vinggaard AM and Hass U (2012) Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reproductive Toxicology*, 34 (2), 237-250.
- 7839: Hass U, Boberg J, Christiansen S, Jacobsen PR, Vinggaard AM, Taxvig C, Poulsen ME, Herrmann SS, Jensen BH, Petersen A, Clemmensen LH and Axelstad M (2012) Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reproductive Toxicology*, 34 (2), 261-274.
- 10356: Taxvig C, Hass U, Axelstad M, Dalgaard M, Boberg J, Andeasen HR and Vinggaard AM (2007) Endocrine-disrupting activities *in vivo* of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicological Sciences*, 100 (2), 464-473.
- 10355: Taxvig C, Vinggaard AM, Hass U, Axelstad M, Metzдорff S and Nellemann C (2008) Endocrine-disrupting properties *in vivo* of widely used azole fungicides. *International Journal of Andrology*, 31 (2), 170-177.
- 10352: Kjaerstad MB, Taxvig C, Nellemann C, Vinggaard AM and Andersen HR (2010a) Endocrine disrupting effects *in vitro* of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals. *Reproductive Toxicology*, 30 (4), 573-582.
- 10354: Kjaerstad MB, Taxvig C, Andersen HR and Nellemann C (2010b) Mixture effects of endocrine disrupting compounds *in vitro*. *International Journal of Andrology*, 33 (2), 425-433.
- 12235: Sanderson JT, Boerma J, Lansbergen GW and van den Berg M (2002) Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by various classes of pesticides in H295R human

adrenocortical carcinoma cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 182 (1), 44-54.

XVI. テブフェノジド

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

テブフェノジドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響及びエクダイソン受容体への作用の有無に関する報告がある。

※参考 (1)生態影響(今回評価対象としなかった文献)

①Hamoutene ら(2008)によって、テブフェノジド(Mimic 240LV、純度 25%、不活性配合成分としてグリセロール、コロナ油及び水分)250µg/L(設定濃度)に3日毎に12パルスばく露した成熟レイクトラウト(*Salvelinus namaycush*)への影響が検討されている。その結果として、全白血球に占める血小板の割合の低値、全白血球に占めるリンパ球の割合の高値が認められた。(10426)

②Pauli ら(1999)によって、テブフェノジド(Mimic 240LV) 3,000、5,000、9,000µg/L(設定濃度)に孵化直後幼生(Gosner stage18~20)から48時間ばく露したアメリカカガエル(*Rana sylvatica*)への影響が検討されている。その結果として、5,000µg/Lのばく露区で逃避行動試験における未反応個体率の高値が認められた。

また、テブフェノジド(Mimic 240LV) 3,000、5,000、9,000µg/L(設定濃度)に孵化直後幼生(Gosner stage18~20)から48時間ばく露したヒョウガエル(*R. pipens*)への影響が検討されている。その結果として、9,000µg/Lのばく露区で逃避行動試験における未反応個体率の高値が認められた。

また、テブフェノジド(Mimic 240LV) 3,000、5,000、9,000µg/L(設定濃度)に孵化直後幼生(Gosner stage18~20)から48時間ばく露したブロンズガエル(*R. clamitans*)への影響が検討されている。その結果として、9,000µg/Lのばく露区で逃避行動試験における未反応個体率の高値が認められた。

また、テブフェノジド(Mimic 240LV) 3,000、5,000、9,000µg/L(設定濃度)に孵化直後幼生(Gosner stage18~20)から48時間ばく露したウシガエル(*R. catesbeiana*)への影響が検討されている。その結果として、9,000µg/Lのばく露区で逃避行動試験における未反応個体率の高値が認められた。

また、テブフェノジド(Mimic 240LV) 3,000、5,000、9,000µg/L(設定濃度)に2週齢幼生(Gosner stage25)から48時間ばく露したブロンズガエル(*R. clamitans*)への影響が検討されている。その結果として、5,000µg/Lのばく露区で逃避行動試験における未反応個体率の高値、9,000µg/Lのばく露区で逃避行動試験における未反応個体率の高値が認められた。

また、テブフェノジド(Mimic 240LV) 3,000、5,000、9,000µg/L(設定濃度)に2週齢幼生(Gosner stage25)から48時間ばく露したアメリカカガエル(*R. sylvatica*)への影響が検討されている。その結果として、9,000µg/Lのばく露区で逃避行動試験における未反応個体率の高値が認められた。(12404)

③DeWilde ら(2013)によって、テブフェノジド 100µg/L(設定濃度)に96時間ばく露したアミ科の一種(*Neomysis integer*)幼生への影響が検討されているが、死亡率、誕生から1回目の脱皮までの所要時間、1回目の脱皮から2回目の脱皮までの所要時間、2回目の脱皮から3回目の脱皮までの所要時間、3回目の脱皮から成体までの所要時間には影響は認められなかった。(10423)

(2) エクダイソン受容体への作用

① Nakagawa ら(2000)によって、テブフェノジドについて(試験濃度の記載なし)、ツマジロクサヨトウ(*Spodoptera frugiperda*) Sf-9 細胞(無傷細胞)用いたエクダイソン受容体結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.00155μM(=0.546μg/L、計算値)の濃度でポナステロン A 0.38~0.68nM に対する結合を阻害した。(10429)(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：エクダイソン受容体アゴニスト

② Nakagawa ら(2002)によって、テブフェノジドについて(試験濃度の記載なし)、ショウジョウバエ Kc 細胞(無傷細胞)用いたエクダイソン受容体結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.407μM(=143μg/L、計算値)の濃度でポナステロン A 0.3~0.4nM に対する結合を阻害した。(10427)(△○P)

想定される作用メカニズム：エクダイソン受容体アゴニスト

③ Tarrant ら(2011)によって、テブフェノジド 0.001、0.01、0.1、1、10、100、1,000μM(=0.352、3.52、35.2、352、3,520、35,200、352,000μg/L)の濃度で、アメリカンロブスター(*Homarus americanus*)由来エクダイソン受容体 ECRb(クローニング後レチノイド X 受容体と同時大量発現)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、IC₅₀ 値 59μM(=20,800μg/L、計算値)の濃度でポナステロン A 5nM に対する結合を阻害した。(10425)(△○P)

想定される作用メカニズム：エクダイソン受容体への作用

④ Yokota ら(2011)によって、テブフェノジド 0.001、0.01、0.1、1、10、100、1,000μM(=0.352、3.52、35.2、352、3,520、35,200、352,000μg/L)の濃度で、アミ科の一種(*Americamysis bahia*)由来エクダイソン受容体のリガンド結合ドメイン(ヘテロダイマー蛋白質ウルトラスピクラルのリガンド結合ドメインも同時大量発現)を用いた結合阻害試験が検討されているが、ポナステロン A 0.1nM に対する結合阻害 IC₅₀ 値は検出されなかった。(10424)(△○N)

想定される作用メカニズム：エクダイソン受容体への作用

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、試験管内試験の報告において、エクダイソン受容体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 16 に示した。

表 16 信頼性評価のまとめ

物質名：テブフェノジド

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『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		①Hamoutene ら(2008) 評価未実施			
		②Pauli ら(1999) 評価未実施			
		③DeWilde ら(2013) 評価未実施			
(2)エク ダイソ ン受容 体への 作用	エクダイソン受容 体アゴニスト	①Nakagawa ら(2000)	△	○P	○
	エクダイソン受容 体アゴニスト	②Nakagawa ら(2002)	△	○P	○
	エクダイソン受容 体への作用	③Tarrant ら(2011)	△	○P	○
	エクダイソン受容 体への作用	④Yokota ら(2011)	△	○N	×
今後の対応案	試験管内試験の報告において、エクダイソン受容体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

- 10426: Hamoutene D, Payne JF and Volkoff H (2008) Effects of tebufenozide on some aspects of lake trout (*Salvelinus namaycush*) immune response. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 69 (2), 173-179.
- 12404: Pauli BD, Coulson DR and Berrill M (1999) Sensitivity of amphibian embryos and tadpoles to mimic 240 LV insecticide following single or double exposures. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18 (11), 2538-2544.
- 10423: De Wilde R, Swevers L, Soin T, Christiaens O, Rouge P, Cooreman K, Janssen CR and Smagghe G (2013) Cloning and functional analysis of the ecdysteroid receptor complex in the opossum shrimp *Neomysis integer* (Leach, 1814). *Aquatic Toxicology*, 130-131, 31-40.
- 10429: Nakagawa Y, Minakuchi C and Ueno T (2000) Inhibition of [³H]ponasterone a binding by ecdysone agonists in the intact Sf-9 cell line. *Steroids*, 65 (9), 537-542.
- 10427: Nakagawa Y, Minakuchi C, Takahashi K and Ueno T (2002) Inhibition of [³H]ponasterone A binding by ecdysone agonists in the intact Kc cell line. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 32 (2), 175-180.
- 10425: Tarrant AM, Behrendt L, Stegeman JJ and Verslycke T (2011) Ecdysteroid receptor from the American lobster *Homarus americanus*: EcR/RXR isoform cloning and ligand-binding properties. *General and Comparative Endocrinology*, 173 (2), 346-355.
- 10424: Yokota H, Eguchi S and Nakai M (2011) Development of an *in vitro* binding assay for ecdysone receptor of mysid shrimp (*Americamysis bahia*). *Aquatic Toxicology*, 105 (3-4), 708-716.

XVII. スチレン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

スチレンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、発達及び神経影響、エストロゲン作用の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

※参考 (1)生態影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Ohtani ら(2001)によって、スチレン 0.1、1、10 μ M(=10.4、104、1,040 μ g/L)(設定濃度)に受精 19 日後から受精 23 日後までばく露したツチガエル(*Rana rugosa*)雄(XX 雌と ZZ 雄との交配により作成した XZ 型)への影響が検討されているが、精巣卵出現率、減数分裂が認められる精巣中生殖細胞率には影響は認められなかった。(10757)

(2)生殖影響

- ①Srivastava ら(1992)によって、スチレン 100、200mg/kg/day を 1 日齢から 60 日間(週 6 日)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、200mg/kg/day のばく露群で精巣絶対及び相対重量、精巣中精子数、精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性、精巣中酸性フォスファターゼ活性の低値、精巣中ラクトースデヒドロゲナーゼ活性、精巣中グルコース-6-りん酸デヒドロゲナーゼ活性、精巣中 β -グルクロニダーゼ活性、精巣中 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ活性の高値が認められた。(10767)(評価結果の略号：○○P)

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

- ②Chamkhia ら(2006)によって、スチレン 600mg/kg/day を 2～3 ヶ月から 10 日間腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、精巣上体中精子濃度、運動精子率、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、血清中黄体形成ホルモン濃度、精巣相対重量の高値(絶対重量は有意差なし)が認められた。(10747)(○○P)

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

- ③Takao ら(2000)によって、スチレン 5、50ppm(飲水中濃度)を 5 週齢から 4 週間飲水投与した雄 C57BL/6 マウスへの影響が検討されている。その結果として、5 ppm 以上のばく露群で脾臓相対重量の高値(絶対重量は有意差なし)、50ppm のばく露群で血漿中遊離テストステロン濃度の低値が認められた。(10760)(○○P→△OP)

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

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

- ④Beliles ら(1985)によって、スチレン飲水中濃度 125、250ppm(飲水中濃度)を 50 日齢から 2 年間(104 週と思われる)飲水投与した雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、125ppm 以上のばく露群で雄及び雌日毎飲水量(体重当、投与開始から 102 週間の平均値)の低値、250ppm のばく露群で雌体重の低値、雌脳相対重量の低値(絶対重量は有意差なし)が認められたが、雄及び雌心臓絶対及び相対重量、雄及び雌肝臓絶対及び相対重量、雄及び雌脾臓絶対及び相対重量、雄及

び雌腎臓絶対及び相対重量、雄精巣絶対及び相対重量、雌卵巣絶対及び相対重量、雌子宮絶対及び相対重量、雄及び雌各組織での腫瘍発生率には影響は認められなかった。

また、スチレン飲水中濃度 125、250ppm(飲水中濃度)を 50 日齢から 2年間(104 週と思われる)飲水投与した雌雄 SD ラット P₀への影響(ばく露開始 97 日後に交配試験)が検討されている。その結果として、250ppm のばく露群で仔動物生存率(21 日齢)の低値が認められたが、父動物妊孕率、母動物出産率、雄及び雌仔動物体重(1、7、14、21 日齢)、同腹新生仔数、新生仔性比(21 日齢)には影響は認められなかった。

また更に、F₁(おそらく継続ばく露なし)への影響(約 110 日齢に交配試験)として、仔動物生存率(1、7、14 日齢)の低値が認められたが、父動物妊孕率、母動物出産率、雄及び雌仔動物体重(1、7、14、21 日齢)、同腹新生仔数、新生仔性比(21 日齢)には影響は認められなかった。

また更に、F₂(おそらく継続ばく露なし)への影響(約 110 日齢に交配試験)として、仔動物体重(7、14 日齢)の低値が認められたが、仔動物生存率(1、7、14、21 日齢)、父動物妊孕率、母動物出産率、同腹新生仔数、新生仔性比(21 日齢)には影響は認められなかった。(10744)

⑤Cruzan ら(2005)によって、スチレン 50、150、500ppm(チャンバー内設定濃度、測定濃度もほぼ同じ)に交配 70 日前から交配を経て妊娠 20 日目まで(週 7 日、日毎 6 時間)吸入ばく露(ただし、哺育 1～4 日目は吸入ばく露を中断し、オリーブ油を用いて 66、177、300mg/kg/day を経口投与)した雌雄 SD ラット P₀への影響が検討されている。その結果として、500ppm のばく露群で母動物発情周期の短期化、父動物体重(3、5、7 週間後)、母動物体重(3、5、7、10 週間後)の低値が認められたが、母動物日毎飲水量(妊娠期間中)、父動物交尾率、母動物交尾率、交尾行動に至るまでの所要日数、父動物妊孕率、母動物妊娠率、妊娠期間、着床部位数、同腹仔数、生存出産率、新生仔雄性比、仔動物生存率(4、21 日齢)、雄及び雌仔動物増加体重(4 日齢)、雄及び雌仔動物体重(21 日齢)、父動物雄右及び左精巣中精子数、父動物運動精子率、父動物直進運動精子率、父動物正常形態精子率、雄仔動物体重(21 日齢)、父動物体重(3、5、7 週間後)、母動物体重(5、7、10 週間後及び妊娠 0、14 日後)、雌仔動物体重(21 日齢)、母動物妊娠期間中日毎飲水量、母動物発情周期、父動物交尾率、母動物交尾率、交尾行動に至るまでの所要日数、父動物妊孕率、母動物妊娠率、妊娠期間、着床部位数、同腹仔数、生存出産率、新生仔雄性比、仔動物生存率(4、21 日齢)、雄及び雌仔動物増加体重(4 日齢)、父動物雄右及び左精巣中精子数、父動物運動精子率、父動物直進運動精子率、父動物正常形態精子率には影響は認められなかった。

また更に、スチレン 50、150、500ppm(チャンバー内設定濃度、測定濃度もほぼ同じ)に 22 日齢(交配 70 日前)から交配を経て妊娠 20 日目まで(週 7 日、日毎 6 時間)吸入ばく露(ただし、哺育 1～4 日目は吸入ばく露を中断し、オリーブ油を用いて 66、177、300mg/kg/day を経口投与)した雌雄 SD ラット F₁ への影響(約 110 日齢に交配試験)への影響が検討されている。その結果として、150ppm 以上のばく露群で雄仔動物体重(21 日齢)、父動物体重(3、5、7 週間後)の低値、500ppm のばく露群で母動物体重(5、7、10 週間後及び妊娠 0、14 日後)、雌仔動物体重(21 日齢)の低値が認められたが、母動物妊娠期間中日毎飲水量、母動物発情周期、父動物交尾率、母動物交尾率、交尾行動に至るまでの所要日数、父動物妊孕率、母動物妊娠率、妊娠期間、着床部位数、同腹仔数、生存出産率、新生仔雄性比、仔動物生存率(4、21 日齢)、雄及び雌仔動物増加体重(4 日齢)、父動

物雄右及び左精巣中精子数、父動物運動精子率、父動物直進運動精子率、父動物正常形態精子率には影響は認められなかった。(10751)

(3)発達及び神経影響

③Umemura ら(2005)によって、スチレン 140.2±8.9ppm(チャンバー内測定濃度)に8週齢から2週間(週5日、日毎9:00から17:00まで8時間)吸入ばく露した雌雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、雌血清中プロラクチン濃度の高値が認められたが、雄及び雌体重、雄及び雌増加体重、雄血清中プロラクチン濃度、雄及び雌血清中成長ホルモン濃度、雄及び雌血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、雌発情周期、雄及び雌脳内(視床下部、線条体、前頭葉、海馬中)ホルモン(ドーパミン、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸、ホモバロニン酸、5-ヒドロキシトリプタミン、5-ヒドロキシインドール酢酸)濃度には影響は認められなかった。(10749)(△○P)

想定される作用メカニズム：不明(プロラクチン上昇)

④Cruzan ら(2005)によって、スチレン 50、150、500ppm(チャンバー内設定濃度、測定濃度もほぼ同じ)に交配70日前から交配を経て妊娠20日目まで(週7日、日毎6時間)吸入ばく露(ただし、哺育1～4日目は吸入ばく露を中断し、66、177、300mg/kg/day を経口投与)した雌雄 SD ラットへの影響(P₀及びF₁に連続ばく露後、F₂について試験。F₁は21日齢で離乳させ22日齢からばく露開始。F₂は21日齢で離乳後、直接ばく露も間接ばく露もなし)が検討されている。その結果として、150ppm以上のばく露群で雄体重(13、21日齢)、雌脳長(21日齢)の低値、500ppmのばく露群で雌体重(1、7、13、21日齢)、雄及び雌の前肢握力(60日齢)の低値、雌脳相対重量(21日齢)、雌脳半球高さ(21日齢)の高値、切歯萌出日の遅延が認められた。なお、耳介展開日、正向反射日、発毛率日、眼瞼開裂日、陰開口日、包皮分離日、雄及び雌の自発運動スコア(13、17、21、61日齢)、雄及び雌の聴覚性驚愕反応スコア(20、60日齢)、雄及び雌の Biel 水迷路遊泳試験における短期記憶スコア(24日齢)、雄及び雌前頭葉皮質厚(21、72日齢)、雄及び雌脳幅(21、72日齢)には影響は認められなかった。(10750)(△×)

想定される作用メカニズム：毒性

※参考 発達及び神経影響(今回評価対象としなかった文献)

①Husain ら(1985)によって、スチレン 100、200mg/kg/day を14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、100mg/kg/day 以上のばく露群で逃避行動試験における行動回数の高値、200mg/kg/day 以上のばく露群で脳内(中脳、視床下部、海馬中)セロトニン濃度の高値が認められた。(10780)

②Daston ら(1991)によって、スチレン 300mg/kg を妊娠11日目に単回経口投与した SD ラットへの影響(妊娠20日目)が検討されている。その結果として、母動物摂餌量、母動物増加体重の低値が認められたが、着床数、生存胎仔数、吸収胚数、同腹胚吸収率、胎仔体重、胎仔性比、柔組織に異常所見が認められる胎仔数、骨化遅延が認められる胎仔数、胎仔胸骨分節数には影響は認められなかった。(10769)

※参考 (4)エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

- ①Soto ら(1995)によって、スチレン 0.001~10 μ M(=0.104~1,040 μ g/L)の濃度に6日間ばく露したエストロゲン感受性ヒト乳腺がん細胞 MCF-7 への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(539)

(5)疫学的調査

- ①Santini ら(2008)によって、スチレンについて、イタリア Liguria 州 La Spezia 市において(実施年不詳)、ばく露群としてガラス繊維強化ボートを製造する工場の作業従事者男性 38 名(平均年齢 46 \pm 6.4 歳、平均ばく露期間 16.1 \pm 7.3 年、尿中スチレン代謝物濃度から推定される空气中スチレンばく露濃度の8時間加重平均 130ppm)及び非ばく露群として作業従事者 123 名(ばく露群が勤務する工場から 10km 圏内に勤務、平均 47.6 \pm 6.6 歳)を対象に、ばく露と甲状腺軸影響との関連性について検討されている。その結果として、直線回帰分析(ピアソンの部分相関分析)において、尿中スチレン代謝物(マンデン酸+フェニルグリオキシル酸)濃度と血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン/トリヨードサイロニン濃度比とに正の相関性が認められた。なお、ばく露群と非ばく露群との比較において、甲状腺結節発生率、自己免疫性甲状腺疾患発生率、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離サイロキシン/トリヨードサイロニン濃度比、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺容積には影響は認められなかった。(10745)(Δ OP)

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

- ②Bergamaschi ら(1996)によって、スチレンについて、イタリアにおいて(実施年不詳)、ばく露群としてガラス繊維強化プラスチック製造工場の作業従事者男性 33 名女性 20 名(平均年齢 37.8 \pm 11.6 歳、平均勤続期間 9.3 年)及び非ばく露群としてブルーカラー労働従事者 60 名(平均年齢 36.9 \pm 8.7 歳)を対象に、ばく露と神経化学的影響との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、血清中ドーパミン- β ヒドロキシラーゼ活性の低値、男性及び女性血清中プロラクチン濃度の高値が認められた。(10785)(Δ OP、p. 13~14)

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

- ③Mutti ら(1984)によって、イタリアにおいて(実施年不詳)、ばく露群としてガラス繊維強化ボート及びサイロ製造工場の作業従事者女性 30 名(平均年齢 28.6 \pm 12.7 歳、平均ばく露期間 6.2 \pm 4.6 年、尿中スチレン代謝物濃度から推定される空气中スチレンばく露濃度の8時間加重平均 130ppm)及び非ばく露群として 30 名(平均年齢 29.2 \pm 10.5 歳)を対象に、ばく露とドーパミン作動性隆起漏斗系影響との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、血清中プロラクチン濃度、血清中ヒト成長ホルモン濃度の高値が認められた。直線回帰分析(ピアソンの部分相関分析)において、尿中スチレン代謝物(マンデン酸+フェニルグリオキシル酸)濃度と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とに正の相関性が認められた。(436)(Δ OP)

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

- ④Luderer ら(2004)によって、スチレンについて、米国において(実施年不詳)、強化プラスチック製

造に係る 17 カ所における作業従事者男性 259 名(平均年齢 35.6 歳、血中スチレン平均濃度 $0.27 \pm 0.02 \text{mg/L}$ 、吸入域中スチレン平均濃度 $20.5 \pm 1.6 \text{ppm}$)及び女性 43 名(平均年齢 37.7 歳、血中スチレン平均濃度 $0.13 \pm 0.02 \text{mg/L}$ 、吸入域中スチレン平均濃度 $11.5 \pm 2.0 \text{ppm}$)を対象に、ばく露と血清中プロラクチン濃度との関連性について検討されている。その結果として、多重線形回帰分析において、急性ばく露(血中スチレン濃度)と血清中プロラクチン濃度とに正の相関性が認められた。なお、慢性ばく露(時間加重吸入域中スチレン濃度)と血清中プロラクチン濃度との相関性は認められなかった。(10755)(〇〇P)

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

- ⑤Kolstad ら(1999)によって、スチレンについて、デンマークにて 1994 年 10 月から 1995 年 2 月にかけて、ばく露群としてガラス繊維強化プラスチック製風車部品工場の作業従事者男性 23 名(平均年齢 27.5 歳、尿中マンデル酸平均濃度 $65.9 \pm 73.8 \text{mg/g}$ クレアチニン)及び非ばく露群として農業従事者男性 21 名(平均年齢 39.0 歳)を対象に、ばく露と精子質との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、精液中精子濃度の低値が認められた。(10777)(〇〇P)

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

※参考 疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

- ⑥Jelnes (1988)によって、スチレンについて、デンマークにて 1985 年にかけて、ばく露群として風車用羽根を製造する工場の作業従事者男性 39 名中 25 名(年齢中央値 34.0 歳、精子試料採取 28、16、10 週間前の吸入域中スチレン濃度中央値 552、362、292 mg/m^3 、アセトンも 164~385 mg/m^3 の濃度で検出)と非ばく露群としてこの期間クリニックへ初めて精液資料を提出した男性 46 名(年齢中央値 32.5 歳)を対象に、ばく露と精子質との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、不動精子率、正常形態精子率の低値、生存精子率の高値が認められたが、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、精液容量、精液中精子濃度には影響は認められなかった。(10773)
- ⑦Welp ら(1996)によって、スチレンについて、欧州にて 1945 年から 1991 年にかけて、ガラス繊維強化プラスチック製造に係る 660 施設における作業従事者 32,802 名を対象に、ばく露と良性泌尿生殖器疾患との関連性について検討されている。その結果として、平均スチレンばく露濃度と良性泌尿生殖器疾患(特に腎炎又はネフローゼ)による死亡率とに正の相関性が認められた。(10784)
- ⑧Kolstad ら(2000)によって、スチレンについて、欧州(デンマーク、イタリア、オランダ)にて 1970 年から 1996 年にかけて、ばく露群としてガラス繊維強化プラスチック製品製造工場(デンマーク 3 カ所、イタリア 9 カ所、オランダ 14 カ所)に勤務する男性作業従事者 220 名(この期間に配偶者が受胎)及び非ばく露群として男性 382 名を対象に、ばく露と配偶者の受胎との関連性について検討されているが、妊孕率の補正オッズ比には相関性は認められなかった。(10761)

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

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 17 に示した。

表 17 信頼性評価のまとめ

物質名：スチレン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『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	①Ohtani ら(2001) 評価未実施			
(2)生殖影響	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 ①Srivastava ら(1992)	○	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 ②Chamkhia ら(2006)	○	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 ③Takao ら(2000)	△	○P	○
	④Beliles ら(1985) 評価未実施			
	⑤Cruzan ら(2005) 評価未実施			
(3)発達及び神経影響	①Husain ら(1985) 評価未実施			
	②Daston ら(1991) 評価未実施			
	不明(プロラクチン上昇) ③Umemura ら(2005)	△	○P	○
	毒性 ④Cruzan ら(2005)	△	×	×

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⁾	
(4)エストロゲン作用	①Soto ら(1995) 評価未実施				
(5)疫学的調査	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	①Santini ら(2008)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	②Bergamaschi ら(1996)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	③Mutti ら(1984)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	④Luderer ら(2004)	○	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑤Kolstad ら(1999)	○	○P	○
		⑥Jelnes (1988) 評価未実施			
		⑦Welp ら(1996) 評価未実施			
		⑧Kolstad ら(2000) 評価未実施			
今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

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

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

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

参考文献

- 10757: Ohtani H, Ichikawa Y, Iwamoto E and Miura I (2001) Effects of styrene monomer and trimer on gonadal sex differentiation of genetic males of the frog *Rana rugosa*. *Environmental Research*, 87 (3), 175-180.
- 10767: Srivastava S, Seth PK, and Srivastava SP (1992) Effect of styrene on testicular enzymes of growing rat. *Indian Journal of Experimental Biology*, 30 (5), 399-401.
- 10747: Chamkhia N, Sakly M and Rhouma KB (2006) Male reproductive impacts of styrene in rat. *Toxicology and Industrial Health*, 22 (8), 349-355.
- 10760: Takao T, Nanamiya W, Nazarloo HP, Asaba K and Hashimoto K (2000) Possible reproductive toxicity of styrene in peripubertal male mice. *Endocrine Journal*, 47 (3), 343-347.
- 10744: Beliles RP, Butala JH, Stack CR and Makris S (1985) Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5 (5), 855-868.
- 10751: Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, Roberts LS, Hellwig J, Carney E, Yarrington JT and Stump DG (2005) Two generation reproduction study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Research: Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 74 (3), 211-220.
- 10780: Husain R, Srivastava SP and Seth PK (1985) Some behavioral effects of early styrene intoxication in experimental animals. *Archives of Toxicology*, 57 (1), 53-55.
- 10769: Daston GP, Overmann GJ, Taubeneck MW, Lehman-McKeeman LD, Rogers JM and Keen CL (1991) The role of metallothionein induction and altered zinc status in maternally mediated developmental toxicity: comparison of the effects of urethane and styrene in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 110 (3), 450-463.
- 10749: Umemura T, Kurahashi N, Kondo T, Katakura Y, Sata F, Kawai T and Kishi R (2005) Acute effects of styrene inhalation on the neuroendocrinological system of rats and the different effects in male and female rats. *Archives of Toxicology*, 79 (11), 653-659.
- 10750: Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, Roberts LS, Hellwig J, Maurissen J, Beck MJ, Radovsky A, and Stump DG (2005) Developmental neurotoxicity study of styrene by inhalation in

Crl-CD rats. *Birth Defects Research: Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 74 (3), 221-232.

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

10745: Santini F, Mantovani A, Cristaudo A, Rago T, Marsili A, Buselli R, Mignani A, Ceccarini G, Bastillo R, Taddei D, Ricco I, Vitti P and Pinchera A (2008) Thyroid function and exposure to styrene. *Thyroid*, 18 (10), 1065-1069.

10785: Bergamaschi E, Mutti A, Cavazzini S, Vettori MV, Renzulli FS and Franchini I (1996) Peripheral markers of neurochemical effects among styrene-exposed workers. *Neurotoxicology*, 17 (3-4), 753-759.

436: Mutti A, Vescovi PP, Falzoi M, Arfini G, Valenti G and Franchini I (1984) Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 10 (4), 225-228.

10755: Luderer U, Tornero-Velez R, Shay T, Rappaport S, Heyer N and Echeverria D (2004) Temporal association between serum prolactin concentration and exposure to styrene. *Occupational and Environmental Medicine*, 61 (4), 325-333.

10777: Kolstad HA, Bonde J, Spano M, Giwercman A, Zschiesche W, Kaae D, Larsen S and Roeleveld N (1999) Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 72 (3), 135-141.

10773: Jelnes JE (1988) Semen quality in workers producing reinforced plastic. *Reproductive Toxicology*, 2 (3-4), 209-212.

10784: Welp E, Partanen T, Kogevinas M, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D, Fontana V, Kolstad H, Lundberg I, Lynge E, Spence A, Ferro G, Boffetta P and Saracci R (1996) Exposure to styrene and mortality from nonmalignant diseases of the genitourinary system. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*, 22 (3), 223-226.

10761: Kolstad HA, Bisanti L, Roeleveld N, Baldi R, Bonde JP, Joffe M and Asclepios (2000) Time

to pregnancy among male workers of the reinforced plastics industry in Denmark, Italy and The Netherlands. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 26 (4), 353-358.

XVIII. プロピルパラベン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

プロピルパラベンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、エストロゲン作用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

②Bjerregaard ら(2003)によって、プロピルパラベン 50、250 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 12 日間ばく露した幼若ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、250 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

また、プロピルパラベン 7.2、33、36、39 mg/kg/day を 10 日間(隔日)経口投与した幼若ニジマス(*O. mykiss*)への影響(投与開始から 11 日目)が検討されている。その結果として、33 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。(10795)(評価結果の略号： ΔOP)
想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

③Inui ら(2003)によって、プロピルパラベン 55、550、5,500、55,000 μM (=9,900、99,000、990,000、9,900,000 $\mu\text{g/L}$)(設定濃度)に 7 日間ばく露した成熟雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、55 μM (=9,900 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区で肝臓中ビテロゲニン-1 mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン-2 mRNA 相対発現量、肝臓中コリオゲニン L mRNA 相対発現量の高値、550 μM (=99,000 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量の高値、5,500 μM (=990,000 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区で肝臓中コリオゲニン H mRNA 相対発現量の高値、55,000 μM (=9,900,000 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量の高値(10796)(ΔOP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

④Pedersen ら(2000)によって、プロピルパラベン 100、300 mg/kg を(6 日間隔で 2 回)腹腔内投与した幼若ニジマス(*O. mykiss*)への影響(投与開始から 12 日後)が検討されている。その結果として、100 mg/kg 以上のばく露群で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。(10798)(ΔOP)
想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

①Gonzalez-Doncel ら(2014)によって、プロピルパラベン 40、400、1,000、4,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精 3～4 時間後から最長 43 日間ばく露したメダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、40 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で胆嚢面積の高値、400 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で受精 13 日後の体長、受精 43 日後の生存率の低値、4,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で孵化 316 時間後に到達した発達スコアの低値、孵化 316 時間後の累積死亡率、孵化 316 時間後の遊泳不全率、孵化 316 時間後の心肺不全率、孵化 316 時間後の浮袋不全率の高値が認められた。(10787)

(2)生殖影響

①Voら(2010)によって、プロピルパラベン 62.5、250、1,000mg/kg/day を21日齢から40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、62.5mg/kg/dayのばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、1,000mg/kg/dayのばく露群で子宮厚、副腎相対重量の高値が認められた。なお、膻開口日、正常発情周期数、発情周期占める各期(発情前期、発情期、発情間期)の割合、体重、子宮相対重量、下垂体相対重量、卵巣相対重量、甲状腺相対重量、腎臓相対重量、肝臓相対重量、黄体数/囊胞性卵胞数比、血清中17 β エストラジオール濃度、血清中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。(10792)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

②Leminiら(2004)によって、プロピルパラベン 65、195mg/kg/day を3日間皮下内投与した卵巣摘出雌CD1マウスへの影響が検討されている。その結果として、65mg/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、65mg/kg/dayのばく露群で子宮腺上皮厚の高値が認められた。(7730)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

③Oishi(2002)によって、プロピルパラベン 100、1,000、10,000ppm(餌中濃度)を19~21日齢から4週間混餌投与した雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、100ppm以上のばく露群で精巣中精子数の低値、1,000ppm以上のばく露群で精巣上体尾中精子数の低値、10,000ppmのばく露群で体重、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、摂餌量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、腹側前立腺絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、包皮腺絶対及び相対重量には影響は認められなかった。(10797)(\bigcirc OP)

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

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

④ShawとdeCatanzaro(2009)によって、プロピルパラベン 5、40mg/kg/day を妊娠1日目から4日間皮下内投与した雌CF-1マウスへの影響が検討されているが、着床部位数には影響は認められなかった。(10793)

(3)エストロゲン作用

①WróbelとGregoraszczyk(2013)によって、プロピルパラベン 0.02 μ M(=3.6 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞MCF-7への影響が検討されている。その結果として、*cyp19A1* mRNA相対発現量、CYP19A1蛋白質相対発現量の高値が認められた。

また、プロピルパラベン 0.0002、0.002、0.02、0.2、2 μ M(=0.036、0.36、3.6、36、360 μ g/L)の濃度にばく露したヒト乳がん細胞MCF-7への影響が検討されている。その結果として、0.0002 μ M(=0.036 μ g/L)以上の濃度区で細胞濃度(96、144、194時間後)の高値、0.0002、0.002、0.02、0.2 μ M(=0.036、0.36、3.6、36 μ g/L)の濃度で細胞濃度(72時間後)、17 β エストラジオール分泌量(72時間後)の高値が認められた。

また、プロピルパラベン 0.02 μ M(=3.6 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳房上皮細胞

MCF-10A への影響が検討されている。その結果として、*cyp19A1* mRNA 相対発現量、CYP19A1 蛋白質相対発現量の高値が認められた。

また、プロピルパラベン 0.0002、0.002、0.02、0.2、2 μM (=0.036、0.36、3.6、36、360 $\mu\text{g/L}$) の濃度に 72 時間ばく露したヒト乳房上皮細胞 MCF-10A への影響が検討されている。その結果として、0.2 μM (=36 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で 17 β -エストラジオール分泌量の低値が認められた。(10788)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝への影響

②Routledge ら(1998)によって、プロピルパラベン 0.1~100 μM (=18.0~18,000 $\mu\text{g/L}$)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 ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として、EC₅₀ 値 1~10 μM (=180~1,800 $\mu\text{g/L}$)の濃度で β ガラクトシダーゼ活性誘導が認められた。(6506)($\circ\circ$ P)

③Marchese と Silva(2012)によって、プロピルパラベン 10 μM (=1,800 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 16 日間ばく露したヒト乳房上皮細胞 MCF-12A への影響が検討されている。その結果として、腺房中アポトーシス細胞率の低値、腺房径、腺房毎細胞数の高値が認められた。

なお、腺房径への影響については、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI182,780 1 μM 又は G protein-coupled ER1 (GPER)アンタゴニスト G-15 10nM による阻害が認められた。(10790)($\circ\circ$ P)

(4) 抗エストロゲン作用

①Vo ら(2010)によって、プロピルパラベン(試験濃度範囲不詳)についてエストロゲン受容体 β 及び α による蛍光エストロゲン Fluormone(試験濃度不詳)に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 16.5 μM (=2,970 $\mu\text{g/L}$)及び 18.7 μM (=3,370 $\mu\text{g/L}$)の濃度で結合阻害が認められた。(10792)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、抗エストロゲン作用

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、動物試験の報告において、エストロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖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、抗エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝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 18 に示した。

表 18 信頼性評価のまとめ

物質名：プロピルパラベン

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		①Gonzalez-Doncel ら(2014) 評価未実施			
	エストロゲン様作用	②Bjerregaard ら(2003)	△	○P	○
	エストロゲン様作用	③Inui ら(2003)	△	○P	○
	エストロゲン様作用	④Pedersen ら(2000)	△	○P	○
(2)生殖影響	不明	①Vo ら(2010)	△	?	—
	エストロゲン作用	②Lemini ら(2004)	△	○P	○
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	③Oishi (2002)	○	○P	○
		④Shaw と deCatanzaro(2009) 評価未実施			
(3)エストロゲン作用	エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝への影響	①Wróbel と Gregoraszczyk(2013)	△	○P	○
		②Routledge ら(1998)	○	○P	○
		③Marchese と Silva(2012)	○	○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)を証するために必要である『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⁾
(4)抗エストロゲン作用	エストロゲン作用、抗エストロゲン作用	①Voら(2010)	△	○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、視床下部—下垂体—生殖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、抗エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝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

10787: Gonzalez-Doncel M, Garcia-Maurino JE, San Segundo L, Beltran EM, Sastre S and Fernandez Torija C (2014) Embryonic exposure of medaka (*Oryzias latipes*) to propylparaben: effects on early development and post-hatching growth. *Environmental Pollution*, 184, 360-369.

10795: Bjerregaard P, Andersen DN, Pedersen KL, Pedersen SN and Korsgaard B (2003) Estrogenic effect of propylparaben (propylhydroxybenzoate) in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* after exposure via food and water. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 136 (4), 309-317.

10796: Inui M, Adachi T, Takenaka S, Inui H, Nakazawa M, Ueda M, Watanabe H, Mori C, Iguchi T and Miyatake K (2003) Effect of UV screens and preservatives on vitellogenin and choriogenin

- production in male medaka (*Oryzias latipes*). *Toxicology*, 194 (1-2), 43-50.
- 10798: Pedersen KL, Pedersen SN, Christiansen LB, Korsgaard B and Bjerregaard P (2000) The preservatives ethyl-, propyl- and butylparaben are oestrogenic in an *in vivo* fish assay. *Pharmacology and Toxicology*, 86 (3), 110-113.
- 10792: Vo TT, Yoo YM, Choi KC and Jeung EB (2010) Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reproductive Toxicology*, 29 (3), 306-316.
- 7730: 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.
- 10797: Oishi S (2002) Effects of propylparaben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 40 (12), 1807-1813.
- 10793: Shaw J and deCatanaro D (2009) Estrogenicity of parabens revisited: impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. *Reproductive Toxicology*, 28 (1), 26-31.
- 10788: Wróbel A and Gregoraszczyk EL (2013) Effects of single and repeated *in vitro* exposure of three forms of parabens, methyl-, butyl- and propylparabens on the proliferation and estradiol secretion in MCF-7 and MCF-10A cells. *Pharmacological Reports*, 65 (2), 484-493.
- 6506: Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J and Sumpter JP (1998) Some alkyl hydroxy benzoate preservative (Parabens) are estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153 (1), 12-19.
- 10790: Marchese S and Silva E (2012) Disruption of 3D MCF-12A breast cell cultures by estrogens - an *in vitro* model for ER-mediated changes indicative of hormonal carcinogenesis. *PLoS One*, 7 (10), e45767.

XIX. エチレンジアミン四酢酸

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エチレンジアミン四酢酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響及び発達影響の有無に関する報告がある。

※参考 (1)生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

①Schardein ら(1981)によって、Editic acid (Hampshire Chemical) 967mg/kg/day (EDTA 換算濃度 1,000mg/kg/day)を妊娠 7 日目から妊娠 14 日目まで経口投与(日毎用量を 12 時間毎に二分割)した CD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されているが、母動物日毎生摂餌量、母動物増加体重、同腹胎仔数、着床後胚消失率、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重、生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、Disodium edetate (Fisher Scientific)1,243mg/kg/day (EDTA 換算濃度 1,000mg/kg/day)を妊娠 7 日目から妊娠 14 日目まで経口投与(日毎用量を 12 時間毎に二分割)した CD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されているが、母動物日毎生摂餌量、母動物増加体重、同腹胎仔数、着床後胚消失率、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重、生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、Trisodium edetate (Aldrich Chemical) 1,245mg/kg/day (EDTA 換算濃度 1,000mg/kg/day)を妊娠 7 日目から妊娠 14 日目まで経口投与(日毎用量を 12 時間毎に二分割)した CD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されているが、母動物日毎生摂餌量、母動物増加体重、同腹胎仔数、着床後胚消失率、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重、生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、Calcium disodium edetate (Matheson Coleman & Bell) 1,340mg/kg/day (EDTA 換算濃度 1,000mg/kg/day)を妊娠 7 日目から妊娠 14 日目まで経口投与(日毎用量を 12 時間毎に二分割)した CD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されているが、母動物日毎生摂餌量、母動物増加体重、同腹胎仔数、着床後胚消失率、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重、生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、Tetrasodium edetate (Matheson Coleman & Bell) 1,374mg/kg/day (EDTA 換算濃度 1,000mg/kg/day)を妊娠 7 日目から妊娠 14 日目まで経口投与(日毎用量を 12 時間毎に二分割)した CD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されているが、母動物日毎生摂餌量、母動物増加体重、同腹胎仔数、着床後胚消失率、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重、生存胎仔数には影響は認められなかった。(13112)

(2)発達影響

①Brownie ら(1986)によって、Calcium disodium edetate (Fluke-Garatie 社製 EDTA acid と CaCO₃ から調製) 820、1,640、2,460、3,280mg/m²/day を妊娠 11 日目から妊娠 15 日目まで皮下内投与(日毎用量を 12 時間毎に二分割)した LE ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、820mg/m²/day 以上のばく露群で母動物摂餌量の低値、1,640mg/m²/day 以上のばく露群で母動物増加体重、胎仔体重、胎仔頭臀長の低値、2,460mg/m²/day 以上のばく露群で同腹生存胎仔

数の低値、異常胎仔数の高値、3,280mg/m²/day のばく露群で同腹吸収胚数の高値が認められた。

(13110)(評価結果の略号：△?)

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 19 に示した。

表 19 信頼性評価のまとめ

物質名：エチレンジアミン四酢酸

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)生殖影響	①Schardein ら(1981) 評価未実施			
(2)発達影響	①Brownie ら(1986)	△	?	—
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

13112: Schardein JL, Sakowski R, Petrere J and Humphrey RR (1981) Teratogenesis studies with

EDTA and its salts in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 61 (3), 423-428.

13110: Brownie CF, Brownie C, Noden D, Krook L, Haluska M and Aronson AL (1986) Teratogenic effect of calcium edetate (CaEDTA) in rats and the protective effect of zinc. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 82 (3), 426-443.

II X. オクタブロモジフェニルエーテル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

オクタブロモジフェニルエーテルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、神経影響、サイトカイン産生影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

※参考 (1)神経影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Viberg(2009)によって、PBDE 203 (2,2',3,4,4',5,5',6'-オクタブロモジフェニルエーテル)を16.8mg/kgを10日齢に単回経口投与した雄NMRIマウスへの影響が検討されている。その結果として、海馬中Ca²⁺/カルモジュリン依存性キナーゼII濃度、海馬中シナプトフィジン濃度の高値が認められた。(7542)

※参考 (2)サイトカイン産生影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Koikeら(2013)によって、DE-79(オクタブロモジフェニルエーテル混合物)100、1,000、10,000µg/Lの濃度に24時間ばく露したマウス脾臓細胞への影響が検討されている。その結果として、100µg/L以上の濃度区でインターロイキン-4産生量、II型MHC及びCD86発現率の高値が認められた。

DE-79(オクタブロモジフェニルエーテル混合物)100、1,000、10,000µg/Lの濃度に24時間ばく露したマウス骨髄由来樹状細胞への影響が検討されている。その結果として、1,000µg/L以上の濃度区でTARC(thymus and activation regulated chemokine)産生量、MDC(Macrophage-derived chemokine)産生量の低値、10,000µg/Lの濃度区でII型MHC及びDEC205発現率の高値が認められた。(7872)

(3)疫学的調査

- ①Shyら(2011)によって、オクタブロモジフェニルエーテルについて、台湾南部にて2007年4月から2008年12月にかけて、4地方病院を訪れた妊婦95名を対象に、ポリブロモジフェニルエーテル類の臍帯血中濃度(11同族体)と神経発達試験結果(8~12ヶ月齢でのBayley Scales of Infant and Toddler Development)との関連性について検討されている。その結果として、臍帯血中BDE-197(2,2',3,3',4,4',6,6'-オクタブロモジフェニルエーテル)高濃度群(0.652ng/g-lipid超)では、低濃度群(0.652ng/g-lipid未満)との比較において、Cognitiveサブスコアのオッズ比の高値が認められた。なお、BDE-196(2,2',3,3',4,4',5,6'-オクタブロモジフェニルエーテル)高濃度群(0.186ng/g-lipid超)と低濃度群(0.186ng/g-lipid未満)との比較において、Cognitive、Language、Motor、Social-emotional、Adaptive behaviorサブスコアの各オッズ比には相関性は認められなかった。(7539)(評価結果の略号：○?)

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 20 に示した。

表 20 信頼性評価のまとめ

物質名：オクタブロモジフェニルエーテル

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『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)神経影響		①Viberg(2009) 評価未実施		
(2)サイトカイン産生影響		①Koikeら(2013) 評価未実施		
(3)疫学的調査	不明	①Shyら(2011)	○	?
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

7542: Viberg H (2009) Exposure to polybrominated diphenyl ethers 203 and 206 during the neonatal brain growth spurt affects proteins important for normal neurodevelopment in mice. *Toxicological Sciences*, 109 (2) 306-311.

7872: Koike E, Yanagisawa R, Takigami H and Takano H (2013) Brominated flame retardants

stimulate mouse immune cells *in vitro*. *Journal of Applied Toxicology*, 33 (12) 1451-1459.

7539: Shy CG, Huang HL, Chang-Chien GP, Chao HR and Tsou TC (2011) Neurodevelopment of infants with prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 87 (6) 643-648.

II X I . 1, 1-ジクロロエチレン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

1,1-ジクロロエチレンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、肝臓影響の有無に関する報告がある。

(1)肝臓影響

①Forkert ら(1991)によって、1,1-ジクロロエチレン 75、125、175、225mg/kg を単回腹腔内投与した雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、75mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓中グルタチオン濃度の低値、相対血液容量の高値、175mg/kg/day 以上のばく露群で血液中グルタチオン濃度の高値が認められた。(13394)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

②Kanz ら(1991)によって、1,1-ジクロロエチレン 100mg/kg/day を単回経口投与した雄 SD ラット(未処置、甲状腺機能正常)への影響(4時間後)が検討されている。その結果として、肝臓中非蛋白質スルフィドリル基濃度の低値が認められた。

また、1,1-ジクロロエチレン 100mg/kg/day を単回経口投与した雄 SD ラット(甲状腺摘出措置から 14 日以上経過)への影響(4時間後)が検討されている。その結果として、肝臓サイトゾル中アルコールデヒドロゲナーゼ活性、肝臓サイトゾル中グルタチオン S-トランスフェラーゼ活性、肝臓中非蛋白質スルフィドリル基濃度の低値が認められた。(13392)(△?)

想定される作用メカニズム：解毒代謝関連酵素の活性低下による肝毒性増強

③Jaeger ら(1977)によって、1,1-ジクロロエチレン 2,000ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 4 時間吸入ばく露した雄 SD ラット(偽手術処置後 7 日間馴養)への影響(投与開始から 6 時間後)が検討されている。その結果として、肝臓中グルタチオン濃度(体重補正值)の低値、血清中アラニン・ α ケトグルタル酸トランスアミナーゼ活性の高値が認められた。

また、1,1-ジクロロエチレン 2,000ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 4 時間吸入ばく露した雄 SD ラット(甲状腺摘出処置後 7 日間馴養)への影響(投与開始から 6 時間後)が検討されている。その結果として、肝臓中グルタチオン濃度(体重補正值)の低値、血清中アラニン・ α ケトグルタル酸トランスアミナーゼ活性の高値が認められた。

また、1,1-ジクロロエチレン 2,000ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 4 時間吸入ばく露した雄 SD ラット(サイロキシシン 50 μ g/rat 皮下内投与後 7 日間馴養)への影響(投与開始から 6 時間後)が検討されている。その結果として、肝臓中グルタチオン濃度(体重補正值)の低値、血清中アラニン・ α ケトグルタル酸トランスアミナーゼ活性の高値が認められた。(13395)(△?)

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 21 に示した。

表 21 信頼性評価のまとめ

物質名：1,1-ジクロロエチレン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『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)肝臓影響		①Forkert ら(1991)	△	?	—
	解毒代謝関連酵素の活性低下による肝毒性増強	②Kanz ら(1991)	△	?	—
		③Jaeger ら(1977)	△	?	—
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。				

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

13394: Forkert PG and Moussa M (1991) 1,1-dichloroethylene elicits dose-dependent alterations in covalent binding and glutathione in murine liver. Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals, 19 (3), 580-586.

13392: Kanz MF, Taj Z and Moslen MT (1991) 1,1-Dichloroethylene hepatotoxicity: hypothyroidism decreases metabolism and covalent binding but not injury in the rat. *Toxicology*, 70 (2), 213-229.

13395: Jaeger RJ, Szabo S and Coffman LJ (1977) 1,1-Dichloroethylene hepatotoxicity: Effect of altered thyroid function and evidence for the subcellular site of injury. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3 (3), 545-556.

Ⅱ X Ⅱ. プロピコナゾール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

プロピコナ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、生殖影響、発達影響、肝臓影響、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、アロマターゼ活性への影響及びステロイド産生への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

②Skolness ら(2013)によって、プロピコナゾール 5.8 ± 0.04 、 53 ± 0.2 、 563 ± 6.5 、 $1,056 \pm 6.0 \mu\text{g/L}$ (測定濃度)に 5～6 ヶ月齢以上から 14 日間ばく露した雌雄ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、 $5.8 \mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌肝臓中 *cyp11a1* mRNA 相対発現量の高値、 5.8 、 53 、 $563 \mu\text{g/L}$ のばく露区で雌血漿中コレステロール濃度の低値、 5.8 、 563 、 $1,056 \mu\text{g/L}$ のばく露区で累積産卵数の低値、雌卵巢中卵胞刺激ホルモン受容体(*fshr*) mRNA 相対発現量の高値、 $53 \mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌血漿中ビテロゲニン濃度の低値、 53 、 $1,056 \mu\text{g/L}$ のばく露区で雄精巣テストステロン産生速度の低値、 $563 \mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌血漿中 17β エストラジオール濃度、雌卵巢及び肝臓中 HMG-CoA レダクターゼ(*hmgr*) mRNA 相対発現量、雌卵巢中 *cyp51* mRNA 相対発現量、雄肝臓中ファルネシル二りん酸シクターゼ(*fdps*) mRNA 相対発現量の低値、雌雄の生殖腺体指数、雌卵巢中 *star* mRNA 相対発現量、雌卵巢中 *cyp17* mRNA 相対発現量、雌卵巢中 *cyp19a1a* mRNA 相対発現量、雄肝臓中 *cyp11a1* mRNA 相対発現量、雄肝臓中 *cyp3a* mRNA 相対発現量の高値、 $563 \mu\text{g/L}$ のばく露区で雌卵巢 17β エストラジオール産生速度、雄精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量の高値、 $1,056 \mu\text{g/L}$ のばく露区で雄肝臓中 HMG-CoA レダクターゼ(*hmgr*) mRNA 相対発現量、雄肝臓中脂肪酸シクターゼ(*fasn*) mRNA 相対発現量、雄肝臓中 *cyp51* mRNA 相対発現量の低値、雌卵巢中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、雌肝臓中 *cyp3a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。(13754)(評価結果の略号：○○P)
想定される作用メカニズム：ステロイド合成経路への作用

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

①Jubeaux ら(2012)によって、プロピコナゾール 0.001 、 0.1 、 10 、 $1,000 \mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 21 日間ばく露した雄(ばく露開始時体長 $11.1 \pm 1.1 \text{mm}$ 、成熟個体と思われる)ヨコエビ属の一種(*Gammarus fossarum*)への影響が検討されている。その結果として、 $0.1 \mu\text{g/L}$ のばく露区で全身中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。(13755)

③Ronis ら(1998)によって、プロピコナゾール 400mg/kg/day を 3 日間経口投与した雄(入手時体重 200g 、成熟個体と思われる)コリンウズラ(*Colinus virginianus*)への影響(最終投与から 48 時間後に最終した腎臓ミクロソームについて試験)が検討されているが、テストステロン代謝試験における代謝産物組成、EROD 活性、PROD 活性、BROD 活性、MROD 活性には影響は認められなかった。(13765)

(2)生殖影響

①Taxvigら(2008)によって、プロピコナゾール 50mg/kg/day を妊娠 7 日目から妊娠 21 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物血清中 17α ヒドロキシプロゲステロン濃度、雄胎仔体重の高値が認められた。なお、母動物体重、同腹着床数、同腹生存胎仔数、着床後胚消失率、後期胚消失率、早期胚消失率、雄胎仔性比、雄及び雌肛門生殖突起間距離、雄及び雌肛門生殖突起間距離体重補正值、母動物血漿中プロゲステロン濃度、母動物血漿中テストステロン濃度、母動物血漿中 17β エストラジオール濃度、雄胎仔精巣中テストステロン濃度、雄胎仔精巣中プロゲステロン濃度、雄胎仔精巣テストステロン産生能、雄胎仔精巣プロゲステロン産生能には影響は認められなかった。(10355)(Δ OP)

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

(3)発達影響

①Goetzら(2007)によって、プロピコナゾール 100、500、2,500ppm(餌中濃度)を妊娠 6 日目から哺育終了まで混餌投与(雄仔動物については離乳後 92 日齢まで投与継続)した Wistar/Han ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、100ppm のばく露群で脳相対重量(22 日齢)の低値、100、500ppm のばく露群で脳相対重量(50 日齢)の低値、500ppm 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の高値(92~99 日齢)、500ppm のばく露群で脳相対重量(92 日齢)の低値、2,500ppm のばく露群で体重(22~92 日齢)の低値、肛門生殖突起間距離(AGD、0 日齢)、肝臓相対重量(1、50、92 日齢)、肝臓絶対重量(50 日齢)、精巣相対重量(22、50 日齢)、肝臓での病理的所見発生率(50、92 日齢)の高値が認められた。なお、生存率(0 日齢と思われる)、包皮分離日、前立腺絶対及び相対重量(92 日齢)、精巣上体絶対・相対重量(92 日齢)、精囊絶対及び相対重量(92 日齢)、下垂体相対重量(22、50、92 日齢)には影響は認められなかった。

更に上記雄仔動物(78 日齢)と非ばく露雌との交配試験が検討されているが、受精率、妊孕率、出産率、着床後胚消失率、正常形態精子率、精子運動速度には影響は認められなかった。(13760)(Δ OP)

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

※参考 発達影響(今回評価対象としなかった文献)

②Rockettら(2006)によって、プロピコナゾール 100、500、2,500ppm(餌中濃度)を妊娠 6 日目から哺育終了まで混餌投与(雌仔動物については離乳後 98 日齢まで投与継続)した Wistar/Han ラットへの影響(雌仔動物について試験)が検討されている。その結果として、2,500ppm のばく露群で遅延又は不規則発情周期発生率(陰開口日から 1~2 週間後)、肝臓相対重量(99 日齢)、肝臓での病理的所見発生率(99 日齢)の高値(99 日齢)が認められた。なお、体重(99 日齢)、両卵巣相対重量(99 日齢)、陰開口日には影響は認められなかった。(13761)

(4)肝臓影響

①Wolfら(2006)によって、プロピコナゾール 5.5 ± 1.1 、 26.2 ± 4.5 、 128.5 ± 24.3 mg/kg/day(餌中濃度 100、

500、2,500ppm に相当)を7週齢から4日間混餌投与した雄 Wistar/Han ラットへの影響が検討されている。その結果として、5.5mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓マイクロソームの PROD 活性の高値、26.2mg/kg/day 以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓マイクロソームの EROD 活性、肝臓マイクロソームの MROD 活性の高値、128.5mg/kg/day のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、肝臓での病理学的所見発生率、肝臓細胞増殖率(この群のみ試験)、肝臓中ウリジン二りん酸グルクロニルトランスフェラーゼ(UDPGT)(この群のみ試験)、血清中コレステロール濃度(この群のみ試験)、血清中高比重リポ蛋白質濃度(この群のみ試験)の高値が認められた。なお、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中トリグリセリド濃度(この群のみ試験)には影響は認められなかった。

また、プロピコナゾール 5.5±1.1、26.2±4.5、128.5±24.3mg/kg/day(餌中濃度 100、500、2,500ppm に相当)を7週齢から30日間混餌投与した雄 Wistar/Han ラットへの影響が検討されている。その結果として、26.2mg/kg/day 以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、肝臓マイクロソームの PROD 活性、肝臓マイクロソームの MROD 活性の高値、128.5mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓での病理学的所見発生率、肝臓マイクロソームの EROD 活性、肝臓中ウリジン二りん酸グルクロニルトランスフェラーゼ(UDPGT)活性(この群のみ試験)の高値が認められた。なお、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、肝臓細胞増殖率(この群のみ試験)、血清中コレステロール濃度(この群のみ試験)、血清中トリグリセリド濃度(この群のみ試験)、血清中高比重リポ蛋白質濃度(この群のみ試験)には影響は認められなかった。

また、プロピコナゾール 5.5±1.1、26.2±4.5、128.5±24.3mg/kg/day(餌中濃度 100、500、2,500ppm に相当)を7週齢から90日間混餌投与した雄 Wistar/Han ラットへの影響が検討されている。その結果として、26.2mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓マイクロソームの PROD 活性の高値、128.5mg/kg/day の群で肝臓マイクロソームの MROD 活性、肝臓中ウリジン二りん酸グルクロニルトランスフェラーゼ(UDPGT)活性(この群のみ試験)の高値が認められた。なお、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、肝臓での病理学的所見発生率、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、肝臓マイクロソームの EROD 活性、肝臓細胞増殖率(この群のみ試験)、血清中コレステロール濃度(この群のみ試験)、血清中トリグリセリド濃度(この群のみ試験)、血清中高比重リポ蛋白質濃度(この群のみ試験)には影響は認められなかった。(13758)(△○P)

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

- ③Martin ら(2007)によって、プロピコナゾール 300mg/kg/day を5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、血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、肝臓中 *Dio3* mRNA 相対発現量の低値、血清中コレステロール濃度、肝臓中 *Cpt1a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *Cyp3a3* mRNA 相対発現量、肝臓中 *Nqo1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *Serpina1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肝臓中 *Cyp4a14* mRNA 相対発現量、肝臓中 *Cyp2b3* mRNA 相対発現量、血清中総テストステロン濃度、血清中総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。(12021)(○●P)

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

※参考 肝臓影響(今回評価対象としなかった文献)

②Tully ら(2006)によって、プロピコナゾール 10、75、150mg/kg/day を 60 日齢から 14 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、10mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓での病的所見(小葉中心肝細胞のびまん性肥大)、75mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓相対重量の高値、150mg/kg/day のばく露群で副腎相対重量の低値、肝臓中 *Udpgr2* mRNA 相対発現量(この群のみ試験)の高値が認められた。なお、精巣中遺伝子(*Hsd3b*、*Adh1*、*Cyp11a1*、*Cyp17a1*、*Cyp19a1*、*Timp2*、*Ugt1a6*) mRNA 相対発現量(この群のみ試験)、形態異常精子率、運動精子率には影響は認められなかった。(13762)

(5)エストロゲン作用

①Kjeldsen ら(2013)によって、プロピコナゾール 0.0001~100 μ M(=0.0342~34,200 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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、5 μ M(=855 μ g/L)以上の濃度区、EC₅₀ 値 12 μ M(=4,100 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。(13654)(○●P)

②Kjaerstad ら(2010)によって、プロピコナゾール 0.001~150 μ M(=0.342~51,300 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、12.5~50 μ M(=4,280~17,100 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。(10352)(△●P)

(6)抗エストロゲン作用

①Kjaerstad ら(2010)によって、プロピコナゾール 0.001~150 μ M(=0.342~51,300 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露(17 β -エストラジオール 10pM 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 55 μ M(=18,810 μ g/L)の濃度で細胞増殖誘導の阻害が認められた。(10352)(△●P)

②Kjeldsen ら(2013)によって、プロピコナゾール 0.0001~10 μ M(=0.0342~3,420 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 25pM 共存下)したヒト乳がん細胞 MVLN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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誘導の阻害は認められなかった。(13654)(○●N)

(7)アンドロゲン作用

①Kjeldsen ら(2013)によって、プロピコナゾール 0.0001~10 μ M(=0.0342~3,420 μ g/L)の濃度に 20 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつ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誘導の阻害は認められなかった。(13654)(○●N)

②Kjaerstad ら(2010)によって、プロピコナゾール 0.025~50 μ M(=8.55~17,100 μ g/L)の濃度にばく露(ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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誘導は認められなかった。(10352)(Δ ○N)

(8)抗アンドロゲン作用

①Kjeldsen ら(2013)によって、プロピコナゾール 0.0001~10 μ M(=0.0342~3,420 μ g/L)の濃度に 20 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 又はジヒドロテストステロン 25pM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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 μ M(=684 μ g/L)以上の濃度区、IC₅₀ 値 2.8 μ M(=958 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(13654)(○OP)

②Kjaerstad ら(2010)によって、プロピコナゾール 0.025~50 μ M(=8.55~17,100 μ g/L)の濃度にばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.1nM 共存下、ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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、12.5 μ M(=4,280 μ g/L)以上の濃度区、IC₅₀ 値 18 μ M(=6,160 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、プロピコナゾール 0.001~150 μ M(=0.342~51,300 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露 (テストステロン 1 μ M 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 32 μ M(=10,900 μ g/L)の濃度で細胞増殖誘導の阻害が認められた。(10352)(Δ OP)

③Taxvig ら(2008)によって、プロピコナゾール 50、100、150mg/kg/day を 7 日目経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.5g/kg/day を 7 日目皮下内投与)した精巣摘出雄 Wistar ラットへの影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺中オルニチンデカルボキシラーゼ mRNA 相対発現量の低値、100mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、150mg/kg/day のばく露群で血清中卵胞刺激ホルモン濃度の有意な高値が認められた。なお、前立腺中 PBP(前立腺結合蛋白質)mRNA 相対発現量、前立腺中 complement component 3 mRNA 相対発現量、前立腺中 TRPM-2 (テストステロン抑制前立腺メッセージ 2) mRNA 相対発現量、体重、前立腺絶対重量、精嚢+凝固腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、尿道球腺絶対重量、下垂体絶対重量、甲状腺絶対重量、腎臓絶対重量、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。(10355)(Δ OP)

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

(9)アロマトラーゼ活性への影響

①Kjeldsen ら(2013)によって、プロピコナゾール 0.001~100 μ M(=0.342~34,200 μ g/L)の濃度に 20 時間(18 時間、更に基質添加後 2 時間)ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討さ

れている。その結果として、0.1、1 μM (=34.2、342 $\mu\text{g/L}$)の濃度区でアロマターゼ活性の高値、50 μM (=17,100 $\mu\text{g/L}$)の濃度区でアロマターゼ活性の低値が認められた。(13654)($\bigcirc\bigcirc\text{P}$)

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性誘導及び阻害

②Hinfray ら(2006)によって、プロピコナゾール 0.01~100 μM (=3.42~34,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度で、雌ニジマス卵巣マイクロソームを用いたアロマターゼ活性への影響が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 0.9 \pm 0.3 μM (=308 $\mu\text{g/L}$)の濃度でアロマターゼ活性の阻害が認められた。

また、プロピコナゾール 0.01~100 μM (=3.42~34,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度で、雌ニジマス卵巣マイクロソームを用いたアロマターゼ活性への影響が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 0.9 \pm 0.6 μM (=308 $\mu\text{g/L}$)の濃度でアロマターゼ活性の阻害が認められた。(13270)($\Delta\bigcirc\text{P}$)

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性阻害

③Laville ら(2006)によって、プロピコナゾール 1、3、10 μM (=342、1,026、3,420 $\mu\text{g/L}$)の濃度に2時間ばく露したヒト絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、1 μM (=342 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でアロマターゼ活性の低値が認められた。(12272)($\Delta\bigcirc\text{P}$)

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性抑制

④Sanderson ら(2002)によって、プロピコナゾール 0.5、1、5、10、50 μM (=171、342、1,710、3,420、17,100 $\mu\text{g/L}$)の濃度に24時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 5 μM (=1,710 $\mu\text{g/L}$)の濃度でアロマターゼ活性の阻害が認められた。(12235)($\Delta\bigcirc\text{P}$)

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性阻害

(10)ステロイド産生への影響

①Kjaerstad ら(2010)によって、プロピコナゾール 0.1、0.3、1、3、10、30 μM (=34.2、103、342、1,030、3,420、10,300 $\mu\text{g/L}$)の濃度に48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、1、3、10 μM (=103、342、1,030、3,420 $\mu\text{g/L}$)の濃度区でプロゲステロン産生量の高値、1 μM (=342 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で17 β エストラジオール産生量の低値、10 μM (=3,420 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でテストステロン産生量の低値が認められた。(10352)($\Delta\bigcirc\text{P}$)

想定される作用メカニズム：エストロゲン産生阻害、テストステロン産生阻害、プロゲステロン産生亢進

②Goetz ら(2009)によって、プロピコナゾール 1、3、10、30、100 μM (=342、1,030、3,420、10,300、34,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度に48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、10 μM (=3,420 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でテストステロン産生量の低値、30 μM (=10,300 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でプロゲステロン産生量の低値、30 μM (=10,300 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で17 β エストラジオール産生量の低値(ただし、3 μM =1,030 $\mu\text{g/L}$ 濃度区では高値)が認められた。(13756)($\Delta\bigcirc\text{P}$)

想定される作用メカニズム：エストラジオール産生阻害、テストステロン産生阻害、プロゲステロン産生阻害

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、ステロイド合成経路への作用、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、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アロマターゼ活性への影響、ステロイド産生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 22 に示した。

表 22 信頼性評価のまとめ

物質名：プロピコナゾール

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	①Jubeaux ら(2012) 評価未実施			
	ステロイド合成経路への作用 ②Skolness ら(2013)	○	○P	○
	③Ronis ら(1998) 評価未実施			
(2) 生殖影響	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 ①Taxvig ら(2008)	△	○P	○
(3) 発	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 ①Goetz ら(2007)	△	○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)を証するために必要である『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⁾	
達影響		②Rockett ら(2006) 評価未実施			
(4) 肝臓影響	視床下部一下垂体— 甲状腺軸への作用	①Wolf ら(2006)	△	○P	○
		②Tully ら(2006) 評価未実施			
	視床下部一下垂体— 甲状腺軸への作用	③Martin ら(2007)	○	○P	○
(5) エストロゲン作用		①Kjeldsen ら(2013)	○	○P	○
		②Kjaerstad ら(2010)	△	○P	○
(6) 抗エストロゲン作用		①Kjaerstad ら(2010)	△	○P	○
		②Kjeldsen ら(2013)	○	○N	×
(7) アンドロゲン作用		①Kjeldsen ら(2013)	○	○N	×
		②Kjaerstad ら(2010)	△	○N	×
(8) 抗アンドロゲン作用		①Kjeldsen ら(2013)	○	○P	○
		②Kjaerstad ら(2010)	△	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用	③Taxvig ら(2008)	△	○P	○
(9) アロマトラーゼ活性への影響	アロマトラーゼ活性誘導及び阻害	①Kjeldsen ら(2013)	○	○P	○
	アロマトラーゼ活性阻害	②Hinfray ら(2006)	△	○P	○
	アロマトラーゼ活性抑制	③Laville ら(2006)	△	○P	○
	アロマトラーゼ活性阻害	④Sanderson ら(2002)	△	○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)を証するために必要である『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⁾
(10)ステロイド産生への影響	エストロゲン産生阻害、テストステロン産生阻害、プロゲステロン産生亢進	①Kjaerstad ら(2010)	△	○P	○
	エストラジオール産生阻害、テストステロン産生阻害、プロゲステロン産生阻害	②Goetz ら(2009)	△	○P	○
今後の対応案		動物試験の報告において、ステロイド合成経路への作用、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、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アロマトラーゼ活性への影響、ステロイド産生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

13755: Jubeaux G, Simon R, Salvador A, Queau H, Chaumot A and Geffard O (2012) Vitellogenin-like proteins in the freshwater amphipod *Gammarus fossarum* (Koch, 1835):

functional characterization throughout reproductive process, potential for use as an indicator of oocyte quality and endocrine disruption biomarker in males. *Aquatic Toxicology*, 112-113, 72-82.

13754: Skolness SY, Blanksma CA, Cavallin JE, Churchill JJ, Durhan EJ, Jensen KM, Johnson RD, Kahl MD, Makynen EA, Villeneuve DL and Ankley GT (2013) Propiconazole inhibits steroidogenesis and reproduction in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Toxicological Sciences*, 132 (2), 284-297.

13765: Ronis MJ, Celander M and Badger TM (1998) Cytochrome P450 enzymes in the kidney of the bobwhite quail (*Colinus virginianus*): induction and inhibition by ergosterol biosynthesis inhibiting fungicides. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 121 (1-3), 221-229.

10355: Taxvig C, Vinggaard AM, Hass U, Axelstad M, Metzdorff S and Nellemann C (2008) Endocrine-disrupting properties *in vivo* of widely used azole fungicides. *International Journal of Andrology*, 31 (2), 170-177.

13760: Goetz AK, Ren H, Schmid JE, Blystone CR, Thillainadarajah I, Best DS, Nichols HP, Strader LF, Wolf DC, Narotsky MG, Rockett JC and Dix DJ (2007) Disruption of testosterone homeostasis as a mode of action for the reproductive toxicity of triazole fungicides in the male rat. *Toxicological Sciences*, 95 (1), 227-239.

13761: Rockett JC, Narotsky MG, Thompson KE, Thillainadarajah I, Blystone CR, Goetz AK, Ren H, Best DS, Murrell RN, Nichols HP, Schmid JE, Wolf DC and Dix DJ (2006) Effect of conazole fungicides on reproductive development in the female rat. *Reproductive Toxicology*, 22 (4), 647-658.

13758: Wolf DC, Allen JW, George MH, Hester SD, Sun G, Moore T, Thai SF, Delker D, Winkfield E, Leavitt S, Nelson G, Roop BC, Jones C, Thibodeaux J and Nesnow S (2006) Toxicity profiles in rats treated with tumorigenic and nontumorigenic triazole conazole fungicides: Propiconazole, triadimefon, and myclobutanil. *Toxicologic Pathology*, 34 (7), 895-902.

13762: Tully DB, Bao W, Goetz AK, Blystone CR, Ren H, Schmid JE, Strader LF, Wood CR, Best DS, Narotsky MG, Wolf DC, Rockett JC and Dix DJ (2006) Gene expression profiling in liver and testis of rats to characterize the toxicity of triazole fungicides. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 215 (3), 260-273.

12021: Martin MT, Brennan RJ, Hu W, Ayanoglu E, Lau C, Ren H, Wood CR, Corton JC, Kavlock

RJ and Dix DJ (2007) Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity. *Toxicological Sciences*, 97 (2), 595-613.

13654: Kjeldsen LS, Ghisari M and Bonefeld-Jorgensen EC (2013) Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272 (2), 453-464.

10352: Kjaerstad MB, Taxvig C, Nellemann C, Vinggaard AM and Andersen HR (2010) Endocrine disrupting effects *in vitro* of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals. *Reproductive Toxicology*, 30 (4), 573-582.

13270: Hinfray N, Porcher JM and Brion F (2006) Inhibition of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) P450 aromatase activities in brain and ovarian microsomes by various environmental substances. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 144 (3), 252-262.

12272: 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.

12235: Sanderson JT, Boerma J, Lansbergen GW and van den Berg M (2002) Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by various classes of pesticides in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 182 (1), 44-54.

13756: Goetz AK, Rockett JC, Ren H, Thillainadarajah I and Dix DJ (2009) Inhibition of rat and human steroidogenesis by triazole antifungals. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 55 (5-6), 214-226.

Ⅱ X Ⅲ. *tert*-ブチルアルコール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

tert-ブチルアルコ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、肝臓影響、アンドロゲン作用、アロマターゼへの影響及びステロイドへの影響の有無に関する報告がある。

※参考 (1)生態影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Moreels ら(2006)によって、*tert*-ブチルアルコール 181,000、332,000、560,000、1,163,000、1,371,000 μ g/L(測定濃度)に人工受精後3分以内から孵化後96時間までばく露したアフリカナマズ (*Clarias gariepinus*)への影響が検討されている。その結果として、1,163,000 μ g/L以上のばく露区で卵死亡率の高値が認められた。なお、幼生健全率、幼生死亡率、幼生奇形率には影響は認められなかった。(7982)

(2)肝臓影響

- ①Blanck ら(2010)によって、*tert*-ブチルアルコール 344、818mg/kg/day(飲水中濃度 2,000、20,000ppm に相当)を14日間飲水投与した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、344mg/kg/day以上のばく露群で血漿中サイロキシニン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度の低値、肝臓中 *cyp2b10* mRNA 相対発現量、肝臓中 *sult1a1* mRNA 相対発現量の高値、818mg/kg/dayのばく露群で肝臓中 *cyp2b9* mRNA 相対発現量、肝臓中 P-450 濃度、肝臓中 PROD 活性、肝臓中 BROD 活性の高値が認められた。なお、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、肝臓中 EROD 活性、肝臓中ラウリン酸水酸化活性、肝臓中遺伝子(*cyp1a1*、*cyp3a11*、*sult2a2*、*sultn*、*ugt1a1*、*ugt2b1*、*ugt2b5*) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(13398)(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモンの代謝を変動する作用

(3)抗アンドロゲン作用

- ①de Peyster ら(2014)によって、*tert*-ブチルアルコール 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.0741、0.741、7.41、74.1、741、7,410 μ g/L)の濃度でラット前立腺アンドロゲン受容体によるアンドロゲン受容体アゴニスト R1881 標識体 1 nM に対する結合阻害試験が検討されているが、影響は認められなかった。(13397)(△○N)

(4)アロマターゼへの影響

- ①de Peyster ら(2014)によって、*tert*-ブチルアルコール 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.0741、0.741、7.41、74.1、741、7,410 μ g/L)の濃度でヒト肝臓ミクロソームを用いたアロマターゼ活性への影響が検討されているが、アロマターゼ活性には影響は認められなかった。(13397)(△○N)

(5)ステロイド代謝への影響

①de Peyster ら(2014)によって、*tert*-ブチルアルコール 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M=(0.0741、0.741、7.41、74.1、741、7,410 μ g/L)に 48 時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響(22*R*-コレステロール共存下)が検討されているが、17 β -エストラジオール及び 5 α -テストステロン産生量には影響は認められなかった。(13397)(Δ ○N)

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、甲状腺ホルモンの代謝を変動する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 23 に示した。

表 23 信頼性評価のまとめ

物質名：*tert*-ブチルアルコール

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)を証するために必要である『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	①Moreels ら(2006) 評価未実施			
(2)	甲状腺ホルモンの代謝を変動する作用 肝臓影響	①Blanck ら(2010)	Δ	○P	○
(3)	アンドロゲン作用	①de Peyster ら(2014)	Δ	○N	×
(4)	アロマターゼへの影響	①de Peyster ら(2014)	Δ	○N	×

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⁾
(5)ステロイド代謝への影響	①de Peyster ら(2014)	△	○N	×
今後の対応案	動物試験の報告において、甲状腺ホルモンの代謝を変動する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

7982: Moreels D, Lodewijks P, Zegers H, Rurangwa E, Vromant N, Bastiaens L, Diels L, Springael D, Merckx R and Ollevier F (2006) Effect of short-term exposure to methyl-*tert*-butyl ether and *tert*-butyl alcohol on the hatch rate and development of the African catfish, *Clarias gariepinus*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (2), 514-519.

13398: Blanck O, Fowles J, Schorsch F, Pallen C, Espinasse-Lormeau H, Schulte-Koerne E, Totis M and Banton M (2010) Tertiary butyl alcohol in drinking water induces phase I and II liver enzymes with consequent effects on thyroid hormone homeostasis in the B6C3F1 female mouse. *Journal of Applied Toxicology*, 30 (2), 125-132.

13397: de Peyster A, Mihaich E, Kim do H, Elyea WA, Nemeč MJ, Hirakawa BP and Leggieri SE (2014) Responses of the steroidogenic pathway from exposure to methyl-*tert*-butyl ether and *tert*-butanol. *Toxicology*, 319, 23-37.