

## 生態影響評価のための第1段階生物試験の候補物質について(改)(案)

### 1. 第1段階試験管試験の結果及び今後の予定について

信頼性評価の結果として作用メカニズムが推定できた26物質群(メフェナム酸、メラミン、2,4-ジクロロフェノール、ジブチルスズ、ピレン、フェニトロチオン、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、フェンチオン、カルボフラン、アクリルアミド、フェノール、フルタミド、二硫化炭素、グリホサート、ニトロベンゼン、りん酸トリクレジル、カルベンダジム、アクリロニトリル、ジブロモクロロメタン、ブタクロール、プロシミドン、酢酸クロルマジノン、マンゼブ、マンネブ、ジメトエート、フタル酸ジイソブチル)について、第1段階試験管内試験を実施する候補とし、表1に示した26物質群の試験管内試験結果が得られている(合計66試験)。

本年度実施した第1段階試験管内試験結果並びに過年度の試験結果と既存知見に基づき、エストロゲン作用について陽性の結果が得られた4物質(りん酸トリクレジル、2,4-ジクロロフェノール、スルファメトキサゾール、クロルピリホス)及び抗エストロゲン作用について陽性の結果が得られた1物質(メフェナム酸)についてメダカ短期繁殖試験(OECD TG229)を実施する候補物質とする。

表1 試験を実施する内分泌かく乱に係る作用(平成30年度実施分)

	名称	示唆された作用						
		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	脱皮ホルモン
1	メフェナム酸	N	<u>P</u>	N	N			
2	メラミン	N	<u>N</u>	N	N			
3	2,4-ジクロロフェノール	<b>P</b>	<u>N</u>	N	N			
4	ジブチルスズ		<u>N</u>					
5	ピレン	N	<u>N</u>	N	N			
6	フェニトロチオン	N	<u>N</u>	(N)	(P)			
7	2,4-ジクロロフェノキシ酢酸	(N)	<u>N</u>	(N)	N		(N)	
8	フェンチオン	N	(N)	(N)	(N)			
9	カルボフラン	(N)	<u>N</u>	N	(N)			
10	アクリルアミド	N	<u>N</u>	(N)	(N)			
11	フェノール	N	(N)	N	(N)			
12	フルタミド	N	<u>N</u>	N	(P)	(N)	(N)	(N)
13	二硫化炭素	N	<u>N</u>	N	(N)	(N)	(N)	
14	グリホサート	N	<u>N</u>	N	(N)			
15	ニトロベンゼン	N	<u>N</u>	N	(N)			
16	りん酸トリクレジル	<b>P</b>	(N)	N	N			
17	カルベントキシム	N	<u>N</u>	(N)	N	(N)	(N)	
18	アクリロニトリル	N	<u>N</u>	N	(N)			
19	ジブチロクロメタン	N	<u>N</u>	N	(N)			
20	ブタコール	(N)	<u>N</u>	N	N	(N)	(N)	
21	プロシトニン	(N)	<u>N</u>	(N)	(P)	(N)	(N)	
22	酢酸コルマジン	N	(N)	(N)	(P)			
23	マンゼブ	N	<u>N</u>	(N)	(P)	(N)	(N)	
24	マンネブ	N	<u>N</u>	N	(P)	(N)	(N)	
25	ジメトエート	(N)	<u>N</u>	N	N	(N)	(N)	
26	フタル酸ジイソブチル	(P)	<u>N</u>		(N)			
合計	66 試験	19 試験	<u>22</u> 試験	16 試験	9 試験	0 試験	0 試験	0 試験

P：陽性、N：陰性、括弧内は過年度に実施した試験管内試験結果

○：試験実施中の内分泌かく乱に係る作用

## 2. 第1段階生物試験候補物質の優先順位付けについて

第1段階試験管内試験結果並びに既存知見に基づき、エストロゲン作用について陽性の結果が得られた4物質(りん酸トリクレジル、2,4-ジクロロフェノール、スルファメトキサゾール、クロルピリホス)についてメダカ短期繁殖試験(OECD TG229)を実施する候補物質とした。

各物質の試験管内試験結果及び環境水中での検出状況(表2参照)から、17β-エストラジオールに対する相対活性比が比較的高く、環境水中から検出されているスルファメトキサゾール及び相対活性比が比較的高いりん酸トリクレジルの2物質についてメダカ短期繁殖試験(OECD TG229)を実施する優先度が高く、次いでクロルピリホスの優先度が比較的高いと考えられた。

表2 4物質の比較

物質名 物性 オクタノール/水分配係数 生物濃縮性	試験管内試験結果		環境水中での測定結果	
	EC <sub>50</sub> 値又は PC <sub>10</sub> 値	17β-エスト ラジオール に対する相 対活性比	最高濃度 (μg/L)	検出状況 検出地点数/ 調査地点数 (調査年度)
りん酸トリクレジル LogKow=5.11 BCF=165	EC <sub>50</sub> =2.3×10 <sup>-6</sup> M	0.000029	ND=0.05	0/24(H5)
スルファメトキサゾール 不詳 不詳	EC <sub>50</sub> =9.7×10 <sup>-6</sup> M	0.000017	0.19	11/16(H26)
クロルピリホス LogKow=4.7~5.27 BCFss=49~493(1.0μg/L)	PC <sub>10</sub> =1.1×10 <sup>-6</sup> M	0.000019	ND=0.1	0/8(H2)
2,4-ジクロロフェノール LogPow=3.23 BCF=7.1~69	PC <sub>10</sub> =1.8×10 <sup>-5</sup> M	0.00000067	0.0083	2/21(H27)

表3 試験を実施する内分泌かく乱に係る作用(過年度実施分)

	名称	示唆された作用						
		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	脱皮ホルモン
1	スルファメトキサゾール	(P)			(N)			
2	クロルビリホス	(P)	(N)		(N)	(N)	(N)	

P：陽性、N：陰性、括弧内は過年度に実施した試験管内試験結果

なお、抗エストロゲン作用について陽性の結果が得られたメフェナム酸については、陽性対象物質である4-ヒドロキシタモキシフェンに対する相対活性比が0.0000026( $\text{linIC}_{30}$  値= $6.5 \times 10^{-5} \text{M}$ )であった。

これまでに抗エストロゲン様作用等を検出することを目的にメダカTG229を実施した2物質(シアナジン、フェニトイン)の相対活性比はそれぞれ0.00053( $\text{IC}_{50}$  値= $6.1 \times 10^{-7} \text{M}$ )、0.00016( $\text{IC}_{50}$  値= $2.1 \times 10^{-6} \text{M}$ )であったが、メダカTG229の結果では抗エストロゲン様作用は検出されなかった。

メフェナム酸の相対活性比はこれら2物質より約1/60、約1/200と低値であるため、メダカTG229を実施する優先度は低いと考えられた。

(参考)

表 第1段階試験管内試験結果と第1段階生物試験結果の関連性

エストロゲン作用						
物質名	試験管内試験結果		第1段階生物試験結果(メダカ OECD TG229)			
	濃度(M)	相対活性比	エストロゲン様作用	抗エストロゲン様作用	アンドロゲン様作用	繁殖に対する有害性
17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール	EC <sub>50</sub> =8.8 $\times$ 10 <sup>-10</sup>	1.10	確認	ND	ND	確認
17 $\beta$ -エストラジオール	EC <sub>50</sub> =9.8 $\times$ 10 <sup>-10</sup>	1.0	確認	ND	ND	確認
エストロン	EC <sub>50</sub> =3.2 $\times$ 10 <sup>-8</sup>	0.031	確認	ND	ND	確認
4- <i>t</i> -オクチルフェノール	EC <sub>50</sub> =3.5 $\times$ 10 <sup>-8</sup>	0.005	確認	ND	ND	ND
4-ノニルフェノール(分岐型)	EC <sub>50</sub> =3.6 $\times$ 10 <sup>-8</sup>	0.0049	確認	ND	ND	確認
ビスフェノールA	EC <sub>50</sub> =2.2 $\times$ 10 <sup>-7</sup>	0.0049	確認	ND	ND	確認
4- <i>t</i> -ペンチルフェノール	EC <sub>50</sub> =1.0 $\times$ 10 <sup>-6</sup>	0.0008	確認	ND	ND	確認
ベンゾフェノン-2	EC <sub>50</sub> =1.6 $\times$ 10 <sup>-6</sup>	0.00010	確認	ND	ND	確認
ペンディメタリン	EC <sub>50</sub> =3.3 $\times$ 10 <sup>-6</sup>	0.000050	確認	ND	ND	確認
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル	EC <sub>50</sub> =7.0 $\times$ 10 <sup>-6</sup>	0.000033	確認	ND	ND	確認
りん酸トリフェニル	EC <sub>50</sub> =9.7 $\times$ 10 <sup>-6</sup>	0.000021	ND	確認	ND	確認
フェンバレレート	EC <sub>50</sub> =2.4 $\times$ 10 <sup>-6</sup>	0.0000049	ND	ND	ND	ND
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	EC <sub>50</sub> =7.0 $\times$ 10 <sup>-5</sup>	0.0000038	確認	ND	ND	確認
1-ナフトール	EC <sub>50</sub> =7.8 $\times$ 10 <sup>-5</sup>	0.0000027	ND	ND	ND	確認
トリクロサン	PC <sub>10</sub> =2.0 $\times$ 10 <sup>-6</sup>	0.000017	ND	ND	ND	確認
フタル酸イソブチル	PC <sub>10</sub> =3.0 $\times$ 10 <sup>-6</sup>	0.000011	ND	確認	ND	ND
ダイアジノン	PC <sub>10</sub> =1.0 $\times$ 10 <sup>-5</sup>	0.0000021	ND	ND	ND	確認

抗エストロゲン作用						
物質名	試験管内試験結果		第1段階生物試験結果(メダカ OECD TG229)			
	濃度(M)	相対活性比	エストロゲン様作用	抗エストロゲン様作用	アンドロゲン様作用	繁殖に対する有害性
シアナジン	IC <sub>50</sub> =6.1×10 <sup>-7</sup>	0.00053	ND	ND	ND	確認
フェニトイン	IC <sub>50</sub> =2.1×10 <sup>-6</sup>	0.00016	ND	ND	ND	確認

抗アンドロゲン作用						
物質名	試験管内試験結果		第1段階生物試験結果(メダカ OECD TG229)			
	濃度(M)	相対活性比	エストロゲン様作用	抗エストロゲン様作用	アンドロゲン様作用	繁殖に対する有害性
フルタミド	IC <sub>50</sub> =1.2×10 <sup>-7</sup>	0.028	ND	ND	ND	ND

ND:確認できず