

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
の実施結果について(平成 30 年度実施分)(案)

I. 平成 30 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 30 年度に信頼性評価を実施する対象として選定した 9 物質のうち、表 1 に記載された 5 物質について平成 30 年度に信頼性評価を実施した(表 2 参照)。

表 1 平成 30 年度に信頼性評価を実施した 5 物質

	物質名	選定年度	信頼性評価 の実施年度
1	p-ニトロフェノール	平成 30 年度	平成 30 年度
2	クロチアニジン	平成 30 年度	平成 30 年度
3	チオファネートメチル	平成 30 年度	平成 30 年度
4	ジフェノコナゾール	平成 30 年度	平成 30 年度
5	セルトラリン	平成 30 年度	平成 30 年度

表 2 平成 30 年度に信頼性評価の対象とする 9 物質

名称	主な用途	選定根拠となった 調査区分の記号†
今回報告		
p-ニトロフェノール	医薬・農薬中間体 ³⁾	1
クロチアニジン	農薬(殺虫剤) ³⁾	2
チオファネートメチル*	農薬(殺菌剤) ²⁾	1
ジフェノコナゾール*	農薬(殺虫剤) ²⁾	2
セルトラリン	医薬品(抗うつ剤) ¹⁾	1
信頼性評価を実施中		
安息香酸ベンジル	香料(化粧品, 食品), 医薬原料, 可塑剤, 溶剤 ³⁾	1
パロキセチン	医薬品(抗うつ剤) ¹⁾	1
ジクロフェナク	医薬品(鎮痛剤・抗炎症剤) ¹⁾	1
アミオダロン	医薬品(抗不整脈剤) ⁴⁾	3

* 化管法第一種指定化学物質

1) 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>

2) 環境省、PRTR インフォメーション広場 資料編 資料1.対象化学物質一覧

http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/gaiyo_H28/6_shiryo_1.pdf

3) 化学工業日報社、16918 の化学商品（2018）及びバックナンバー

4) 環境ホルモン学会 第 32 回講演会テキスト「化学物質と甲状腺機能への影響」（2018/6/22）

† 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. 農薬残留対策総合調査
3. 専門家から提案された物質

なお、平成 30 年度に信頼性評価を実施する対象として選定した臭化メチル（別名：ブロモメタン）はオゾン層保護法の特定物質（特定フロン）であり、我が国の削減スケジュールでは 2005 年 1 月 1 日以降の生産量及び消費量をゼロとしていることから、現時点で使用実態が認められない物質と考えられるため、対象外とした。

II. 平成 30 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 30 年度に信頼性評価を実施した 5 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 3 に示した。

2. 平成 30 年度に実施した 5 物質群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 4 物質

- * *p*-ニトロフェノール：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆された。
- * クロチアニジン：動物試験の報告において、生殖細胞数への影響（抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用）を示すことが示唆された。
- * ジフェノコナゾール：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、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、成長ホルモン系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アロマターゼ活性阻害作用を示すことが示唆された。
- * セルトラリン：動物試験の報告において、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、インスリン分泌への影響、視床下部一下垂体(後葉)への作用、副腎髄質に対する作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生阻害作用、テストステロン産生阻害作用、インスリンによる血糖調節機序のかく乱作用、アロマターゼ活性阻害作用を示すこと、疫学的調査において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—副腎軸への作用を示すことが示唆された。

(2) 現時点では試験対象物質としない 1 物質

- * チオファネートメチル：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。

表3 信頼性評価結果を基にした物質ごとの確認すべき作用
(試験管内試験の実施対象候補)

	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	<i>p</i> -ニトロフェノール	○	○	○	○	—	—	—
2	クロチアニジン	○	—	—	○	—	—	—
3	ジフェノコナゾール	○	○	○	○	○	○	—
4	セルトラリン	○	○	○	○	○	○	—
合計	18 試験	4	3	3	4	2	2	0

○：既存知見から示唆された作用

—：試験管内試験を実施しない作用

I. *p*-ニトロフェノール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

p-ニトロフェノール(別名:4-ニトロフェノール)内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、精巣細胞への影響、卵巣組織への影響及び肝臓細胞への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Francis ら(1986)によって、4-ニトロフェノール 1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 μ g/L(半止水式による設定濃度)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、1,250、10,000、20,000 μ g/L のばく露区で増殖率の低値、10,000 μ g/L 以上のばく露区で総産仔数、体長の低値、20,000 μ g/L のばく露区で生存率の低値が認められた。

また、4-ニトロフェノール 1,260 \pm 280、2,100 \pm 590、4,350 \pm 780、9,120 \pm 1,560、18,280 \pm 2,690 μ g/L(流水式による測定濃度)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、9,120 μ g/L 以上のばく露区で増殖率、総産仔数、体長、生存率の低値が認められた。(文献番号:14562)(評価結果の略号:×-)

想定される作用メカニズム:不明

③Ahmed ら(2015a)によって、4-ニトロフェノール 0.01、0.1、1 mg/kg/day を 4 週齢以上から 45 日間経口投与した雄ニホンウズラ(*Coturnix japonica*)への影響が検討されている。その結果として、0.01mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度の高値が認められた。

また、4-ニトロフェノール 0.01、0.1、1 mg/kg/day を 4 週齢以上から 60 日間経口投与した雄ニホンウズラ(*C. japonica*)への影響が検討されている。その結果として、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度、肝臓中 *CYP1B1* mRNA 相対発現量、肝臓中芳香族炭化水素受容体 *AhR1* mRNA 相対発現量、肝臓中ヘムオキシゲナーゼ *HO1* mRNA 相対発現量の高値、1 mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓中 *CYP1A4* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肝臓中 *CYP1A5* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 0.01、0.1、1 mg/kg/day を 4 週齢以上から 75 日間経口投与した雄ニホンウズラ(*C. japonica*)への影響が検討されている。その結果として、0.1mg/kg/day のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度の高値が認められた。なお、肝臓中 *CYP1A4* mRNA 相対発現量、肝臓中 *CYP1A5* mRNA 相対発現量、肝臓中 *CYP1B1* mRNA 相対発現量、肝臓中芳香族炭化水素受容体 *AhR1* mRNA 相対発現量、肝臓中ヘムオキシゲナーゼ *HO1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14552)(Δ ?)

想定される作用メカニズム:一般毒性

④Ahmed ら(2015b)によって、*p*-ニトロフェノール 0.01、0.1、1 mg/kg/day を 28 日齢以上から 2.5 ヶ月間経口投与した雄ニホンウズラ(*Coturnix japonica*)への影響が検討されている。その結果とし

て、0.01mg/kg/day 以上のばく露群で精巣変性スコアの高値、精巣中アポトーシス細胞数の高値、精巣中密着結合蛋白質クローディン1の発現異常、0.1mg/kg/day 以上のばく露群でクロアカ腺(cloaca gland)面積、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。なお、下垂体中黄体形成ホルモン濃度、左右精巣重量には影響は認められなかった。(14553)(△○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、精巣毒性

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

②Küehn ら(1989)によって、4-ニトロフェノール 78、156、313、625、1,250、2,500、5,000、10,000µg/L(設定濃度)に24時間齢から21日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、2,500µg/L以上のばく露区で増殖速度の低値、親動物死亡率の高値が認められた。(7781)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、評価を実施していない報告のため

(2)生殖影響

①Li ら(2009)によって、4-ニトロフェノール 0.01、0.1、1、10mg/kg/day を28日齢から14日間皮下投与した雄Wistar-Imamichiラットへの影響が検討されている。その結果として、0.01mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中黄体ホルモン濃度の低値、血漿中コルチコステロン濃度の高値、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中卵胞刺激ホルモン濃度の低値、血漿中免疫反応性インヒビリン濃度の高値、10mg/kg/day のばく露群で血漿中テストステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度の高値が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、前立腺腹葉絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、カウパー腺絶対重量、陰茎絶対重量には影響は認められなかった。(14557)(△○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

②Mi ら(2013)によって、4-ニトロフェノール 2、10、50mg/kg/week を9週齢から6週間(週1回)腹腔内投与した雄ICRマウスへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/week のばく露群で精細管の組織病理学的検査において重篤な損傷が認められた。

また、4-ニトロフェノール 50mg/kg/week を9週齢から6週間(週1回)腹腔内投与した雄ICRマウスへの影響が検討されている。その結果として、精巣中スーパーオキシドディスムター比活性、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性、アポトーシス関連蛋白質 Bcl-x1 発現精細管率の低値、精巣中カスパーゼ-3 比活性、精巣中生殖細胞アポトーシス率、アポトーシス関連蛋白質 Bax 発現精細管率、アポトーシス関連蛋白質 XBP-1 mRNA 相対発現量、アポトーシス関連蛋白質 HO-1 mRNA 相対発現量、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中ヒドロキシルラジカル産生濃度の高値が認められた。(14555)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

③Zhang ら(2017)によって、4-ニトロフェノール 10mg/kg を24時間未満齢に単回皮下投与した雌Wistar-Imamichiラットへの影響が検討されている。その結果として、膣開口日の遅延が認められ

た。なお、発情周期に占める発情期の日数比には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 10mg/kg を 24 時間未満齢に単回皮下投与した雌 Wistar-Imamichi ラットへの影響(7 日後)が検討されている。その結果として、卵巣中エストロゲン受容体 *ERβ* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、体重、血清中黄体ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中 *17β*-エストラジオール濃度、卵巣中黄体形成ホルモン受容体 *LHR* mRNA 相対発現量、卵巣中卵胞刺激ホルモン受容体 *FSHR* mRNA 相対発現量、卵巣中エストロゲン受容体 *ERα* mRNA 相対発現量、卵巣中ステロイド産生急性調節蛋白質 *StAR* mRNA 相対発現量、卵巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量、卵巣中 *P450c17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3β*-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *3βHSD* mRNA 相対発現量、卵巣中アロマターゼ *P450arom* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 10mg/kg を 24 時間未満齢に単回皮下投与した雌 Wistar-Imamichi ラットへの影響(14 日後)が検討されている。その結果として、卵巣中エストロゲン受容体 *ERβ* mRNA 相対発現量、血清中黄体ホルモン濃度、血清中 *17β*-エストラジオール濃度、卵巣中黄体形成ホルモン受容体 *LHR* mRNA 相対発現量、卵巣中ステロイド産生急性調節蛋白質 *StAR* mRNA 相対発現量、卵巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量、卵巣中 *P450c17* mRNA 相対発現量、卵巣中アロマターゼ *P450arom* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、卵胞発達ステージ、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、卵巣中卵胞刺激ホルモン受容体 *FSHR* mRNA 相対発現量、卵巣中エストロゲン受容体 *ERα* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3β*-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *3βHSD* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 10mg/kg を 24 時間未満齢に単回皮下投与した雌 Wistar-Imamichi ラットへの影響(21 日後)が検討されている。その結果として、卵胞発達ステージの遅延、卵巣中 *3β*-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *3βHSD* mRNA 相対発現量、卵巣中アロマターゼ *P450arom* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、体重、血清中黄体ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中 *17β*-エストラジオール濃度、卵巣中黄体形成ホルモン受容体 *LHR* mRNA 相対発現量、卵巣中卵胞刺激ホルモン受容体 *FSHR* mRNA 相対発現量、卵巣中エストロゲン受容体 *ERα* mRNA 相対発現量、卵巣中エストロゲン受容体 *ERβ* mRNA 相対発現量、卵巣中ステロイド産生急性調節蛋白質 *StAR* mRNA 相対発現量、卵巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量、卵巣中 *P450c17* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

なお、4-ニトロフェノール 10mg/kg を 24 時間未満齢に単回皮下投与した雌 Wistar-Imamichi ラットへの影響(30 又は 45 日後)が検討されているが、体重、卵巣絶対重量、子宮絶対重量、副腎絶対重量には影響は認められなかった。(14547)(×)

想定される作用メカニズム：不明

- ④Zhang ら(2013)によって、4-ニトロフェノール 0.1、1、10mg/kg/day を 4 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、10mg/kg/day のばく露群で血清中エストラジオール濃度、血清中エストラジオール/テストステロン濃度比の低値、血清中テストステロン濃度、精細管每ライディッチ細胞数の高値が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、副腎

絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、精巣上体中精子濃度、精巣上体中精子形態異常率には影響は認められなかった。(14554)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用

- ⑤Li ら(2017)によって、4-ニトロフェノール 200mg/kg を 28 日齢に単回経口投与した雄 Wistar-Imamichi ラットへの影響(投与1日後と思われる)が検討されている。その結果として、肝臓中エストロゲン受容体 α 蛋白質発現細胞率、肝臓中エストロゲン受容体 *ER α* mRNA 相対発現量、肝臓中芳香族炭化水素受容体蛋白質発現細胞率、肝臓中芳香族炭化水素受容体 *AhR* mRNA 相対発現量、肝臓中 CYP1A1 蛋白質発現細胞率、肝臓中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ *GST* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、肝臓中 *CYP1A1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 200mg/kg/day を 28 日齢から 3 日間経口投与した雄 Wistar-Imamichi ラットへの影響(投与開始 3 日後と思われる)が検討されている。その結果として、体重、増加体重、肝臓絶対及び相対重量の低値、肝臓中芳香族炭化水素受容体蛋白質発現細胞率の高値が認められた。なお、肝臓中芳香族炭化水素受容体 *AhR* mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体 α 蛋白質発現細胞率、肝臓中エストロゲン受容体 *ER α* mRNA 相対発現量、肝臓中 CYP1A1 蛋白質発現細胞率、肝臓中 *CYP1A1* mRNA 相対発現量、肝臓中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ *GST* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 200mg/kg/day を 28 日齢から 3 日間経口投与した雄 Wistar-Imamichi ラットへの影響(最終投与 6 日後)が検討されている。その結果として、肝臓中エストロゲン受容体 α 蛋白質発現細胞率、肝臓中 *CYP1A1* mRNA 相対発現量の低値、肝臓中芳香族炭化水素受容体蛋白質発現細胞率、肝臓中 CYP1A1 蛋白質発現細胞率の高値が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、肝臓中エストロゲン受容体 *ER α* mRNA 相対発現量、肝臓中芳香族炭化水素受容体 *AhR* mRNA 相対発現量、肝臓中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ *GST* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14549)(△?)

想定される作用メカニズム：毒性

- ⑥Tang ら(2016)によって、4-ニトロフェノール 200mg/kg を単回経口投与した雄 Wistar-Imamichi ラットへの影響(1日後)が検討されている。その結果として、十二指腸中エストロゲン受容体 α 蛋白質発現細胞率、十二指腸中エストロゲン受容体 *ER α* mRNA 相対発現量の低値(空腸中では有意差なし)、十二指腸及び空腸中芳香族炭化水素受容体蛋白質発現細胞率、十二指腸及び空腸中 CYP1A1 蛋白質発現細胞率の高値、空腸中 *CYP1A1* mRNA 相対発現量の高値(十二指腸中では有意差なし)が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓相対重量、脾臓相対重量、精巣相対重量、精巣上体相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、精嚢相対重量、前立腺相対重量、十二指腸及び空腸中芳香族炭化水素受容体 *AhR* mRNA 相対発現量、十二指腸及び空腸中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ *GST* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 200mg/kg/day を 3 日間経口投与した雄 Wistar-Imamichi ラットへの影響(最終投与 1 日後と思われる)が検討されている。その結果として、体重、増加体重、肝臓相対重量の低値、十二指腸中エストロゲン受容体 α 蛋白質発現細胞率、十二指腸中エストロゲン受容体

ERα mRNA 相対発現量の低値(空腸中では有意差なし)、腎臓相対重量、副腎相対重量、十二指腸及び空腸中芳香族炭化水素受容体蛋白質発現細胞率、十二指腸及び空腸中グルタチオン *S* トランスフェラーゼ *GST* mRNA 相対発現量の高値、十二指腸中芳香族炭化水素受容体 *AhR* mRNA 相対発現量、十二指腸中 *CYP1A1* 蛋白質発現細胞率、十二指腸中 *CYP1A1* mRNA 相対発現量の高値(空腸中では有意差なし)が認められた。なお、脾臓相対重量、精巣相対重量、精巣上体相対重量、精嚢相対重量、前立腺相対重量には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 200mg/kg/day を3日間経口投与した雄 Wistar-Imamichi ラットへの影響(最終投与3日後)が検討されている。その結果として、空腸中エストロゲン受容体 *α* 蛋白質発現細胞率、空腸中エストロゲン受容体 *ERα* mRNA 相対発現量の低値(十二指腸中では有意差なし)、十二指腸及び空腸中芳香族炭化水素受容体蛋白質発現細胞率の高値が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓相対重量、脾臓相対重量、精巣相対重量、精巣上体相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、精嚢相対重量、前立腺相対重量、十二指腸及び空腸中 *CYP1A1* 蛋白質発現細胞率、十二指腸及び空腸中 *CYP1A1* mRNA 相対発現量、十二指腸及び空腸中芳香族炭化水素受容体 *AhR* mRNA 相対発現量、十二指腸及び空腸中グルタチオン *S* トランスフェラーゼ *GST* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14548)(○?)

想定される作用メカニズム：毒性

⑦Zhangら(2016)によって、4-ニトロフェノール 0.695mg/rat(=0.1M×50μL/rat)を9週齢にて単回精巣内投与した雄 SD ラットへの影響(投与1日後)が検討されている。その結果として、精巣中細胞質分画中 Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)蛋白質相対発現量の低値、血清中テストステロン濃度、精巣核分画中 Nrf2 蛋白質相対発現量、精巣中カスパーゼ-3 蛋白質相対発現量、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ蛋白質相対発現量、精巣中カタラーゼ蛋白質相対発現量、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体尾中精子濃度、形態異常精子率、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中過酸化水素濃度、精巣中グルタチオン濃度、精巣中 *Nrf2* mRNA 相対発現量、精巣中ヘムオキシゲナーゼ *HO1* mRNA 相対発現量、精巣中 γ -グルタミルシステインシンターゼ *GCLC* mRNA 相対発現量、精巣中 NAD(P)キノン及びオキシドレダクターゼ 1 *NQO1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 0.695mg/rat(=0.1M×50μL/rat)を9週齢にて単回精巣内投与した雄 SD ラットへの影響(投与3日後)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、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中過酸化水素濃度、精巣核分画中 Nrf2 蛋白質相対発現量、精巣中カスパーゼ-3 蛋白質相対発現量、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ蛋白質相対発現量、精巣中 γ -グルタミルシステインシンターゼ *GCLC* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体尾中精子濃度、形態異常精子率、精巣中グルタチオン濃度、精巣中カタラーゼ蛋白質相対発現量、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ蛋白質相対発現量、精巣細胞質分画中 Nrf2 蛋白質相対発現量、精巣中 *Nrf2* mRNA 相対発現量、精巣中ヘムオキシゲナーゼ *HO1* mRNA 相対発現量、精巣中 NAD(P)キノン及びオキシドレダクターゼ *NQO1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、4-ニトロフェノール 0.695mg/rat(=0.1M×50μL/rat)を9週齢にて単回精巣内投与した雄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、精巣中グルタチオン濃度、形態異常精子率、精巣核分画中 Nrf2 蛋白質相対発現量、精巣中カスパーゼ-3 蛋白質相対発現量、精巣中 Nrf2 mRNA 相対発現量、精巣中ヘムオキシゲナーゼ HO1 mRNA 相対発現量が認められた。なお、体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体尾中精子濃度、血清中テストステロン濃度、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中過酸化水素濃度、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ蛋白質相対発現量、精巣中カタラーゼ蛋白質相対発現量、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ蛋白質相対発現量、精巣細胞質分画中 Nrf2 蛋白質相対発現量、精巣中 γグルタミルシステインシンターゼ GCLC mRNA 相対発現量、精巣中 NAD(P)キノン及びオキシドレダクターゼ NQO1 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14550)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

(3)エストロゲン作用

①Li ら(2006)によって、4-ニトロフェノール 1、10、100mg/kg/day を7日間皮下投与した雌 Wistar-Imamichi ラット(25日齢で卵巣摘出处置、投与開始までの馴養日数の記載は見当たらない)への影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、副腎絶対重量、下垂体絶対重量、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、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。(14560)(△○P)

②Taneda ら(2004)によって、4-ニトロフェノール 0.49、0.98、2.0、7.8、16、31、63、130、250、500、1,000μM(=6.81、13.6、27.2、54.3、109.0、217.0、435.0、869.0、1740.0、2480.0、6950.0、139,000μg/L)の濃度に72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。その結果として、500μM(=69,500μg/L)の濃度で βガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。なお、1,000μM(=139,000μg/L)の濃度では24時間後に細胞増殖阻害が認められた。(5896)(△○P)

(4)抗アンドロゲン作用

①Li ら(2006)によって、4-ニトロフェノール 0.01、0.1、1 mg/kg/day を28日齢から5日間皮下投与した雄SDラット(21日齢で精巣摘出後7日間馴養、28日齢でテストステロン含有 silastic tube 埋設)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、0.01mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺絶対重量の低値、0.01、0.1mg/kg/day のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量、陰茎絶対重量の低値、0.1mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対重量、精嚢+凝固腺絶対重量の低値、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。なお、体重、増加体重、副腎絶対重量、下垂体絶対重量、カウパー腺絶対重量には認められなかった。(14560)(△○P)

②Taneda ら(2004)によって、4-ニトロフェノール 0.49、0.98、2.0、7.8、16、31、63、130、250、

500、1,000 μ M(=6.81、13.6、27.2、543、1,090、2,170、4,350、8,690、17,400、24,800、69,500、139,000 μ g/L)の濃度に72時間ばく露(標識5 α ジヒドロテストステロン1.25nM共存下)した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、0.49 μ M(=6.81 μ g/L)以上の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害が認められた。(5896)(Δ OP)

③Wuら(2016)によって、*p*-ニトロフェノール30 μ M(=417 μ g/L)の濃度に2時間ばく露したヒト前立腺がん細胞LNCaP(ヒトエストロゲン受容体を発現)への影響(その後更に12時間の5 α ジヒドロテストステロン1nM処理後のアンドロゲン応答遺伝子発現)が検討されている。その結果として*FKBP51* mRNA 相対発現量、*KLK2* mRNA 相対発現量、*PSA* mRNA 相対発現量、*S100P* mRNA 相対発現量、*TMPRSS2* mRNA 相対発現量の低値が認められた。(14551)(\times -)

(5)精巣細胞への影響

①Miら(2010)によって、4-ニトロフェノール0.1、1、10 μ M(=13.9、139、1,390 μ g/L)の濃度に最長48時間ばく露したニワトリ精巣細胞への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=1,390 μ g/L)の濃度区で生存率(6時間)、精原細胞数(48時間)の低値が認められた。

また、4-ニトロフェノール10 μ M(=1,390 μ g/L)の濃度に48時間ばく露したニワトリ精巣細胞への影響が検討されている。その結果として、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過酸化酵素活性の低値、細胞内過酸化脂質産生量の高値が認められた。(14556)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：酸化ストレス影響

(6)卵巣組織への影響

①Zhangら(2017)によって、4-ニトロフェノール10nM(=0.0139 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したラット卵巣組織(0日齢雌Wistar-Imamichiラット由来)への影響が検討されている。その結果として、エストロゲン受容体*ER β* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、卵巣中黄体形成ホルモン受容体*LHR* mRNA 相対発現量、卵巣中エストロゲン受容体*ER α* mRNA 相対発現量、卵巣中ステロイド産生急性調節蛋白質*StAR* mRNA 相対発現量、卵巣中*P450scc* mRNA 相対発現量、卵巣中*P450c17* mRNA 相対発現量、卵巣中3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ*3 β HSD* mRNA 相対発現量、卵巣中アロマトラーゼ*P450arom* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14547)(\times -)

想定される作用メカニズム：不明

(7)肝臓細胞への影響

①Ahmedら(2015a)によって、4-ニトロフェノール1、10、100 μ M(=139、1,390、13,900 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したニホンウズラ肝臓培養細胞への影響が検討されている。その結果として、1、10 μ M(=139、1,390 μ g/L)の濃度区で*CYP1A5* mRNA 相対発現量の高値、10 μ M(=1,390 μ g/L)以上の濃度区でヘムオキシゲナーゼ*HO1* mRNA 相対発現量の高値、100 μ M(=13,900 μ g/L)の濃度区で*CYP1A4* mRNA 相対発現量、*CYP1B1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。(14552)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：一般毒性

2. 総合的判断(案)

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

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—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1に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：p-ニトロフェノール

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	① Francis ら(1986)	×	—	×	
	②Küehn ら(1989) 評価未実施				
	一般毒性	③Ahmed ら(2015a)	△	?	—
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、精巣毒性	④Ahmed ら(2015b)	△	○P	○
(2)生殖影響	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	①Li ら(2009)	○	○P	○
		②Mi ら(2013)	△	?	—
		③Zhang ら(2017)	—	—	×
	抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用	④Zhang ら(2013)	○	○P	○
		⑤Li ら(2017)	△	?	—
		⑥Tang ら(2016)	○	?	—
		⑦Zhang ら(2016)	○	?	—
(3)エストロゲン作用	①Li ら(2006)	△	○P	○	
	②Taneda 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⁾	
(4)抗アンドロゲン作用	①Li ら(2006)	△	○P	○	
	②Taneda ら(2004)	△	○P	○	
	③Wu ら(2016)	×	—	×	
(5)精巣細胞への影響	酸化ストレス影響	① Mi ら(2010)	△	?	—
(6)卵巣組織への影響		①Zhang ら(2017)	—	—	×
(7)肝臓細胞への影響	一般毒性	①Ahmed ら(2015a)	△	?	—
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、抗アンドロゲン様作用、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

14562: Francis PC, Grothe DW and Scheuring JC (1986) Chronic toxicity of 4-nitrophenol to *Daphnia magna* Straus under static-renewal and flow-through conditions. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 36 (5), 730-737.

7781: Kühn R, Pattard M, Pernak KD and Winter A (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. Water Res, 23 (4), 501-510.

14552: Ahmed E, Nagaoka K, Fayez M, Samir H and Watanabe G (2015a) Long-term *p*-nitrophenol exposure can disturb liver metabolic cytochrome *P450* genes together with aryl hydrocarbon receptor in Japanese quail. Japanese Journal of Veterinary Research, 63 (3), 115-127.

- 14553: Ahmed E, Nagaoka K, Fayez M, Abdel-Daim MM, Samir H and Watanabe G (2015b) Suppressive effects of long-term exposure to *p*-nitrophenol on gonadal development, hormonal profile with disruption of tissue integrity, and activation of caspase-3 in male Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Environmental Science and Pollution Research International*, 22 (14), 10930-10942.
- 14557: Li X, Li C, Suzuki AK, Taneda S, Watanabe G and Taya K (2009) 4-Nitrophenol isolated from diesel exhaust particles disrupts regulation of reproductive hormones in immature male rats. *Endocrine*, 36 (1), 98-102.
- 14555: Mi Y, Tu L, Wang H, Zeng W and Zhang C (2013) Supplementation with quercetin attenuates 4-nitrophenol-induced testicular toxicity in adult male mice. *Anatomical Record*, 296 (10), 1650-1657.
- 14547: Zhang H, Taya K, Nagaoka K, Yoshida M and Watanabe G (2017) 4-Nitrophenol (PNP) inhibits the expression of estrogen receptor beta and disrupts steroidogenesis during the ovarian development in female rats. *Environmental Pollution*, 229, 1-9.
- 14554: Zhang Y, Piao Y, Li Y, Song M, Tang P and Li C (2013) 4-Nitrophenol induces Leydig cells hyperplasia, which may contribute to the differential modulation of the androgen receptor and estrogen receptor- α and - β expression in male rat testes. *Toxicology Letters*, 223 (2), 228-235.
- 14549: Li R, Song M, Li Z, Li Y, Watanabe G, Nagaoka K, Taya K and Li C (2017) 4-Nitrophenol exposure alters the AhR signaling pathway and related gene expression in the rat liver. *Journal of Applied Toxicology*, 37 (2), 150-158.
- 14548: Tang J, Song M, Watanabe G, Nagaoka K, Rui X and Li C (2016) Effects of 4-nitrophenol on expression of the ER- α and AhR signaling pathway-associated genes in the small intestine of rats. *Environmental Pollution*, 216, 27-37.
- 14550: Zhang Y, Cao Y, Wang F, Song M, Rui X, Li Y and Li C (2016) 4-Nitrophenol induces activation of Nrf2 antioxidant pathway and apoptosis of the germ cells in rat testes. *Environmental Science and Pollution Research International*, 23 (13), 13035-13046.
- 14560: Li C, Taneda S, Suzuki AK, Furuta C, Watanabe G and Taya K (2006) Estrogenic and anti-androgenic activities of 4-nitrophenol in diesel exhaust particles. *Toxicology and Applied*

Pharmacology, 217 (1), 1-6.

5896: Taneda S, Mori Y, Kamata K, Hayashi H, Furuta C, Li C, Seki K, Sakushima A, Yoshino S, Yamaki K, Watanabe G, Taya K and Suzuki AK (2004) Estrogenic and anti-androgenic activity of nitrophenols in diesel exhaust particles (DEP). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27 (6), 835-837.

14551: Wu D, Tao X, Chen ZP, Han JT, Jia WJ, Zhu N, Li X, Wang Z and He YX (2016) The environmental endocrine disruptor *p*-nitrophenol interacts with FKBP51, a positive regulator of androgen receptor and inhibits androgen receptor signaling in human cells. *Journal of Hazardous Materials*, 307, 193-201.

14556: Mi Y, Zhang C, Li CM, Taneda S, Watanabe G, Suzuki AK and Taya K (2010) Protective effect of quercetin on the reproductive toxicity of 4-nitrophenol in diesel exhaust particles on male embryonic chickens. *Journal of Reproduction and Development*, 56 (2), 195-199.

II. クロチアニジン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

クロチアニジンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、神経発達影響及び副腎細胞腫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)

①Tokumoto ら(2013)によって、クロチアニジン(Dantotsu®(住友化学)、16%水溶液) 0.02、1、50mg/kg/day を13週齢から30日間経口投与した雄ウズラへの影響が検討されている。その結果として、0.02、50mg/kg/day のばく露群で増加体重の高値、50mg/kg/day のばく露群で死亡率、組織病理学的症状発現率、DNAフラグメント化が認められる精細管中生殖細胞数の高値が認められた。なお、精巣相対重量、肝臓相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。

また、クロチアニジン(Dantotsu®(住友化学)、16%水溶液) 0.02、1、50mg/kg/day を13週齢から26日間経口投与した雄ウズラへの影響(生殖能試験として5日間非ばく露雌と交配させ産卵を6日間保温後に壊卵)が検討されている。その結果として、1mg/kg/day のばく露群で胚長の低値が認められた。なお、受精率、胚正常発達率、卵重量、胚重量には影響は認められなかった。(13274)

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品及び屋外で採取された生物を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

(2)生殖影響

①Bal ら(2013)によって、クロチアニジン(Dantotsu®(住友化学)) 2、8、24mg/kg/day を8～9週齢以上から90日間経口投与した雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、2mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中過酸化脂質濃度、精巣中パルミチン酸濃度、精巣中リノレン酸濃度、精巣中アラキドン酸濃度、精巣中コレステロール濃度の高値、2mg/kg/day のばく露群で精巣絶対及び相対重量の低値(相対重量は8mg/kg/day で群も低値)、8mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体絶対及び相対重量の低値(相対重量は2mg/kg/day 群でも低値)、8mg/kg/day のばく露群で右精巣上体尾絶対及び相対重量の低値が認められた。なお、体重、増加体重、精巣絶対及び相対重量、腹側前立腺絶対及び相対重量、精巣上体尾中精子濃度、運動精子率、奇形精子率、精巣中アポトーシス細胞率、血清中テストステロン濃度、精巣中グルタチオン濃度、精巣中パルミトリン酸濃度、精巣中ステアリン酸濃度、精巣中オレイン酸濃度、精巣中ジホモ- γ -リノレン酸濃度、精巣中ドコサペンタエン酸濃度、精巣中総脂質濃度、精巣中 α トコフェロール濃度には影響は認められなかった。(14581)(×)

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：不明

②Bal ら(2012)によって、クロチアニジン(Dantotsu®(住友化学)) 2、8、32mg/kg/day を7日齢から

90日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day 以上のばく露群で、精巣中グルタチオン濃度の低値、精巣中パルミトレイン酸濃度、精巣中総脂質濃度の高値、8 mg/kg/day 以上のばく露群で奇形精子率、精巣中アラキドン酸濃度、精巣中ドコサペンタエン酸濃度の高値、8 mg/kg/day のばく露群で精巣中パルミチン酸濃度の高値、32mg/kg/day のばく露群で体重、精巣上体尾中精子濃度、血清中テストステロン濃度の低値、右精巣上体尾絶対重量、精囊絶対重量の低値(相対重量は有意差なし)、精巣中アポトーシス細胞率、精巣中コレステロール濃度の高値が認められた。なお、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、腹側前立腺絶対及び相対重量、運動精子率、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中ステアリン酸濃度、精巣中オレイン酸濃度、精巣中リノレン酸濃度、精巣中ジホモ- γ -リノレン酸濃度、精巣中 α トコフェロール濃度には影響は認められなかった。(14582)(\times)

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：不明

- ④Yanai ら(2017)によって、クロチアニジン(Dantotsu®(住友化学)を入手し、90%まで精製) 10、50mg/kg/day を妊娠 0.5 日目から出産 14 日後まで経口投与した C57BL/6NCrSlc マウスへの影響(14 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day のばく露群で精細管当たり生殖細胞数の低値が認められた。なお、体重、精巣絶対重量、精細管当たりセルトリ細胞数、精細管径、精巣中アポトーシス細胞率(カスパーゼ 3 発現細胞率)、精巣中増殖細胞率(リン酸化ヒストン H3 発現細胞率)、精巣中 3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ発現細胞率には影響は認められなかった。(14575)($\bigcirc\bigcirc\text{P}$)

想定される作用メカニズム：生殖細胞数への影響(抗アンドロゲン様作用、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)

- ③Hirano ら(2015)によって、クロチアニジン(Dantotsu®(住友化学)を入手し、95%まで精製) 10、50、250mg/kg/day を9週齢から4週間経口投与した雄 C57BL/6NCrSlc マウスへの影響が検討されている。その結果として、10、250mg/kg/day のばく露群でオープンフィールド試験にける中央域滞在率の低値、250mg/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、オープンフィールド試験にける総移動距離には影響は認められなかった。

クロチアニジン(Dantotsu®(住友化学)を入手し、95%まで精製) 10、50、250mg/kg/day を9週齢から4週間経口投与(投与と並行して予測不可能な日毎慢性ストレス条件下)した雄 C57BL/6NCrSlc マウスへの影響が検討されている。その結果として、250mg/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、オープンフィールド試験にける総移動距離及び中央域滞在率には影響は認められなかった。(14578)

評価未実施の理由：内分泌かく乱作用と関連すると考えられた評価項目について、影響が認められなかった報告のため

※参考 (3)神経発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Tanaka (2012a)によって、クロチアニジン(和光純薬、99.0%) 20、60、1,800ppm (餌中濃度)を5週齢 F₀から9週齢での交配、妊娠、出産、哺育を経て11週齢 F₁まで混餌投与した CD1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、20ppm のばく露群で21日齢雌雄仔動物体重の高値、20ppm のばく露群で7週齢雌正向反射スコアの高値、60ppm のばく露群で8週齢雌仔動物の探索行動試験における平均立ち上がり行動時間の低値、14週齢雌仔動物の遊泳試験スコア、14週齢雌仔動物の嗅覚性志向反応スコア(迅速性)の高値が認められた。なお、3週齢雄仔動物の探索行動試験における平均移動速度、7週齢雌雄仔動物の多重 T 字水迷路試験、9～10週齢雌雄仔動物の自発行動試験(総移動距離、平均移動回数、移動時間、平均移動速度、平均移動時間、立ち上がり回数、立ち上がり時間、平均立ち上がり時間)、雌雄親動物体重、摂餌量(雌雄 F₀及び F₁)、生存新生仔数、同腹産仔数、新生仔雄性比、雄及び雌仔動物生存率(0、4、7、14、21日齢)には影響は認められなかった。(13277)

評価未実施の理由：内分泌かく乱作用と関連すると考えられた評価項目について、影響が認められなかった報告のため

②Tanaka (2012b)によって、クロチアニジン(和光純薬、99.0%) 30、60、1,200ppm (餌中濃度)を5週齢 F₀から9週齢での交配、妊娠、出産、哺育を経て11週齢 F₁まで混餌投与した CD1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、30、60ppm のばく露群で7週齢雌仔動物の遊泳試験スコアの高値、30ppm のばく露群で4週齢雌正向反射スコア、7週齢雌背地走性スコアの高値、60ppm のばく露群で8週齢雄仔動物の探索行動試験における平均立ち上がり時間、14週齢雌仔動物の嗅覚性志向反応スコア(直接性)の低値、14週齢雄仔動物の嗅覚性志向反応スコア(迅速性)、7週齢雄仔動物の遊泳行動試験スコアの高値が認められた。なお、8週齢雄仔動物の探索行動試験における立ち上がり回数、8週齢雄仔動物の探索行動試験における行動時間、9～10週齢雌雄仔動物の自発行動試験(平均移動時間、平均移動回数、立ち上がり時間)、8週齢雌雄親動物体重、8週齢雄親動物の探索行動試験(平均移動時間、立ち上がり時間、立ち上がり回数)、摂餌量(雌雄 F₀及び F₁)、生存新生仔数、同腹産仔数、新生仔雄性比、雄及び雌仔動物生存率(0、4、7、14、21日齢)、21日齢雄及び雌仔動物体重(0、14、21日齢)には影響は認められなかった。(13276)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

※参考 (4)副腎細胞腫への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Christen ら(2017)らによって、クロチアニジン(CAS 210880-92-5、Sigma-Aldrich、99%) 200、2,000、20,000µg/L の濃度に5日間ばく露(神経成長因子 50µg/L 共存下)したラット副腎褐色細胞腫 PC12 への影響が検討されているが、神経突起長、発達神経毒性関連遺伝子群(*camk2a*、*camk2b*、*gap-43*、*neurofilament-h*、*tubulin-α*、*tubulin-β*) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14576)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

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。

対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、生殖細胞数への影響（抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用）を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表2に示した。

表2 信頼性評価のまとめ

物質名：クロチアニジン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『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	①Tokumoto ら(2013) 評価未実施			
(2)生殖影響	① Bal ら(2013)	×	—	×
	② Bal ら(2012)	×	—	×
	③Hirano ら(2015) 評価未実施			
	生殖細胞数への影響（抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用） ④Yanai ら	○	○P	○
(3)神経発達影響	①Tanaka (2012a) 評価未実施			
	②Tanaka (2012b) 評価未実施			
(4)副腎細胞腫への影響	①Christen ら(2017) 評価未実施			
今後の対応案	動物試験の報告において、精巣細胞数への影響（抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用）を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

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

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

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

参考文献

- 13274: Tokumoto J, Danjo M, Kobayashi Y, Kinoshita K, Omotehara T, Tatsumi A, Hashiguchi M, Sekijima T, Kamisoyama H, Yokoyama T, Kitagawa H and Hoshi N (2013) Effects of exposure to clothianidin on the reproductive system of male quails. *Journal of Veterinary Medical Science*, 75 (6), 755-760.
- 14581: Bal R, Turk G, Tuzcu M, Yilmaz O, Kuloglu T, Baydas G, Naziroglu M, Yener Z, Etem E and Tuzcu Z (2013) Effects of the neonicotinoid insecticide, clothianidin, on the reproductive organ system in adult male rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 36 (4), 421-429.
- 14582: Bal R, Turk G, Yilmaz O, Etem E, Kuloglu T, Baydas G and Naziroglu M (2012) Effects of clothianidin exposure on sperm quality, testicular apoptosis and fatty acid composition in developing male rats. *Cell Biology and Toxicology*, 28 (3), 187-200.
- 14578: Hirano T, Yanai S, Omotehara T, Hashimoto R, Umemura Y, Kubota N, Minami K, Nagahara D, Matsuo E, Aihara Y, Shinohara R, Furuyashiki T, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H and Hoshi N (2015) The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77 (10), 1207-1215.
- 14575: Yanai S, Hirano T, Omotehara T, Takada T, Yoneda N, Kubota N, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H and Hoshi N (2017) Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice. *Journal of Veterinary Medical Science*, 79 (7), 1196-1203.
- 13277: Tanaka T (2012a) Effects of maternal clothianidin exposure on behavioral development in F₁ generation mice. *Toxicology and Industrial Health*, 28 (8), 697-707.
- 13276: Tanaka T (2012b) Reproductive and neurobehavioral effects of clothianidin administered to mice in the diet. *Birth Defects Research. Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 95 (2), 151-159.
- 14576: Christen V, Rusconi M, Crettaz P and Fent K (2017) Developmental neurotoxicity of

different pesticides in PC-12 cells *in vitro*. Toxicology and Applied Pharmacology, 325, 25-36.

Ⅲ. チオファネートメチル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

チオファネートメチルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響及び生殖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)

①Capaldo ら(2006)によって、チオファネートメチル(CAS 23564-05-8, SIPCAM, Technical Product, 96.2%) 2.40µg/L(設定濃度)に3月にて8日間ばく露した成熟雄アルプスクシイモリ(*Triturus carnifex*)への影響が検討されている。その結果として、副腎中クロム親和性顆粒数、副腎中ノルエピネフリン顆粒数、副腎中エピネフリン顆粒数、血清中アルドステロン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、副腎中中間顆粒数、血清中ノルエピネフリン濃度、血清中エピネフリン濃度の高値が認められた。

また、チオファネートメチル(CAS 23564-05-8, SIPCAM, Technical Product, 96.2%) 2.40µg/L(設定濃度)に5月にて8日間ばく露した成熟雄アルプスクシイモリ(*T. carnifex*)への影響が検討されている。その結果として、副腎中クロム親和性顆粒数、副腎中ノルエピネフリン顆粒数、副腎中エピネフリン顆粒数、血清中アルドステロン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、副腎中中間顆粒数、血清中ノルエピネフリン濃度、血清中エピネフリン濃度の高値が認められた。(14593)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。また、評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

②Xi と Feng (2004)によって、チオファネートメチル(Nisson, Japan の記載は日産化学工業と思われる、Commercial grade, 71%) 50、100、200、400µg/L(設定濃度)に2時間未満齢幼生から3日間ばく露したツボワムシ(*Brachionus calyciflorus*)への影響が検討されている。その結果として、50µg/L以上のばく露区で抱卵(有性生殖を示す耐久卵)個体率の低値、400µg/Lのばく露区で増殖率の低値が認められた。なお、有性化率には影響は認められなかった。(6549)

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。また、評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

③Xi と Hu (2003)によって、チオファネートメチル(Nisson, Japan の記載は日産化学工業と思われる、Commercial grade) 600、1,200、1,800µg/L(設定濃度)に2時間未満齢幼生から24時間ばく露したツボワムシ(*Brachionus calyciflorus*)への影響が検討されている。その結果として、1,200µg/L以上のばく露区で幼生期継続時間の高値(発達遅延)が認められた。

また、チオファネートメチル(Nisson, Japan の記載は日産化学工業と思われる、Commercial grade) 600、1,200、1,800、2,400、3,000、3,600、4,200µg/L(設定濃度)に2時間未満齢幼生から96時間ばく露したツボワムシ(*B. calyciflorus*)への影響が検討されている。その結果として、600µg/L以上のばく露区で純増殖率、内的自然増加率、生存時間の低値、1,200µg/L以上のばく露

区で世代時間、平均余命の低値が認められた。(6550)

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。また、評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

- ④Cardone (2012)によって、チオファネートメチル(CAS 23564-05-8、Sigma-Aldrich、analytical grade) 1 mg/kg を 14 日間(隔日)腹腔内投与した成熟雄カベカナヘビ属の一種 Italian wall lizard (*Podarcis sicula*)への影響(投与開始から 16 日後)が検討されている。その結果として、精巣中アンドロゲン受容体相対発現量、精巣中エストロゲン受容体相対発現量、精細管直径、精細管中精原細胞数、精細管中二次次精母細胞数、精細管中精細胞数、精細管中精子数の低値が認められた。なお、精細管中一次精母細胞数には影響は認められなかった。(1312)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため

- ⑤Sciarrillo ら(2008)によって、チオファネートメチル(CAS 23564-05-8、SIPCAM、96.2%) 5、30、50mg/kg を 30 日間(隔日)腹腔内投与した成熟雄カベカナヘビ属の一種 Italian wall lizard (*Podarcis sicula*)への影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg 以上のばく露群で甲状腺濾胞上皮厚、血漿中サイロキシン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度の低値、30mg/kg のばく露群で血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、死亡率の高値が認められた。(13125)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため

(2)生殖影響

- ①Maranghi ら(2003)によって、チオファネートメチル(CAS 23564-05-8、SIPCAM、96.2%) 310、560mg/kg/day を妊娠 10 日目から妊娠 14 日目まで経口投与した CD ラットへの影響(23 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、310mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺濾胞密度、甲状腺濾胞当たり核数の低値、甲状腺濾胞上皮細胞高、副腎での巨大核発生率の高値、560mg/kg/day のばく露群で副腎での水腫性変性発生率、甲状腺での壊死細胞又は水腫性変性発生率の高値が認められた。なお、副腎皮質/髓質面積比には影響は認められなかった。

また、チオファネートメチル(CAS 23564-05-8、SIPCAM、96.2%) 310、560mg/kg/day を妊娠 10 日目から妊娠 14 日目まで経口投与した CD ラットへの影響(23 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、310mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺での異型核又は異型有糸分裂発生率の高値、310mg/kg/day のばく露群で甲状腺濾胞密度の低値、560mg/kg/day のばく露群で甲状腺濾胞当たり核数の低値、甲状腺濾胞上皮細胞高、甲状腺濾胞腔への細胞剥離発生率の高値が認められた。なお、甲状腺での二倍核発生率、副腎皮質/髓質面積比には影響は認められなかった。

また、チオファネートメチルチオファネートメチル(CAS 23564-05-8、SIPCAM、96.2%) 310、560mg/kg/day を妊娠 10 日目から妊娠 14 日目まで経口投与した CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、560mg/kg/day のばく露群で耳介展開完成日、眼瞼開裂完成日の遅延が認

められた。(6551)(△?)

想定される作用メカニズム：甲状腺及び副腎への組織傷害作用

- ③ Traina ら(19983)によって、チオファネートメチル(CAS 23564-05-8、SIPCAM、96.2%) 650mg/kg/day を妊娠2日目から妊娠5日目まで経口投与したCDラットへの影響(妊娠12日目)が検討されている。その結果として、母動物増加体重、母動物日毎摂餌量の低値、着床前胚消失率の高値が認められた。なお、着床後胚吸収率、卵黄直径、胚頭臀長、体節数、異常胚発生率には影響は認められなかった。

また、チオファネートメチル(CAS 23564-05-8、SIPCAM、96.2%) 650mg/kg/day を妊娠6日目から妊娠9日目まで経口投与したCDラットへの影響(妊娠12日目)が検討されている。その結果として、母動物増加体重、母動物日毎摂餌量、体節数の低値、着床前胚消失率の高値が認められた。なお、着床後胚吸収率、卵黄直径、胚頭臀長、異常胚発生率には影響は認められなかった。

なお、チオファネートメチル(CAS 23564-05-8、SIPCAM、96.2%) 700、1,000mg/kg/day を5日間経口投与した成熟雄B6C3F1マウスへの影響(投与終了後7日目又は28日目)が検討されているが、体重、左右精巣絶対重量、精巣中精子数、精巣中LDH蛋白質濃度、精巣中SDH蛋白質濃度、精巣中MDH蛋白質濃度には影響は認められなかった。(13127)(△?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性、胚の着床及び胎仔成長への影響

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

- ② Makita ら(1973)によって、チオファネートメチル(日本曹達と思われる)40、200、400、500mg/kg/day を単回腹腔内投与した雄ICRマウスへの影響(投与1、2、3、4、5、6、7、8週間後に非ばく露雌との交配試験を実施し、妊娠13日目に開腹)が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で死亡率(投与1日後)の高値が認められた。なお、交尾率、妊孕率、同腹着床数、同腹吸収胚数、同腹生存胚数には影響は認められなかった。

また、チオファネートメチル(日本曹達と思われる)40、200、400、500、1,000mg/kg/day を妊娠1日目から15日目まで経口投与した雌ICRマウスへの影響(妊娠18日目)が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day のばく露群で胎仔生存率の低値が認められた。なお、妊娠率、同腹着床数、胎仔体重、胎仔性比、胎仔奇形率、胚吸収率には影響は認められなかった。(14594)

本試験結果の解釈にあたっては、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

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は得られなかった。

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：チオファネートメチル

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)生態影響		①Capaldo ら(2006) 評価未実施		
		②Xi と Feng (2004) 評価未実施		
		③Xi と Hu (2003) 評価未実施		
		④Cardone (2012) 評価未実施		
		⑤Sciarrillo ら(2008) 評価未実施		
(2)生殖影響	甲状腺及び副腎への組織傷害作用	①Maranghi ら(2003)	△	?
		②Makita ら(1973) 評価未実施		
	精巣毒性、胚の着床及び胎仔成長への影響	③Traina ら(1998)	△	?
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。			

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

14593: Capaldo A, Gay F, De Falco M, Virgilio F, Valiante S, Laforgia V and Varano L (2006) The newt *Triturus carnifex* as a model for monitoring the ecotoxic impact of the fungicide thiophanate

methyl: adverse effects on the adrenal gland. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 143 (1), 86-93.

6549: Xi YL and Feng LK (2004) Effects of thiophanate-methyl and glyphosate on asexual and sexual reproduction in the rotifer *Brachionus calyciflorus* Pallas. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 73 (4), 644-651.

6550: Xi YL and Hu HY (2003) Effect of thiophanate-methyl on the reproduction and survival of the freshwater rotifer *Brachionus calyciflorus* Pallas. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 71 (4), 722-728.

13124: Cardone A (2012) Testicular toxicity of methyl thiophanate in the Italian wall lizard (*Podarcis sicula*): morphological and molecular evaluation. *Ecotoxicology*, 21 (2), 512-523.

13125: Sciarrillo R, De Falco M, Virgilio F, Laforgia V, Capaldo A, Gay F, Valiante S and Varano L (2008) Morphological and functional changes in the thyroid gland of methyl thiophanate-injected lizards, *Podarcis sicula*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 55 (2), 254-261.

6551: Maranghi F, Macri C, Ricciardi C, Stazi AV, Rescia M and Mantovani A (2003) Histological and histomorphometric alterations in thyroid and adrenals of CD rat pups exposed in utero to methyl thiophanate. *Reproductive Toxicology*, 17 (5), 617-623.

14594: Makita T, Hashimoto Y and Noguchi T (1973) Mutagenic, cytogenetic and teratogenic studies on thiophanate-methyl. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 24 (2), 206-215.

13127: Traina ME, Fazzi P, Macri C, Ricciardi C, Stazi AV, Urbani E and Mantovani A (1998) *In vivo* studies on possible adverse effects on reproduction of the fungicide methyl thiophanate. *Journal of Applied Toxicology*, 18 (4), 241-248.

IV. ジフェノコナゾール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジフェノ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、甲状腺影響及びアロマターゼ活性阻害作用の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Dong ら(2018)によって、ジフェノコナゾール(Sigma Aldrich、96%) 0.001、0.01、0.1、1 µg/L(設定濃度)に受精後1時間から180日間(ばく露終了前2週間の生殖試験も実施)ばく露した雄インドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響が検討されている。その結果として、0.001µg/L以上のばく露区で精巣中精子数、生殖試験における孵化後の遊泳率、精巣中アンドロゲン受容体 *ARα* mRNA 相対発現量、精巣中アンドロゲン受容体 *ARβ* mRNA 相対発現量、脑中黄体形成ホルモン受容体 *LHB* mRNA 相対発現量、脑中サケ型性腺刺激ホルモン放出ホルモン *sGnRH* mRNA 相対発現量の低値、精巣中精原細胞数の高値、0.01µg/L以上のばく露区で精巣中精母細胞数、精巣中エストロゲン受容体 *ERβ* mRNA 相対発現量、肝臓中 *cyp19α* mRNA 相対発現量の高値、0.01、1 µg/Lのばく露区で生殖試験における受精率の低値、0.01µg/Lのばく露区で脑中卵胞刺激ホルモン受容体 *FSHβ* mRNA 相対発現量の低値、0.1µg/L以上のばく露区で肝臓中 *cyp19β* mRNA 相対発現量の高値、1 µg/Lのばく露区で生殖試験における孵化率、生殖腺体指数の低値、精巣中 *cyp19β* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、精巣中エストロゲン受容体 *ERα* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19α* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14563)(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

②Dong ら(2017)によって、ジフェノコナゾール(Sigma Aldrich、96%) 0.001、0.01、0.1、1 µg/L(設定濃度)に受精後1時間から180日間(ばく露終了前2週間の生殖試験も実施)ばく露した雌インドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響が検討されている。その結果として、0.001、0.01、0.1µg/Lのばく露区で肝臓中エストロゲン受容体 *ERα* mRNA 相対発現量、卵巣中エストロゲン受容体 *ERα* mRNA 相対発現量、卵巣中エストロゲン受容体 *ERγ* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19A* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19B* mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン *VTG2* mRNA 相対発現量の低値(1 µg/L区では高値)、生殖腺体指数、卵巣細胞に占める成熟卵胞の率、脑中卵胞刺激ホルモン受容体 *FSHβ* mRNA 相対発現量、卵巣中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ比活性の低値、0.001、0.01µg/Lのばく露区で肝臓中ビテロゲニン *VTG1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *cyp19B* mRNA 相対発現量の低値(1 µg/L区では高値)、肝臓中エストロゲン受容体 *ERβ* mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体 *ERγ* mRNA 相対発現量の低値、0.01µg/L以上のばく露区で脑中 *cyp19B* mRNA 相対発現量の低値、脑中 *cyp19A* mRNA 相対発現量の高値、0.01、0.1µg/Lのばく露区で生殖試験における孵化率、筋肉中 *17β* エストラジオール/テストステロン濃度比の低値、脑中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ比活性、肝臓中アンドロゲン受容体 *ARβ* mRNA 相対発現量の高値、0.01µg/Lのばく露区で生殖試験における総産卵数の低値、0.1µg/L以上のばく露区で生殖試験における受精

率の低値、筋肉中テストステロン濃度の高値、0.1 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中アンドロゲン受容体 *ARa* mRNA 相対発現量の高値、1 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中 *cyp19A* mRNA 相対発現量、脳中サケ型性腺刺激ホルモン放出ホルモン *sGnRH* mRNA 相対発現量、脳中黄体形成ホルモン受容体 *LHb* mRNA 相対発現量、筋肉中 *17 β* エストラジオール濃度の高値が認められた。なお、卵巣細胞に占める前卵黄形成期卵胞及び卵黄形成期卵胞の率、生殖試験における孵化後の遊泳率、卵巣中及び脳中 *EROD* 比活性には影響は認められなかった。(14568)(Δ OP)

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、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- ③Teng ら(2018a)によって、ジフェノコナゾール(China Ministry of Agriculture, 96%) 0.5、5、50、500 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精直後(時間の記載は見当たらない)から 168 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、0.5 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でテストステロン濃度の高値、5 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で *17 β* エストラジオール濃度、ピテロゲニン濃度の高値、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長の低値が認められた。

また、ジフェノコナゾール(China Ministry of Agriculture, 96%) 0.5、5、50、500 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精直後(時間の記載は見当たらない)から最長 96 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、0.5、5、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で自発運動頻度(24 時間)の低値、5 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で心拍数(48 時間)の低値、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で心拍数(72 時間)の低値、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長(96 時間)の低値が認められた。(14565)(\circ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- ④Teng ら(2018b)によって、ジフェノコナゾール(China Ministry of Agriculture, 96%) 0.5、5、50、500 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に4ヶ月+2週齢から 21 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、0.5 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中テストステロン濃度、精巣中 *cyp3c1* mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体 *era* mRNA 相対発現量の低値、血漿中エストラジオール濃度、血漿中 11-ケトテストステロン濃度、精巣中ステロイド産生急性調節蛋白質 *star* mRNA 相対発現量、精巣中コレステロール側鎖切断 *cyp11a* mRNA 相対発現量、精巣中 *3 β* ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *3 β hsd* mRNA 相対発現量の高値、0.5、50、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣中黄体形成ホルモン受容体 *lhr* mRNA 相対発現量、精巣中 *17 β* ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *17 β hsd* mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体 *erb* mRNA 相対発現量の高値、0.5、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で脳中性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体 *gnrhr3* mRNA 相対発現量の高値、0.5、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中油滴発生率、脳中黄体形成ホルモン *lhb* mRNA 相対発現量、精巣中卵巣刺激ホルモン受容体 *fshr* mRNA 相対発現量、精巣中ヒドロキシメチルグルタリル CoA レダクターゼ *hmgr* mRNA 相対発現量の高値、精巣中 *11 β* ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *11 β hsd* mRNA 相対発現量の高値(5、50 $\mu\text{g/L}$ 区では低値)、0.5 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で脳中性腺刺激ホルモン放出ホルモン *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量の高値、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、肝臓中アンドロゲン受容体 *ar* mRNA 相対発現量の高値(50 $\mu\text{g/L}$

では低値)、5 µg/L 以上のばく露区で肝臓体指数の低値、血漿中ビテロゲニン濃度の高値、5、500µg/L のばく露区で脳中卵胞刺激ホルモン *fshβ* mRNA 相対発現量の高値、50µg/L のばく露区で生殖腺体指数、精巣中成熟精細胞(精細胞、精子)率の低値、精巣中未成熟精細胞(精原細胞、精母細胞)率の高値が認められた。なお、肥満度、脳体指数、脳中性腺刺激ホルモン放出ホルモン *gnrh3* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。また、雌において、血漿中テストステロン濃度、卵巣中 17βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *17βhsd* mRNA 相対発現量の低値、血漿中ビテロゲニン濃度、血漿中エストラジオール濃度、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、卵巣中黄体形成ホルモン受容体 *lhr* mRNA 相対発現量、卵巣中ステロイド産生急性調節蛋白質 *star* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中 11βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *11βhsd* mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体 *erb* mRNA 相対発現量の高値、0.5、5、50µg/L のばく露区で脳中性腺刺激ホルモン放出ホルモン *gnrh2* mRNA 相対発現量、卵巣中ヒドロキシメチルグルタリル CoA レダクターゼ *hmgr* mRNA 相対発現量、脳中性腺刺激ホルモン放出ホルモン *gnrh3* mRNA 相対発現量の高値、0.5、500µg/L のばく露区で肝臓中アンドロゲン受容体 *ar* mRNA 相対発現量の低値(50µg/L 区で高値)、0.5、5 µg/L のばく露区で生殖腺体指数、脳中性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体 *gnrhr2* mRNA 相対発現量の高値、0.5µg/L、500µg/L のばく露区で脳中卵胞刺激ホルモン *fshβ* mRNA 相対発現量、脳中黄体形成ホルモン *lhβ* mRNA 相対発現量、卵巣中コレステロール側鎖切断 *cyp11a* mRNA 相対発現量の高値、5 µg/L 以上のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、卵巣中未成熟卵胞率の高値、5、500µg/L のばく露区で卵巣中 3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *3βhsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp3c1* mRNA 相対発現量の低値(50µg/L 区では高値)、5、50µg/L のばく露区で脳中性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体 *gnrhr3* mRNA 相対発現量の高値、5 µg/L のばく露区で卵巣中卵胞刺激ホルモン受容体 *fshr* mRNA 相対発現量の低値、500µg/L のばく露区で卵巣中卵黄形成期卵胞率、肝臓中油滴発生率の高値が認められた。なお、肥満度、肝臓体指数、脳体指数には影響は認められなかった。

また更に、ジフェノコナゾール(China Ministry of Agriculture、96%) 0.5、5、50、500µg/L(設定濃度)に最長 168 時間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)受精卵(上記雌雄がばく露開始 8 日目に産卵)への影響が検討されている。その結果として、0.5µg/L 以上のばく露区で心拍数(受精後 72 時間)の低値、0.5、5、500µg/L のばく露区で心拍数(受精後 48 時間)の高値、5 µg/L 以上のばく露区で体長(受精後 168 時間)の低値、50µg/L 以上のばく露区で自発運動頻度(受精後 24 時間)の高値、500µg/L のばく露区で孵化率(受精後 72 時間)、体長(受精後 96 時間)の低値が認められた。

また、ジフェノコナゾール(China Ministry of Agriculture、96%) 0.5、5、50、500µg/L(設定濃度)に最長 168 時間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)受精卵(非ばく露雌雄が産卵)への影響が検討されている。その結果として、0.5µg/L 以上のばく露区で体長(受精後 168 時間)の低値、0.5、500µg/L のばく露区で自発運動頻度(受精後 24 時間)の高値、5 µg/L 以上のばく露区で心拍数(受精後 48 時間)、心拍数(受精後 72 時間)の低値、500µg/L のばく露区で体長(受精後 96 時間)の低値が認められた。なお、孵化率(受精後 72 時間)には影響は認められなかった。(14566)(○○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、アンドロゲン様作用、

抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- ⑤Teng ら(2017)によって、ジフェノコナゾール(China Ministry of Agriculture、96%) 5、50、500 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に3ヶ月+2週齢から7日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、5 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣中インスリン成長因子 *igf1a* mRNA 相対発現量、精巣中インスリン成長因子 *igf2b* mRNA 相対発現量の低値、血漿中成長ホルモン濃度、血漿中成長ホルモン/成長ホルモン結合蛋白質濃度比、血漿中インスリン成長因子 IGF-1 濃度、脳中成長ホルモン *gh* mRNA 相対発現量の高値、5、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣中インスリン成長因子 *igf2a* mRNA 相対発現量の高値、5 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で脳中成長ホルモン放出ホルモン *ghrh* mRNA 相対発現量の高値、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肥満度、肝臓中インスリン成長因子 *igf1a* mRNA 相対発現量、肝臓中インスリン成長因子 *igf2a* mRNA 相対発現量の高値、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中インスリン成長因子 *igf2b* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、生殖腺体指数、肝臓体指数、脳体指数、血漿中成長ホルモン結合蛋白質濃度には影響は認められなかった。また、雌において、5 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺体指数、肝臓中インスリン成長因子 *igf1a* mRNA 相対発現量、肝臓中インスリン成長因子 *igf2a* mRNA 相対発現量、肝臓中インスリン成長因子 *igf2b* mRNA 相対発現量、卵巣中インスリン成長因子 *igf2b* mRNA 相対発現量の低値、血漿中成長ホルモン濃度、血漿中成長ホルモン/成長ホルモン結合蛋白質濃度比、血漿中インスリン成長因子 IGF-1 濃度の高値、5、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で脳中成長ホルモン *gh* mRNA 相対発現量の高値、5、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で卵巣中インスリン成長因子 *igf2a* mRNA 相対発現量の高値、脳中成長ホルモン放出ホルモン *ghrh* mRNA 相対発現量の高値(50、500 $\mu\text{g/L}$ 区では低値)、5 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で卵巣中インスリン成長因子 *igf1a* mRNA 相対発現量の低値(500 $\mu\text{g/L}$ 区では高値)、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓体指数の低値が認められた。なお、肝臓体指数、肥満度、脳体指数、血漿中成長ホルモン結合蛋白質濃度には影響は認められなかった。(14567)(○○P)

想定される作用メカニズム：成長ホルモン系への作用

- ⑥Liang ら(2015)によって、ジフェノコナゾール(Yangzhou Shuangyin Chemical、95%) 250、500、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後2時間から受精後120時間までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(測定濃度は全身体重当)が検討されている。その結果として、250 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でコルチコトリピン放出ホルモン *crh* mRNA 相対発現量、トランスサイレチン *ttr* mRNA 相対発現量、チロシンデヨージナーゼ *dio2* mRNA 相対発現量の高値、500 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で孵化率、生存率、チロシンデヨージナーゼ *dio1* mRNA 相対発現量の低値、奇形率、甲状腺刺激ホルモン *tshb* mRNA 相対発現量、ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ *utb1ab* mRNA 相対発現量の高値、1,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でサイロキシン濃度の低値、甲状腺ホルモン受容体 *trb* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、トリヨードサイロニン濃度、甲状腺ホルモン受容体 *tra* mRNA 相対発現量、サイログロブリン *tg* mRNA 相対発現量、Na/I シンポータ *nis* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14571)(△○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

- ⑧Mu ら(2016)によって、ジフェノコナゾール(China Ministry of Agriculture、96%) 500、2,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後1時間から最長96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、500µg/L以上のばく露区で体長の低値、2,000µg/Lのばく露区で孵化率、心拍数の低値、卵黄嚢浮腫発生率、心嚢浮腫発生率、脊椎奇形発生率の高値が認められた。なお、自発運動頻度(孵化後24時間)には影響は認められなかった。

また、ジフェノコナゾール(China Ministry of Agriculture、96%) 500、2,000µg/L(設定濃度)に受精後2時間から最長96時間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、500µg/L以上のばく露区で骨形成蛋白質 *BMP2* mRNA 相対発現量、骨形成蛋白質 *BPM4* mRNA 相対発現量、インスリン様成長因子 *IGF-1* mRNA 相対発現量、チロシナーゼ *TYR* mRNA 相対発現量の低値、*CYP26A1* mRNA 相対発現量、孵化酵素 *HEA1* mRNA 相対発現量、HMG-CoA レダクターゼ *HMGCRa* mRNA 相対発現量の高値、スーパーオキシドディスムターゼ *Zn-Cu-SOD* mRNA 相対発現量の高値(2,000µg/L 区では低値)、500µg/L のばく露区で *CYP51* mRNA 相対発現量、脂肪酸シターゼ *FAS* mRNA 相対発現量、アセチル CoA カルボキシラーゼ *ACCI* mRNA 相対発現量、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 *PPARa1* mRNA 相対発現量の高値、2,000µg/L のばく露区で成長ホルモン *GH* mRNA 相対発現量、カタラーゼ *CAT* mRNA 相対発現量の低値、ステロール調節配列結合蛋白 *SREBF1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、過酸化脂質濃度、総コレステロール濃度、リシロキシダーゼ *LOX* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14570)(○×)

想定される作用メカニズム：脂質代謝亢進

- ⑨Lopez-Antia ら(2013)によって、ジフェノコナゾール(Score® 25EC、Syngenta Agro、25%水溶液) 52±6、98±6ppm (餌中濃度)を1年齢以上から10日間混餌投与したアカアシイワシヤコ(*Alectoris rufa*)への影響が検討されている。その結果として、52ppm以上のばく露群で卵長、受精率、血漿中レチニルパルミチン酸濃度、孵化率の低値、98ppmのばく露群で産卵の卵殻厚、赤血球中スーパーオキシドディスムターゼ比活性の高値が認められた。なお、雌雄血漿中テストステロン濃度、雌雄血漿中エストラジオール濃度、産卵数、卵幅、雛の孵化時肥満度(8、24、32日齢時測定値からの推定値)、雛の孵化後の平均生存日数、雛の死亡率、赤血球中過酸化脂質濃度、赤血球中総グルタチオン濃度、赤血球中酸化型グルタチオン濃度、赤血球中グルタチオンパーオキシダーゼ比活性、血漿中レチノール濃度、血漿中トコフェロール濃度、血漿中ルテイン濃度、血漿中ゼアキサンチン濃度には影響は認められなかった。(13850)(×-)

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：不明

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

- ⑦Mu ら(2013)によって、ジフェノコナゾール(China Ministry of Agriculture、96%) 250、500、600、700、800、900µg/L(設定濃度)に約6ヶ月齢から14日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、250µg/L以上のばく露区で増加体重の低値、500µg/L以上のばく露区で体長の低値が認められた。(13272)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、評価を実施していない報告のため

(2) 甲状腺影響

① Abd-Alrahman ら(2014)によって、ジフェノコナゾール(Syngenta、25% EC) 10mg/kg/day を11週齢から4週間(週5回)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、血漿中サイロキシン濃度、血漿中チオール性蛋白質濃度の低値、血漿中過酸化脂質濃度、血漿中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、血漿中総蛋白質濃度の高値が認められた。なお、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中コレステロール濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中グルタチオン-S-トランスフェラーゼ比活性には影響は認められなかった。(14572)(×)

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への影響

(3) アロマトラーゼ活性阻害作用

① Sanderson ら(2002)によって、ジフェノコナゾール(Riedel-deHaen) 0.3、1、3、10、30 μ M(=122、406、1,220、4,060、12,200 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 4 μ M(=1,624 μ g/L)の濃度でアロマトラーゼ活性の阻害が認められた。(12235)(Δ OP)

② Hinfray ら(2006)によって、ジフェノコナゾール(Acros Organics) 0.01～100 μ M(=4.06～40,600 μ g/L)の濃度にばく露した雌ニジマス卵巣及び脳ミクロソームへの影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 29 \pm 6 μ M(=11,800 μ g/L)及び 70 \pm 7 μ M(=28,400 μ g/L)の濃度でアロマトラーゼ活性の阻害が認められた。

また、ジフェノコナゾール(Acros Organics) 10 μ M(=4,060 μ g/L)の濃度にばく露した雌ニジマス卵巣及び脳ミクロソームへの影響が検討されている。その結果として、アロマトラーゼ活性の低値が認められた。(13270)(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。

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、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、成長ホルモン系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アロマトラーゼ活性阻害作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表4に示した。

表4 信頼性評価のまとめ

物質名：ジフェノコナゾール

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	エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	①Dong ら(2018)	△	○P	○
	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、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	②Dong ら(2017)	△	○P	○
	エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	③Teng ら(2018a)	○	○P	○
	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、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	④Teng ら(2018b)	○	○P	○
	成長ホルモン系への作用	⑤Teng ら(2017)	○	○P	○
	甲状腺ホルモン、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	⑥Liang ら(2015)	△	○P	○
		⑦Mu ら(2013) 評価未実施			
	脂質代謝亢進	⑧Mu ら(2016)	○	×	×
		⑨Lopez-Antia ら(2013)	×	—	×
(2)甲状腺影響	視床下部—下垂体—甲状腺軸への影響	①Abd-Alrahman ら(2014)	×	—	×
(3)アロマトラーゼ活性阻害作用		①Sanderson 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⁾
	②Hinfrayら(2006)	△	○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、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、成長ホルモン系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アロマターゼ活性阻害作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

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

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

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

参考文献

14563: Dong X, Zhang L, Chen M, Yang Z, Zuo Z and Wang C (2018) Exposure to difenoconazole inhibits reproductive ability in male marine medaka (*Oryzias melastigma*). *Journal of Environmental Sciences (China)*, 63, 126-132.

14568: Dong X, Zuo Z, Guo J, Li H, Zhang L, Chen M, Yang Z and Wang C (2017) Reproductive effects of life-cycle exposure to difenoconazole on female marine medaka (*Oryzias melastigma*). *Ecotoxicology*, 26 (6), 772-781.

14565: Teng M, Zhu W, Wang D, Qi S, Wang Y, Yan J, Dong K, Zheng M and Wang C (2018a) Metabolomics and transcriptomics reveal the toxicity of difenoconazole to the early life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 194, 112-120.

14566: Teng M, Qi S, Zhu W, Wang Y, Wang D, Dong K and Wang C (2018b) Effects of the bioconcentration and parental transfer of environmentally relevant concentrations of difenoconazole on endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Pollution*, 233,

208-217.

- 14567: Teng M, Qi S, Zhu W, Wang Y, Wang D, Yang Y, Li H, Li C, Dong K and Wang C (2017) Sex-specific effects of difenoconazole on the growth hormone endocrine axis in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 144, 402-408.
- 14571: Liang X, Yu L, Gui W and Zhu G (2015) Exposure to difenoconazole causes changes of thyroid hormone and gene expression levels in zebrafish larvae. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40 (3), 983-987.
- 13272: Mu X, Pang S, Sun X, Gao J, Chen J, Chen X, Li X and Wang C (2013) Evaluation of acute and developmental effects of difenoconazole via multiple stage zebrafish assays. *Environmental Pollution*, 175, 147-157.
- 14570: Mu X, Chai T, Wang K, Zhu L, Huang Y, Shen G, Li Y, Li X and Wang C (2016) The developmental effect of difenoconazole on zebrafish embryos: A mechanism research. *Environmental Pollution*, 212, 18-26.
- 13850: Lopez-Antia A, Ortiz-Santaliestra ME, Mougeot F and Mateo R (2013) Experimental exposure of red-legged partridges (*Alectoris rufa*) to seeds coated with imidacloprid, thiram and difenoconazole. *Ecotoxicology*, 22 (1), 125-138.
- 14572: Abd-Alrahman SH, Elhalwagy ME, Kotb GA, Farid H, Farag AA, Draz HM, Isa AM and Sabico S (2014) Exposure to difenoconazole, diclofop-methyl alone and combination alters oxidative stress and biochemical parameters in albino rats. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7 (10), 3637-3646.
- 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.
- 13270: Hinfrey 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.

V. セルトラリン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

セルトラリ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、代謝影響、行動影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、副腎皮質がん細胞への影響、膵臓がん細胞への影響、アロマターゼ活性阻害作用、肝臓ミクロソーム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

②Conners ら(2009)によって、セルトラリン(塩酸塩、Toronto Research Chemicals) 0.1、1、10 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Nieuwkoop & Faber ステージ 42~43(約 3 日齢幼生)から 70 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体重の低値、0.1、1 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で尾吸収に至るまでの所要日数の短縮が認められた。なお、死亡率、奇形率には影響は認められなかった。(14455)(○○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

④Schultz ら(2011)によって、セルトラリン(塩酸塩、U.S. Pharmacopeia) 1.6 \pm 0.46、5.2 \pm 2.2 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に 6 ヶ月以上齢から 21 日間ばく露した成熟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、1.6 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣における間質細胞顕在化度の低値、5.2 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率の低値が認められた。なお、二次性徴スコア、営巣行動試験における巣占有成功率、生殖腺体指数、肝臓体指数、肥満度、血漿中ビテロゲン濃度、精巣中精原細胞数、精巣中精子数、肝臓中脂肪細胞量、肝臓細胞の液胞化度には影響は認められなかった。(14452)(○○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

⑥Lamichhane ら(2014)によって、セルトラリン(塩酸塩、Toronto Research Chemicals) 0.005、0.05、0.5、5、50 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 14 日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*) F₀への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長、総出産仔数、出産回数、新生仔体長、新生仔乾燥重量の低値が認められた。なお、初出産に至るまでの所要日数には影響は認められなかった。

また更に、セルトラリン(塩酸塩、Toronto Research Chemicals) 0.005、0.05、0.5、5、50 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 14 日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*C. dubia*) F₁(上記 F₀の初出産後に回収)への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長、総出産仔数、新生仔体長、新生仔乾燥重量の低値が認められた。なお、出産回数、初出産に至るまでの所要日数には影響は認められなかった。

また更に、セルトラリン(塩酸塩、Toronto Research Chemicals) 0.005、0.05、0.5、5、50 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 14 日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*C. dubia*) F₂(上記 F₁の初出産後に回収)への影響が検討されている。その結果として、5 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で総出産仔数、新生仔体長、新生仔乾燥重量の低値、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長、出産回数の低値、初出産に至るまでの所要日数の遅延が認められた。(14438)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

⑧Minguezら(2015)によって、セルトラリン(塩酸塩、Interchim) 0.3、30、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に24時間未満齢から21日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*) F₀への影響が検討されている。その結果として、30 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数、3回目出産における産仔数の高値、30 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で4回目出産における産仔数の高値が認められた。なお、1回目出産における産仔数、2回目出産における産仔数、5回目出産における産仔数、漸近的増殖速度(asymptotic population growth rate)には影響は認められなかった。

また更に、セルトラリン(塩酸塩、Interchim) 0.3、30、100 $\mu\text{g/L}$ (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(*D. magna*) F₁(上記F₀の5回目出産後に回収)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で総産仔数の低値が認められた(継続ばく露をしない試験では総産仔数の低値の回復が認められた)。なお、初出産に至るまでの所要日数、漸近的増殖速度には影響は認められなかった。

また更に、セルトラリン(塩酸塩、Interchim) 0.3、30、100 $\mu\text{g/L}$ (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(*D. magna*) F₁(上記F₀の2回目出産後に回収)への影響が検討されているが総出産仔数、初出産に至るまでの所要日数、漸近的増殖速度には影響は認められなかった。(14434)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

⑩Henryら(2004)によって、セルトラリン(配合錠剤からの抽出、再結晶による精製、Sigma-Aldrich製標品との比較により同定、99.86%) 0.9、9、45、89 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、アミン換算と思われる)に24時間未満齢から7~8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、45 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総出産仔数の低値が認められた。なお、生存率、初出産に至るまでの所要日数、出産回数には影響は認められなかった。(14466)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

本試験においては、447、894 $\mu\text{g/L}$ 区における生存率についても検討しており、全個体死亡が認められた。

⑫Minaghら(2009)によって、セルトラリン(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 10、32、100、320 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に24時間未満齢から21日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値、死亡率の高値、初出産に至るまでの所要日数の遅延が認められた。(14459)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

①Bossusら(2014)によって、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Sigma-Aldrich) 0.001、0.01、0.1、1 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に1日間ばく露したヨコエビ科の一種(*Echinogammarus marinus*)への影響が検討されている。その結果として、0.01 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で遊泳試験における遊泳速度の高値が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Sigma-Aldrich) 0.001、0.01、0.1、1 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)

に8日間ばく露したヨコエビ科の一種(*E. marinus*)への影響が検討されているが、遊泳試験における遊泳速度、ニューロカン及びコア蛋白質 *Neuc* mRNA 相対発現量、ロドプシン *Rhod1* mRNA 相対発現量、アレスチン *Arr* mRNA 相対発現量、トリプトファンヒドロキシラーゼ *Ph* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14440)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

- ③Carty ら(2017)によって、セルトラリン 0.1、1、10 μ g/L(設定濃度)に受精後 48 時間以内から 28 日間ばく露したファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ g/L のばく露区で、全身中 20 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *20BHS*D mRNA 相対発現量、全身中甲状腺受容体 *TRa* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、全身中 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *11BHS*D mRNA 相対発現量、全身中 *CYP19a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、セルトラリン 3、10 μ g/L(設定濃度)に5ヶ月齢以上から7日間ばく露したファットヘッドミノー(*P. promelas*)への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L のばく露区で脳中 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *11BHS*D mRNA 相対発現量、脳中 20 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *20BHS*D mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳中 *CYP19a* mRNA 相対発現量、脳中甲状腺受容体 *TRa* mRNA 相対発現量、脳中甲状腺受容体 *TRB* mRNA 相対発現量、卵巣中 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *11BHS*D mRNA 相対発現量、卵巣中 20 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *20BHS*D mRNA 相対発現量、卵巣中 *CYP19a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14422)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため
本試験結果の解釈にあたっては、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

- ⑤Valenti ら(2012)によって、セルトラリン(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 3、10、30 μ g/L(設定濃度)に120日齢から 28 日間ばく露した成熟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、3 μ g/L 以上のばく露区で脳中セロトニン受容体による対標識シタロプラム結合阻害試験における Bmax 値、脳中セロトニン受容体による対標識シタロプラム結合阻害試験における Kd 値、逃避行動(Shelter-seeking behavior)試験における明条件でのシェルター滞在時間の低値、行動試験における明暗条件における遊泳速度の高値が認められた。(14450)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

- ⑦Chiffre ら(2016)によって、セルトラリン(塩酸塩と思われる、AlsaChim) 10、100、1,000、10,000 μ g/L(設定濃度)に孵化後 72 時間ばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L 以上のばく露区で遊泳距離(暗条件 2)の低値、1,000 μ g/L のばく露区で遊泳距離(暗条件 1)、遊泳距離(明条件 1)、遊泳距離(明条件 2)の低値、辺縁領域滞在時間(暗条件 2)、辺縁領域滞在時間(明条件 2)の高値が認められた。なお、辺縁領域滞在時間(暗条件 1)、辺縁領域滞在時間(明条件 1)には影響は認められなかった。(14436)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

⑨Fong ら(2017)によって、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Pfizer Pharmaceuticals) 3.42、34.2、342µg/L(設定濃度)に1又は2時間ばく露した海生巻貝オリエヨフバイ属の一種(旧 *Ilyanassa obsoleta*、現 *Tritia obsoleta*)への影響が検討されている。その結果として、34.2µg/L以上のばく露区で起き上がり行動試験における脚部固定まで所要時間の遅延が認められた。(14426)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

⑩Di Poi ら(2014)によって、セルトラリン(塩酸塩、KEMPROTEC) 0.1、1、10、100、150、200、250、300、400µg/L(設定濃度)に36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、100µg/L以上のばく露区でD型幼生への正常発達率の低値が認められた。(14443)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

⑬Painter ら(2009)によって、セルトラリン(塩酸塩、National Water Quality Laboratory, US Geological Survey) 25、125、250µg/L(設定濃度)に受精後12時間未満齢から孵化(受精後5日目)までばく露したファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されているが、体長、逃避行動(C-start behavior)試験における反応潜時、逃避行動(C-start behavior)試験における逃避時遊泳速度(体長補正值、行動開始直後の40ミリ秒間)、逃避行動(C-start behavior)試験における総反応速度(体長補正值、刺激後から行動開始後40ミリ秒まで)には影響は認められなかった。

また、セルトラリン(塩酸塩、National Water Quality Laboratory, US Geological Survey) 25、125、250µg/L(設定濃度)に孵化後48時間未満齢から12日間ばく露したファットヘッドミノー(*P. promelas*)への影響が検討されているが、体長、逃避行動(C-start behavior)試験における反応潜時、逃避行動(C-start behavior)試験における逃避時遊泳速度(体長補正值、行動開始直後の40ミリ秒間)、逃避行動(C-start behavior)試験における総反応速度(体長補正值、刺激後から行動開始後40ミリ秒まで)には影響は認められなかった。(14457)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

(2)生殖影響

①Mos ら(1999)によって、セルトラリン1、3、10mg/kgを単回経口投与した雄Wistarラット(sexually active)への影響(投与60分後の性行動)が検討されている。その結果として、3mg/kg以上のばく露群で射精から次のマウント又は挿入に至るまでの所要時間の高値が認められた。また、10mg/kgのばく露群で性行動(マウント、挿入、射精)頻度の低値、射精に至るまでの挿入回数、射精に至るまでのマウント及び挿入回数、初マウント又は挿入から射精に至るまでの所要時間の高値が認められた。なお、試験開始からマウント又は挿入に至るまでの所要時間、射精に至るまでのマウント回数、交尾係数(射精を伴う挿入回数/(マウント及び挿入回数))には影響は認められなかった。

また、セルトラリン1、3、10mg/kgを単回経口投与した雄Wistarラット(sexually naive)への影響(投与60分後の性行動)が検討されているが、試験開始からマウント又は挿入に至るまでの所要時間、射精に至るまでのマウント回数、射精に至るまでの挿入回数、射精に至るまでのマウント及

び挿入回数、初マウント又は挿入から射精に至るまでの所要時間、射精から次のマウント又は挿入に至るまでの所要時間、交尾係数(射精を伴う挿入回数/(マウント及び挿入回数)、性行動(マウント、挿入、射精)頻度には影響は認められなかった。(14474)(×一)

本試験結果の解釈にあたっては、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：不明

- ②Atli ら(2017)によって、セルトラリン(塩酸塩、IE Ulagay-Menarini Group) 5、10、20mg/kg/day を、8～12 週齢以上から4 週間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で精子中 DNA 損傷率、精巣中過酸化脂質濃度の高値、10mg/kg/day 以上のばく露群で異常精子率、精細管における精子形成阻害重篤度(Johnsen's score) の高値、20mg/kg/day のばく露群で精子濃度、精巣中グルタチオン濃度の低値、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の高値が認められた。なお、精巣相対重量、精巣上体相対重量、運動精子率、血清中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(14424)(△○P)
- 想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

- ③Montagnini ら(2013)によって、セルトラリン(塩酸塩、Valdequímica Produtos Químicos) 5、15、45mg/kg/day を、18 日齢から3 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されているが、子宮絶対重量(内容液を含める又は含めない)には影響は認められなかった。(14442)
- 評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

(3)代謝影響

- ②Sanders ら(2008)によって、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Toronto Research Chemicals) 7.5mg/kg/day を6 日間皮下投与した成熟雄 SD ラット(5、6 日目にインスリンを輸液した recurrent hypoglycemia 群)への影響(最終投与0、60、120 分後に試験)が検討されている。その結果として、血漿中エピネフリン濃度(60、120 分後)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度、血漿中グルカゴン濃度、血漿中ノルエピネフリン濃度、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血漿中コルチコステロン濃度、体重、摂餌量には影響は認められなかった。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Toronto Research Chemicals) 7.5mg/kg/day を6 日間皮下投与した成熟雄 SD ラット(5 日目に生理食塩水、6 日目にインスリンを輸液した single hypoglycemia 群)への影響(最終投与0、60、120 分後に試験)が検討されている。その結果として、血漿中エピネフリン濃度(120 分後)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度、血漿中グルカゴン濃度、血漿中ノルエピネフリン濃度、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血漿中コルチコステロン濃度、体重、摂餌量には影響は認められなかった。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Toronto Research Chemicals) 7.5mg/kg/day を6 日間皮下投与した成熟雄 SD ラット(5、6 日目に生理食塩水を輸液した saline 群)への影響(最終投与0、60、120 分後に試験)が検討されているが、血漿中グルコース濃度、血漿中グルカゴン濃度、血漿中

エピネフリン濃度、血漿中ノルエピネフリン濃度、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血漿中コルチコステロン濃度、体重、摂餌量には影響は認められなかった。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Toronto Research Chemicals) 7.5mg/kg/day を 20 日間皮下投与した成熟雄 SD ラット(19、20 日目にインスリンを輸液した recurrent hypoglycemia 群)への影響(最終投与 0、60、120 分後に試験)が検討されている。その結果として、血漿中エピネフリン濃度(60 分後)、血漿中ノルエピネフリン濃度(60、120 分後)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度、血漿中グルカゴン濃度、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血漿中コルチコステロン濃度、体重、摂餌量には影響は認められなかった。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Toronto Research Chemicals) 7.5mg/kg/day を 20 日間皮下投与した成熟雄 SD ラット(19 日目に生理食塩水、20 日目にインスリンを輸液した single hypoglycemia 群)への影響(最終投与 0、60、120 分後に試験)が検討されている。その結果として、血漿中グルカゴン濃度(60、120 分後)、血漿中エピネフリン濃度(60、120 分後)、血漿中ノルエピネフリン濃度(60 分後)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血漿中コルチコステロン濃度、体重、摂餌量には影響は認められなかった。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Toronto Research Chemicals) 7.5mg/kg/day を 20 日間皮下投与した成熟雄 SD ラット(19、20 日目に生理食塩水を輸液した saline 群)への影響(最終投与 0、60、120 分後に試験)が検討されているが、血漿中グルコース濃度、血漿中グルカゴン濃度、血漿中エピネフリン濃度、血漿中ノルエピネフリン濃度、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血漿中コルチコステロン濃度、体重、摂餌量には影響は認められなかった。(14460)(△○P)

想定される作用メカニズム：副腎髄質(交感神経系)に対する作用

- ③de Long ら(2015)によって、セルトラリン(塩酸塩、Toronto Research Chemicals) 10mg/kg/day を全妊娠期間中皮下投与した Wistar ラットへの影響(1 日齢仔動物について試験)が検討されている。その結果として、血清中インスリン濃度、膵臓中 β 細胞量(画像面積比)、膵臓中 *Ngn3*(neurogenin 3) mRNA 相対発現量、膵臓中 *Neurod*(neurogenin differentiation factor) mRNA 相対発現量、膵臓中 *Fev*(serotonergic E-twenty-six transcription factor Pet1) mRNA 相対発現量、膵島中 *Pdx1*(pancreatic and duodenal homeobox 1)発現細胞率、膵島中液胞量(画像面積比)、膵島中 VEGF(vascular endothelial growth factor)発現細胞率の低値が認められた。なお、膵臓中 *Pdx1*(pancreatic and duodenal homeobox 1) mRNA 相対発現量、膵島中 *Ngn3*(neurogenin 3)発現細胞率、血清中グルコース濃度、膵臓中 β 細胞アポトーシス率、膵臓中 β 細胞増殖率、膵臓中 *MafA*(musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A) mRNA 相対発現量、膵臓中 *Annexin V* mRNA 相対発現量、膵臓中 *Igf1*(insulin growth factor 1) mRNA 相対発現量、膵臓中 *Igf2*(insulin growth factor 2) mRNA 相対発現量、膵臓中 *Vegfa*(vascular endothelial growth factor) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14433)(△×)

想定される作用メカニズム：発達毒性

- ⑤Gomez ら(2001)によって、セルトラリン(塩酸塩、Zoloft[®]、Pfizer) 30mg/kg を 18 時間絶食後に単回腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響(投与 30 分後に 50%グルコース水溶液 1mL を強制経口投与、更に 30 分後に試験)が検討されている。その結果として、高インスリン血症発症率の高値が

認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩、Zoloft®、Pfizer) 30mg/kg を 18 時間絶食後に単回腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響(投与 30 分後に試験)が検討されているが、高インスリン血症発症率には影響は認められなかった。(14470)(△○P)

想定される作用メカニズム：インスリン分泌への影響

- ⑥Erenmemisoglu ら(1999)によって、セルトラリン(塩酸塩、Zoloft®、Pfizer) 30mg/kg/day を 21 日間腹腔内投与した Swiss マウス(正常血糖性群)への影響(最終投与時から 18 時間の絶食後に試験)が検討されている。その結果として、血漿中グルコース濃度の低値が認められた。なお、血漿中インスリン濃度には影響は認められなかった。

なお、セルトラリン(塩酸塩、Zoloft®、Pfizer) 30mg/kg/day を 21 日間腹腔内投与した Swiss マウス(事前にアロキササン水和物 75mg/kg を腹腔内投与処理した抗血糖性群)への影響(最終投与時から 18 時間の絶食後に試験)が検討されている。その結果として、血漿中グルコース濃度の低値が認められた。なお、血漿中インスリン濃度には影響は認められなかった。(14472)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

※参考 代謝影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Kummet ら(2012)によって、セルトラリン 5 mg/kg/day を 1 日齢から 14 日齢まで腹腔内投与した雄 C57BL/6 マウスへの影響(6～9 ヶ月齢にて試験)が検討されている。その結果として、体重の低値、カロリー摂取量、睡眠時酸素消費速度、小脳中(中脳では有意差なし)トリプトファンヒドロキシラーゼ *TPH2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳絶対及び相対重量、小脳及び中脳中トリプトファンヒドロキシラーゼ *TPH1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、セルトラリン 5 mg/kg/day を 1 日齢から 14 日齢まで腹腔内投与した雄 C57BL/6 マウスへの影響(11～12 ヶ月齢にて試験)が検討されている。その結果として、体重の低値、カロリー摂取量、尿中硫酸メラトニン濃度(卵巣摘出处置及び偽手術処置後)、睡眠時酸素消費速度、脳相対重量(絶対重量は有意差なし)の高値が認められた。なお、肝臓絶対及び相対重量、白色脂肪組織絶対及び相対重量、褐色脂肪組織絶対及び相対重量、小脳及び中脳中トリプトファンヒドロキシラーゼ *TPH1* mRNA 相対発現量、小脳及び中脳中トリプトファンヒドロキシラーゼ *TPH2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14449)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

- ④Silverstein-Metzler ら(2016)によって、セルトラリン(塩酸塩、Zoloft®) 20mg/kg/day を 18 ヶ月間経口投与した成熟雌カニクイザルへの影響が検討されている。その結果として、体重、体脂肪重量、体脂肪率、腹部脂肪体積、腹部内臓脂肪体積、腹部皮下脂肪体積、腹部皮下/内臓脂肪体積比、血中レプチン濃度の低値、除脂肪重量比の高値が認められた。なお、鬱行動頻度、ボディマス指数、除脂肪重量、血中アジポネクチン濃度、血中インスリン濃度、血中グルコース濃度、血中トリグリセリド濃度、インシュリン抵抗性スコア(HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance scores)、移動行動(Locomotion)頻度、24 時間活動数、夜間活動数、日中活動数には影響は認められなかった。(14430)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

(4)行動影響

②de Magalhães-Nunes ら(2007)によって、セルトラリン(塩酸塩、MEPHA) 180ppm(飲水中濃度)を28日間飲水投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、日毎飲水量の低値が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩、MEPHA) 180ppm(飲水中濃度)を21日間飲水投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血漿中バソプレシン濃度、血漿中オキシトシン濃度の高値が認められた。(14463)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体（後葉）への作用

※参考 行動影響(今回評価対象としなかった文献)

①Sell ら(2008)によって、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Pfizer) 10mg/kg を卵巣摘出处置から28日後に単回腹腔内投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、中脳中セロトニン受容体 *5-HT1A* mRNA 相対発現量、中脳中セロトニン受容体 *5-HT2A* mRNA 相対発現量、中脳中セロトニン受容体 *5-HT2C* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、強制遊泳試験における不動化行動量、強制遊泳試験における遊泳行動量、強制遊泳試験におけるよじ登り行動量、自発行動試験における総 horizontal 活動量、中脳中セロトリン再取り込みトランスポーター *SERT* (serotonin reuptake transporter) mRNA 相対発現量、前頭葉及び海馬中セロトニン受容体 1A 蛋白質相対発現量、前頭葉及び海馬中セロトニン受容体 2C 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Pfizer) 10mg/kg を卵巣摘出处置及び *17β* エストラジオール埋設処置から28日後に単回腹腔内投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、強制遊泳試験における不動化行動量、強制遊泳試験における遊泳行動量の低値、中脳中セロトニン受容体 *5-HT1A* mRNA 相対発現量、中脳中セロトニン受容体 *5-HT2A* mRNA 相対発現量、中脳中セロトニン受容体 *5-HT2C* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、強制遊泳試験におけるよじ登り行動量、自発行動試験における総 horizontal 活動量、中脳中セロトリン再取り込みトランスポーター *SERT* mRNA 相対発現量、前頭葉及び海馬中セロトニン受容体 1A 蛋白質相対発現量、前頭葉及び海馬中セロトニン受容体 2C 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Pfizer) 10mg/kg を卵巣摘出处置及び *17β* エストラジオール埋設処置から28日後に単回腹腔内投与した雌 SD ラット(ただし、試験開始1日前に *17β* エストラジオール埋設処置を中断)への影響が検討されている。その結果として、強制遊泳試験における遊泳行動量、中脳中セロトニン受容体 *5-HT1A* mRNA 相対発現量、中脳中セロトニン受容体 *5-HT2A* mRNA 相対発現量、中脳中セロトニン受容体 *5-HT2C* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、強制遊泳試験における不動化行動量、強制遊泳試験におけるよじ登り行動量、自発行動試験における総 horizontal 活動量、中脳中セロトリン再取り込みトランスポーター *SERT* mRNA 相対発現量、前頭葉及び海馬中セロトニン受容体 1A 蛋白質相対発現量、前頭葉及び海馬中セロト

ニン受容体 2C 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。(14458)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

(5)エストロゲン作用

①Popら(2015)によって、セルトラリン(塩酸塩と思われる、LGC Standard) 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=3.06、9.19、30.6、91.9、306、919 μ g/L)の濃度(17 β エストラジオール 30pM 共存下)に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D-KBluc (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、0.01 μ M(=3.06 μ g/L)の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

なお、セルトラリン(塩酸塩と思われる、LGC Standard) 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=3.06、9.19、30.6、91.9、306、919 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D-KBluc (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。(14431)(Δ OP)

本試験結果の解釈にあたっては、17 β エストラジオール共存条件下でのエストロゲン作用の可能性が排除できないと判断された。

(6)抗エストロゲン作用

①Popら(2015)によって、セルトラリン(塩酸塩と思われる、LGC Standard) 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=3.06、9.19、30.6、91.9、306、919 μ g/L)の濃度(17 β エストラジオール 30pM 共存下)に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D-KBluc (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、10 μ M(=919 μ g/L)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。(14431)(Δ OP)

(7)副腎皮質がん細胞への影響

①Jacobsenら(2015)によって、セルトラリン(塩酸塩、TRC) 0.47、0.93、1.9、3.7、7.5 μ M(=140、280、580、1,100、2,300 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、1.9 μ M(=580 μ g/L)以上の濃度区で 17 β エストラジオール産生量の高値、7.5 μ M(=2,300 μ g/L)の濃度区でプロゲステロン産生量、テストステロン産生量の低値が認められた。(14432)(Δ OP)

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

②Hansenら(2017)によって、セルトラリン 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.14、7.5 μ M(=3.06、9.19、30.6、91.9、306、961、2,300 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(48 時間細胞生存率の低値が認められない濃度範囲)。その結果として、

3.14 μ M(=961 μ g/L)以上の濃度区で CYP19 比活性、CYP21 比活性の高値が認められた。なお、CYP17 ヒドロキシラーゼ比活性、CYP17 リアーゼ比活性には影響は認められなかった。(14423)(\times)

本試験結果の解釈にあたっては、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：CYP17 リアーゼ活性阻害作用、CYP19 アロマターゼ活性促進作用

(8)膵臓がん細胞への影響

①Isaac ら(2013)によって、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Sigma) 5、10 μ M(=1,530、3,060 μ g/L)の濃度に 16 時間ばく露したマウス膵臓がん β 細胞 Min6 への影響が検討されている。その結果として、5 μ M(=1,530 μ g/L)以上の濃度で活性化転写因子 *ATF4* mRNA 相対発現量、転写因子相同蛋白質 *CHOP* mRNA 相対発現量、誘導型一酸化窒素合成酵素 *iNOS* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Sigma) 10 μ M(=3,060 μ g/L)の濃度に 16 時間ばく露したマウス膵臓がん β 細胞 Min6 への影響が検討されている。その結果として、細胞内還元力の低値、カスパーゼ 3/7 活性の高値が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Sigma) 30 μ M(=9,190 μ g/L)の濃度に 1 時間ばく露(グルコース 20mM 共存下)したマウス膵臓がん β 細胞 Min6 への影響が検討されている。その結果として、インスリン分泌量の低値が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Sigma) 30 μ M(=9,190 μ g/L)の濃度に 2 時間ばく露(グルコース 22.5mM 共存下)したマウス膵臓培養細胞への影響が検討されている。その結果として、インスリン分泌量の低値が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩と思われる、Sigma) 30 μ M(=9,190 μ g/L)の濃度に 2 時間ばく露(グルコース 16.7mM 共存下)したヒト膵臓培養細胞への影響が検討されている。その結果として、インスリン分泌量の低値が認められた。(14446)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：インスリンによる血糖調節機序のかく乱

(9)アロマターゼ活性阻害作用

①Jacobsen ら(2015)によって、セルトラリン(塩酸塩と思われる、TRC) 1 ~ 1,000 μ M(=306 ~ 306,000 μ g/L)の濃度でヒトアロマターゼ(CYP19)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値(蛍光法による) 13.3 μ M(=4,070 μ g/L)又は IC₅₀ 値(GC-MS 法による) 90.6 μ M(=27,700 μ g/L)の濃度でアロマターゼ活性への阻害が認められた。(14432)(Δ OP)

(10)肝臓ミクロソームへの影響

①Masubuchi と Kawabuchi (2013)によって、セルトラリン(塩酸塩、東京化成工業) 50 μ M(=15,300 μ g/L)の濃度でヒト肝臓ミクロソームへの影響が検討されている。その結果として、CYP3A4 比活性(テストステロンの 6 β 水酸化)の低値が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩、東京化成工業) 200 μ M(=61,200 μ g/L)の濃度でヒト肝臓ミクロソームへの影響が検討されている。その結果として CYP3A4 比活性(テストステロンの 6 β 水酸化)の低値が認められた。なお、CYP2C9 比活性(ジクロフェナクの 4'-水酸化)、CYP2D6 比活性(プロプラノールの 4-水酸化)、CYP2C19/1A2 比活性(プロプラノールの N-脱イソプロピル化)には影響は認められなかった。(14444)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

②Haduch ら(2005)によって、セルトラリン(塩酸塩、Pfizer) 50~200 μ M(=15,300~61,200 μ g/L)の濃度でラット肝臓ミクロソームの影響が検討されている。その結果として Ki 値 50 μ M(=15,000 μ g/L)の濃度で CYP2A 比活性(テストステロンの 7 α ヒドロキシル化)の阻害が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩、Pfizer) 5 \times 2mg/kg/day を 2 週間(日毎 2 回)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、肝臓ミクロソーム中 CYP2A 比活性(テストステロンの 7 α ヒドロキシル化)の高値が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩、Pfizer) 5 \times 2mg/kg を 1 日(日毎 2 回)腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されているが肝臓ミクロソーム中 CYP2A 比活性(テストステロンの 7 α ヒドロキシル化)には影響は認められなかった。(14464)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

③Wójcikowski ら(2013)によって、セルトラリン(塩酸塩、Pfizer) 50~200 μ M(=15,300~61,200 μ g/L)の濃度でラット肝臓ミクロソームの影響が検討されている。その結果として Ki 値 31 μ M(=9,500 μ g/L)及び 47 μ M(=14,000 μ g/L)の濃度で CYP2C11 比活性(テストステロンの 2 α ヒドロキシル化)及び CYP2C11 比活性(テストステロンの 16 α ヒドロキシル化)の阻害が認められた。

また、セルトラリン(塩酸塩、Pfizer) 5 \times 2mg/kg/day を 2 週間(日毎 2 回)腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されているが、肝臓ミクロソーム中 CYP2C11 比活性(テストステロンの 2 α 及び 16 α ヒドロキシル化)には影響は認められなかった。

また、セルトラリン(塩酸塩、Pfizer) 5 \times 2mg/kg を 1 日(日毎 2 回)腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されているが肝臓ミクロソーム中 CYP2A 比活性 CYP2C11 比活性(テストステロンの 2 α 及び 16 α ヒドロキシル化)には影響は認められなかった。(14439)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

(11)疫学的調査

①Mørch ら(2017)によって、セルトラリンについて、デンマークにて 2000 年から 2011 年にかけて、症例群として Danish Cancer Registry において卵巣がん登録された女性(年齢 30~84 歳、4,103 名、内セルトラリン服用者 47 名)及び対照群として非発症女性(aged-matched、58,706 名、内セルトラリン服用者 814 名)を対象に、抗うつ剤ばく露と上皮性卵巣がん発症との関連性について検討されている。その結果として、ロジスティック回帰による症例群と対照群との比較において、卵巣がん発生リスク補正オッズ比の低値が認められた(リスク増加は認められなかった)。(14478)(\circ ?)

想定される作用メカニズム：不明

④Steingart ら(2003)によって、セルトラリンについて、カナダ Ontario 州にて 1996 年 6 月から 1998

年5月にかけて、症例群として Ontario Cancer Registry に登録の乳がん患者(年齢25~74歳、3,133名、内セルトラリン服用者56名)及び対照群として非発症者(5歳群毎の諸変量頻度を一致、3,062名、内セルトラリン服用者36名)を対象に、選択的セロトニン再取り込み阻害薬ばく露と乳がん発症率について検討されている。その結果として、多変量ロジスティック回帰による症例群と対照群との比較において、乳がん発症リスクの年齢補正オッズ比及び多変量補正オッズ比の高値が認められた。(14468)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

⑤Šagudら(2002)によって、クロアチアにて、セルトラリン42.5mg/day(平均値)を4週間投与したうつ病患者(女性15名、平均年齢55.9±8.5歳)への影響(投与前との比較)が検討されている。その結果として、血漿中コルチゾール濃度の高値が認められた。なお、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中サイロキシン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、血漿中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。

また、クロアチアにて、セルトラリン42.5mg/day(平均値)を24週間投与したうつ病患者(女性15名、平均年齢55.9±8.5歳)への影響(投与前との比較)が検討されている。その結果として、血漿中トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、血漿中コルチゾール濃度、血漿中サイロキシン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、血漿中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。(14469)(○○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、視床下部—下垂体—副腎軸への作用

⑥Ekerら(2008)によって、トルコにて、セルトラリン50mg/dayを11週間投与したうつ病患者(男性2名、女性9名、平均年齢44.1±11.3歳)への影響(投与前との比較)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の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、血清中遊離サイロキシン濃度には影響は認められなかった。(14461)(○○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 疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

②Wemakorら(2015)によって、セルトラリンについて、EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)が調査対象とした欧州12の国、都市又は地域にて1995年から2009年にかけて、症例群として先天性心疾患(CHD: Congenital Heart Disease)が認められた出産(12,876件、母親の第1三半期におけるセルトラリン服用16件と思われる)及び対照群としてCHDその他の先天異常が認められない出産(17,083件、母親の第1三半期におけるセルトラリン服用は14件と思われる)を対象に、母親の選択的セロトニン再取り込み阻害薬ばく露とCHD発症との関連性について検討されている。その結果として、症例群と対照群との比較において先天性心疾患発症リスク補正オッズ比の高値が認められた。(14481)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

③Banら(2014)によって、セルトラリンについて、イギリスにて1990年から2009年にかけて、The Health Improve Networkにて医療記録された単一児出産343,127件中、ばく露群として母親がう

うつ病と診断されセルトラリンのみを第1三半期に服用した出産757件、非うつ非ばく露群としてうつ病も抗うつ剤の服用も認められなかった出産325,294件、うつ非ばく露群として母親がうつ病と診断されたが抗うつ剤の服用は認められなかった出産123,833件を対象に、母親のうつ病及び抗うつ剤服用と医学的な処置が必要な先天異常(MCA: Major Congenital Anomaly)発症との関連性について検討されている。その結果として、多変量ロジスティック回帰によるばく露群と非うつ非ばく露群との比較において呼吸器系先天異常発症リスク補正オッズ比の高値が認められた。なお、総先天異常発症リスク、呼吸器系以外の各部位における先天異常発症リスクの補正オッズ比には有意差は認められなかった。

また、多変量ロジスティック回帰によるばく露群とうつ非ばく露群との比較において、総先天異常発症リスク、呼吸器等各部位における先天異常発症リスクの補正オッズ比には有意差は認められなかった。(14485)

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

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。

対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、アンドロゲン様作用、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、インスリン分泌への影響、視床下部一下垂体(後葉)への作用、副腎髄質に対する作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生阻害作用、テストステロン産生阻害作用、インスリンによる血糖調節機序のかく乱作用、アロマターゼ活性阻害作用を示すこと、疫学的調査において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—副腎軸への作用を示すことが示唆された。

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：セルトラリン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『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	①Bossusら(2014) 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⁾
視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	②Conners ら(2009)	○	○P	○
	③Carty ら(2017) 評価未実施			
	④Schultz ら(2011)	○	○P	○
	⑤Valenti ら(2012) 評価未実施			
	⑥Lamichhane ら(2014)	△	?	—
	⑦Chiffre ら(2016) 評価未実施			
	⑧Minguez ら(2015)			
	⑨Fong ら(2017) 評価未実施	△	?	—
	⑩Henry ら(2004)	△	?	—
	⑪Di Poi ら(2014) 評価未実施			
	⑫Minagh ら(2009)	△	?	—
	⑬Painter ら(2009) 評価未実施			
	(2)生殖影響	①Mos ら(1999)	×	—
アンドロゲン様作用 ②Atli ら(2017)		△	○P	○
③Montagnini ら(2013) 評価未実施				
(3)代謝影響	①Kummet ら(2012) 評価未実施			
	副腎髓質に対する作用 ②Sanders ら(2008)	△	○	○
	発達毒性 ③de Long ら(2015)	△	×	×
	④Silverstein-Metzler ら(2016) 評価未実施			
	インスリン分泌への影響 ⑤Gomez ら(2001)	△	○P	○
	⑥Erenmemisoglu ら(1999)	△	?	—

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)行動影響		①Sell ら(2008) 評価未実施			
	視床下部一下垂体(後葉)への作用	②de Magalhães-Nunes ら(2007)	△	○P	○
(5)エストロゲン作用		①Pop ら(2015)	△	○P	○
(6)抗エストロゲン作用		①Pop ら(2015)	△	○P	○
(7)副腎皮質がん細胞への影響	エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生阻害作用、テストステロン産生阻害作用	①Jacobsen ら(2015)	△	○P	○
	CYP17 リアーゼ活性阻害作用、CYP19 アロマターゼ活性促進作用	②Hansen ら(2017)	×	—	×
(8)膵臓がん細胞への影響	インスリンによる血糖調節機序のかく乱作用	①Isaac ら(2013)	△	○P	○
(9)アロマターゼ活性阻害作用		①Jacobsen ら(2015)	△	○P	○
(10)肝臓ミクロソームへの影響		①Masubuchi と Kawabuchi (2013)	△	?	—
		②Haduch ら(2005)	△	?	—
		③Wójcikowski ら(2013)	△	?	—
(11)疫学的調査		①Mørch ら(2017)	○	?	—
		②Wemakor ら(2015) 評価未実施			
		③Ban ら(2014) 評価未実施			
		④Steingart ら(2003)	○	?	—
	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—副腎軸への作用	⑤Šagud 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⁾
視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用	⑥Eker ら(2008)	○	○P	○
今後の対応案	動物試験の報告において、アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、インスリン分泌への影響、視床下部一下垂体（後葉）への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生阻害作用、テストステロン産生阻害作用、インスリンによる血糖調節機序のかく乱作用、アロマターゼ活性阻害作用を示すこと、疫学的調査において、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎軸への作用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

14440: Bossus MC, Guler YZ, Short SJ, Morrison ER and Ford AT (2014) Behavioural and transcriptional changes in the amphipod *Echinogammarus marinus* exposed to two antidepressants, fluoxetine and sertraline. *Aquatic Toxicology*, 151, 46-56.

14455: Connors DE, Rogers ED, Armbrust KL, Kwon JW and Black MC (2009) Growth and development of tadpoles (*Xenopus laevis*) exposed to selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and sertraline, throughout metamorphosis. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28 (12), 2671-2676.

14422: Carty DR, Hala D and Huggett DB (2017) The Effects of Sertraline on Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) Growth and Steroidogenesis. *Bulletin of Environmental Contamination*

and Toxicology, 98 (6), 753-757.

14452: Schultz MM, Painter MM, Bartell SE, Logue A, Furlong ET, Werner SL and Schoenfuss HL (2011) Selective uptake and biological consequences of environmentally relevant antidepressant pharmaceutical exposures on male fathead minnows. *Aquatic Toxicology*, 104 (1-2), 38-47.

14450: Valenti TW, Gould GG, Berninger JP, Connors KA, Keele NB, Prosser KN and Brooks BW (2012) Human therapeutic plasma levels of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) sertraline decrease serotonin reuptake transporter binding and shelter-seeking behavior in adult male fathead minnows. *Environmental Science & Technology*, 46 (4), 2427-2435.

14438: Lamichhane K, Garcia SN, Huggett DB, Deangelis DL and La Point TW (2014) Exposures to a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), sertraline hydrochloride, over multiple generations: changes in life history traits in *Ceriodaphnia dubia*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 101, 124-130.

14436: Chiffre A, Clérandeau C, Dwoinikoff C, Le Bihanic F, Budzinski H, Geret F and Cachot J (2016) Psychotropic drugs in mixture alter swimming behaviour of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) larvae above environmental concentrations. *Environmental Science and Pollution Research International*, 23 (6), 4964-4977.

14434: Minguez L, Ballandonne C, Rakotomalala C, Dubreule C, Kientz-Bouchart V and Halm-Lemeille MP (2015) Transgenerational effects of two antidepressants (sertraline and venlafaxine) on *Daphnia magna* life history traits. *Environmental Science & Technology*, 49 (2), 1148-1155.

14426: Fong PP, Bury TB, Donovan EE, Lambert OJ, Palmucci JR and Adamczak SK (2017) Exposure to SSRI-type antidepressants increases righting time in the marine snail *Ilyanassa obsoleta*. *Environmental Science and Pollution Research International*, 24 (1), 725-731.

14466: Henry TB, Kwon JW, Armbrust KL and Black MC (2004) Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (9), 2229-2233.

14443: Di Poi C, Evariste L, Serpentine A, Halm-Lemeille MP, Lebel JM and Costil K (2014) Toxicity of five antidepressant drugs on embryo-larval development and metamorphosis success in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. *Environmental Science and Pollution Research International*,

21 (23), 13302-13314.

- 14459: Minagh E, Hernan R, O'Rourke K, Lyng FM and Davoren M (2009) Aquatic ecotoxicity of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline hydrochloride in a battery of freshwater test species. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72 (2), 434-440.
- 14457: Painter MM, Buerkley MA, Julius ML, Vajda AM, Norris DO, Barber LB, Furlong ET, Schultz MM and Schoenfuss HL (2009) Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behavior of larval fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28 (12), 2677-2684.
- 14474: Mos J, Mollet I, Tolboom JT, Waldinger MD and Olivier B (1999) A comparison of the effects of different serotonin reuptake blockers on sexual behaviour of the male rat. *European Neuropsychopharmacology*, 9 (1-2), 123-135.
- 14424: Atli O, Baysal M, Aydogan-Kilic G, Kilic V, Ucarcan S, Karaduman B and Ilgin S (2017) Sertraline-induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms. *Asian Journal Of Andrology*, 19 (6), 672-679.
- 14442: Montagnini BG, Bortolan S, dos Santos BD, Moreno AP, Camin Nde A, Gerardin DC and Moreira EG (2013) Evaluation of escitalopram, sertraline, and methylphenidate in the immature rat uterotrophic assay. *International Journal of Toxicology*, 32 (6), 426-430.
- 14449: Kummet GJ, Haskell SE, Hermann GM, Ni C, Volk KA, Younes AK, Miller AK and Roghair RD (2012) Neonatal SSRI Exposure Programs a Hypermetabolic State in Adult Mice. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012, 431574.
- 14460: Sanders NM, Wilkinson CW, Taborsky GJ, Jr., Al-Noori S, Daumen W, Zavosh A and Figlewicz DP (2008) The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline enhances counterregulatory responses to hypoglycemia. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 294 (5), E853-860.
- 14433: de Long NE, Gutgesell MK, Petrik JJ and Holloway AC (2015) Fetal Exposure to Sertraline Hydrochloride Impairs Pancreatic beta-Cell Development. *Endocrinology*, 156 (6), 1952-1957.
- 14430: Silverstein-Metzler MG, Shively CA, Clarkson TB, Appt SE, Carr JJ, Kritchevsky SB,

- Jones SR and Register TC (2016) Sertraline inhibits increases in body fat and carbohydrate dysregulation in adult female cynomolgus monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, 68, 29-38.
- 14470: Gomez R, Huber J, Lhullier F and Barros HM (2001) Plasma insulin levels are increased by sertraline in rats under oral glucose overload. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34 (12), 1569-1572.
- 14472: Erenmemisoglu A, Ozdogan UK, Saraymen R and Tutus A (1999) Effect of some antidepressants on glycaemia and insulin levels of normoglycaemic and alloxan-induced hyperglycaemic mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51 (6), 741-743.
- 14458: Sell SL, Craft RM, Seitz PK, Stutz SJ, Cunningham KA and Thomas ML (2008) Estradiol-sertraline synergy in ovariectomized rats. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (8), 1051-1060.
- 14463: de Magalhães-Nunes AP, Badauê-Passos D, Jr., Ventura RR, Guedes Dda S, Jr., Araújo JP, Granadeiro PC, Milanez-Barbosa HK, da Costa-e-Sousa RH, de Medeiros MA, Antunes-Rodrigues J and Reis LC (2007) Sertraline, a selective serotonin reuptake inhibitor, affects thirst, salt appetite and plasma levels of oxytocin and vasopressin in rats. *Experimental Physiology*, 92 (5), 913-922.
- 14431: Pop A, Lupu DI, Cherfan J, Kiss B and Loghin F (2015) Estrogenic/antiestrogenic activity of selected selective serotonin reuptake inhibitors. *Clujul Medical*, 88 (3), 381-385.
- 14432: Jacobsen NW, Hansen CH, Nellemann C, Styris have B and Halling-Sorensen B (2015) Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on three sex steroids in two versions of the aromatase enzyme inhibition assay and in the H295R cell assay. *Toxicology in Vitro*, 29 (7), 1729-1735.
- 14423: Hansen CH, Larsen LW, Sorensen AM, Halling-Sorensen B and Styris have B (2017) The six most widely used selective serotonin reuptake inhibitors decrease androgens and increase estrogens in the H295R cell line. *Toxicology in Vitro*, 41, 1-11.
- 14446: Isaac R, Boura-Halfon S, Gurevitch D, Shainskaya A, Levkovitz Y and Zick Y (2013) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) inhibit insulin secretion and action in pancreatic beta cells. *Journal of Biological Chemistry*, 288 (8), 5682-5693.
- 14444: Masubuchi Y and Kawaguchi Y (2013) Time-dependent inhibition of CYP3A4 by sertraline,

- a selective serotonin reuptake inhibitor. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 34 (8), 423-430.
- 14464: Haduch A, Wójcikowski J and Daniel WA (2005) Effect of short- and long-term treatment with antidepressant drugs on the activity of rat CYP2A in the liver. *Pharmacological Reports*, 57 (6), 774-781.
- 14439: Wójcikowski J, Haduch A and Daniel WA (2013) Effect of antidepressant drugs on cytochrome P450 2C11 (CYP2C11) in rat liver. *Pharmacological Reports*, 65 (5), 1247-1255.
- 14478: Mørch LS, Dehlendorff C, Baandrup L, Friis S and Kjaer SK (2017) Use of antidepressants and risk of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 141 (11), 2197-2203.
- 14481: Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Addor MC, Arriola L, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Nelen V, O'Mahoney M, Pierini A, Rissmann A, Tucker D, Boyle B, de Jong-van den Berg L and Dolk H (2015) Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study. *European Journal of Epidemiology*, 30 (11), 1187-1198.
- 14485: Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, Doyle P, Hubbard RB and Tata LJ (2014) Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 121 (12), 1471-1481.
- 14468: Steingart A, Cotterchio M, Kreiger N and Sloan M (2003) Antidepressant medication use and breast cancer risk: a case-control study. *International Journal of Epidemiology*, 32 (6), 961-966.
- 14469: Šagud M, Pivac N, Mück-Šeler D, Jakovljević M, Mihaljević-Peles A and Koršić M (2002) Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. *Neuropsychobiology*, 45 (3), 139-143.
- 14461: Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Sarandol E and Kirli S (2008) Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32 (4), 955-961.