

## 平成 15 年度に新たにリスク評価に取り組む物質について

### 1. 経緯

内分泌攪乱作用が疑われる物質についてリスク評価を実施するため、内分泌攪乱化学物質問題検討会において、平成 12 年度に優先して評価に取り組む物質として 12 物質<sup>1)</sup>、平成 13 年度に 8 物質<sup>2)</sup>、平成 14 年度に 8 物質<sup>3)</sup>が選定され、現在有害性評価等を進めているところである。

平成 15 年度においては、「環境ホルモン戦略計画 SPEED'98 (2000 年 11 月版)」のリストに掲載されている 65 物質<sup>注<sup>1)</sup></sup>のうち、上記 28 物質を除く物質について、新たに評価に着手することとしており、内分泌攪乱化学物質問題検討会の作業グループである「内分泌攪乱作用が疑われる物質のリスク評価検討会」において、あらかじめ優先物質の選定について検討した。

#### 1)平成 12 年度(12 物質)

トリブチルスズ、4-オクチルフェノール、ノニルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル、オクタクロロスチレン、ベンゾフェノン、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジエチル、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル及びトリフェニルスズ

#### 2)平成 13 年度(8 物質)

ペンタクロロフェノール、アミトロール、ビスフェノール A、2,4-ジクロロフェノール、4-ニトロトルエン、フタル酸ジペンチル、フタル酸ジヘキシル及びフタル酸ジプロピル

#### 3)平成 14 年度(8 物質)

ヘキサクロロベンゼン、ヘキサクロロシクロヘキサン、クロルデン、オキシクロルデン、*trans*-ノナクロル、DDT、DDE 及び DDD

### 2. 基本的考え方

(平成 12 年度第 1 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料一部要約(平成 12 年 7 月 21 日開催))

本問題は、国民の安全安心にかかわる重大事項であることから、速やかにリスク評価を実施し、その結果を公表するとともに、必要な行政措置を講じることが求められる。

限られた時間のなかで、予算を有効に使い効率的に実施するため、次の原則によりリスク評価を実施する。

- (1) 評価対象とする物質は、原則として、「環境ホルモン戦略計画 SPEED'98 (2000 年 11 月版)」において、リストアップされた物質とする。
- (2) 内分泌攪乱化学物質の概念は、当初の受容体が介在するメカニズムから、現在では体内の幅広い内分泌系に対する介入を起こすものに拡大してきているため、幅広い内分泌系への影響をエンドポイントとして、その有害性を想定し検討を加える。
- (3) 国際的に確立した評価手法がないため、文献の信頼性評価を行い、信頼できる影響を抽出し、それらの影響について必要な試験管内試験及び動物試験を行うことにより、有害性の有無を確認する。

これらの文献的評価の過程で重要な文献でありながら、信頼性等に疑念のあるものについては予備的に試験管内試験等の実施により確認を行う。

- (4) 文献の信頼性評価、予備試験の結果からリスク評価を実施する物質を選定する。実施するリスク評価のうち有害性評価については、文献等から得られた信頼できる有害性について、個別物質ごとに手法を検討し検証する。
- (5) なお、今回リスク評価に進む優先物質として選定されたとしても、単に有害性の疑

いがあるにすぎず曝露評価を含めた総合的なリスク評価が終了するまでは、現実的なリスクがあるとみなされるべきではない。

### 3. 検討・選定

#### (1) 検討対象とする物質

内分泌攪乱作用が疑われる物質のうち、平成 12 年度に優先して評価に取り組む物質としては、これまで、「環境中濃度と内分泌攪乱作用を示すと疑われた文献調査の結果との乖離が小さい物質群」、「国会の PRTR 法審議において、内分泌攪乱作用に関する試験を優先的に実施するなどして有害性を確認するよう要請された物質群」である等の 8 物質に加えて、この 8 物質と「用途が同一であることなどから規制等行政措置を行う際にあわせて対応する必要があること」及び「リスク評価を進めていく段階で、構造や物性、これまでの文献等から類似の作用が疑われることにより、その作用の有無・程度をあわせて評価していくことがもとめられていくこと」の他、「時間的、実施施設上の制約」も考慮し、4 物質を選定することにより合計 12 物質を選定した。

平成 13 年度においては、「環境ホルモン戦略計画 SPEED'98 (2000 年 11 月版)」のリストに掲載されている 65 物質のうち、上記 12 物質と農薬取締法に基づき農薬として登録されている 20 物質を除いた物質群を環境への負荷の観点から分類し、工業用等の用途を有する物質として、8 物質を選定した。

平成 14 年度においては、「環境ホルモン戦略計画 SPEED'98 (2000 年 11 月版)」のリストに掲載されている 65 物質のうち、上記 20 物質と農薬取締法に基づき農薬として登録されている 20 物質を除いた物質群を環境実態調査(水質、底質、大気、土壌、水生生物)における検出の有無の観点から分類し、検出された物質として、8 物質を選定した。

今般、平成 15 年度に評価を実施する物質を選定するにあたって、「環境ホルモン戦略計画 SPEED'98 (2000 年 11 月版)」のリストに掲載されている 65 物質について別紙 1 にその検討状況を整理した。

ダイオキシン類については既にダイオキシン類対策特別措置法に、また、ポリ塩化ビフェニール類(PCB)については、ポリ塩化ビフェニール廃棄物の適正な処理の推進に関する特別処置法に基づいて別途調査研究が進められている。なお、ポリ臭化ビフェニール類(PBB)については、PCB と構造が類似しており、PCB と併せて評価することが望ましいと考えられる。また、ベンゾ(a)ピレンについては、有害大気汚染物質に係る環境基準の設定に向けて、優先 22 物質の一つとして取り組みが進められている。従って、平成 15 年度に評価に着手する物質の候補としては、これらを除く下記の 16 物質<sup>4)</sup>及び農薬取締法に基づき農薬として登録されている 20 物質<sup>5)</sup>があげられる。

#### 4)16 物質

2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸、エチルパラチオン、1,2-ジブromo-3-クロロプロパン、アルドリン、エンドリン、ディルドリン、ヘプタクロル、ヘプタクロルエポキシド、メトキシクロル、マイレックス、ニトロフェン、トキサフェン、アルディカーブ、キーポン、メチラム及びピנקロゾリン

#### 5)20 物質

2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、アトラジン、アラクロール、CAT、NAC、ケルセン、エンドスルファン、マラチオン、メソミル、トリフルラリン、ベノミル、マンゼブ、マンネブ、メトリブジン、シペルメトリン、エスフェンバレレート、フェンバレレート、ベルメトリン、ジネブ及びジラム

(2) 事前調査(参考参照)

ア．文献調査・信頼性評価

4)の16物質については、物質ごとに文献検索データベースを利用して、文献検索を行い、人健康影響に関する文献、生態影響に関する文献及びレセプターバインディングアッセイや E-screen 法などの試験管内試験に関する文献について専門家による信頼性評価を実施した。なお、文献検索データベースとしては、情報源が比較的広いMEDLINE、TOXLINE を利用した。

5)の20物質についても、同様の文献調査・信頼性評価を実施中である。なお、ケルセンなど6物質については厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会において内分泌攪乱性についての文献調査を含め残留基準設定にかかる毒性評価が実施されている。

イ．環境実態調査結果等の情報

ア)4)の16物質について、環境実態調査結果及び POPs 汚染実態解析全国調査結果(暫定値:平成16年1月公表予定)の情報を別紙2に整理した。整理を行った項目は、化審法一種指定の有無、POPs 指定の有無、農薬としての失効又は未登録、農薬登録時の用途、環境実態調査及び POPs 汚染実態解析全国調査での検出状況、内分泌攪乱作用に関する情報の有無及び市販試薬の有無とした。16物質を、人又は魚類の曝露量推定の可否及び哺乳類又は魚類を用いた動物試験の用量(濃度)設定の可否の観点から以下の4区分に分類した。

環境実態調査または POPs 汚染実態解析全国調査において検出され、検出値を用いてフガシティーモデル<sup>注2)</sup>等により、人又は魚類の曝露量が推定可能であり、推定曝露量を考慮した哺乳類又は魚類を用いた動物試験の用量(濃度)設定が可能な物質(2物質)

エンドリン及びディルドリン

環境実態調査または POPs 汚染実態解析全国調査において検出され、検出値を用いてフガシティーモデル<sup>注2)</sup>等により、人又は魚類の曝露量が推定可能であり、推定曝露量の数倍から数十倍の哺乳類又は魚類を用いた動物試験の最低用量(濃度)設定が可能な物質(3物質)

アルドリン、ヘプタクロル及びマイレックス

環境実態調査または POPs 汚染実態解析全国調査において検出され、検出値を用いてフガシティーモデル<sup>注2)</sup>等により、人又は魚類の曝露量が推定可能であるが、内分泌攪乱作用に関する動物試験の信頼性が認められた報告が得られず、哺乳類又は魚類を用いた動物試験の最高用量(濃度)設定が困難な物質(1物質)

ヘプタクロルエポキシサイド

環境実態調査または POPs 汚染実態解析全国調査において未検出、あるいは調査が実施されていない物質で、人又は魚類の曝露量の推定が困難であり、哺乳類又は魚類を用いた動物試験の用量(濃度)の合理的な設定ができない物質(10物質)

2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸、エチルパラチオン、1,2-ジブromo-3-クロロプロパン、メトキシクロル、ニトロフェン、トキサフェン、アルディカーブ、キーポン、メチラム及びビ

## ンクロゾリン

イ) 5) の 20 物質について、環境実態調査結果等の情報を別紙 3 に整理した。整理を行った項目は、厚生労働省における内分泌攪乱性の観点からの検討の有無、農薬としての用途、環境実態調査での検出状況、内分泌攪乱作用に関する情報の有無及び市販試薬の有無とした。20 物質を、厚生労働省における検討の有無、人又は魚類の曝露量推定の可否及び哺乳類又は魚類を用いた動物試験の用量(濃度)設定の可否の観点から以下の 3 区分に分類した。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会において、内分泌攪乱性についての文献調査を含め残留基準設定にかかる毒性評価が実施されている 6 物質のうち、環境実態調査において検出され、検出値を用いてフガシティーモデル<sup>注2)</sup>等により、人又は魚類の曝露量が推定可能であり、哺乳類又は魚類を用いた動物試験の用量(濃度)設定が可能な物質(4 物質)

ケルセン、マラチオン、メソミル及びペルメトリン

環境実態調査において検出され、検出値を用いてフガシティーモデル<sup>注2)</sup>等により、人又は魚類の曝露量が推定可能であり、哺乳類又は魚類を用いた動物試験の用量(濃度)設定が可能な物質(11 物質)

2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、アトラジン、アラクロール、CAT、NAC、トリフルラリン、ベノミル、マンゼブ、マンネブ、ジネブ及びジラム

環境実態調査において未検出で、検出限界値を用いればフガシティーモデル等により、人又は魚類の曝露量が推定可能ではあるが、哺乳類又は魚類を用いた動物試験の用量(濃度)設定が実質的に困難な物質(5 物質)

エンドスルファン、メトリブジン、シペルメトリン、エスフェンバレレート及びフェンバレレート

### (3) 平成 15 年度にリスク評価に取り組む物質(案)

平成 15 年度にリスク評価に取り組む物質の選定にあたっては、哺乳類又は魚類を用いた動物試験の用量(濃度)設定の可否の観点から、上記及び に区分された 5 物質、並びに上記 に区分された 4 物質のうち、内分泌攪乱作用に関連する哺乳類又は魚類を用いた動物試験の情報が比較的多いケルセン、マラチオン及びペルメトリンの 3 物質の合計 8 物質を対象物質とすることを提案する。

アルドリン、エンドリン、ディルドリン、ヘプタクロール、マイレックス、ケルセン、マラチオン及びペルメトリン

この場合、上記アのとおり、文献調査や信頼性評価の結果を参考に、物質ごとに個別にスクリーニング・試験の実施の有無及びその組み合わせを判断する。

また、この 8 物質を除く 28 物質(上記、及び に区分された 27 物質、並びに上記 に区分されたメソミル)について、新たな情報を得るために上記アの文献調査・信頼性評価を進め、来年度以降に評価に取り組む際の基礎資料とする。

注1)「環境ホルモン戦略計画 SPEED'98(2000年11月版)」のリストに掲載されている65物質には、異性体又は同族体等を有する化学物質が含まれており、物質数の合計は65を超える。

注2)大気、水、底泥、土壌、水生生物等の環境中の各相における化学物質の分配を予測するモデル。

## 内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質の検討状況

平成 12 年度検討物質(12 物質)	農薬取締法に基づき農薬として登録されている物質(20 物質)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・トリブチルスズ</li> <li>・トリフェニルスズ</li> <li>・ノニルフェノール</li> <li>・4-オクチルフェノール</li> <li>・フタル酸ジ-2-エチルヘキシル</li> <li>・フタル酸ブチルベンジル</li> <li>・フタル酸ジ-n-ブチル</li> <li>・フタル酸ジシクロヘキシル</li> <li>・フタル酸ジエチル</li> <li>・アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル</li> <li>・ベンゾフェノン</li> <li>・オクタクロロスチレン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2,4-ジクロロフェノキシ酢酸</li> <li>・アトラジン</li> <li>・アラクロール</li> <li>・C A T</li> <li>・N A C</li> <li>・ケルセン</li> <li>・エンドスルファン</li> <li>・マラチオン</li> <li>・メソミル</li> <li>・トリフルラリン</li> <li>・ベノミル</li> <li>・マンゼブ(マンコゼブ)</li> <li>・マンネブ</li> <li>・メトリブジン</li> <li>・シペルメトリン</li> <li>・エスフェンバレレート</li> <li>・フェンバレレート</li> <li>・ペルメトリン</li> <li>・ジネブ</li> <li>・ジラム</li> </ul>
平成 13 年度検討物質(8 物質)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペンタクロロフェノール</li> <li>・アミトロール</li> <li>・ビスフェノールA</li> <li>・2,4-ジクロロフェノール</li> <li>・4-ニトロトルエン</li> <li>・フタル酸ジペンチル</li> <li>・フタル酸ジヘキシル</li> <li>・フタル酸ジプロピル</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ダイオキシン類 ダイオキシン類対策特別処置法に基づいて別途検討中</li> <li>・ポリ塩化ビフェニール類(PCB) ポリ塩化ビフェニール廃棄物の適正な処理の推進に関する特別処置法に基づいて別途検討中。なお、ポリ臭化ビフェニール類(PBB)については、PCB と構造が類似しており、PCB と一緒に評価することが望ましいと考えられる。</li> <li>・ベンゾ(a)ピレン 有害大気汚染物質に係る環境基準の設定に向けて別途検討中</li> </ul>
平成 14 年度検討物質(8 物質)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヘキサクロロベンゼン</li> <li>・ヘキサクロロシクロヘキサン</li> <li>・クロルデン</li> <li>・オキシクロルデン</li> <li>・<i>trans</i>-ノナクロル</li> <li>・D D T</li> <li>・D D E</li> <li>・D D D</li> </ul>	
[平成 15 年度にリスク評価に着手する物質の候補]	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸</li> <li>・エチルパラチオン</li> <li>・1,2-ジブromo-3-クロロプロパン</li> <li>・アルドリン</li> <li>・エンドリン</li> <li>・ディルドリン</li> <li>・ヘプタクロル</li> <li>・ヘプタクロルエポキサイド</li> <li>・メトキシクロル</li> <li>・マイレックス</li> <li>・ニトロフェン</li> <li>・トキサフェン</li> <li>・アルディカーブ</li> <li>・キーボン</li> <li>・メチラム</li> <li>・ピンクロゾリン</li> </ul>	

## 平成 15 年度にリスク評価に着手する物質の候補に関する情報

物質名	化審法 一種 括弧内は 代謝物	POPs	農薬としての登録状 況・農薬以外の用途等	環境中での存在 (環境実態調査 <sup>注1)</sup> 及び POPs 調査結果)						内分泌攪乱作用に関連す る情報の有無と文献数 <sup>注3)</sup>			市販 試薬 の有 無
				水 質	底 質	大 気	土 壌	水 生 生 物	野生 生 物 <sup>注2)</sup>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	生 態 影 響	
22.エンドリン			'75 年失効(殺虫剤)				ND			0	3	0	有
23.テイルトリン			'75 年失効(殺虫剤)				ND			6	1	1	有
21.アルトリン			'75 年失効(殺虫剤)				ND		ND	0	3	0	有
25.ヘアタコル			'75 年失効(殺虫剤)				ND			1	5	1	有
30.マレックス			未登録(殺虫剤)	-	-	-	-	-	-	1	2	1	有
26.ヘアタコルイホキサイト	( )		ヘアタコルの代謝物				ND	ND		0	0	0	有
6.2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸			'75 年失効(除草剤)	ND	ND	-	ND	ND	-	2	1	1	有
12.エチルパラチオン			'72 年失効(殺虫剤)	ND	ND	-	ND	ND	-	1	4	1	有
17.1,2-ジブプロフェン-3-クロロピリン			'80 年失効(殺虫剤)	ND	ND	ND	ND	ND	-	2	6	0	有
29.メキソコル			'60 年失効(殺虫剤)	ND	ND	ND	ND	ND	-	15	15	4	有
31.ニトロフェン			'82 年失効(除草剤)	ND	ND	-	ND	ND	-	7	1	0	有
32.トキサフェン			未登録(殺虫剤)	-	-	-	-	-	-	8	2	1	有
49.アルテイカーブ			未登録(殺虫剤)	-	-	-	-	-	-	1	2	0	有
51.キホン(クロルテコン)			未登録(殺虫剤)	-	-	-	-	-	-	4	5	3	有
54.メチラム			'75 年失効(殺菌剤)	-	-	-	-	-	-	0	2	0	有
60.ピソクゾリン			'98 年失効(殺菌剤)	ND	ND	-	ND	ND	-	4	10	7	有

: 検出された、ND: 検出限界値未満、-: 未測定(NE)

注1) 環境省(庁)が実施した「平成 10 年度緊急全国一斉調査」、「平成 11 年度全国一斉調査」、「平成 12 年度全国一斉調査」、「平成 13 年度環境実態調査」、「平成 14 年度環境実態調査」及び国土交通省(建設省)が実施した平成 10~14 年度の「水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査」の結果。

注2) カワウ、カワウ卵、猛禽類、猛禽類卵、ドバト、トビ、シマフクロウ、ウミネコ、ムクドリ、カエル類、アカネズミ、ニホンザル、クマ類、タヌキ、クジラ類及びアザラシ類の測定結果。

注3) 文献調査実施中の文献数を示した。文献検索にあたっては、「物質名 & Endocrine」及び「物質名 & Reproduction」をキーワードとした。検索された文献から有害性に関連する文献等を選抜し、文献調査の対象とした。

## 平成 15 年度にリスク評価に着手する物質（農薬）の候補に関する情報

物質名	厚生労働省において内分泌攪乱性の観点から検討された物質	用途	環境中での存在 (環境実態調査結果 <sup>注1)</sup> )						内分泌攪乱作用に関連する 情報の有無と文献数 <sup>注3)</sup>			市販 試薬 の有 無
			水質	底質	大気	土壌	水生生物	野生生物 <sup>注2)</sup>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	生態 影響	
20.ケルゼン		殺ダニ剤		ND	ND	ND		-	1	1	2	有
27.マラチオン		殺虫剤		ND	-		ND	ND	0	2	3	有
28.メソミル		殺虫剤		ND	-	ND	ND	-	0	1	0	有
59.ベルメリン		殺虫剤	ND		-			-	1	0	1	有
7.2,4-ジクロロフェノキシ酢酸		除草剤		ND	-	ND	ND	ND	1	5	1	有
9.アトラジン		除草剤		ND	-		ND	ND	5	10	5	有
10.アラコロール		除草剤		ND	-	ND	ND	-	1	4	0	有
11.CAT		除草剤		ND	-		ND	ND	3	2	0	有
13.NAC		殺虫剤		ND	-	ND	ND	ND	1	5	3	有
35.トリフルリン		除草剤		ND	-	ND			0	2	0	有
50.ベノミル		殺菌剤			-			-	0	4	0	有
52.マンゼブ (マンコゼブ)		殺菌剤			-		ND	-	0	4	0	有
53.マンネブ		殺菌剤			-		ND	-	0	4	1	有
61.ジネブ		殺菌剤			-		ND	-	0	5	0	有
62.ジラム		殺菌剤			-	ND	ND	-	1	1	0	有
24.エンドスルファン(ベソゾレト)		殺虫剤	ND	ND	ND	ND	ND	-	5	3	7	有
55.メトリブジン		除草剤	ND	ND	-	ND	ND	-	0	3	0	有
56.シベルメリン		殺虫剤	ND	ND	-	ND	ND	-	0	1	3	有
57.エスフェンバレート		殺虫剤	ND	ND	-	ND	ND	-	0	0	1	有
58.フェンバレート		殺虫剤	ND	ND	-	ND	ND	-	1	3	1	有

24.エンドスルファンは水質調査で検出された。

50.ベノミルはカベンダジムとして検出された。

52.マンゼブ、53.マンネブ、61.ジネブの含量として検出された。

：検出された、ND：検出限界値未満、-：未測定(NE)

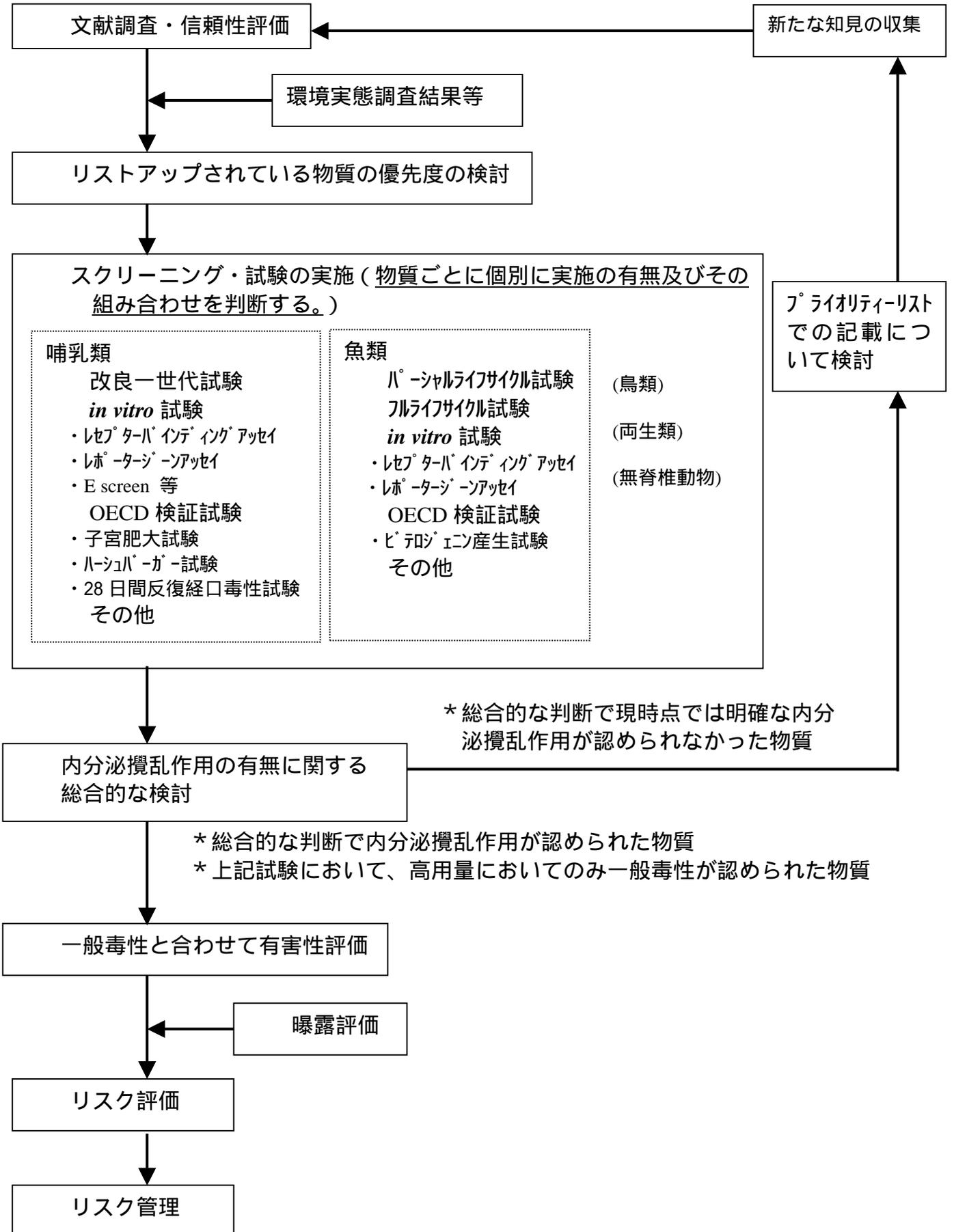
注1) 環境省(庁)が実施した「平成 10 年度緊急全国一斉調査」、「平成 11 年度全国一斉調査」、「平成 12 年度全国一斉調査」、「平成 13 年度環境実態調査」、「平成 14 年度環境実態調査」及び国土交通省(建設省)が実施した平成 10～14 年度の「水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査」の結果。

注2) カワウ、カワウ卵、猛禽類、猛禽類卵、ドバト、トビ、シマフクロウ、カエル類、アカネズミ、ニホンザル、クマ類、タヌキ、クジラ類及びアザラシ類の測定結果。

注3) 文献調査実施中の文献数を示した。文献検索にあたっては、「物質名 & Endocrine」及び「物質名 & Reproduction」をキーワードとした。検索された文献から有害性に関連する文献等を選抜し、文献調査の対象とした。

(参考)

## SPEED '98 にリストアップされている物質のリスク評価





## 平成15年度にリスク評価に着手する候補物質 の文献調査・信頼性評価の結果について（案）

### 文献調査・信頼性評価の結果

平成14年度第2回内分泌攪乱化学物質問題検討会（平成14年度10月7日開催）において、24物質\*について物質ごとに文献検索データベースを利用して、文献検索を行い、人健康影響に関する文献、生態影響に関する文献及びレセプターバインディングアッセイや E-screen 法などの試験管内試験に関する文献について専門家による信頼性評価を実施することとなっている。

\*ヘキサクロロベンゼン、2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸、ヘキサクロロシクロヘキサン、エチルパラチオン、クロルデン、オキシクロルデン、*trans*-ノナクロル、1,2-ジブromo-3-クロロプロパン、DDT、DDE、DDD、アルドリン、エンドリン、ディルドリン、ヘプタクロル、ヘプタクロルエポキシサイド、メトキシクロル、マイレックス、ニトロフェン、トキサフェン、アルディカーブ、キーボン、メチラム及びピンクロゾリン

平成15年度にリスク評価に着手する物質の候補である16物質のうち、環境実態調査またはPOPs汚染実態解析全国調査において検出された6物質の文献調査の実施状況を表1にまとめて示した。

表 1 平成15年度候補6物質の文献調査・信頼性評価の実施状況

物質名	アルドリン	エンドリン	ディルドリン
検索条件	文献検索データベースとして情報源が比較的広い MEDLINE 及び TOXLINE を利用して、各検討物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、専門家により文献要旨の作成及び信頼性評価を行った。		
検索件数	17	13	56
実施状況	作用に関する 6 文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた 4 件についてまとめた。	作用に関する 4 文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた 3 件についてまとめた。	作用に関する 16 文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた 11 件についてまとめた。

物質名	ヘプタクロル	ヘプタクロルエポキサイド	マイレックス
検索条件	文献検索データベースとして情報源が比較的広い MEDLINE 及び TOXLINE を利用して、各検討物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、専門家により文献要旨の作成及び信頼性評価を行った。		
検索件数	23	6	19
実施状況	作用に関する 8 文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた 6 件についてまとめた。	作用に関する 1 文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた 1 件についてまとめた。	作用に関する 6 文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた 4 件についてまとめた。

## 1. アルドリンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

アルドリンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用に関連した作用の有無、生殖毒性に関連した作用の有無、神経毒性に関連した作用の有無及び薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) エストロゲン様作用

Chatterjee らによって、アルドリン 1.0 mg/kg/day を 3 日間皮下注射された 90 日齢卵巣摘除 Wistar ラットへの影響<sup>1</sup>が検討されている。その結果として、子宮相対重量の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (2) 生殖毒性

Chatterjee らによって、アルドリン 0.15 mg/kg/day を 26 日間腹腔注射された 120~140 日齢雄 Wistar ラットへの影響<sup>2</sup>が検討されている。その結果として、尾側精巣上体精子数・精細管上皮精原細胞数・精巣テストステロン濃度・血漿テストステロン濃度・血漿卵胞刺激ホルモン濃度・血漿黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Chatterjee らによって、アルドリン 1.0 mg/kg/day を 3 日間皮下注射された 22 日齢雌 Wistar への影響<sup>1</sup>が検討されている。その結果として、子宮相対重量の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (3) 神経毒性

Castro と Palermo-Neto によって、アルドリン 1.0 mg/kg/day を出産 1 日目から 21 日間皮下注射された授乳期雌ラットへの影響<sup>3</sup>が検討されている。その結果として、21 日齢児動物のオープンフィールド試験での立ち上り行動頻度の高値及び行動停止継続時間の低値、二方向能動回避試験での逃避潜時・逃避率の低値及び回避率の高値が認められた。また、90 日齢母動物のオープンフィールド試験での移動行動指数の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (4) 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、未成熟雄 Wistar ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>4</sup>が行われている。ラットにアルドリン 7.3 mg/kg を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性

が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・アルドリンのエストロジェン様作用については、動物実験において子宮相対重量の高値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・動物実験において子宮相対重量・オープンフィールド試験での立ち上り行動頻度・移動行動指数・二方向能動回避試験での回避率の高値、尾側精巢上体精子数・精細管上皮精原細胞数・精巣テストステロン濃度・血漿テストステロン濃度・血漿卵胞刺激ホルモン濃度・血漿黄体形成ホルモン濃度・オープンフィールド試験での行動停止継続時間・二方向能動回避試験での逃避潜時・逃避率の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、エストロジェン様作用及び生殖への影響が認められていることからアルドリンをリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

また、エストロジェン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について確認を行うことが必要である。

#### 参考文献

- 
- 1 Chatterjee S, Ray A, Bagchi P, and Deb C (1992) Estrogenic effects of aldrin and quinalphos in rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 48, 125-130.
  - 2 Chatterjee S, Ray A, Ghosh S, Bhattacharya K, Pakrashi A, and Deb C (1988). Effect of aldrin on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone, and testicular testosterone in the rat. *Journal of Endocrinology*, 119, 75-81.
  - 3 Castro VL and Palermo-Neto J (1988) Alterations in the behavior of young and adult rats exposed to aldrin during lactation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 21, 987-990.
  - 4 Campbell, MA., Gyorkos, J, Leece, B, Homonko, K, and Safe, S (1983) The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 445-454.

## 2. エンドリンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

エンドリンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、生殖毒性に関連した作用の有無及び神経毒性に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) 生殖毒性

Kavlock らによって、エンドリン 0.5、1.0、1.5 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 11 日間経口投与された CD-1 マウスへの影響<sup>1</sup>が検討されている。その結果として、0.5 mg/kg/day 以上の投与群において母動物の肝臓相対重量の高値、1.0 mg/kg/day 以上の投与群において母動物の体重増加量・胎児体重・胎児尾部脊椎数の低値、胎児の上後頭歪重篤度の高値、1.5 mg/kg/day 投与群において胎児の腎盂異常重篤度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Hassoun と Stohs によって、エンドリン 4.5、6.0 mg/kg/day を妊娠 12 日目に単回強制経口された C57BL/6J マウスへの影響<sup>2</sup>が検討されている。その結果として、4.5 mg/kg/day 以上の投与群において母動物の骨盤重量・胎児体重・胎児胸腺絶対重量の低値、6.0 mg/kg/day 投与群において胚吸収発生率・胎児死亡率・胎児水腎症発生率の高値が認められた。また、エンドリン 4.5、6.0 mg/kg/day を妊娠 12 日目に強制経口された DBA/2J マウスへの影響<sup>2</sup>が検討されている。その結果として、4.5 mg/kg/day 以上の投与群において胎児体重の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (2) 神経毒性

Gray らによって、エンドリン 0.075、0.15、0.300 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 15 日間強制経口された CD ラットへの影響<sup>3</sup>が検討されている。その結果として、0.15 mg/kg/day 投与群において、16～20 日齢雌雄児動物のオープンフィールド試験での反応性自発運動活性の高値が認められた。また、エンドリン 0.75、1.5 mg/kg/day を妊娠 5 日目から 10 日間強制経口された LVG ゴールデンハムスターへの影響<sup>3</sup>が検討されている。その結果として、1.5 mg/kg/day 投与群において母動物死亡率の高値、15～20 日齢雌雄児動物のオープンフィールド試験での移動運動指数の高値、75 日齢雄児動物の Figure 8 迷路試験での活性の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・動物実験において肝臓相対重量・死亡率・胎児の上後頭歪重篤度・胎児の腎盂異常重篤度・胚吸収発生率・胎児死亡率・胎児水腎症発生率・オープンフィールド試験での反応性自発運動活性・移動運動指数・Figure 8 迷路試験での活性の高値、体重増加量・骨盤重量・胎児体重・胎児尾部脊椎数・胎児胸腺絶対重量の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、生殖への影響が認められていることからエンドリンをリスク評価の対象物質とする。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について確認を行うことが必要である。

#### 参考文献

- 
- 1 Kavlock RJ, Chernoff N, Hanisch RC, and Gray JA (1981) Perinatal toxicity of endrin in rodents. II. Fetotoxic effects of prenatal exposure in rats and mice. *Toxicology*, 21, 141-150.
  - 2 Hassoun EA and Stohs SJ (1996) Comparative Teratological Studies on TCDD, Endrin and Lindane in C57BL/6J and DBA/2J Mice. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 113C, 393-398.
  - 3 Gray LE Jr, Kavlock RJ, Chernoff N, Gray JA, and McLamb J (1981) Perinatal toxicity of endrin in rodents. III. Alterations of behavioral ontogeny. *Toxicology*, 21, 7-187-202.

### 3. ディルドリンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

ディルドリンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用に関連した作用の有無、プロジェステロン様作用に関連した作用の有無、生殖毒性に関連した作用の有無、薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

#### (1) エストロゲン様作用

Soto らによって、ディルドリンについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 増殖試験 (E-Screen Assay) の検討<sup>1</sup> が行われている。ディルドリンは、 $10^{-5}$ M の濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 の増殖を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Wade らによって、ディルドリンについて、E-Screen Assay の検討<sup>2</sup> が行われている。ディルドリンは、 $5 \times 10^{-5}$ M の濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 の増殖を誘導した。また、SD ラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合阻害についての検討が行われている。ディルドリンは、 $2 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-5}$ M で SD ラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Graumann らによって、ディルドリンについて、エストロゲン受容体応答性遺伝子を形質導入された酵母 188R1 での  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性誘導についての検討<sup>3</sup> が行われている。ディルドリンは、 $10^{-5} \sim 10^{-4}$ M の濃度で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Hodges らによって、ディルドリンについて、エストロゲン受容体応答性遺伝子を形質導入されたラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのルシフェラーゼ活性誘導についての検討<sup>4</sup> が行われている。ディルドリンは、 $EC_{25}$  値  $10^{-4}$ M でルシフェラーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Legler らによって、ディルドリンについて、エストロゲン受容体応答性遺伝子を形質導入されたヒト乳腺がん細胞 T47D でのルシフェラーゼ活性誘導についての検討<sup>5</sup> が行われている。ディルドリンは、 $EC_{50}$  値  $2.45 \times 10^{-5}$ M でルシフェラーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Charles らによって、ディルドリンについて、エストロゲン受容体 応

答性遺伝子を形質導入されたヒト乳がん細胞 MCF-7 での  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性誘導についての検討<sup>6</sup>が行われている。ディルドリンは、 $10^{-5}$ ~ $10^{-4}$ M の濃度で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Blair らによって、ディルドリンについて、SD ラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合阻害についての検討<sup>7</sup>が行われている。ディルドリンは、 $10^{-4}$ ~ $10^{-3}$ M の濃度でラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Crain らによって、ディルドリンについて、ミシシッピーワニ及びミシシッピーアカミミガメ卵管エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合阻害についての検討<sup>8</sup>が行われている。ディルドリンは、 $3 \times 10^{-4}$ M 付近 ( $IC_{50}$  値は測定不可) の濃度で各エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害した。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (2) プロジェステロン様作用

Hodges らによって、ディルドリンについて、ラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのプロジェステロン受容体 mRNA 誘導について検討<sup>4</sup>が行われている。ディルドリンは、 $10^{-5}$ M の濃度でプロジェステロン受容体 mRNA を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (3) 生殖毒性

Ateia らによって、ディルドリン 2 ppm を含む餌を 14 日間投与された成熟雌アルビノラットへの影響<sup>9</sup>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・卵胞刺激ホルモン濃度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (4) 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、未成熟雄 Wistar ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>10</sup>が行われている。ラットにディルドリン 7.6 mg/kg を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (5) 生態影響

Heinz らによって、ディルドリン 1、4、16 ppm を含む餌を 8 週間投与された成熟雌雄ジュズカケバトへの影響<sup>11</sup>が検討されている (摂餌量から 0.078、0.28、1.2 mg/kg/day に換算される)。その結果として、0.28

mg/kg/day 投与群において脳内ドーパミン・ノルエピネフリン濃度の低値、1.2 mg/kg/day 投与群において体重増加量・肝臓絶対重量の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・ディルドリンのエストロジェン様作用については、試験管内試験においてヒト乳がん細胞 MCF-7 の増殖・SD ラット子宮エストロジェン受容体への  $17\beta$ -エストラジオールの結合の阻害・エストロジェン受容体応答性遺伝子を形質導入された酵母 188R1 での  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の誘導・エストロジェン受容体応答性遺伝子を形質導入されたラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのルシフェラーゼ活性の誘導・エストロジェン受容体応答性遺伝子を形質導入されたヒト乳がん細胞 MCF-7 での  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の誘導・ミシシッピーワニ及びミシシッピーアカミミガメ卵管エストロジェン受容体への  $17\beta$ -エストラジオールの結合の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・プロジェステロン様作用については、試験管内試験においてラット子宮平滑筋腫細胞 ELT3 でのプロジェステロン受容体 mRNA の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・動物実験において血清中黄体形成ホルモン・卵胞刺激ホルモン濃度の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・生態影響において脳内ドーパミン濃度・脳内ノルエピネフリン濃度・体重増加量・肝臓絶対重量の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、生殖への影響及び生態影響が認められていることからディルドリンをリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

## 参考文献

- 1 Soto AM, Chung KL, and Sonnenschein C (1994) The Pesticides Endosulfan, Toxaphene, and Dieldrin Have Estrogenic Effects on Human Estrogen-Sensitive Cells. *Environmental Health Perspectives*, 102, 80-383.
- 2 Wade MG, Desaulniers D, Leingartner K, and Foster WG (1997) Interactions between Endosulfan and dieldrin on estrogen mediated processes in vitro and vivo. *Reproductive Toxicology*, 11, 791-798.
- 3 Graumann K, Breithofer A, and Jungbauer A (1999) Monitoring of estrogen mimics by a recombinant yeast assay: synergy between natural and synthetic compounds? *Science of the Total Environment*, 225, 69-79.
- 4 Hodges LC, Bergerson JS, Hunter DS, and Walker CL (2000) Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells in vitro. *Toxicological Sciences*, 54, 355-364.
- 5 Legler J, van den Brink CE, Brouwer A, Murk AJ, van der Saag PT, Vethaak AD, and van der Burg B (1999) Development of a Stably Transfected Estrogen Receptor-Mediated Luciferase Reporter Gene Assay in the Human T47D Breast Cancer Cell Line. *Toxicological Sciences*, 48, 55-66.
- 6 Charles GD, Gennings C, Zacharewski TR, Gollapudi BB, and Carney EW(2002) Assessment of Interactions of Diverse Ternary Mixtures in an Estrogen Receptor-alpha Reporter Assay. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 180, 11-21.
- 7 Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, Tong W, Shi L, Perkins R and Sheehan DM (2000) The Estrogen Receptor Relative Binding Affinities of 188 Natural and Xenochemicals: Structural Diversity of Ligands. *Toxicological Sciences*, 54, 138-153.
- 8 Crain DA, Noriega N, Vonier PM, Arnold SF, McLachlan JA, and Guillette LJ Jr (1998) Cellular bioavailability of natural hormones and environmental contaminants as a function of serum and cytosolic binding factors. *Toxicology and Industrial Health*, 14, 261-273.
- 9 Ateia MM, Zaki AA, and Korayem WI (1990) Toxic effect of dieldrin on gonadotropin levels (FSH and LH) in serum of mature female albino rats. *Archiv fur Experimentelle Verteinarmedizin*, 44, 357-360.
- 10 Campbell, MA., Gyorkos, J, Leece, B, Homonko, K, and Safe, S (1983) The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 445-454.
- 11 Heinz GH, Hill EF, and Contrera JF (1980) Dopamine and norepinephrine depletion in ring doves fed DDE, dieldrin, and Aroclor 1254. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 53, 75-82.

#### 4. ヘプタクロルの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

ヘプタクロルの有害影響に関連するものとして、生殖毒性に関連した作用の有無、免疫毒性に関連した作用の有無、薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

##### (1) 生殖毒性

Amita Rani と Krishnakumari によって、ヘプタクロル 0.65、1.29 mg/kg/day を無処理群雌との交配前に 70 日間経口投与された成熟雄 Wistar ラットへの影響<sup>1</sup>が検討されている。その結果として、0.65 mg/kg/day 以上の群において精巢上体精子濃度・凝固腺フラクトース濃度の低値、妊娠雌の吸収胚発生率の高値が認められた。また、ヘプタクロル 1.79、3.57 mg/kg/day を無処理群雄との交配前に 14 日間経口投与された成熟雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、1.79 mg/kg/day 投与群において血清  $17\beta$ -エストラジオール濃度・血清プロゲステロン濃度の低値、1.79 mg/kg/day 以上の投与群において妊娠率の低値、吸収胚発生率の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Oduma らによって、ヘプタクロル 5、20 mg/kg/day を無処理群雄との交配前に隔日 7 回皮下注射された成熟雌 SD ラットへの影響<sup>2</sup>が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上の投与群において性周期の攪乱、同腹児数の低値、20 mg/kg/day 以上の投与群において交尾に至るまでの期間の遅延、妊娠期間の延長、投与開始 30 日後の体重の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Crum らによって、ヘプタクロル 6.25、12.5、25 ppm を含む餌を無処理群雄との交配前後の 181 日間投与された成熟雌アメリカミンクへの影響<sup>3</sup>が検討されている。その結果として、6.25 ppm 以上の投与群において死亡率の高値、6 週齢児動物の体重の低値、12.5 ppm 以上の投与群において投与期間中の体重・摂餌量の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

##### (2) 免疫毒性

Chuang らによって、ヘプタクロルについて、ヒト骨髄芽球性白血病細胞 ML-1 増殖試験<sup>4</sup>の検討が行われている。ヘプタクロルは、 $8 \times 10^{-5}$ M の濃度でヒト骨髄芽球性白血病細胞 ML-1 の増殖を阻害し、単球またはマクロファージ様細胞への分化を誘導した。この試験結果については文献上から

みて信頼性が認められた。

#### (3) 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、未成熟雄 Wistar ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>5</sup>が行われている。ラットにヘプタクロル 7.5、37 mg/kg を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、7.5 mg/kg 以上の投与群において肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (4) 生態影響

Snyder らによって、ヘプタクロル 333 µg/L に 1~5 日齢から 24 時間曝露されたロブスター幼生への影響<sup>6</sup>が検討されている。その結果として、曝露 2 日後の肝チトクローム P-450、曝露 2 日後の熱ショック蛋白質 HSP70 濃度の高値が認められた。また、ヘプタクロル 1,000 µg/L に 1~5 日齢から 24 時間曝露されたロブスター幼生への影響が検討されている。その結果として、2 及び 3 日齢での処理において脱皮ホルモンであるエクジステロイド濃度の高値、5 日齢での処理においてエクジステロイドの低値、脱皮成功率の低値、脱皮日の遅延が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・動物実験において死亡率・妊娠雌の吸収胚発生率の高値、体重・摂餌量・精巢上体精子濃度・凝固腺フラクトース濃度・血清 -エストラジオール濃度・血清プロゲステロン濃度・妊娠率・同腹児数の低値、性周期の攪乱、交尾に至るまでの期間の遅延、妊娠期間の延長が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・生態影響においてエクジステロイド濃度の高値または低値、脱皮成功率の低値、脱皮日の遅延が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、生殖への影響及び生態影響が認められていることからヘプタクロルをリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について確認を行うことが必要である。

#### 参考文献

- 
- 1 Amita Rani BE and Krishnakumari MK (1995) Prenatal toxicity of heptachlor in albino rats. *Pharmacology and Toxicology*, 76, 112-114.
  - 2 Oduma JA, Wango EO, Makawiti DW, Einer-Jensen N, and Oduor-Okelo D (1995) Effects of graded doses of the pesticide heptachlor on body weight, mating success, oestrous cycle, gestation length and litter size in laboratory rats. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 110C, 221-227.
  - 3 Crum JA, Bursian SJ, Aulerich RJ, Polin D, and Braselton WE (1993) The Reproductive Effects of Dietary Heptachlor in Mink (*Mustela vison*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 24, 156-164.
  - 4 Chung LF, Hinton DE, Cheung AT, and Chuang RY (1991) Induction of differentiation in human myeloblastic leukemia ML-1 cells by heptachlor, a chlorinated hydrocarbon insecticide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 109, 98-107.
  - 5 Campbell, MA., Gyorkos, J, Leece, B, Homonko, K, and Safe, S (1983) The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 445-454.
  - 6 Snyder MJ and Mulder EP (2001) Environmental endocrine disruption in decapod crustacean larvae: hormone titers, cytochrome P450, and stress protein responses to heptachlor exposure. *Aquatic Toxicology*, 55, 177-190.

## 5. ヘプタクロルエポキシサイドの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

ヘプタクロルエポキシサイドの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。この作用について、個々の文献の信頼性も考慮し、その有無について文献上からの結論を現時点で以下のようにまとめた。

### 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、未成熟雄 Wistar ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>1</sup>が行われている。ラットにヘプタクロルエポキシサイド 7.8、39 mg/kg を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、7.8 mg/kg 以上の投与群において試験 6 日目に肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について確認を行うことが必要である。

試験管内試験結果が得られた時点で、ヘプタクロルエポキシサイドをリスク評価の対象物質とするかどうかの判断を行うこととする。

### 参考文献

---

<sup>1</sup> Campbell, MA., Gyorkos, J, Leece, B, Homonko, K, and Safe, S (1983) The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 445-454.

## 6. マイレックスの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

マイレックスの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用に関連した作用の有無、生殖毒性に関連した作用の有無、薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) エストロゲン様作用

Blair らによって、マイレックスについて、SD ラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合阻害についての検討<sup>1</sup>が行われている。マイレックスは、 $10^{-4}$ ~ $10^{-3}$ M の濃度でラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (2) 生殖毒性

Chu らによって、マイレックス 5、10、20、40 ppm を含む餌を交配 13 週間前から妊娠・出産・授乳期間を通して投与された SD ラットへの影響<sup>2</sup>が検討されている。その結果として、5 ppm 以上の投与群において、同腹児数の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (3) 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、未成熟雄 Wistar ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>3</sup>が行われている。マイレックス 11、109 mg/kg を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、11 mg/kg 以上の投与群において肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (4) 生態影響

Chen らによって、マイレックス 0.5、5、50 ppm を含む餌を 6 月間投与し、 $\beta$ -エストラジオール 800  $\mu$ g/kg を腹腔注射された幼若ニジマスへの影響<sup>4</sup>が検討されている。その結果として、0.5ppm 以上の投与群において血漿ビテロジェニン濃度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・マイレックスのエストロゲン様作用については、試験管内試験においてラット子宮エストロゲン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害したとする信頼性のある報告が得られた。

- ・動物実験において同腹児数の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・生態影響において血漿ビテロジェニン濃度の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、生殖への影響及び生態影響が認められていることからマイレックスをリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について再確認を行うことが必要である。

#### 参考文献

- 
- 1 Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, Tong W, Shi L, Perkins R and Sheehan DM (2000) The Estrogen Receptor Relative Binding Affinities of 188 Natural and Xenochemicals: Structural Diversity of Ligands. *Toxicological Sciences*, 54, 138-153.
  - 2 Chu I, Villeneuve DC, Secours VE, Valli VE, & Becking GC (1981) Effects of Photomirex and Mirex on Reproduction in the Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 60, 549-556.
  - 3 Campbell, MA., Gyorkos, J, Leece, B, Homonko, K, and Safe, S (1983) The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 445-454.
  - 4 Chen TT, Reid PC, Van Beneden R, & Sonstegard RA (1986) Effect of aroclor 1254 and mirex on estradiol-induced vitellogenin production in juvenile rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 43, 169-173.