

# ピリプロキシフェン (CAS no. 95737-68-1)

## 文献信頼性評価結果

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	その他*
○	—	—	—	—	—	○	○

○：既存知見から示唆された作用

—：既存知見から示唆されなかった作用

\*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

ピリプロキシフェンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、幼若ホルモン作用、抗脱皮ホルモン作用、ステロイド産生影響を示すことが示唆された。

なお、米国環境保護庁の EDSP においては、ピリプロキシフェンについて第 2 段階試験を実施する対象物質としていない。

### (1)生態影響

- Ginjupalli と Baldwin (2013)によって、ピリプロキシフェン(Fluka、99%) 0.025、0.05、0.1、0.2、0.4 $\mu\text{g/L}$  (設定濃度)に 14 日齢から 4 回目の出産まで(約 12 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、0.025 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で総産仔数、雌総産仔数の低値、0.05 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で雄総産仔数の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

- LeBlanc ら (2013)によって、ピリプロキシフェン (Chem Service、99%) 0.000084 ~ 0.00062 $\mu\text{M}$ (=0.027~0.20 $\mu\text{g/L}$ )(設定濃度)に 21 日間ばく露( $F_0$ )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、0.000084 $\mu\text{M}$ (=0.027 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で総産仔数の濃度依存的低値、新生仔( $F_1$ )雄性比の濃度依存的低値、0.00056 $\mu\text{M}$ (=0.18 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で新生仔( $F_1$ )の全雄化が認められた。なお、 $F_0$  寿命、 $F_0$  体長、 $F_0$  脱皮回数には影響は認められなかった。

また、ピリプロキシフェン(Chem Service、99%) 0.00022 $\mu\text{M}$ (=0.071 $\mu\text{g/L}$ )(設定濃度)に 21 日間ばく露( $F_0$ )したオオミジンコ (*D. magna*)への影響( $F_1$ を非ばく露条件で飼育し出産状況を観察)が検討されている。その結果として、総産仔数の低値が認められた。なお、 $F_1$  生存率、 $F_1$  体長、新生仔( $F_2$ )性比には影響は認められなかった。

また、ピリプロキシフェン(Chem Service、99%) 0.000084~0.00062 $\mu\text{M}$ (=0.027~0.20 $\mu\text{g/L}$ )(設定濃度)に 2 回目の出産までばく露( $F_0$ )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、 $EC_{50}$  値 0.00022 $\mu\text{M}$ (=0.071 $\mu\text{g/L}$ )の濃度で新生仔( $F_1$ )雄が出現する出産率の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

- Tatarazako ら (2003)によって、ピリプロキシフェン(和光純薬、96.6%) 0.012、0.037、0.11、0.33、1  $\mu\text{g/L}$  (設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したオオミジンコ (*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、0.037 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で総産仔数の濃度依存的低値、新生仔雄性比の高値が認められた。

また、ピリプロキシフェン(和光純薬、96.6%) 0.3 $\mu$ g/L(設定濃度)に2~3週齢から8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、新生仔雄性比(ばく露3~8日後)の高値が認められた。なお、新生仔雄性比(ばく露1~2日後)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

- Ginjupalli ら(2015)によって、ピリプロキシフェン(Fluka、99%) 0.05、0.1 $\mu$ g/L(設定濃度)に10日齢から2~5回目の出産にかけて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、0.05 $\mu$ g/L以上のばく露区で総産仔数、雌総産仔数の低値、雄総産仔数の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

- Matsumoto ら(2008)によって、ピリプロキシフェン(LKT Laboratory) 0.01~1 $\mu$ g/L(設定濃度)に13日齢から24時間(最終脱皮から60~72時間後の期間が含まれる)ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響(ばく露後、非ばく露条件で飼育5日後)が検討されている。その結果として、EC<sub>50</sub>値0.057 $\mu$ g/L及びEC<sub>100</sub>値0.1 $\mu$ g/Lの濃度で新生仔雄性比の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

- Jordao ら(2016)によって、ピリプロキシフェン(Sigma-Aldrich) 0.00016~0.0093 $\mu$ M(=0.051~3.0 $\mu$ g/L)(設定濃度)に3令(3回目の脱皮4~8時間前)から3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、0.0003 $\mu$ M(=0.096 $\mu$ g/L)以上のばく露区で体内脂肪濃度の高値が認められた。

また、ピリプロキシフェン0.0012、0.0047、0.0093 $\mu$ M(=0.39、1.5、3.0 $\mu$ g/L)(設定濃度)に3令(3回目の脱皮4~8時間前)から3日間ばく露したオオミジンコ(*D. magna*)への影響(ばく露後、初出産まで非ばく露条件で飼育)が検討されている。その結果として、0.0012 $\mu$ M(=0.39 $\mu$ g/L)以上のばく露区で初出産仔数の低値、0.0047 $\mu$ M(=1.5 $\mu$ g/L)以上のばく露区で母動物体長の低値、0.0093 $\mu$ M(=3.0 $\mu$ g/L)のばく露区で新生仔体長の低値が認められた。

また、ピリプロキシフェン(Sigma-Aldrich) 0.25 $\mu$ M(=80 $\mu$ g/L)までの設定濃度に3令(3回目の脱皮4~8時間前)から3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、0.0187 $\mu$ M(=6.0 $\mu$ g/L)以上のばく露区で脱皮率の低値、0.05 $\mu$ M(=16 $\mu$ g/L)以上のばく露区で摂餌速度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、脂肪蓄積作用

- Mu と LeBlanc (2004)によって、ピリプロキシフェン(Chem Service) 0.0003 $\mu$ M(=0.096 $\mu$ g/L)(設定濃度)に8時間齢から24時間(胚の性分化期に相当)ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響(ばく露後、成熟まで非ばく露条件で飼育)が検討されている。その結果として、雄仔が含まれる出産率の高値が認められた。

また、ピリプロキシフェン(Chem Service) 0.001~0.02 $\mu$ M(=0.321~6.42 $\mu$ g/L)(設定濃度)にStage I胚から成熟まで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、EC<sub>50</sub>値0.008 $\mu$ M(=2.57 $\mu$ g/L)の濃度で奇形率(特にshell spineの湾曲)の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

- Olmstead と LeBlanc (2003)によって、ピリプロキシフェン(Chem Service) 0.0000031、0.000016、0.000078、0.00030 $\mu$ M(=0.001、0.005、0.025、0.096 $\mu$ g/L)(設定濃度)に24時間未満齢から21日間(この間に約4回出産)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、0.00030 $\mu$ M(=0.096 $\mu$ g/L)のばく露区で新生仔雄性比の高値が認められた。

また、ピリプロキシフェン(Chem Service) 0.00001~0.001 $\mu$ M(=0.0032~0.32 $\mu$ g/L)(設定濃度)に

24時間未満齢から21日間(この間に約4回出産)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、EC<sub>50</sub>値 0.00031μM(=0.1μg/L)の濃度で新生仔雄性比の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

- Oda ら(2006)によって、ピリプロキシフェン(和光純薬、96.6%) 5、10μg/L(設定濃度)に2週齢以後から12時間ばく露した3系統のオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響(ばく露後、非ばく露条件で飼育し1及び2回目出産状況を観察)が検討されている。その結果として、いずれの3系統においても5μg/L以上のばく露区で、新生仔雄性比の高値(82、98、100%)が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

- Tokishita ら(2006)によって、ピリプロキシフェン(和光純薬) 0.0156μM(=5μg/L、設定濃度)に1時間未満齢から120時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、ビテロゲニン *DmagVTG1* 及び *DmagVTG2* mRNA 相対発現のほぼ完全な阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

## (2)エストロゲン作用

- Kojima ら(2005)によって、ピリプロキシフェン(99%)0.1~100μM(=32.1~32,100μg/L)の濃度に24時間ばく露したヒト卵巣がん細胞 BG1 (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、EC<sub>10</sub>値 29μM(=9,310μg/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

## (3)幼若ホルモン作用

- LeBlanc ら(2013)によって、ピリプロキシフェン(Chem Service、99%) 100μM(32,100μg/L)までの濃度に24時間ばく露したショウジョウバエ細胞 S2 (*Daphnia pulex* 由来転写因子及び昆虫由来ステロイド受容体コアクチベーターSRC を発現)によるレポーターアッセイ(ファルネシル酸メチル受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた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、EC<sub>50</sub>値 4.8μM(=1,540μg/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

## (4)抗脱皮ホルモン作用

- Mu と LeBlanc (2004)によって、ピリプロキシフェン(Chem Service) 0.00001、0.0001、0.001μM(=0.00321、0.0321、0.321μg/L)の濃度に3日間ばく露(20-ヒドロキシエクダイソン 1.0μM 共存下)したショウジョウバエ細胞 Kc (エクダイソン受容体を発現)への影響が検討されている。その結果として、0.001μM(=0.321μg/L)の濃度区でエクダイソン受容体(EcR) mRNA 相対発現量、エクダイソン受容体コファクター(USP: ultraspiracle) mRNA 相対発現量の低値、細胞増殖率の高値が認められた。

## (5)ステロイド産生影響(今回評価対象とする EDSP 試験)

- Sumitomo Chemical Company 及び Valent U.S.A. Corporation (2011)によって、ピリプロキシフェン(住友化学と思われる、99.5%) 0.03、0.1、0.3、1、3、10μM(=9.63、32.1、96.3、321、963、3,210μg/L)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響が検討されている。

その結果として、 $10\mu\text{M}(=3,210\mu\text{g/L})$ の濃度区でエストラジオール産生量の高値が認められた。テストステロン産生量については再現性が得られなかった。なお、細胞生存率には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：エストラジオール産生促進、テストステロン産生促進

EDSP では、エストラジオール産生量の濃度依存的増加が認められるとの判断を示している。

## 参考文献

- Ginjunpalli GK and Baldwin WS (2013) The time- and age-dependent effects of the juvenile hormone analog pesticide, pyriproxyfen on *Daphnia magna* reproduction. *Chemosphere*, 92 (9), 1260-1266.
- LeBlanc GA, Wang YH, Holmes CN, Kwon G and Medlock EK (2013) A transgenerational endocrine signaling pathway in Crustacea. *PloS One*, 8 (4), e61715.
- Tatarazako N, Oda S, Watanabe H, Morita M and Iguchi T (2003) Juvenile hormone agonists affect the occurrence of male *Daphnia*. *Chemosphere*, 53 (8), 827-833.
- Ginjunpalli GK, Gerard PD and Baldwin WS (2015) Arachidonic acid enhances reproduction in *Daphnia magna* and mitigates changes in sex ratios induced by pyriproxyfen. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 34 (3), 527-535.
- Matsumoto T, Ikuno E, Itoi S and Sugita H (2008) Chemical sensitivity of the male daphnid, *Daphnia magna*, induced by exposure to juvenile hormone and its analogs. *Chemosphere*, 72 (3), 451-456.
- Jordao R, Garreta E, Campos B, Lemos MF, Soares AM, Tauler R and Barata C (2016) Compounds altering fat storage in *Daphnia magna*. *Science of the Total Environment*, 545-546, 127-136.
- Mu X and LeBlanc GA (2004) Cross communication between signaling pathways: juvenoid hormones modulate ecdysteroid activity in a crustacean. *Journal of Experimental Zoology. Part A: Comparative Experimental Biology*, 301 (10), 793-801.
- Olmstead AW and LeBlanc GA (2003) Insecticidal juvenile hormone analogs stimulate the production of male offspring in the crustacean *Daphnia magna*. *Environmental Health Perspectives*, 111 (7), 919-924.
- Oda S, Tatarazako N, Watanabe H, Morita M and Iguchi T (2006) Genetic differences in the production of male neonates in *Daphnia magna* exposed to juvenile hormone analogs. *Chemosphere*, 63 (9), 1477-1484.
- Tokishita S, Kato Y, Kobayashi T, Nakamura S, Ohta T and Yamagata H (2006) Organization and repression by juvenile hormone of a vitellogenin gene cluster in the crustacean, *Daphnia magna*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345 (1), 362-370.
- Trayler KM and Davis JA (1996) Sensitivity of *Daphnia carinata* sensu lato to the insect growth regulator, pyriproxyfen. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 33 (2), 154-156.
- Tuberty SR and McKenney CL (2005) Ecdysteroid responses of estuarine crustaceans exposed through complete larval development to juvenile hormone agonist insecticides. *Integrative and Comparative Biology*, 45 (1), 106-117.
- Kojima M, Fukunaga K, Sasaki M, Nakamura M, Tsuji M and Nishiyama T (2005) Evaluation of estrogenic activities of pesticides using an *in vitro* reporter gene assay. *International Journal of Environmental Health Research*, 15 (4), 271-280.
- Manabe M, Kanda S, Fukunaga K, Tsubura A and Nishiyama T (2006) Evaluation of the estrogenic activities of some pesticides and their combinations using MtT/Se cell proliferation assay. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 209 (5), 413-421.

下記出典は未公開報告書であるが、米国環境保護庁の EDSP による物質ごとの評価書において引用されており、その内容が以下の website にて公開されている。

United States Environmental Protection Agency、Endocrine Disruptor Screening Program Tier 1 Screening Determinations and Associated Data Evaluation Records  
(<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-tier-1-screening-determinations-and>)

Lee MR (2012) Pyriproxyfen: Amphibian Metamorphosis Assay with African Clawed Frog (*Xenopus laevis*) Following OPPTS Test Guideline 890.1100 and OECD Test Guideline 231. Unpublished study performed by Smithers Viscient, Wareham, Massachusetts. Laboratory report number 13048.6672. Study sponsored by Valent U.S.A. Corporation. Study completed January 25, 2012.

York DO (2012) Pyriproxyfen - Short-term Reproduction Assay with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). Performed by Smithers Viscient (formerly Springborn Smithers Laboratories, LLC), Wareham, Massachusetts, Laboratory Project No. 13048.6696. Submitted by Valent Corporation. Completion date February 2, 2012.

Heberth M (2012) A pubertal development and thyroid function assay of pyriproxyfen T.G. administered orally in intact juvenile/peripubertal male rats. WIL Research Laboratories, Ashland, OH. Laboratory Project ID: WIL-118078, July 3, 2012. Unpublished.

Mikata K (2011) *In vitro* steroidogenesis assay of pyriproxyfen T.G. with H295R cell line. Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Company Ltd., Osaka, Japan. Study ID: 4239, December 28, 2011. Unpublished.

(平成 30 年度第 1 回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 1-1 より抜粋)