

# フルトラニル (CAS no. 66332-96-5)

## 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

フルトラニル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、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、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、フルトラニルにつ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または抗アンドロゲン様作用を確認するためにメダカ拡張 1 世代繁殖試験 MEOGRT を実施する対象物質としている。

### (1)生態影響(今回評価対象とする EDSP 試験)

- 日本農薬株式会社(2011)によって、フルトラニル(日本農薬株式会社と思われる、98.7%) 18、180、1,200µg/L(測定濃度)(設定濃度 20、200、2,000µg/L に相当)に 21 日間ばく露した成熟雌雄ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響(FSTRA: Fish Short-term Reproduction Assay, OECD TG229)が検討されている。その結果として、18µg/L のばく露区で雌生殖腺体指数、雌生殖腺発達ステージの高値、1,200µg/L のばく露区で雄結節スコア (tubercle score)、雌血漿中ビテロゲニン濃度の低値、雌体重、雌体長、成熟卵胞閉塞率、雄生殖腺発達ステージの高値が認められた。なお、雌雄生存率、雄体重、雄体長、雄生殖腺体指数、雄血漿中ビテロゲニン濃度、その他観察事項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：エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

EDSP では、エストロゲン経路及びアンドロゲン経路への潜在的作用が示唆されるとの判断を示している。

本試験における有意差検定は全般 Negative Control 区(溶媒無添加対照区)との比較において実施しているが、エンドポイントによっては溶媒対照区(溶媒としてジメチルホルムアミド 20µL/L 使用)との比較も実施している点に注意を要する。

### (2)エストロゲン作用

- Oh ら(2007)によって、フルトラニル(Chem Service) 0.000001、0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10、100µM(=0.000323、0.00323、0.0323、0.323、3.23、32.3、323、3230、32300µg/L)の濃度に最長 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7 BUS (ヒトエストロゲン受容体を発現)への影響が検討されている。その結果として、100µM(=32300µg/L)の濃度区でエストロゲン受容体  $\alpha$  蛋白質相対発現量(24 時間)の低値、細胞増殖率(6 日間)、プロゲステロン受容体 mRNA 相対発現量(48 時間)、エストロゲン応答性遺伝子 pS2 mRNA 相対発現量(48 時間)の高値が認め

られた。なお、細胞増殖率(6日間)の高値は、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182,780 1  $\mu$ M 共存下で影響が消失した。

また、フルトラニル(Chem Service)0.000001、0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10、100 $\mu$ M(=0.000323、0.00323、0.0323、0.323、3.23、32.3、323、3230、32300 $\mu$ g/L)の濃度に最長6日間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA MB231 (ヒトエストロゲン受容体を非発現)による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。

## 参考文献

Yang Y, Qi S, Chen J, Liu Y, Teng M, and Wang C (2016) Toxic Effects of Bromothalonil and Flutolanil on Multiple Developmental Stages in Zebrafish. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 97 (1), 91-97.

Oh YJ, Jung YJ, Kang JW and Yoo YS (2007) Investigation of the estrogenic activities of pesticides from Pal-dang reservoir by *in vitro* assay. *Science of the Total Environment*, 388 (1-3), 8-15.

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>)

Palmer SJ, Kendall TZ and Krueger HO (2011) Flutolanil: Amphibian Metamorphosis Assay for the Detection of Thyroid Active Substances. Unpublished study performed by Wildlife International, Ltd., Easton, Maryland 21601. Laboratory project number 397A-149. Study sponsored by Nihon Nohyaku Co. Ltd., Chuo-ku, Tokyo 103-8236 Japan. Study completed December 7, 2011.

Palmer SJ, Kendall TZ and Krueger HO (2011) Flutolanil: Fish Short-term Reproduction Assay with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). Unpublished study performed by Wildlife International, Ltd., Easton, Maryland. Lab Study No.: 397A-148. Study sponsored by Nihon Nohyaku Co. Ltd., Chuo-ku, Tokyo, Japan. Study completed December 7, 2011.

(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)