

プロピザミド (CAS no. 23950-58-5)

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

プロピザミド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、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン代謝促進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、プロピザミドについて第 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(今回評価対象とする EDSP 試験)

- Dow Chemical Company (2011)によって、プロピザミド(Dow Chemical Company と思われる、96.2%) 94、1,100µg/L(測定濃度)(設定濃度 100、1,000µg/L に相当、10,000µg/L 区も設定したが高死亡率のため 8 日後に試験中断)に 21 日間ばく露した成熟雌雄ファットヘッドミノール (*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、94µg/L 以上のばく露区で雄結節スコア(tubercle score)の高値、1,100µg/L のばく露区で産卵率、受精率の低値、雄生殖腺発達ステージの軽度の異常所見(生殖細胞に占める精子率減少、間質細胞過形成及び蛋白質液発生率増加、精巣縮退増加)が認められた。なお、雌雄体重、雌雄体長、雌雄生殖腺体指数、雌雄血漿中ビテロゲニン濃度、雌雄生存率、成熟卵胞閉塞率、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：アンドロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用（産卵数の低下、ただし毒性の可能性高い）

EDSP では、因果関係に不確実性があるもののアンドロゲン経路への影響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 100µL/L 使用)との比較も実施している点に注意を要する。また、「scheduling conflict」のため試験期間が 22 日間である点に注意を要する。

(2)生殖及び甲状腺影響(今回評価対象とする EDSP 試験)

- Dow AgroSciences (2012)によって、プロピザミド(Dow AgroSciences、96.2%) 2.5、10、25mg/kg/day を 23 日齢から 53 日齢まで経口投与した雄 SD ラットへの影響(Male Pubertal Assay、最終投与 2 時間後に剖検)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で血清中総サイロキシン濃度の低値、25mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対及び補正及び相対重量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺の組織病理学的検査における異常所見発生率の高値が認めら

れた。なお、臨床的兆候、体重、増加体重、腎臓絶対及び補正及び相対重量、下垂体絶対及び補正及び相対重量、左右精巣絶対及び補正重量、左右精巣上体絶対及び補正重量、精嚢＋凝固腺絶対及び補正重量、肛門挙筋＋球海綿体筋絶対及び補正重量、前立腺腹葉絶対及び補正重量、前立腺背側葉絶対及び補正重量、副腎絶対及び補正及び相対重量、甲状腺絶対及び補正重量、包皮分離開始日、血清中テストステロン濃度、腎臓・右精巣・右精巣上体の組織病理学的検査における異常所見発生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：甲状腺ホルモン様作用

EDSP では、認められたアンドロゲン関連影響が肝臓酵素テストステロン代謝の変化による可能性について言及している。

- Dow AgroSciences (2012)によって、プロピザミド(Dow AgroSciences とと思われる、96.2%) 25、100、300mg/kg/day を 22 日齢から 42 日齢まで経口投与した雌 SD ラットへの影響(Female Pubertal Assay、最終投与 2 時間後に剖検)が検討されている。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群で血清中総サイロキシン濃度の低値、100mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺絶対及び補正重量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、肝臓相対重量、腎臓相対重量、副腎の組織病理学的異常所見率の高値、300mg/kg/day のばく露群で甲状腺の組織病理学的異常所見率の高値が認められた。なお、体重、増加体重、下垂体絶対及び補正及び相対重量、副腎絶対及び補正及び相対重量、子宮絶対及び補正重量(wet 又は blotted)、卵巣絶対及び補正重量、甲状腺絶対及び補正重量、膻開口日、膻発情周期開始日、発情周期、発情周期を有する個体率、正常発情周期を有する個体率、肝臓・腎臓・卵巣・甲状腺・子宮の組織病理学的異常所見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：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

EDSP では、甲状腺影響が認められるとの判断を示している。

(3)甲状腺影響

- Flippin ら(2009)によって、プロピザミド(Chem Service、98.3%) 3.90、7.80、15.6、31.3、62.5、125、250、500mg/kg/day を 27 日齢から 4 日間経口投与した雌 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、EC₅₀ 値 116mg/kg/day の用量で血清中サイロキシン濃度の低値が認められた。

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

(4)抗アンドロゲン作用(今回評価対象とする EDSP 試験)

- Dow AgroSciences (2012)によって、プロピザミド(Dow AgroSciences、95.7%) 40、200、1,000mg/kg/day を 55 日齢から 10 日間日経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を皮下投与)した雄 SD ラット(42 日齢で精巣摘出处置)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、200mg/kg/day 以上のばく露群で肛門挙筋＋球海綿体筋絶対重量、前立腺腹葉絶対重量、精嚢絶対重量の低値、肝臓絶対重量、肝臓ミクロロームのテストステロン水酸化活性の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で体重、増加体重、摂餌量の低値、副腎絶対重量の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、腎臓絶対重量、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。

また、Dow AgroSciences (2012)によって、プロピザミド(Dow AgroSciences、95.7%) 40、200、1,000mg/kg/day を 55 日齢から 10 日間日経口投与した雄 SD ラット(42 日齢で精巣摘出处置)へ

の影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、200mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で副腎絶対重量の高値が認められた。なお、体重、増加体重、摂餌量、腎臓絶対重量、カウパー腺絶対重量、陰茎絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、前立腺腹葉絶対重量、精囊絶対重量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：抗アンドロゲン作用

EDSP では、潜在的抗アンドロゲン作用が示唆されるものの、作用機構としては肝臓影響を経由する可能性があるとの見解を示している。

参考文献

Rasoulpour RJ, Andrus AK, Marty MS, Zhang F, Thomas J, LeBaron MJ, Papineni S, Pottenger LH and Eisenbrandt DL (2015) Pronamide: Human relevance of liver-mediated rat leydig cell tumors. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 72 (2), 394-404.

Flippin JL, Hedge JM, DeVito MJ, LeBlanc GA and Crofton KM (2009) Predictive modeling of a mixture of thyroid hormone disrupting chemicals that affect production and clearance of thyroxine. *International Journal of Toxicology*, 28 (5), 368-381.

Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V and Larsen JC (2000) Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity *in vitro*. *Toxicology in Vitro*, 14 (3), 227-234.

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>)

York DO (2012) Pronamide - Short-term Reproduction Assay with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), for Propargite Performed by Smithers Viscient (formerly Springborn Smithers Laboratories), Wareham, Massachusetts, Submitted by Dow Chemical Company. Study No.: 12550.6649, January 4, 2012.

Currie RJ, Coady KK, Hutchinson KL, Lehman CM, Malowinski NA and Thomas J (2011) Pronamide: The Amphibian Metamorphosis Assay with the African Clawed Frog, *Xenopus laevis*. Unpublished study conducted by Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Midland, Michigan 48674. Laboratory report number 101153. Study sponsored by Dow AgroSciences LLC, Indianapolis, Indiana 46268. Study completed September 8, 2011.

Marty MS, Andrus AK and Thomas J (2012) Pronamide: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/Peripubertal Male Crl: CD(SD) Rats. Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Midland, MI. Laboratory Project Study ID No.: 111081 ; August 31, 2012. Unpublished.

Marty MS, Zablonty CL and Stebbins KE (2012) Pronamide: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/Peripubertal Female Crl:CD(SD) Rats. Toxicology & Environmental Research and Consulting, Midland, MI. Laboratory Report No.: 111080, June 21, 2012. Unpublished.

Marty MS, Marshall VA and Zhang F (2012) Pronamide Technical: Hershberger Assay in Castrated Adult Male Crl:CD(SD) Rats. Toxicology & Environmental Research and Consulting, Midland, MI. Laboratory Report No. 101010, June 22, 2012. Unpublished.

Coady KK and Kan HL (2012) Evaluation of Pronamide in the Human Recombinant Aromatase Assay.

Toxicology & Environmental Research and Consulting (The Dow Chemical Company [Midland, MI 48674, USA]) Laboratory Study ID: 101012. 04 Jan 2012. Unpublished.

LeBaron MJ, Kan HL and Peralá AW (2011) Evaluation of pronamide in the *in vitro* steroidogenesis assay. Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Midland, MI. Laboratory Study No.: 101181, December 20, 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)