

メトリブジン (CAS no. 21087-64-9)

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

メトリブジ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、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、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、メトリブジンについて甲状腺ホルモン様作用または抗甲状腺ホルモン様作用を確認するために幼生期両生類成長発達試験 LAGDA を実施する対象物質としている。

(1) 生殖及び甲状腺影響(今回評価対象とする EDSP 試験)

- Bayer CropScience (2011)によって、メトリブジン(Bayer CropScience、94.4%) 60、120mg/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、60mg/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、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、120mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対及び補正及び相対重量、甲状腺絶対及び補正重量、甲状腺・肝臓の組織病理学的検査における異常所見発生率、臨床的兆候(流涎)発生率の高値の高値が認められた。なお、体重、増加体重、包皮分離開始日、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、副腎絶対及び補正及び相対重量、精囊＋凝固腺絶対及び補正重量、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、肛門挙筋＋球海綿体筋絶対重量、左右精巣上体絶対及び補正重量、左右精巣絶対及び補正重量、血清中テストステロン濃度、腎臓・精巣・精巣上体の組織病理学的検査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、神経毒性

EDSP では、甲状腺経路への潜在的作用を示す確定的な科学的根拠があるとの判断を示している。

- Bayer CropScience (2011)によって、メトリブジン(Bayer CropScience、94.4%) 60、120mg/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、60mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓相対重量、臨床的兆候(流涎)発生率の高値、120mg/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、甲状腺補正重量の高値が認められた。なお、体重、増加体重、卵巣絶対及び補正重量、子宮絶対及び補正重量(wet 又は blotted)、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、副腎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、膻開口日、膻発情周期開始日、発情周期、発情周期又は正常発情周期を有する個体率、甲状腺・肝臓・卵巣・子宮・腎臓の組織病理学的検査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、神経毒性
EDSP では、甲状腺軸への潜在的作用を示す確定的な科学的根拠があるとの判断を示している。

(2)ステロイド産生影響(今回評価対象とする EDSP 試験)

- Bayer CropScience (2011)によって、メトリブジン(Bayer CropScience とと思われる、94.2%) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.0214、0.214、2.14、2.14、214、2,140、21,400 μ g/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 μ M(=2,140 μ g/L)以上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。なお、テストステロン産生量、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誘導

EDSP では、エストラジオール産生量の濃度依存的増加との判断を示している。

参考文献

Plhalova L, Stepanova S, Praskova E, Chromcova L, Zelnickova L, Divisova L, Skoric M, Pistekova V, Bedanova I and Svobodova Z (2012) The effects of subchronic exposure to metribuzin on *Danio rerio*. Scientific World Journal, Article ID 728189, doi:10.1100/2012/728189

Kashian DR and Dodson SI (2002) Effects of common-use pesticides on developmental and reproductive processes in *Daphnia*. Toxicology and Industrial Health, 18 (5), 225-235.

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>)

Braune CB and Bruns E (2012) Short-term Reproduction Assay with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) Exposed to Metribuzin Technical Under Flow-Through Conditions. Performed by Bayer CropScience AG, Monheim, Germany, Report ID.: EBSEY003. Submitted by Bayer CropScience AG, Monheim, Germany. Completion date March 9, 2012.

Blanck M (2011) Metribuzin assessment of pubertal development and thyroid function in juvenile/peripubertal male and female rats. Bayer S.A.S., Sophia Antipolis Cedex, France. Laboratory Study No.: SA 10341, December 1, 2011. Unpublished.

Tinwell H (2011) Evaluation of metribuzin in the aromatase assay. Bayer S.A.S., Bayer CropScience, Sophia Antipolis Cedex, France. Laboratory Report No.: SA 11062, November 10, 2011. Unpublished.

Tinwell H (2011) Evaluation of metribuzin in the H295R steroidogenesis assay. Bayer S.A.S., Bayer CropScience, Sophia Antipolis Cedex, France. Laboratory Study No.: SA 11268, December 09, 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)