

エチニル-エストラジオール

1. 物質特定情報

名称	エチニル-エストラジオール
CAS No.	57-63-6
分子式	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>
分子量	296.41
備考	

有害化学物質等一斉測定調査（水道水源における有害物質等監視情報ネットワーク(H11)）

2. 物理化学的性状

名称	エチニル-エストラジオール
物理的性状	針状結晶
沸点（ ）	182~184
融点（ ）	-
密度（g/cm <sup>3</sup> ）	-
水への溶解性	不溶
水オクタノール分配係数（logPow）	3.67
蒸気圧（kPa( )）	-

有害化学物質等一斉測定調査（水道水源における有害物質等監視情報ネットワーク(H11)）

3. 主たる用途・使用実績

用途	合成ピル	
使用実績	名称	-
	使用量	-
	生産量	-
	輸出量	-
	輸入量	-

有害化学物質等一斉測定調査（水道水源における有害物質等監視情報ネットワーク(H11)）

4. 現行規制等

水質基準値（mg/l）	なし
監視項目指針値（mg/l）	なし

その他基準 (mg/l)	薬品基準 ×、資機材基準 ×、給水装置基準 ×
他法令の規制値等	
環境基準値 (mg/l)	なし
要監視項目 (mg/l)	なし
諸外国等の水質基準値又はガイドライン値	
WHO (mg/l)	なし
EU (mg/l)	なし
USEPA (mg/l)	なし

5 . 水道水 (原水・浄水) での検出状況等

有害化学物質等一斉測定調査 (水道水源における有害物質等監視情報ネットワーク(H11))

原水 (µg/L)				浄水 (µg/L)		定量下限値 (µg/L)
最大値 (前期)	最大値 (後期)	検出率 (前期)	検出率 (後期)	最大値 (前期)	検出率 (前期)	
ND	ND	0/45(0%)	0/45 (0%)	ND	0/42 (0%)	0.002

6 . 測定手法

固相抽出-誘導体化-GC-MS 法により測定できる。

固相抽出-誘導体化-GC-MS 法による定量下限 (CV20%) は、0.1 µg/L である。

7 . 毒性評価

エチニルエストラジオール (EE) は IARC (1999) では Group 1 (ヒト発がん性物質) に分類されている。0.0000015% または 0.00015% (それぞれ 0.006-0.008, 0.06-0.08 mg/kg/day に相当) の EE を含む飼料を SD ラットに二年間にわたって摂取させた実験では、用量依存的に摂餌量及び体重増加量の減少、脱毛、肝肥大、副腎肥大、生存率の上昇、子宮の組織学的変化及び雄の性腺萎縮が観察されている。高用量では雌性性腺の萎縮が認められている。腫瘍の発生率の上昇は認められていない (Schardein, 1980)。

Andrews ら (2002) は、Wistar ラットを用いて OECD TG 407 に従って EE の 28 日間反復投与毒性試験 (0.01, 0.05 または 0.2 mg/kg/day) を行った。0.05 mg/kg 以上で肝臓重量の増加が認められている。雄では、0.2 mg/kg で精巢の病理組織学的変性、体重増加量の減少、0.05 mg/kg で凝固線及び精囊の萎縮、副腎重量の増加、0.01 mg/kg 以上で乳腺の組織学的変化が認められている。精巢上体中精子数及び精子形態には変化は認められていない。雌では、0.01 mg/kg においても、子宮上皮及び腺上皮の高さの増加、顆粒球の子宮内膜への侵入、また膣細胞診において、角質化、粘液分泌、上皮の肥大等のエストロゲン様作用が観察されている。また、Yamasaki ら (2002) も同様に CD ラットを用いて

28 日間反復投与毒性試験を行っている。0.2 mg/kg で飼料摂取量および体重増加量の低下、卵巣重量の低下および子宮重量の増加、卵巣の萎縮、子宮上皮の肥大および膣の粘液分泌が、0.05 mg/kg で前立腺および精嚢重量の低下、下垂体重量の増加および発情周期の変化、0.01 mg/kg で肝臓重量の増加が観察されている。著者らは内分泌を介した作用は見られていないとしている。Andrew ら (2002) および Yamasaki ら (2002) の OECD テストガイドラインによるラットでの試験の結果では、0.01 mg/kg で EE の影響が認められており無毒性量は得られていない。

Thayer ら (2001) は、CF-1 マウスの妊娠 0-17 日に EE を 0.002、0.02、0.2、2、20 または 200 µg/kg 経口投与し、雄児の生殖器官に対する影響を調べた。20 µg/kg 以上では子動物は得られなかった。50 日齢で、全ての用量で一日精子産生量が低下したが 5 ヶ月齢では回復していた。0.02 µg/kg 以上で前立腺重量の増加が観察された。この実験は他の研究と比べて著しく低い用量を用いて行われているが、これらの低用量域での所見を支持する報告は見当たらない。

Delclos ら (2002) は、CD ラットに対して妊娠 7 日から分娩、哺乳期、生後 50 日まで EE を含む飼料を摂取させたとき、200 ppb で体重の低下、膣開口の促進、包皮分離および精巣下降の遅れ、卵巣および精巣重量の低下、5 ppb で前立腺背側部重量のわずかな増加を報告している。5 ppb は約 1 µg/kg/day に相当する。この結果を基に、飼料中 EE 濃度 0、2、10 または 50 ppb で多世代繁殖試験を行ったとき (Blaydes et al., 2002)、雄児の 50 日齢における血中 Testosterone 濃度の減少が、F1 では 10、50 ppb で、F2 では 50 ppb で観察された。前立腺重量には有意な変化は認められなかった。Testosterone 濃度に対する影響は一時的で、前立腺重量は確実な指標ではないようだとしている。これらは発表要旨であり、実験結果の詳細については報告されていない。

## 8 . 処理技術

-

## 9 . 水質基準値 (案)

### ( 1 ) 評価値

低用量域における所見の再現は行われておらず、現時点でこれらの所見を TDI 設定の根拠とすることは不適切と考えられる。2年間の EE 投与実験 (Schardein, 1980) で明確な LOAEL=6 µg/kg/day が得られており、TDI 設定の根拠とすることは適切と考えられる。EE の TDI 算定には、不確実係数は通常 100 (種差:10、個体差:10) に、最小毒性量から TDI を求めることから更に 10 を付加し、不確実係数を 1000 とし、TDI は 0.006 µg/kg/day とすることが妥当と考えられる。

TDI 0.006 µg/kg を基に、寄与率を 10%、体重 50kg のヒトが 1日に 2L 飲水するとすれば、評価値は 0.02µg/L ( 0.015 µg/L) (暫定値) とすることが妥当と考えられる。

### ( 2 ) 項目の位置づけ

エチニルエストラジオールは塩素処理で分解することから浄水中に含まれることは考えられ

ない。実際、水道水（原水・浄水）での検出状況等によると、浄水 42 地点中の全てにおいて不検出であり、現時点で水質基準等に設定する必要性が小さい。しかしながら、社会的に関心の高い物質であり、要検討項目として今後とも、測定データ等知見の充実に努めていく必要がある。

なお、評価値は一般に定量が困難なレベルにある点に注意を要する。

## 1 0 . その他参考情報

### 参考文献

- Andrews P, Freyberger A, Hartmann E, Eiben R, Loof I, Schmidt U, Temerowski M, Folkerts A, Stahl B, Kayser M. (2002) Sensitive detection of the endocrine effects of the estrogen analogue ethinylestradiol using a modified enhanced subacute rat study protocol (OECD Test Guideline no. 407). Arch Toxicol. 76, 194-202.
- Blaydes B, Bryant C, Newbold RR, Delclos KB (2002) Effect of dietary ethinyl estradiol (EE2) on serum testosterone, prostate weight, and estrogen receptors (ER) in CD (Sprague-Dawley) rats. Toxicologist 66, 378.
- Delclos KB, Latendresse JR, Bucci TJ, Weis CC, Newbold RR (2001) Effects of dietary ethinyl estradiol (EE2) exposure during development on male and female CD rats. Toxicologist 60, 386.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. (1987) Lyon, International Agency for Research on Cancer, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- Schardein JL. (1980) Studies of the components of an oral contraceptive agent in albino rats. I. Estrogenic component. J Toxicol Environ Health. 1980 885-94.
- Thayer KA, Ruhlen RL, Howdeshell KL, Buchanan DL, Cooke PS, Preziosi D, Welshons WV, Haseman J, vom Saal FS. (2001) Altered prostate growth and daily sperm production in male mice exposed prenatally to subclinical doses of 17alpha-ethinyl oestradiol. Hum Reprod. 16, 988-96.
- Yamasaki K, Sawaki M, Noda S, Imatanaka N, Takatsuki M. (2002) Subacute oral toxicity study of ethinylestradiol and bisphenol A, based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407". Arch Toxicol. 76, 65-74.