

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価の実施結果について
(令和 7 年度及び令和 8 年度実施分)(案)

I. 令和 7 年度及び令和 8 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)について

令和 6 年度に信頼性評価を実施する対象として選定した 15 物質群 (表 1) について
令和 7 年度及び令和 8 年度において信頼性評価を実施した (参考資料 1 - 1 参照)。

また、令和 7 年度に信頼性評価を実施する対象として選定した 17 物質 (表 2) について
令和 8 年度に信頼性評価を実施中である (参考資料 1 - 2 参照)。

表 1 令和 6 年度に信頼性評価の対象とする 15 物質

名称	主な用途	選定根拠 となった 調査区分 の記号**
今回報告		
ビスフェノール AF	ゴム架橋剤、特殊エンブラ用原料 ³⁾	3. (1)
ビスフェノール F	樹脂原料(特殊エポキシ、ポリカーボネート) ³⁾	3. (7)
アセトニトリル*	合成原料(ビタミン B1、サルファ剤、香料、染料)溶剤、電池の電解液 ¹⁾	3. (5)
カルタップ*	農薬(殺虫剤) ¹⁾	3. (5)
キザロホップエチル*	農薬(除草剤) ¹⁾	3. (5)
2,6-キシリジン (別名 : 2,6-ジメチルアニリン) *	合成原料(染料、顔料) ¹⁾	3. (5)
ジクロロベンゼンのうち 1,3-ジクロロベンゼン*	合成原料(染料、顔料、農薬、医薬品)、溶剤、洗淨剤(グリース用)、その他(消毒剤、伝導熱媒体) ¹⁾	3. (5)
テレフタル酸ジオクチル (別名 : テレフタル酸ジエチルヘキシル)	可塑剤 ²⁾	3. (7)
ブタミホス*	農薬(除草剤) ¹⁾	3. (5)
フタル酸ジアリル*	架橋剤(不飽和ポリエステル樹脂)、可塑剤(塩化ビニル樹脂用)、合成樹脂原料(ジアリルフタレート樹脂) ¹⁾	3. (5)
プロピネブ*	農薬(殺菌剤) ¹⁾	3. (5)
ペンフルリドール	統合失調症治療薬 ⁴⁾	3. (7)
メコプロップ*	農薬(除草剤) ¹⁾	3. (5)
フタル酸ジイソノニル	可塑剤 ³⁾	3. (7)
りん酸トリス(ブトキシエチル)	可塑剤、消泡剤、レベリング剤 ³⁾	3. (3)

*化管法第一種指定化学物質

- 1) 環境省、PRTR インフォメーション広場、対象化学物質情報
(https://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi.html)
- 2) 製品評価技術基盤機構、NITE 化学物質総合情報提供システム
(https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/srhInput)
- 3) 化学工業日報社、17524 の化学商品（2024）及びバックナンバー
- 4) KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
(https://www.kegg.jp/entry/dr_ja:D02630)

**選定根拠となった調査区分の記号

- 3.（1）化学物質環境実態調査
- 3.（3）要調査項目等存在状況調査結果
- 3.（5）化管法第一種指定化学物質
- 3.（7）専門家から提案された物質

表 2 令和 7 年度に信頼性評価の対象とする 17 物質

名称	主な用途	選定根拠 となった 調査区分 の記号**
実施中		
アジスロマイシン	医薬品(抗生物質) ^{1,2)}	3.（1）
アトルバスタチン	医薬品(高コレステロール血症薬) ^{1,2)}	3.（1）
イベルメクチン B1a	医薬品、動物用医薬品 ^{1,2)}	3.（1）
イベルメクチン B1b	医薬品、動物用医薬品 ^{1,2)}	3.（1）
イルガロール*	防藻剤 ^{1,3)}	3.（1）
エストリオール	卵胞ホルモン、医薬品(卵胞ホルモン製剤) ^{1,2)}	3.（1）
オキシテトラサイクリン*	動物用医薬品の原薬、農薬(殺菌剤)有効成分(原体) ³⁾	3.（5）
<i>N,N</i> -ジエチル- <i>m</i> -トルアミド	昆虫忌避剤 ^{1,4)}	3.（1）
4,5-ジクロロ-2-オクチルイソ チアゾール-3(2 <i>H</i>)-オン*	船底塗料用防汚剤、漁網用防汚剤 ^{1,3)}	3.（1）
<i>N,N'</i> -ジフェニル- <i>p</i> -フェニレン ジアミン	有機ゴム薬品(老化防止剤) ^{1,4)}	3.（1）
シプロフロキサシン	医薬品(ニューキノロン系抗菌剤) ^{1,2)}	3.（1）
炭酸リチウム*	配合剤(耐熱磁器、耐熱ガラス、光学ガラス)、コンクリート混和材、医薬品(躁状態治療薬)、原料(リチウム電池正極、臭化リチウム) ³⁾	3.（5）
<i>N</i> -デスメチルタモキシフェン	医薬品(抗乳癌剤)代謝物 ^{1,2)}	3.（1）
フェンブコナゾール*	農薬(殺菌剤) ³⁾	3.（4）
フルコナゾール	医薬品(深在性真菌症治療剤) ^{1,2)}	3.（1）
ベンゾフェノン*	有機合成の原料、医薬品中間体、紫外線吸収剤及び光重合開始剤 ^{1,3)}	3.（1）
ミコナゾール	医薬品(抗真菌剤) ^{1,2)}	3.（1）

*化管法第一種指定化学物質

- 1) 環境省、令和 6 年度版化学物質と環境及びバックナンバー(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>)
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、医療用医薬品 情報検索 (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>)
- 3) 環境省、リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート
(<https://www2.env.go.jp/chemi/prtr/factsheet/factsheet.html>)
- 4) 独立行政法人製品評価技術基盤機構、化学物質総合情報提供システム (NITE-CHIRP)

**選定根拠となった調査区分の記号

- 3. (1) 化学物質環境実態調査
- 3. (4) 農薬残留対策総合調査
- 3. (5) 化管法第一種指定化学物質

Ⅱ. 令和 7 年度及び令和 8 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)の結果について

令和 7 年度及び令和 8 年度に信頼性評価を実施した 15 物質について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆され、試験管内試験によって確認する作用について物質ごとに表 3 に示した。

1. 信頼性評価の実施

令和 7 年度及び令和 8 年度に実施した 15 物質の化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について、化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議(令和 7 年 12 月 16 日開催、令和 8 年 7 月 27 日開催、同 7 月 29 日開催、非公開)において評価を実施し、信頼性評価のまとめと今後の対応案について検討を行った。(信頼性評価の結果は別添参照)

2. 令和 7 年度及び令和 8 年度に実施した 15 物質の信頼性評価のまとめ

(1)内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る 12 物質

＊ビスフェノール F：動物試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、甲状腺細胞への直接的な影響、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—副腎軸への作用、糖代謝への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、PPAR α を介したステロイド合成抑制作用、G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用、エストロゲン産生亢進、プロゲステロン産生亢進、コルチゾール産生抑制、中性脂質貯蔵能増強作用、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用を示すことが示唆された。

＊ビスフェノール AF：動物試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、糖代謝への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、PPAR α を介したステロイド合成抑制作用、G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用、テストステロン産生抑制、アルドステロン産生抑制、コルチゾール産生抑制、プロゲステロン産生抑制、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用を示すことが示唆

された。

- * テレフタル酸ジエチルヘキシル：動物試験の報告において、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。
- * ペンフルリドール：試験管内試験の報告において、プロラクチン放出抑制作用、コルチゾール合成抑制作用、カルシウムチャネル抑制作用を示すことが示唆された。
- * メコプロップ：試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、ステロイドホルモン(テストステロン、エストラジオール)産生影響を示すこと、疫学的調査の報告において、抗エストロゲン様作用、アロマターゼ活性阻害作用を示すことが示唆された。
- * 1,3-ジクロロベンゼン：動物試験の報告において、アンドロゲン様作用、テストステロン代謝阻害作用を示すこと、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。
- * 2,6-キシリジン：試験管内試験の報告において、プロゲステロン及びテストステロン合成抑制、エストロゲン合成促進を示すことが示唆された。
- * フタル酸ジアリル：試験管内試験の報告において、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用を示すことが示唆された。
- * キザロホップエチル：動物試験の報告において、エストロゲン作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。
- * ブタミホス：試験管内試験の報告において、プレグナン受容体 X への作用を示すことが示唆された。
- * フタル酸ジイソノニル：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、ステロイドホルモン生合成阻害、雄胎仔精巣への影響、胎児期精巣テストステロン合成阻害作用、胎児型ライディッヒ細胞への直接的阻害作用、ライディッヒ細胞でのテストステロン合成阻害、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、抗甲状腺ホルモン様作用、甲状腺ホルモン合成のかく乱、抗グルココルチコイドホルモン作用、グルココルチコイド受容体を介在した合成副腎皮質ホルモンとの相乗影響、ステロイド産生影響を示すこと、疫学的調査の報告において、ステロイド産生影響、神経ステロイド経路への影響、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。
- * りん酸トリス(ブトキシエチル)：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、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、成長ホルモン/インスリン様成長因子軸への作用、視床下部－下垂体－副腎軸への作用、抗副腎皮質ホルモン様作用、副腎皮質ホルモン合成の抑制作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生促進作用、ステロイド産生関連遺伝子発現促進作用、ステロイド産生関連遺伝子発現抑制作用、テストステロン産生抑制作用を示すことが示唆された。

(2)現時点では試験対象物質としない3物質

*アセトニトリル：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかった。

*プロピネブ：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかった。

*カルタップ：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかった。

表3 信頼性評価結果をもとにした物質ごとの確認すべき作用
(第1段階試験管内試験の実施対象候補)

名称		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	その他の作用
1	ビスフェノールF	○	○	○	○	○	○	○
2	ビスフェノールAF	○	○	○	○	○	○	○
3	テレフタル酸ジエチルヘキシル	○	○	○	○	—	—	—
4	ペンフルリドール	—	—	—	—	—	—	○
5	メコプロップ*	—	○	—	—	—	—	○
6	1,3-ジクロロベンゼン*	○	—	○	—	—	—	—
7	2,6-キシリジン*	—	—	—	—	—	—	○
8	フタル酸ジアリル*	○	○	—	—	—	—	—
9	キザロホップエチル*	○	○	○	○	—	—	—
10	ブタミホス*	—	—	—	—	—	—	○
11	フタル酸ジイソノニル	○	○	○	○	—	○	○
12	りん酸トリス(ブトキシエチル)	○	○	○	○	○	○	○
計	36 試験	8 試験	8 試験	7 試験	6 試験	3 試験	4 試験	—

○：既存知見から示唆された作用。—：試験管内試験を実施しない作用。

I. ビスフェノール F

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ビスフェノール F の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用、ラット精巣組織への影響、マウスライディッヒ細胞への影響、ヒト乳がん細胞への影響、ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響、マウス睪島細胞への影響、マウス前駆脂肪細胞への影響、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体への影響に関する報告がある。なお、ビスフェノール F については、報告数が膨大であったことから（所定キーワード検索式による 2024 年 4 月 18 日 PubMed 検索ヒット数 455 件）、生態影響に関連する報告を主な調査対象とした。哺乳動物試験、試験管内試験及びその他作用メカニズム解明に関連する報告については、過年度にビスフェノール B 及びビスフェノール S について整理した文献のうち、ビスフェノール F も試験対象物質としていた報告を調査対象とした。

(1) 生態影響

①Qiu ら(2019)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、98%) 0.1、1、10、100、1,000 μ g/L (設定濃度)に 1 ヶ月以上齢から 60 日間ばく露した雌雄ゼブラフィッシュ(野生型 AB strain)への影響(遺伝子は生殖及び神経内分泌関連。特記がない場合は雌雄混合で測定)が検討されている。その結果として、0.1 μ g/L 以上のばく露区で肝臓中ビテログニン濃度の高値、10 μ g/L 以上のばく露区で脑中性腺刺激ホルモン放出ホルモン濃度、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量、脑中 *era* mRNA 相対発現量、雄精巣中 *fshr* mRNA 相対発現量の高値、10、1,000 μ g/L のばく露区で脑中 *kiss1r* mRNA 相対発現量、脑中黄体形成ホルモン濃度の高値、10 μ g/L のばく露区で脑中卵胞刺激ホルモン濃度、雌卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、脑中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値、100 μ g/L 以上のばく露区で脑中 *kiss1* mRNA 相対発現量、脑中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、雌卵巣中 *lhr* mRNA 相対発現量の高値、100 μ g/L のばく露区で脑中 *er β* mRNA 相対発現量の高値、1,000 μ g/L のばく露区で脑中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、雄精巣中 *lhr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、生存率、雌性比、雌生殖腺体指数、脑中 *kiss2* mRNA 相対発現量、脑中 *kiss2r* mRNA 相対発現量、脑中 *sv2c* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、100 μ g/L 区での脑中 *kiss1* mRNA 相対発現量の高値はエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182-780 1 μ M 又はアロマターゼ B 阻害剤ファドラゾール 1 μ M 共存下で、100 μ g/L 区での脑中 *gnrh3* mRNA 相対発現量の高値は ICI 182-780 1 μ M+ファドラゾール 1 μ M 共存下で、100 μ g/L 区での肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量の高値は ICI 182-780 1 μ M 共存下で消失した。引用文献番号【16291】(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験生物の学名の記載がない点に注意を要すると判断された。

②Zhao ら(2018)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、99.7%) 0.1、1、10、100 μ g/L (設定濃度)に受精後 96 時間(96hpf)から 144hpf まで 48 時間ばく露したゼブラフィッシュへの影響(遺伝子は糖代謝関連、相対発現量及び濃度は全身中)が検討されている。その結果として、0.1 μ g/L 以上のばく露区で *pck1* mRNA 相対発現量の高値、10 μ g/L 以上のばく露区で *hk* mRNA 相対発現量、*irs2a* mRNA

相対発現量の低値、グルコース濃度、インスリン濃度、*insa* mRNA 相対発現量の高値、100 μ g/L のばく露区で *irs1* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*pck2* mRNA 相対発現量、*g6pca.1* mRNA 相対発現量、*pk* mRNA 相対発現量、*gcga* mRNA 相対発現量、*gcgb* mRNA 相対発現量、*insra* mRNA 相対発現量、*insrb* mRNA 相対発現量、*irs2b* mRNA 相対発現量、*irs4a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、100 μ g/L 区での *pck1* mRNA 相対発現量の高値、10、100 μ g/L 区でのグルコース濃度の高値はインスリン sensitizer rosiglitazone 1 μ M 共存下で抑制された。【16604】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：糖代謝への影響

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験生物の学名の記載がない点に注意を要すると判断された。

- ③Mu ら(2022)によって、ビスフェノール F(東京化成工業、99%) 0.5、5、50 μ g/L(設定濃度)に受精後 2 時間(2 hpf)から最長受精後 150 日目(150dpf)までばく露した雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(115+14dpf から 21 日間交配試験)が検討されている。その結果として、0.5 μ g/L 以上のばく露区で F₁ 心拍数(48、72、96hpf)、交配試験における総産卵数、交配試験における総生存産卵数(総受精卵数)の低値、5 μ g/L 以上のばく露区で F₁ 体長(96hpf)の低値、50 μ g/L のばく露区で交配試験における受精率、交配試験における産卵回数、F₁ 自発運動頻度(24hpf)の低値が認められた。なお、F₁ 死亡率(96hpf)、F₁ 孵化率(96hpf)には影響は認められなかった。

また、雄において、0.5、5 μ g/L のばく露区で精巣中 *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、0.5 μ g/L のばく露区で精巣中 *cyp11a1a* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a1a* mRNA 相対発現量の高値(50g/L 区では低値)、0.5 μ g/L のばく露区で精巣中 *fshr* mRNA 相対発現の高値(5、50g/L 区では低値)、0.5 μ g/L のばく露区で精巣中 *cyp17a1* mRNA 相対発現量の高値、5 μ g/L 以上のばく露区で精巣中 *hsd17b1* mRNA 相対発現量、精巣中 *lhr* mRNA 相対発現量の低値、50 μ g/L のばく露区で非ばく露雌との交配試験における総生存産卵数(総受精卵数)、非ばく露雌との交配試験における受精率、精巣中 17 β -エストラジオール濃度、精巣中 11-ケトテストステロン濃度の低値が認められた。なお、非ばく露雌との交配試験における総産卵数、非ばく露雌との交配試験における産卵回数、精巣における生殖細胞(精原細胞、精母細胞、精子細胞、精子)存在率、生殖腺体指数、精巣中ビテロゲニン濃度、精巣中 *hsd3b2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、0.5 μ g/L 以上のばく露区で非ばく露雄との交配試験における総生存産卵数(総受精卵数)、卵巣における卵黄形成期卵胞存在率の低値、0.5、5 μ g/L のばく露区で卵巣における一次成長期卵胞存在率の高値、0.5、50 μ g/L のばく露区で卵巣中 17 β -エストラジオール濃度の低値、0.5 μ g/L のばく露区で卵巣中 *cyp19a1a* mRNA 相対発現量の高値(5、50 μ g/L 区では低値)、5 μ g/L 以上のばく露区で非ばく露雄との交配試験における総産卵数、卵巣中 11-ケトテストステロン濃度、卵巣中ビテロゲニン濃度、卵巣中 *hsd3b2* mRNA 相対発現量、卵巣中 *hsd17b1* mRNA 相対発現量、卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *lhr* mRNA 相対発現量の低値、50 μ g/L のばく露区で卵巣中 *cyp11a1* mRNA 相対発現量、卵巣中 *vtg1* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、非ばく露雄との交配試験における受精率、非ばく露雄との交配試験における産卵回数、生殖腺体指数、卵巣中 *cyp17a1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16592】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、毒性

- ④Kim ら(2022)によって、ビスフェノール F(Sigma-Aldrich、99%) 1、10、100 μ g/L(設定濃度)に 9～11 ヶ月齢から 28 日間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結

果として、1 µg/L 以上のばく露区で脳中デヒドロエピアンドロステジオン硫酸抱合体濃度の低値、脳中 17β-エストラジオール濃度、脳中コルチゾール濃度の高値、1 µg/L のばく露区で不安様行動の高値(下層での不動持続時間の有意な高値、上下層移動頻度の有意な低値)、10µg/L 以上のばく露区で脳中プレグネノロン乳酸抱合体濃度、脳中キヌレニン濃度の低値、脳中コリン濃度の高値、100µg/L のばく露区で脳中 2,3-ジオキシゲナーゼ比活性(基質インドールアミン及びトリプトファン)の低値が認められた。なお、明暗試験における光感受性(移動距離、明暗ゾーン滞在時間比、明暗ゾーン移動距離差)、T 字型迷路試験における学習記憶能(移動距離、左右ゾーン累積滞在時間、アーム移動前潜時)には影響は認められなかった。【16588】(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎軸への作用

- ⑤Yang ら(2018)によって、ビスフェノール F (J&K Scientific、98%) 1、10、100、1,000µg/L (設定濃度) に受精後 1 日目(1 dpf)から最長 60dpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子発現は 40 日齢雌雄混合全身中と思われる)が検討されている。その結果として、1 µg/L 以上のばく露区で *cyp19a1a* mRNA 相対発現量(42dpf)、*foxl2* mRNA 相対発現量(42dpf)の高値、10µg/L 以上のばく露区で雌雄頭部及び尾部中テストステロン濃度、雌雄頭部及び尾部中テストステロン/17β-エストラジオール濃度、*amh* mRNA 相対発現量(40dpf)、*sox9a* mRNA 相対発現量(40dpf)の低値、雌雄頭部及び尾部中 17β-エストラジオール濃度、*vtg* mRNA 相対発現量(42dpf)の高値、100µg/L 以上のばく露区で雄性比、*dmrt1* mRNA 相対発現量(42dpf)の低値、間性出現率の高値、1,000µg/L のばく露区で体重及び体長増加速度(7~60pdf)、*ffl1d* mRNA 相対発現量(42dpf)の低値が認められた。【16605】(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、雌雄の記載が全般的に不明確である点、ばく露期間中の個体数調節(間引き)方法の根拠が示されていない点に注意を要すると判断された。

- ⑥Yang ら(2017)によって、ビスフェノール F (J&K Scientific、98%) 1、10、100、1,000µg/L (設定濃度) に 4.5 ヶ月齢から 21 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討(OECD TG229 及び 230 準拠)されている。その結果として、雄において、1 µg/L 以上のばく露区で全身中テストステロン/17β-エストラジオール濃度比の低値、脳中 *cyp19a1b* mRNA 相対発現量、脳中 *fshβ* mRNA 相対発現量の高値、10µg/L 以上のばく露区で全身中テストステロン濃度の低値、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量、脳中 *lhβ* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量の高値、100µg/L 以上のばく露区で全身中 17β-エストラジオール濃度、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、精巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、精巣中 *lhr* mRNA 相対発現量、1,000µg/L のばく露区で生殖腺体指数、精巣中 *17βhsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量の低値、脳体指数、精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肥満度、脳体指数、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、脳中 *er2β* mRNA 相対発現量、精巣中 *3βhsd* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、100µg/L 以上のばく露区で脳中 *fshβ* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17βhsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *star* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *era* mRNA 相対発現量、卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量の高値、100µg/L のばく露区で脳中 *cyp19a1b* mRNA 相対発現量の高値、1,000µg/L のば

く露区で生殖腺体指数、全身中テストステロン濃度、全身中テストステロン/17 β -エストラジオール濃度比、卵巣中 *lhr* mRNA 相対発現量の低値、全身中 17 β -エストラジオール濃度、卵巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肥満度、脳体指数、脳体指数、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、脳中 *er2 β* mRNA 相対発現量、脳中 *lh β* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3 β hsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、繁殖試験において、1,000 μ g/L のばく露区で総産卵数、F₁ 孵化率(1hpf)、F₁ 生存率(6dpf)の低値が認められた。

【16608】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

- ⑦Gu ら(2022)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、99%) 2、20、200 μ g/L(設定濃度)に受精後 2 時間(2 hpf)から受精後 135 日目(135dpf)までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(100~135dpf にかけて交配試験を実施)が検討されている。その結果として、2 μ g/L 以上のばく露区で累積産卵数(120、125、130、135dpf)、F₁ 孵化率(48、72hpf)、雌雄生殖腺中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、雌生殖腺中カタラーゼ比活性の低値、20 μ g/L 以上のばく露区で雌生殖腺体指数、F₁ 自発運動時間(24hpf)、雄生殖腺中カタラーゼ比活性の低値、F₁ 死亡率(48、72、96hpf)、雌雄生殖腺死亡細胞数の高値、200 μ g/L のばく露区で雄生殖腺体指数の低値が認められた。【16590】(△?)

想定される作用メカニズム：毒性

- ⑧Niu ら(2021)によって、ビスフェノール F (Acros Organics、97%) 2、20、200 μ g/L、(=0.01、0.1、1 μ M、設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 52 から 48 時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響(遺伝子は甲状腺ホルモン応答性)が検討されている。その結果として、2 μ g/L 以上のばく露区で脳中 *dio3* (type 3 deiodinase) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳中 *klf9* (Kruppel-like factor 9) mRNA 相対発現量、脳中 *thibz* (thyroid hormone induced bZip protein) mRNA 相対発現量、脳中 *mmp13* (matrix metalloproteinase 13) mRNA 相対発現量、脳中 *st3* (stromelysin-3) mRNA 相対発現量、脳中 *tgm2* (transglutaminase 2) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール F (Acros Organics、97%) 2、20、200 μ g/L、(=0.01、0.1、1 μ M、設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 52 から 48 時間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響(遺伝子は細胞増殖関連)が検討されている。その結果として、2 μ g/L のばく露区で脳中 *cdc20* (cell division cycle 20) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳細胞増殖率、脳神経分化率(脳中チューブリン蛋白質相対発現量)、半側脳幅(ULBW: unilateral brain width)/脳長(BL: brain length)比、間脳長(DL: diencephalon length)/脳長(BL: brain length)比、脳中 *cdk1* (cyclin dependent kinase) mRNA 相対発現量、脳中 *ccnb1* (cyclin B1) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール F (Acros Organics、97%) 2、20、200 μ g/L、(=0.01、0.1、1 μ M、設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 52 から 48 時間ばく露(トリヨードサイロニン 1 nM 共存下)したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響(遺伝子は細胞増殖関連)が検討されている。その結果として、2 μ g/L のばく露区で脳中 *thibz* mRNA 相対発現量の高値(20、200 μ g/L 区では低値)、2 μ g/L のばく露区で脳中 *mmp13* mRNA 相対発現量、脳中 *st3* mRNA 相対発現量、脳中 *dio3* mRNA 相対発現量の高値(200 μ g/L 区では低値)、200 μ g/L のばく露区で脳中 *tgm2* mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、ビスフェノール F (Acros Organics、97%) 2、20、200 μ g/L、(=0.01、0.1、1 μ M、設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 52 から 48 時間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響(遺伝子は細胞増殖関連)が検討されている。その結果として、2 μ g/L 以上のばく露区で脳細胞増殖率の低値、20 μ g/L 以上のばく露区で ULBW/BL 比の低値、200 μ g/L のばく露区で脳神経分化率(脳チューブリン蛋白質相対発現量)、脳中 *cdc20* mRNA 相対発現量、脳中 *cdk1* mRNA 相対発現量、脳中 *ccnb1* mRNA 相対発現量の低値、DL/BL 比の高値が認められた。【16594】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体－甲状腺軸への作用

- ⑨Zhu ら(2018)によって、ビスフェノール F (東京化成工業) 2、20、200、2,000 μ g/L(=0.01、0.1、1、10 μ M、設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 52 から 96 時間(24 時間の場合もあり)ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響(遺伝子は甲状腺ホルモン応答性(24 時間後に測定)又は発達関連(96 時間後に測定)が検討されている。その結果として、2 μ g/L 以上のばく露区で内臓中 *hairy1* (hes family bHLH transcription factor 1) mRNA 相対発現量、内臓中 *lgr5* (Leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor) mRNA 相対発現量の高値、20 μ g/L 以上のばく露区で内臓中 *dll1* (Delta-like 1) mRNA 相対発現量、内臓中 *hairy2b* (hes family bHLH transcription factor 2b) mRNA 相対発現量、内臓中 *notch1* (Notch receptor 1) mRNA 相対発現量、体重の高値、200 μ g/L 以上のばく露区で頭部面積、吻端-総排泄口長、内臓及び尾中 *klf9* (Kruppel-like factor 9) mRNA 相対発現量(24 時間)、尾中 *thibz* (thyroid hormone induced bZip protein) mRNA 相対発現量(24 時間)の高値、2,000 μ g/L のばく露区で後脚長、尾中 *thrb* (thyroid hormone receptor beta) mRNA 相対発現量(24 時間)の高値が認められた。なお、内臓及び尾中 *st3* (stromelysin-3) mRNA 相対発現量(24 時間)、内臓及び尾中 *dio3* (type 3 deiodinase) mRNA 相対発現量(24 時間)、口幅、後脚長/吻端-総排泄口長比、半側脳幅(ULBW: unilateral brain width)/脳長(BL: brain length)比には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール F (東京化成工業) 2、20、200、2,000 μ g/L(=0.01、0.1、1、10 μ M、設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 52 から 96 時間(24 時間の場合もあり)ばく露(トリヨードサイロニン 1 nM 共存下、有意差検定はトリヨードサイロニン非共存下の対象区との比較において実施)したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響(遺伝子は甲状腺ホルモン応答性で 24 時間後に測定)が検討されている。その結果として、2 μ g/L 以上のばく露区で内臓中 *thrb* mRNA 相対発現量(24 時間)、内臓及び尾中 *st3* mRNA 相対発現量(24 時間)、内臓中 *dio3* mRNA 相対発現量(24 時間)の低値、2、2,000 μ g/L のばく露区で尾中 *thibz* mRNA 相対発現量(24 時間)の低値、2 μ g/L のばく露区で口幅の低値(200、2,000 μ g/L 区では高値)、体重、頭部面積の低値(2,000 μ g/L 区では高値)、半側脳幅(ULBW: unilateral brain width)/脳長(BL: brain length)比の高値(2,000 μ g/L 区では低値)、内臓中 *hairy1* mRNA 相対発現量の高値(他区では低値)、20 μ g/L 以上のばく露区で内臓中 *thibz* mRNA 相対発現量(24 時間)、内臓中 *dll1* mRNA 相対発現量、内臓中 *hairy2b* mRNA 相対発現量、内臓中 *lgr5* mRNA 相対発現量の低値、20、200 μ g/L のばく露区で内臓中 *notch1* mRNA 相対発現量の低値、200 μ g/L 以上のばく露区で内臓及び尾中 *klf9* mRNA 相対発現量(24 時間)、尾中 *thrb* mRNA 相対発現量(24 時間)、尾中 *dio3* mRNA 相対発現量(24 時間)の低値が認められた。なお、後脚長、吻端-総排泄口長には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール F (東京化成工業) 2、20、200、2,000 μ g/L(=0.01、0.1、1、10 μ M、設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 58 から最長 14 日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、20 μ g/L 以上のばく露区で NF stage66 到達までの所要日数、到達 NF

stage の高値、200 μ g/L 以上のばく露区で吻端-総排泄口長、後脚長の高値が認められた。【16606】(Δ OP) $\rightarrow$ (8)①、(9)①

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用(甲状腺ホルモン共存下)

- ⑩Huang ら(2016)によって、ビスフェノール F (東京化成工業) 2、20、200 μ g/L (設定濃度)に受精後 2 時間(2 hpf)から 144hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は視床下部一下垂体一甲状腺軸関連、相対発現量及び濃度は全身中)が検討されている。その結果として、2 μ g/L 以上のばく露区で *crh* mRNA 相対発現量、*tg* mRNA 相対発現量の高値、20 μ g/L 以上のばく露区で *ttr* mRNA 相対発現量の低値、甲状腺刺激ホルモン濃度、*nis* mRNA 相対発現量、*dio2* mRNA 相対発現量、*ugt1ab* mRNA 相対発現量の高値、200 μ g/L のばく露区でサイロキシン濃度の低値、トリヨードサイロニン濃度、トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比の高値が認められた。【16610】(Δ OP)
想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用

- ⑪le Fol ら(2017)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 0.1、1 μ M(=20、200 μ g/L)(設定濃度)に 6 ヶ月齢から 7 日間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=20 μ g/L)以上のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。【16314】(Δ OP) $\rightarrow$ (3)④

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

- ⑫Han ら(2022)によって、ビスフェノール F (Shanghai Maclin Biochemical Technology、98%) 80、160、800 μ g/L(設定濃度)に 4～5 ヶ月齢から最長 13 日間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、80 μ g/L 以上のばく露区で全身中 *er β* mRNA 相対発現量(13 日間)の低値、80 μ g/L のばく露区で全身中 *era* mRNA 相対発現量(13 日間)の低値が認められた。【16235】(×)

想定される作用メカニズム：不明

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験条件が不適切である(特に給餌がなされていない)、濃度依存性が認められない、結果の再現性が確認できない点に注意を要すると判断された。

- ⑬Lee ら(2019)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、98%) 80、400、2,000、10,000 μ g/L (設定濃度)に受精後 4 時間(4 hpf)から 120hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、80、400、10,000 μ g/L のばく露区で孵化までの所要時間の高値(遅延)、10,000 μ g/L のばく露区で相対眼球サイズの低値が認められた。なお、生存率、孵化率、奇形率、体長には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、98%) 80、400、2,000 μ g/L (設定濃度)に受精後 4 時間(4 hpf)から 120hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は視床下部一下垂体一甲状腺軸関連で全身中)が検討されている。その結果として、2,000 μ g/L のばく露区で *hhx* mRNA 相対発現量、*ugt1ab* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*tg* mRNA 相対発現量、*ttr* mRNA 相対発現量、*crh* mRNA 相対発現量、*tsh β* mRNA 相対発現量、*tshr* mRNA 相対発現量、*nkx2.1* mRNA 相対発現量、*pax8* mRNA 相対発現量、*tpo* mRNA 相対発現量、*tra* mRNA 相対発現量、*tr β* mRNA 相対発現量、*dio1* mRNA 相対発現量、*dio2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、98%) 400、2,000 μ g/L (設定濃度)に受精後 4 時間(4 hpf)から 120hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(濃度は全身中)が検討されている。そ

の結果として、2,000 μ g/L のばく露区でサイロキシン濃度の高値が認められた。*hhex*、*tg*、*ttr*、*ugt1a* の mRNA 相対発現量には濃度依存的な高値傾向が認められた。なお、トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。【16294】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：甲状腺細胞への直接的な影響

- ⑭Li ら(2023)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 10、100、1,000 μ g/L(=0.05、0.5、5 μ M) (設定濃度)に孵化後 10 時間未満から 72 時間ばく露したインドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響(濃度は全身中)が検討されている。その結果として、100 μ g/L のばく露区で遊泳距離の低値が認められた。なお、心拍数、エストラジオール濃度、テストステロン濃度、11-ケトテストステロン濃度、サイロキシン濃度、トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 1,000 μ g/L(=5 μ M) (設定濃度)に孵化後 10 時間未満から 72 時間ばく露したインドメダカ(*O. melastigma*)への影響(有意な変動が認められた遺伝子群(DEGs: differential expressed genes、誘導 1,255、抑制 311)のうち代表的なものについて全身中)が検討されている。その結果として、*epo* mRNA 相対発現量、*crbl* mRNA 相対発現量、*ubap1l* mRNA 相対発現量の低値、*leap2* mRNA 相対発現量、*matn3a* mRNA 相対発現量、*tecra* mRNA 相対発現量、*cts12* mRNA 相対発現量、*hhatla* mRNA 相対発現量の高値が認められた。【16567】(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑮Yang ら(2022)によって、ビスフェノール F (AccuStandard、99%) 100 μ g/L (=0.5 μ M)に相当する設定濃度)に 10 日間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、雌全身中ビテロゲン濃度の低値、雄全身中ビテロゲン濃度の高値が認められた。【16238】(Δ 〇P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、抗エストロゲン作用

- ⑯Mu ら(2018)によって、ビスフェノール F (J & K Scientific、99%) 1,000、5,000、10,000 μ g/L (設定濃度)に受精後 1.5~1.7 時間(1.5~1.7hpf、16 細胞期)から最長 96hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ g/L 以上のばく露区で奇形率(48 又は 72hpf)の高値、5,000 μ g/L のばく露区で孵化率(72hpf)、心拍数(48hpf)、自発運動回数(24hpf)の低値が認められた。

また、ビスフェノール F (J & K Scientific、99%) 200、2,000、10,000 μ g/L (設定濃度)に 1.5~1.7hpf から最長 96hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(遺伝子は視床下部一下垂体一生殖腺軸関連、相対発現量及び濃度は全身中)が検討されている。その結果として、2,000 μ g/L 以上のばく露区で *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、10,000 μ g/L のばく露区でエストロゲン受容体 α 蛋白質相対発現量、*esr1* mRNA 相対発現量、*esr2a* mRNA 相対発現量、*esr2b* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*hsd17b1* mRNA 相対発現量の高値が認められた【16307】($\times$ —)

想定される作用メカニズム：毒性

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一般毒性が認められる濃度以上で実施された試験である点に注意を要すると判断された。

(2) 生殖影響

- ⑰Ijaz ら(2020)によって、ビスフェノール F (Santa Cruz Biotechnologies、99%) 0.05、0.5、5、50mg/kg/day を 28 日間腹腔内した成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、0.05mg/kg/day

以上のばく露群で胞状卵胞直径の高値、0.05mg/kg/day のばく露群で卵巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性の低値、0.5mg/kg/day 以上のばく露群で子宮相対重量、卵巣中黄体数の低値、卵胞顆粒高さの高値、0.5、50mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量の低値、0.5、5 mg/kg/day のばく露群で卵巣中活性酸素種濃度の高値、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中プロゲステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、卵巣中カタラーゼ比活性の低値、血漿中テストステロン濃度、卵巣中閉塞卵胞数の高値、50mg/kg/day のばく露群で両卵巣絶対重量、生殖腺体指数、血漿中エストラジオール濃度、卵巣中胞状卵胞数の低値、肝臓絶対重量、心臓絶対重量、卵巣中過酸化脂質濃度、黄体直径の高値が認められた。なお、体重、増加体重、腎臓絶対重量、卵巣中ペルオキシダーゼ比活性、卵巣中排卵前卵胞数、卵胞膜高には影響は認められなかった。【16171】

(△○P)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

- ②Ullah ら(2018)によって、ビスフェノール F (Santa Cruz Biotechnologies、99%) 5、25、50mg/kg/day を 70～80 日齢から 28 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中ペルオキシダーゼ比活性、精巣中テストステロン濃度の低値、5、50mg/kg/day のばく露群で血漿中テストステロン濃度の低値、5、25mg/kg/day のばく露群で精巣中蛋白質濃度の低値、25mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中カタラーゼ比活性の低値、50mg/kg/day のばく露群で精細管上皮厚の低値、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中総活性酸素種濃度の高値が認められた。なお、増加体重、左右精巣絶対重量、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、精巣中精細管画像面積比、精巣間質画像面積比、精細管直径には影響は認められなかった。【16175】

(△○P)→(10)①

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、動物入手先及び投与開始時の日齢や投与量の記載に不整合がある点に注意を要すると判断された。

- ③Gao ら(2022)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 25mg/kg/day を 9 週齢から 28 日間経口投与経口投与した雄 Kunming マウスへの影響(遺伝子は脂質産生及び代謝関連でライディッヒ細胞中)が検討されている。その結果として、精巣中ラクトースデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中コハク酸デヒドロゲナーゼ比活性、精細管 Stage VII～VIII 存在率、運動精子率、精巣上体中精子数、血清中テストステロン濃度、精巣中テストステロン濃度、ライディッヒ細胞中総コレステロール濃度、PCNA 蛋白質発現ライディッヒ細胞率、ライディッヒ細胞中 PCNA 蛋白質濃度、ライディッヒ細胞中 PLZF 蛋白質濃度、*pcna* mRNA 相対発現量、*pltf* mRNA 相対発現量、*hmgcs1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量の低値、精細管 Stage IX～XII 存在率、形態異常精子率、アポトーシス発生精細管率、精細管中アポトーシス細胞数、*ppara* mRNA 相対発現量、ライディッヒ細胞中 *PPARα* 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、体重、摂餌量、飲水量、精巣絶対及び相対重量、精細管 Stage I～VI 存在率、精巣中酸性フォスファターゼ比活性、精巣中アルカリ性フォスファターゼ比活性、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中エストラジオール濃度、精巣中エストラジオール濃度、血清中遊離テストステロン濃度、*stra8* mRNA 相対発現量、*scp3* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*acbd3* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*hsd3b1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*hsd17b3* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量、*scarb1* mRNA 相対発現量、*ldlr* mRNA 相対発現量、*pparβ* mRNA 相対発現量、*ppary* mRNA 相対発現量、ライディッヒ細胞中 *PPARβ* 蛋白質相対発現量、ライ

ディヒ細胞中 PPAR γ 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。【16244】(△○P)→(11)①
想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

- ④Ullah ら(2019)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich)、0.005、0.025、0.05ppm (飲水中濃度)を妊娠 1 日目から妊娠 21 日目(出産 1 日目)まで飲水投与した SD ラットへの影響(特に記載しない限り 80 日齢雄仔動物について測定)が検討されている。その結果として、0.025ppm 以上のばく露群で精巣上体中精子数、精巣中精細管画像面積比、運動精子率の低値、0.05ppm のばく露群で精囊絶対重量、日毎精子産生数、精巣間質画像面積比、精巣内腔画像面積比、精細管直径、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣中精原細胞数、精巣中精母細胞数、精巣中精子細胞数、精巣中カタラーゼ比活性、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、精巣中ペルオキシダーゼ比活性の低値、体重、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中活性酸素種濃度、精細管上皮厚、血漿中エストラジオール濃度の高値が認められた。なお、包皮分離日(35 日齢以後観察)、左右精巣絶対重量、左右精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量、脂肪体絶対重量、腎臓絶対重量、肝臓絶対重量、副腎絶対重量、精巣上体尾への精子移行所要時間、精巣上皮画像面積比、生存精子率には影響は認められなかった。また、出産時の母動物増加体重、同腹産仔数、新生仔雄性比、雄新生仔体重、雄新生仔肛門生殖突起間距離、雄新生仔乳頭残留率にも影響は認められなかった。【16170】(△○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、精巣毒性

(3) エストロゲン作用

- ①Yamasaki ら(2002)によって、ビスフェノール F (関東化学、99.9%) 2、20、200mg/kg/day を 20 日齢から 3 日間皮下投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量の高値が認められた。

また、ビスフェノール F (関東化学、99.9%) 0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.002、0.02、0.2、2、20、200、2,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した子宮頸がん細胞 HeLa229(ラットエストロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、PC₁₀ 値(陽性対照物質 17 β -エストラジオール 1 nM が誘導する活性の 10%相当の活性を示す濃度) 2.835 μ M(=568 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。【5872】(○○P)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ビスフェノール F の CAS 番号の記載に誤りがある点に注意を要すると判断された。また、レポーター遺伝子アッセイにおいては、影響は微弱であり、EC₅₀ 値が得られていない点に注意を要すると判断された。

- ②Weiler ら(2016)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 0.25、0.5、1 μ M(=50、100、200 μ g/L) (設定濃度)に受精後 0～2 時間(0～2 hpf)から受精後 3 日目(3 dpf)までばく露したエストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子を導入した Tg(ER:Gal4ff)(UAS:GFP)遺伝子組み換えゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、0.25 μ M(=50 μ g/L)のばく露区で末梢神経中 GnRH3 ニューロン発現面積(2 pdf)、視索前野中 GnRH3 ニューロン発現面積(2 pdf)の低値、0.5 μ M(=100 μ g/L)以上のばく露区で末梢神経中 GnRH3 ニューロン発現面積(3 pdf)の低値が認められた。これらの影響はエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182-780 1 μ M 共存下で消失した。なお、視索前野中 GnRH3 ニューロン発現面積(3 pdf)には影響は認められなかった。【16603】(△○P)

③Moreman ら(2017)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、97%) 10、100、1,000 μ g/L (設定濃度) に受精後 0 時間(0 hpf)から 120hpf までばく露した性腺刺激ホルモンニューロンをタグ化した遺伝子組み換え Tg(ER:Gal4ff)(UAS:GFP)ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、100 μ g/L 以上のばく露区で心臓中緑色蛍光蛋白質相対発現量の高値、1,000 μ g/L のばく露区で肝臓中緑色蛍光蛋白質相対発現量、尾部体節(tail somite)中緑色蛍光蛋白質相対発現量の高値が認められた。これらの影響はエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182-780 1 μ M 共存下で消失した。【16309】(△○P)

④le Fol ら(2017)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 0.01、0.1、1、5、20 μ M(=2、20、200、1,000、4,000 μ g/L)(設定濃度)に受精後 0 日目(0 dpf)から 4 dpf までばく露したエストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子を導入した遺伝子組み換え *cyp19a1b*-GFP ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=200 μ g/L)以上のばく露区で緑色蛍光蛋白質相対発現量(脳中アロマターゼ相対発現量)の高値が認められた。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 0.003~10 μ M(=0.6~200 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したゼブラフィッシュ肝細胞 ZELH-zfER β 2 (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体 β 2 を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、EC₅₀ 値 2.418 μ M(=484 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 0.003~10 μ M(=0.6~200 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したゼブラフィッシュ肝細胞 ZELH-zfER β 1 (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体 β 1 を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、EC₅₀ 値 5.337 μ M(=1,070 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 0.003~10 μ M(=0.6~200 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したゼブラフィッシュ肝細胞 ZELH-zfER α (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体 α 1 を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、EC₅₀ 値 5.795 μ M(=1,160 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。【16314 再】(△○P)

⑤Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、99.7%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.601、2、6.01、20、60.1、200、601、2,000 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、EC₅₀ 値 1.6 μ M(=320 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。なお、1 μ M 区でのルシフェラーゼ発現誘導は、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182,782 10 μ M 共存下で消失した。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、99.7%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.601、2、6.01、20、60.1、200、601、2,000 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、EC₅₀ 値 1.3 μ M(=260 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。【15825】(○○P)→(5)①、(6)②、(7)②、(12)①

⑥Pisapia ら(2012)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 10 μ M(=2,000 μ g/L)の濃度に 96 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、細胞増殖率の高値が認められた。また、0.1~10 μ M(=20~2,000 μ g/L)の濃度範囲では、S 期細胞存在率の濃度依存的な高値が認められた。【16178】(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、細胞増殖促進作用

(4) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

①Cao ら(2017)によって、ビスフェノール F (J & K Scientific、98%) 0.01、0.1、1、10、100 μ M(=2、20、200、2,000、20,000 μ g/L)の濃度で G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER: G protein-coupled estrogen receptor)による 17 β -エストラジオール 50nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として結合阻害が認められた(IC₅₀ 値は得られなかった)。【16177】(○○P)→(12)②

(5) 抗エストロゲン作用

①Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、99.7%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.601、2、6.01、20、60.1、200、601、2,000 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2(ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、99.7%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.601、2、6.01、20、60.1、200、601、2,000 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。【15825 再】(○○N)

(6) アンドロゲン作用

①Yamasaki ら(2003)によって、ビスフェノール F (関東化学、99.9%) 50、200、1,000mg/kg/day を 56 日齢から 10 日間経口投与した雄 Wistar ラット(精巣摘出处置)への影響が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。なお、腹側前立腺相対重量、精嚢相対重量、肛門挙筋及び球海綿体筋相対重量、陰茎相対重量、カウパー腺相対重量には影響は認められなかった。【5714】(○○N)→(7)①

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ビスフェノール AF についてはラット子宮肥大試験も実施しておりエストロゲン作用が認められている点に注意を要すると判断された。

②Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、99.7%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.601、2、6.01、20、60.1、200、601、2,000 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (アンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(アンド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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。【15825 再】(○○N)

(7) 抗アンドロゲン作用

①Yamasaki ら(2003)によって、ビスフェノール F (関東化学、99.8%) 50、200、1,000mg/kg/day を 56 日

齢から 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.2mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した雄 Wistar ラット(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 以上のばく露群で体重の低値、200mg/kg/day のばく露群でカウパー腺相対重量の高値が認められた。なお、腹側前立腺相対重量、精囊相対重量、肛門挙筋及び球海綿体筋相対重量、陰茎相対重量には影響は認められなかった。【5714 再】(○●○)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ビスフェノール AF についてはラット子宮肥大試験も実施しておりエストロゲン作用が認められている点に注意を要すると判断された。

- ②Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、99.7%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.601、2、6.01、20、60.1、200、601、2,000 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露(テストステロン 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (アンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(アンド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、IC₅₀ 値 5.9 μ M(=1,200 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。【15825 再】(○●○P)

(8) 甲状腺ホルモン作用

- ①Zhu ら(2018)によって、ビスフェノール F (東京化成工業) 0.01、0.1、1、10 μ M、(=2、20、200、2,000 μ g/L)の濃度に Nieuwkoop-Faber (NF) stage 52 から 24 時間ばく露したアフリカツメガエル由来尾組織への影響(遺伝子は甲状腺ホルモン応答性)が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,000 μ g/L)の濃度区で *st3* (stromelysin-3) mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*thibz* (thyroid hormone induced bZip protein) mRNA 相対発現量、*thrb* (thyroid hormone receptor beta) mRNA 相対発現量、*dio3* (type 3 deiodinase) mRNA 相対発現量、*klf9* (Kruppel-like factor 9) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16606 再】(△○●)

(9) 抗甲状腺ホルモン作用

- ①Zhu ら(2018)によって、ビスフェノール F (東京化成工業) 0.01、0.1、1、10 μ M、(=2、20、200、2,000 μ g/L)の濃度に Nieuwkoop-Faber (NF) stage 52 から 24 時間ばく露(トリヨードサイロニン 5 nM 共存下)したアフリカツメガエル由来尾組織への影響(遺伝子は甲状腺ホルモン応答性)が検討されている。その結果として、0.01 μ M(=2 μ g/L)以上の濃度区で *thibz* (thyroid hormone induced bZip protein) mRNA 相対発現量、*thrb* (thyroid hormone receptor beta) mRNA 相対発現量の低値、0.1 μ M(=20 μ g/L)以上の濃度区で *st3* (stromelysin-3) mRNA 相対発現量、*dio3* (type 3 deiodinase) mRNA 相対発現量の低値、1 μ M(=200 μ g/L)以上の濃度区で *klf9* (Kruppel-like factor 9) mRNA 相対発現量の低値が認められた。【16606 再】(△○●P)

(10) ラット精巣組織への影響

- ①Ullah ら(2018)によって、ビスフェノール F (Santa Cruz Biotechnologies、99%) 1、10、100 μ g/L の濃度に 2 時間ばく露したラット精巣組織(成熟雄 SD ラット由来)への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L の濃度区で総活性酸素種濃度の高値が認められた。なお、テストステロン濃度、カタラーゼ比活性、ペルオキシダーゼ比活性、スーパーオキシドディスムターゼ比活性、過酸化脂質濃度には影響は認められなかった。【16175 再】(○?)

想定される作用メカニズム：過酸化作用

(11) マウスライディッヒ細胞への影響

①Gao ら(2022)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 100 μ M(=20,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されている。その結果として、テストステロン産生量、総コレステロール濃度、*hmgcs1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、生存率、*scarb1* mRNA 相対発現量、*ldlr* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*acbd3* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*hsd3b1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*has17b3* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 100 μ M(=20,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(shRNA による PPAR α 発現抑制条件下)したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されているが、テストステロン産生量、総コレステロール濃度、*scarb1* mRNA 相対発現量、*ldlr* mRNA 相対発現量、*hmgcs1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*acbd3* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*hsd3b1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*has17b3* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16244 再】(△○P)

想定される作用メカニズム：PPAR α を介したステロイド合成抑制作用

(12) ヒト乳がん細胞への影響

①Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich、99.7%) 1 μ M(=200 μ g/L)の濃度にばく露(時間の記載なし)したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、エストロゲン受容体応答遺伝子 *greb1* mRNA 相対発現量、*pgr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

【15825 再】(○○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

②Cao ら(2017)によって、ビスフェノール F (J & K Scientific、98%) 1 μ M(=200 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 SKBR3 への影響が検討されている。その結果として、cAMP 産生量、細胞内カルシウム動員(calcium mobilization)率の高値が認められた。

また、これらの影響は、G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER: G protein-coupled estrogen receptor)選択的阻害剤 G15 10 μ M 共存下で抑制された。【16177 再】(○○P)

想定される作用メカニズム：G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用

(13) ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響

①Feng ら(2016)によって、ビスフェノール F (東京化成工業、99%) 0.1、1、10、30、50、70 μ M(=20、200、2,000、6,000、10,000、14,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(dbcAMP 0.1mM 共存下)したヒト副腎皮質上皮がん細胞 H295R への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されている。その結果として、1 μ M(=200 μ g/L)以上の濃度区で *CYP11B2* mRNA 相対発現量、*CYP17A1* mRNA 相対発現量の低値、0.1、30、50、70 μ M(=20、6,000、10,000、14,000 μ g/L)の濃度区で *HSD3B2* mRNA 相対発現量、*CYP21A2* mRNA 相対発現量の低値、10、50、70 μ M(=2,000、10,000、14,000 μ g/L)の濃度区でコルチゾール産生量の低値、30 μ M(=6,000 μ g/L)以上の濃度区でプロゲステロン産生量、17 β -エストラジオール産生量の高値、50 μ M(=10,000 μ g/L)以上の濃度区で *CYP11B1* mRNA 相対発現量の低値が認められ

た。なお、アルドステロン産生量、テストステロン産生量、*Star* mRNA 相対発現量、*FDX-1* mRNA 相対発現量、*CYP11A1* mRNA 相対発現量、*17β-HSD* mRNA 相対発現量、*CYP19A1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16319】(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン産生亢進、プロゲステロン産生亢進、コルチゾール産生抑制

(14) マウス膵島細胞への影響

①Marroqui ら(2021)によって、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 0.001μM(=0.2μg/L)の濃度に 10 時間ばく露した C57BL/6J マウス膵島細胞への影響が検討されている。その結果として、K_{ATP} チャンネル活性の低値が認められた。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 0.001、0.1、1 μM(=0.2、20、200μg/L)の濃度に 48 時間ばく露した C57BL/6J マウス膵島細胞への影響が検討されている。その結果として、1 μM(=200μg/L)の濃度区で *Cacnale* (Ca⁺⁺チャンネルサブユニット) mRNA 相対発現量、*Kcnmal* (K⁺チャンネルサブユニット) mRNA 相対発現量、*Scn9a* (Na⁺チャンネルサブユニット) mRNA 相対発現量、*Kcnip* (K⁺チャンネルサブユニット) mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、ビスフェノール F (Sigma-Aldrich) 0.001、1 μM(=0.2、200μg/L)の濃度に 48 時間ばく露した C57BL/6J マウス膵島細胞への影響が検討されている。その結果として、1 μM(=200μg/L)の濃度区でインスリン分泌量(グルコース 8.3mM 共存下)の高値が認められた。なお、インスリン含有量には影響は認められなかった。なお、エストロゲン受容体 β ノックアウトマウス由来の膵島細胞ではこれらの影響は認められなかった。【16267】(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

(15) マウス前駆脂肪細胞への影響

①Martínez ら(2020)によって、ビスフェノール F (Sigma) 32μM(=6,400μg/L)の濃度に 48 時間ばく露したマウス前駆脂肪細胞への影響(蛋白質は脂質産生関連)が検討されている。その結果として、脂質濃度(Oil Red O 染色後の 518 nm 吸光光度)の高値が認められた。なお、転写因子 C/EBPα (CCAAT/enhancer binding protein α) 蛋白質相対発現量、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPARγ: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ)蛋白質相対発現量、脂肪酸結合蛋白質(FABP4: fatty acid binding protein 4)相対発現量、セリンスレオニンキナーゼ Ser 473 リン酸化率には影響は認められなかった。【16275】(△○P)

想定される作用メカニズム：中性脂質貯蔵能増強作用

(16) ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体への影響

①Li ら(2021)によって、ビスフェノール F (J & K Scientific, 98%) 0.1、1、10、25、50μM(=20、200、2,000、5,010、10,000μg/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト肝臓細胞 HL-7702 への影響(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) β/δ 標的遺伝子発現)が検討されている。その結果として、0.1μM(=20μg/L)以上の濃度区で *PDK4* (pyruvate dehydrogenase kinase 4) mRNA 相対発現量の高値、10μM(=2,000μg/L)以上の濃度区で *ANGPTL4* (angiopoietin like 4) mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ビスフェノール F (J & K Scientific, 98%) 0.1、1、10、25、50μM(=20、200、2,000、5,010、

10,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎児腎臓由来細胞 HEK293 (PPAR β/δ を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(PPAR β/δ 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、10 μ M(=2,000 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール F (J & K Scientific、98%) 0.5、1、2.5、5、10、25、50、100、250、500 μ M(=100、200、501、1,000、2,000、5,010、10,000、20,000、50,100、10,000 μ g/L)の濃度で PPAR β/δ リガンド結合ドメインによる蛍光プローブ標識 Dex-fl 10nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₂₀ 値 160 μ M(=32,000 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。【16162】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、PPAR β/δ 三次元結晶構造の結合ポケットに対する molecular docking analysis も実施しており、ビスフェノール F にビスフェノール A と同等程度のドッキング能が認められたとしている点に注意を要すると判断された。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、甲状腺細胞への直接的な影響、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用、視床下部－下垂体－副腎軸への作用、糖代謝への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、PPAR α を介したステロイド合成抑制作用、G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用、エストロゲン産生亢進、プロゲステロン産生亢進、コルチゾール産生抑制、中性脂質貯蔵能増強作用、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 1 に示した。

表 1 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：ビスフェノール F

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	エストロゲン作用	①Qiu ら(2019a)【16291】	△	〇P
	糖代謝への影響	②Zhao ら(2018)【16604】	〇	〇P

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
視床下部一下垂体－生殖腺軸への作用、毒性	③Mu ら(2022)【16592】	○	○P	○
視床下部一下垂体－生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体－副腎軸への作用	④Kim ら(2022)【16588】	△	○P	○
エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体－生殖腺軸への作用	⑤Yang ら(2018)【16605】	△	○P	○
エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体－生殖腺軸への作用	⑥Yang ら(2017)【16608】	○	○P	○
毒性	⑦Gu ら(2022)【16590】	△	?	—
甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体－甲状腺軸への作用	⑧Niu ら(2021)【16594】	○	○P	○
甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用(甲状腺ホルモン共存下)	⑨Zhu ら(2018)【16606】→(8)①、(9)①	△	○P	○
甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体－甲状腺軸への作用	⑩Huang ら(2016)【16610】	△	○P	○
エストロゲン作用	⑪le Fol ら(2017)【16314】→(3)④	△	○P	○
毒性	⑫Han ら(2022)【16235】	×	—	×
甲状腺細胞への直接的な影響	⑬Lee ら(2019)【16294】	○	○P	○
不明	⑭Li ら(2023)【16567】	△	?	—
エストロゲン作用、抗エストロゲン作用	⑮Yang ら(2022)【16238】	△	○P	○
毒性	⑯Mu ら(2018)【16307】	×	—	×

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(2)生殖影響	抗エストロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用	①Ijaz ら(2020)【16171】	△	○P	○
	抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用	②Ullah ら(2018)【16175】→(10)①	△	○P	○
	抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用	③Gao ら(2022)【16244】→(11)①	△	○P	○
	抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、精巣毒性	④Ullah ら(2019)【16170】	△	○P	○
(3)エストロゲン作用 ※⑥は細胞増殖促進作用も		①Yamasaki ら(2002)【5872】	○	○P	○
		②Weiler ら(2016)【16603】	△	○P	○
		③Moreman ら(2017)【16309】	△	○P	○
		④le Fol ら(2017)【16314 再】	△	○P	○
		⑤Pelch ら(2019)【15825】→(5)①、(6)②、(7)②、(12)①	○	○P	○
		⑥Pisapia ら(2012)【16178】	△	○P	○
(4)エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用		①Cao ら(2017)【16177】→(12)②	○	○P	○
(5)抗エストロゲン作用		①Pelch ら(2019)【15825 再】	○	○N	×
(6)アンドロゲン作用		①Yamasaki ら(2003)【5714】→(7)①	○	○N	×
		②Pelch ら(2019)【15825 再】	○	○N	×
(7)抗アンドロゲン作用		①Yamasaki ら(2003)【5714 再】	○	○N	×
		②Pelch ら(2019)【15825 再】	○	○P	○
(8)甲状腺ホルモン作用		①Zhu ら(2018)【16606 再】	△	○N	×
(9)抗甲状腺ホルモン作用		①Zhu ら(2018)【16606 再】	△	○P	○

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(10)ラット精巣組織への影響	過酸化作用 ①Ullah ら(2018) 【16175 再】	○	?	—
(11)マウスライディッヒ細胞への影響	PPAR α を介したステロイド合成抑制作用 ①Gao ら(2022) 【16244 再】	△	○P	○
(12)ヒト乳がん細胞への影響	エストロゲン作用 ①Pelch ら(2019) 【15825 再】	○	○P	○
	G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用 ②Cao ら(2017) 【16177 再】	○	○P	○
(13)ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響	エストロゲン産生亢進、プロゲステロン産生亢進、コルチゾール産生抑制 ①Feng ら(2016) 【16319】	△	○P	○
(14)マウス膵島細胞への影響	エストロゲン作用 ①Marroqui ら(2021) 【16267】	△	○P	○
(15)マウス前駆脂肪細胞への影響	中性脂質貯蔵能増強作用 ①Martínez ら(2020) 【16275】	△	○P	○
(16)ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体への影響	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用 ①Li ら(2021) 【16162】	○	○P	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体－生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、甲状腺細胞への直接的な影響、視床下部一下垂体－甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体－副腎軸への作用、糖代謝への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、PPAR α を介したステロイド合成抑制作用、G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用、エストロゲン産生亢進、プロゲステロン産生亢進、コルチゾール産生抑制、中性脂質貯蔵能増強作用、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

Cao LY, Ren XM, Li CH, Zhang J, Qin WP, Yang Y, Wan B and Guo LH (2017) Bisphenol AF and bisphenol B exert higher estrogenic effects than bisphenol A via g protein-coupled estrogen receptor pathway. Environmental

- Science & Technology, 51 (19), 11423-11430. 【16177】
- Feng Y, Jiao Z, Shi J, Li M, Guo Q and Shao B (2016) Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. *Chemosphere*, 147, 9-19. 【16319】
- Gao Z, Liu S, Tan L, Gao X, Fan W, Ding C, Li M, Tang Z, Shi X, Luo Y and Song S (2022) Testicular toxicity of bisphenol compounds: Homeostasis disruption of cholesterol/testosterone via PPAR α activation. *Science of the Total Environment*, 836, 155628. 【16244】
- Gu J, Li L, Yin X, Liang M, Zhu Y, Guo M, Zhou L, Fan D, Shi L and Ji G (2022) Long-term exposure of zebrafish to bisphenol F: Adverse effects on parental reproduction and offspring neurodevelopment. *Aquatic Toxicology*, 248, 106190. 【16590】
- Han Y, Liu Y, Wang M and Xue Y (2022) Effects of BPZ, BPC, BPF, and BPS Exposure on adult zebrafish (*Danio rerio*): Accumulation, oxidative stress, and gene expression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (23), 15784. 【16235】
- Huang GM, Tian XF, Fang XD and Ji FJ (2016) Waterborne exposure to bisphenol F causes thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae. *Chemosphere*, 147, 188-194. 【16610】
- Ijaz S, Ullah A, Shaheen G and Jahan S (2020) Exposure of BPA and its alternatives like BPB, BPF and BPS impair subsequent reproductive potentials in adult female Sprague Dawley rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 30 (1), 60-72. 【16171】
- Kim SS, Kim JL, Hwang KS, Park HC, Bae MA, Kim KT and Cho SH (2022) Mechanism of action and neurotoxic effects of chronic exposure to bisphenol F in adult zebrafish. *Science of the Total Environment*, 851 (Pt 2), 158258. 【16588】
- le Fol V, Aït-Aïssa S, Sonavane M, Porcher JM, Balaguer P, Cravedi JP, Zalko D and Brion F (2017) *In vitro* and *in vivo* estrogenic activity of BPA, BPF and BPS in zebrafish-specific assays. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 142, 150-156. 【16314】
- Lee S, Kim C, Shin H, Kho Y and Choi K (2019) Comparison of thyroid hormone disruption potentials by bisphenols A, S, F, and Z in embryo-larval zebrafish. *Chemosphere*, 221, 115-123. 【16294】
- Li C-H, Zhang D-H, Jiang L-D and Guo L-H (2021) Binding and activity of bisphenol analogues to human peroxisome proliferator-activated receptor β/γ . *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 226, 112849. 【16162】
- Li X, He X, Lin X, Li W, Gao J, Zhang N, Guo Y, Wang Z, Zhao N, Zhang B and Dong Z (2023) Effects of bisphenols on lipid metabolism and neuro-cardiovascular toxicity in marine medaka larvae. *Aquatic Toxicology*, 259, 106551. 【16567】
- Marroqui L, Martinez-Pinna J, Castellano-Muñoz M, Dos Santos RS, Medina-Gali RM, Soriano S, Quesada I, Gustafsson JA, Encinar JA and Nadal A (2021) Bisphenol-S and Bisphenol-F alter mouse pancreatic β -cell ion channel expression and activity and insulin release through an estrogen receptor ER β mediated pathway. *Chemosphere*, 265, 129051. 【16267】
- Martínez M, Blanco J, Rovira J, Kumar V, Domingo JL and Schuhmacher M (2020) Bisphenol A analogues (BPS and BPF) present a greater obesogenic capacity in 3T3-L1 cell line. *Food and Chemical Toxicology*, 140, 111298. 【16275】
- Moreman J, Lee O, Trznadel M, David A, Kudoh T and Tyler CR (2017) Acute toxicity, teratogenic, and estrogenic effects of bisphenol A and its alternative replacements bisphenol S, bisphenol F, and bisphenol AF in zebrafish embryo-larvae. *Environmental Science & Technology*, 51 (21), 12796-12805. 【16309】
- Mu X, Huang Y, Li X, Lei Y, Teng M, Li X, Wang C and Li Y (2018) Developmental Effects and Estrogenicity of Bisphenol A Alternatives in a Zebrafish Embryo Model. *Environmental Science & Technology*, 52 (5), 3222-3231. 【16307】
- Mu X, Qi S, Liu J, Wang H, Yuan L, Qian L, Li T, Huang Y, Wang C, Guo Y and Li Y (2022) Environmental level of bisphenol F induced reproductive toxicity toward zebrafish. *Science of the Total Environment*, 806 (Pt 1), 149992. 【16592】
- Niu Y, Zhu M, Dong M, Li J, Li Y, Xiong Y, Liu P and Qin Z (2021) Bisphenols disrupt thyroid hormone (TH) signaling in the brain and affect TH-dependent brain development in *Xenopus laevis*. *Aquatic Toxicology*, 237, 105902. 【16594】
- Pelch KE, Li Y, Perera L, Thayer KA and Korach KS (2019) Characterization of estrogenic and androgenic activities

- for bisphenol A-like chemicals (bps): *In vitro* estrogen and androgen receptors transcriptional activation, gene regulation and binding profiles. *Toxicological Sciences*, 172 (1), 23-37. 【15825】
- Pisapia L, Del Pozzo G, Barba P, Caputo L, Mita L, Viggiano E, Russo GL, Nicolucci C, Rossi S, Bencivenga U, Mita DG and Diano N (2012) Effects of some endocrine disruptors on cell cycle progression and murine dendritic cell differentiation. *General and Comparative Endocrinology*, 178 (1), 54-63. 【16178】
- Qiu W, Fang M, Liu J, Fu C, Zheng C, Chen B and Wang KJ (2019) *In vivo* actions of Bisphenol F on the reproductive neuroendocrine system after long-term exposure in zebrafish. *Science of the Total Environment*, 665, 995-1002. 【16291】
- Ullah A, Pirzada M, Jahan S, Ullah H, Shaheen G, Rehman H, Siddiqui MF and Butt MA (2018) Bisphenol A and its analogs bisphenol B, bisphenol F and bisphenol S: Comparative *in vitro* and *in vivo* studies on the sperms and testicular tissues of rats. *Chemosphere*, 209, 508-516. 【16175】
- Ullah A, Pirzada M, Jahan S, Ullah H, Razak S, Rauf N, Khan MJ and Mahboob SZ (2019) Prenatal BPA and its analogs BPB, BPF and BPS exposure and reproductive axis function in the male offspring of Sprague Dawley rats. *Human and Experimental Toxicology*, 38 (12), 1344-1365. 【16170】
- Weiler K and Ramakrishnan S (2019) Bisphenol F causes disruption of gonadotropin-releasing hormone neural development in zebrafish via an estrogenic mechanism. *Neurotoxicology*, 71, 31-38. 【16603】
- Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M, Imatanaka N and Takatsuki M (2002) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology*, 170 (1-2), 21-30. 【5872】
- Yamasaki K, Takeyoshi M, Sawaki M, Imatanaka N, Shinoda K and Takatsuki M (2003) Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. *Toxicology*, 183 (1-3), 93-115. 【5714】
- Yang Q, Yang X, Liu J, Ren W, Chen Y and Shen S (2017) Effects of BPF on steroid hormone homeostasis and gene expression in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of zebrafish. *Environmental Science and Pollution Research International*, 24 (26), 21311-21322. 【16608】
- Yang Q, Yang X, Liu J, Chen Y and Shen S (2018) Effects of exposure to BPF on development and sexual differentiation during early life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 210, 44-56. 【16605】
- Yang L, Chen P, He K, Wang R, Chen G, Shan G and Zhu L (2022) Predicting bioconcentration factor and estrogen receptor bioactivity of bisphenol A and its analogues in adult zebrafish by directed message passing neural networks. *Environment International*, 169, 107536. 【16238】
- Zhao F, Wang H, Wei P, Jiang G, Wang W, Zhang X and Ru S (2018) Impairment of bisphenol F on the glucose metabolism of zebrafish larvae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 165, 386-392. 【16604】
- Zhu M, Chen XY, Li YY, Yin NY, Faiola F, Qin ZF and Wei WJ (2018) Bisphenol F Disrupts Thyroid Hormone Signaling and Postembryonic Development in *Xenopus laevis*. *Environmental Science & Technology*, 52 (3), 1602-1611. 【16606】

II. ビスフェノール AF

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ビスフェノール AF の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、マウスライディッヒ細胞への影響、ヒト乳がん細胞への影響、ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体への影響に関する報告がある。なお、ビスフェノール AF については、報告数が膨大であったことから（所定キーワード検索式による 2024 年 4 月 7 日 PubMed 検索ヒット数 234 件）、生態影響に関連する報告を主な調査対象とした。哺乳動物試験、試験管内試験及びその他作用メカニズム解明に関連する報告については、過年度にビスフェノール B 及びビスフェノール S について整理した文献のうち、ビスフェノール AF も試験対象物質としていた報告を調査対象とした。

(1) 生態影響

①Cai ら(2020)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 99%) 0.34、3.36、33.6 μ g/L(=0.001、0.01、0.1 μ M、設定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage (NF stage) 45~46 から NF stage 53 まで約 55 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響(遺伝子は生殖腺-中腎複合体(GMCs: gonad-mesonephros complex)中の性的二形関連)が検討されている。その結果として、0.34 μ g/L 以上のばく露区で雄正常精巣中の gonomer 数の低値、雄精巣形態異常率の高値、0.34、33.6 μ g/L 以上のばく露区で雌雄 *dmrt1* mRNA 相対発現量、雄 *amh* mRNA 相対発現量、雌 *yp19a1* mRNA 相対発現量の低値、0.34 μ g/L のばく露区で雄精巣長/腎臓長比の高値、3.36 μ g/L 以上のばく露区で雌 *foxl2* mRNA 相対発現量、雄 *cyp19a1* mRNA 相対発現量の低値、3.36 μ g/L のばく露区で雌 *amh* mRNA 相対発現量の低値、33.6 μ g/L のばく露区で雌雄 *sox9* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、死亡率、NF Stage 53 に至るまでの所要日数、雌卵巣長/腎臓長比、雄 *foxl2* mRNA 相対発現には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 99%) 0.34、3.36、33.6 μ g/L(=0.001、0.01、0.1 μ M、設定濃度)に NF stage 45~46 から NF stage 53 まで約 55 日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響(NF stage 66 に観察)が検討されている。その結果として、3.36 μ g/L 以上のばく露区で雌卵巣中葉数の低値、雄精巣形態異常率(discontinuous のみ、sex-reversed は認められない)の高値、33.6 μ g/L のばく露区で死亡率、雄精巣長/腎臓長比の高値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、肝臓体指数、NF Stage 53 に至るまでの所要日数、雌卵巣長/腎臓長比には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 99%) 33.6 μ g/L(=0.1 μ M、設定濃度)に NF stage 45~46 から NF stage 53 まで約 55 日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響(変態完了から 8 週間後に観察)が検討されている。その結果として、雄精巣長/体長比の高値が認められた。なお、雌卵巣長/体長比、雌雄体重、雌雄体長、雌雄肝臓絶対重量、雌雄肝臓体指数には影響は認められなかった。引用文献番号【16577】(評価結果の略号：○○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部-下垂体-生殖腺軸

②Chen ら(2024)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 98%) 1、10 μ g/L(設定濃度であり、半止水式における測定濃度 0.93、9.33 μ g/L に相当)に 4 ヶ月齢から 21 日間ばく露した雄ハイナンメダカ(*Oryzias latipes*)への影響(遺伝子は視床下部-下垂体-生殖腺軸関連、q-PCR による定量)が検

討されている。その結果として、1 µg/L 以上のばく露区で精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *cyp19a1b* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17a1* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp11b* mRNA 相対発現量の高値、1 µg/L のばく露区で精巣中 *cyp19a1* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *ery* mRNA 相対発現量の高値、10µg/L のばく露区で肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg-like* mRNA 相対発現量、肝臓中 *chgh* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、生存率、体長、体重、肥満度、肝臓中 *chgh* mRNA 相対発現量、脳中 *ara* mRNA 相対発現量、脳中 *arβ* mRNA 相対発現量、脳中 *erβ* mRNA 相対発現量、脳中 *fshβ* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr3* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、精巣中 *ara* mRNA 相対発現量、精巣中 *arβ* mRNA 相対発現量、精巣中 *era* mRNA 相対発現量、精巣中 *erβ* mRNA 相対発現量、精巣中 *ery* mRNA 相対発現量、精巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、精巣中 *gsdf* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量、精巣中 *vasa* mRNA 相対発現量、精巣中 *dazl* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、病理組織学的検査において、10µg/L のばく露区で肝臓での肝細胞間隙拡大、脂肪量低下、一部核溶解、Pitting 壊死、精巣での精子形成小胞数減少、精子数減少、内腔拡大、尿細管壁薄化が認められた。【16559】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、毒性（肝臓、精巣）

- ③Shi ら(2015)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich、99%) 5、25、125µg/L (設定濃度)に受精後 4 時間から 120 日間ばく露した雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(ばく露後、7 日間の交配試験を実施)が検討されている。その結果として、5 µg/L 以上のばく露区で孵化率の低値(受精後 3 日目。受精後 4 日目以降には回復した一過的孵化遅延)、125µg/L のばく露区で生存率(受精後 6、7 日目)、受精率の低値、奇形率(受精後 3、4、5、6、7 日目)の高値が認められた。なお、総産卵数には影響は認められなかった。

また、雄において、25µg/L 以上のばく露区で血漿中テストステロン濃度の低値、血漿中 17β-エストラジオール濃度、血漿中 17β-エストラジオール/テストステロン濃度比、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、125µg/L のばく露区で精巣中 *star* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *fshβ* mRNA 相対発現量、脳中 *lhβ* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、精巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp11a1* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *erβ* mRNA 相対発現量、脳中 *lhr* mRNA 相対発現量、精巣中 *hsd3β* mRNA 相対発現量、精巣中 *hsd17β* mRNA 相対発現量、精巣中 *hmgra* mRNA 相対発現量、精巣中 *hmgrb* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、125µg/L のばく露区で卵巣中 *star* mRNA 相対発現量の低値、血漿中 17β-エストラジオール濃度、血漿中 17β-エストラジオール/テストステロン濃度比、卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、血漿中テストステロン濃度、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *fshβ* mRNA 相対発現量、脳中 *lhβ* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *erβ* mRNA 相対発現量、卵巣中 *lhr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp11a1* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、卵巣中 *hsd3β* mRNA 相対発現量、卵巣中 *hsd17β* mRNA 相対発現量、卵巣中 *hmgra* mRNA 相対発現量、卵巣中 *hmgrb* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16583】

(〇〇P)

想定される作用メカニズム：雄でエストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用。雌でエストロゲン様作用

- ④Tang ら(2015)によって、ビスフェノール AF (Xiya Reagent、99.5%) 5、50、500 μ g/L(設定濃度)に受精後 2 時間(2 hpf)から 168hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は視床下部－下垂体－甲状腺軸関連、相対発現量及び濃度は全身中)が検討されている。その結果として、5 μ g/L 以上のばく露区で遊離トリヨードサイロニン濃度の低値、*ttr* mRNA 相対発現量の高値、50 μ g/L 以上のばく露区で孵化率(72hpf)の低値(96hpf では有意差なし)、総サイロキシン濃度、遊離サイロキシン濃度、総トリヨードサイロニン濃度、*slc5a5* mRNA 相対発現量、*tra* mRNA 相対発現量の低値、*diol* mRNA 相対発現量の高値、50 μ g/L のばく露区で *tsh β* mRNA 相対発現量の高値(500 μ g/L 区は低値)、*tr β* mRNA 相対発現量の低値、*tg* mRNA 相対発現量、*dio2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、生存率、体長、体重には影響は認められなかった。【16582】(△〇P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用

- ⑤Wei ら(2021)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich、99%) 5、50、500 μ g/L(設定濃度)に 7 ヶ月齢以上から 28 日間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)(Tuebingen strain)への影響(遺伝子は糖代謝関連)が検討されている。その結果として、5 μ g/L 以上のばく露区で肝臓中 *insra* mRNA 相対発現量、肝臓中 *insrb* mRNA 相対発現量、肝臓中 *hk1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *hk2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *pfkla* mRNA 相対発現量の低値、肝臓中グリコーゲン濃度、肝臓中 *gys2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *pklr* mRNA 相対発現量の高値、50 μ g/L 以上のばく露区で筋肉中グリコーゲン濃度の低値、肝臓中 *pck2* mRNA 相対発現量の高値、500 μ g/L のばく露区で血漿中インスリン濃度、筋肉中 *insrb* mRNA 相対発現量、肝臓中 *pfklb* mRNA 相対発現量、筋肉中 *gys1* mRNA 相対発現量、筋肉中 *hk1* mRNA 相対発現量、筋肉中 *hk2* mRNA 相対発現量の低値、肝臓体指数、絶食時血中グルコース濃度の高値が認められた。なお、ボディマス指数、筋肉中 *insra* mRNA 相対発現量、肝臓中 *pygl* mRNA 相対発現量、肝臓中 *pck1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *fbp1a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *fbp1b* mRNA 相対発現量、肝臓中 *g6pc1a.a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *gck* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pygma* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pygmb* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pfkma* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pkmb* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pkma* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pkmb* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16575】(△〇P)

想定される作用メカニズム：糖代謝への影響

- ⑥Chen ら(2022a)によって、ビスフェノール AF (Shanghai Dipper Biotechnology、98%) 10、100、500 μ g/L(設定濃度であり、半止水式における測定値 6.65、73.35、367.0 μ g/L に相当)に 1 ヶ月齢から 120 日間ばく露した雌インドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響(遺伝子は視床下部－下垂体－生殖腺軸関連)が検討されている。その結果として、10、100 μ g/L のばく露区で脳中 *gnrh4* mRNA 相対発現量の高値、100 μ g/L 以上のばく露区で卵巣中 *fsh β* mRNA 相対発現量、卵巣中 *lh β* mRNA 相対発現量の低値、100 μ g/L のばく露区で肝臓中 *ara* mRNA 相対発現量の高値、500 μ g/L のばく露区で卵巣中 *era* mRNA 相対発現量、卵巣中 *ara* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、卵巣中 *lhr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3 β hsd* mRNA 相対発現量の低値、体重、肥満度の高値が認められた。なお、体長、行動試験パラメータ(総移動距離等)、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *er β* mRNA 相対発現量、脳中 *ara* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gha* mRNA 相対発現量、

脑中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、肝臓中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *erβ* mRNA 相対発現量、肝臓中 *chgh* mRNA 相対発現量、肝臓中 *chgl* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg2* mRNA 相対発現量、卵巣中 *erβ* mRNA 相対発現量、卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *vtgr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *star* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp17a1* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17βhsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp11b* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ばく露終了後、非ばく露雄との 5 日間交配試験において、500μg/L のばく露区で F₁ 心拍数(受精後 144 時間)の高値が認められた。なお、総産卵数、F₁ 受精率(受精後 20 日目)、F₁ 孵化率(受精後 20 日目)には影響は認められなかった。【16571】(○○N)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用は認められない

- ⑦Chen ら(2022b)によって、ビスフェノール AF (Dr. Ehrenstorfer, 99.9%) 12.5、125μg/L(設定濃度)に受精後 6 時間(6 hpf)から受精後 7 日目(7 dpf)までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(測定値は全身中)が検討されている。その結果として、12.5μg/L 以上のばく露区で全身中総サイロキシン濃度、遊離トリヨードサイロニン濃度、甲状腺受容体濃度、デヨージナーゼ 2 濃度の低値、カスパーゼ 3 比活性の高値、12.5μg/L のばく露区でデヨージナーゼ 1 濃度の低値、125μg/L のばく露区で遊離サイロキシン濃度、総トリヨードサイロニン濃度の低値、*ttr* (thyroid hormones transport) mRNA 相対発現量、カスパーゼ 9 比活性の高値が認められた。なお、カスパーゼ 8 比活性には影響は認められなかった。【16574】(○○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

- ⑧Chen ら(2021)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業) 1.68、16.8、168μg/L(=0.005、0.05、0.5μM に相当する設定濃度。当初 1,680μg/L 区も設定していたが全個体死亡のため除外)に 24 時間未満から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*) F₀ への影響(遺伝子は全身中であり、*vtg 1*、*vtg 2*、*vmol* は生殖関連、それ以外は発達関連)が検討(OECD TG211 準拠)されている。その結果として、1.68μg/L のばく露区で *ftz-fl* mRNA 相対発現量、*cut* mRNA 相対発現量の高値、16.8μg/L 以上のばく露区で生存率、累積脱皮回数、遊泳速度の低値、168μg/L 以上のばく露区で体長、*cyp314* mRNA 相対発現量の低値、総産仔数、*vmol* (vitelline outer layer membrane protein 1) mRNA 相対発現量、*cyp18a1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*ecra* mRNA 相対発現量、*ecrb* mRNA 相対発現量、*usp* mRNA 相対発現量、*hr3* mRNA 相対発現量、*cht* mRNA 相対発現量、*cht3* mRNA 相対発現量、*cpal* mRNA 相対発現量、*vtg1* mRNA 相対発現量、*vtg2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、24 時間未満 F₁ において、16.8μg/L 以上のばく露区で遊泳速度の低値、168μg/L のばく露区で体長の低値が認められた。【16576】(△?)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑨Mu ら(2018)によって、ビスフェノール AF (J & K Scientific, 99%) 20、200、1,000μg/L(設定濃度)に受精後 1.5~1.7 時間(1.5~1.7hpf、16 細胞期)から最長 96hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(相対発現量及び濃度は、遺伝子は視床下部一下垂体—生殖腺軸関連)が検討されている。その結果として、20μg/L 以上のばく露区でエストロゲン受容体 α 濃度の高値、20、200μg/L のばく露区で *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、20μg/L のばく露区で *esr2b* mRNA 相対発現量の低値(1,000μg/L 区は高値)、200μg/L 以上のばく露区で *esr2a* mRNA 相対発現量、*hsd17b1* mRNA 相対発現量の高値、200μg/L のばく露区で *esr1* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量の高値が認め

られた。なお、*cyp17a1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール AF (J & K Scientific、99%) 100、500、1,000 μ g/L (設定濃度)に受精後 1.5～1.7hpf から最長 96hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、500 μ g/L 以上のばく露区で心拍数(48 hpf)の低値、奇形率(48 又は 72 hpf)の高値、1,000 μ g/L のばく露区で孵化率(72 hpf)、自発運動回数(24 hpf)の低値が認められた。【16307】(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

- ⑩Kwon ら(2016)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich、97%) 24.7 μ g/L (設定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)(入手先の記載なし)への影響(遺伝子は視床下部－下垂体－甲状腺軸関連)が検討されている。その結果として、甲状腺中 *tg* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *trh* mRNA 相対発現量、脳中 *trhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *tsh β* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *dio2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、全身中総サイロキシン濃度、甲状腺中 *thraa* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *thr β* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *dio1* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *tpo* mRNA 相対発現量、甲状腺中 *nis* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16580】(△○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用

- ⑪Yang ら(2016)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 50、250、1,000 μ g/L、(設定濃度)に 2 ヶ月＋1 週齢から 28 日間ばく露した雌ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、50 μ g/L のばく露区で肥満度の高値、250 μ g/L 以上のばく露区で卵巣中 Stage I 卵胞存在率の高値、250 μ g/L のばく露区で肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量の高値、1,000 μ g/L のばく露区で卵巣中 Stage IV 卵胞存在率の低値、全身中遊離トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、体重、体長、卵巣中 Stage II 卵胞存在率、卵巣中 Stage III 卵胞存在率、全身中エストラジオール濃度、全身中テストステロン濃度、全身中テストステロン/エストラジオール濃度比には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 50、250、1,000 μ g/L、(設定濃度)に 2 ヶ月＋1 週齢から 28 日間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、50 μ g/L のばく露区で肥満度の高値、250 μ g/L 以上のばく露区で体長の低値、250 μ g/L のばく露区で体重の低値、1,000 μ g/L のばく露区で全身中エストラジオール濃度、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肥満度、全身中テストステロン濃度、全身中テストステロン/エストラジオール濃度比、全身中遊離トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。【16584】(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、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

- ⑫Li ら(2023)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 16.8、168、1,680 μ g/L(=0.05、0.5、5 μ M)(設定濃度)に孵化後 10 時間(10hpf)未満から 72 時間ばく露したインドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響(濃度は全身中)が検討されている。その結果として、168 μ g/L のばく露区で 11-ケトテストステロン濃度、トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。なお、遊泳距離、心拍数、エストラジオール濃度、テストステロン濃度、サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 1,680 μ g/L(=5 μ M) (設定濃度)に 10hpf から 72 時間ばく露したインドメダカ(*O. melastigma*)への影響(有意な変動が認められた遺伝子群(DEGs: differential expressed genes、誘導 843、抑制 378)のうち代表的なものについて全身中)が検討されている。その

結果として、*rhcgb* mRNA 相対発現量、*hmgbl1l* mRNA 相対発現量の低値、*ptchd3a* mRNA 相対発現量、*sqlea* mRNA 相対発現量、*nots* mRNA 相対発現量の高値が認められた。【16567】(△○P)
想定される作用メカニズム：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

- ⑬Yang ら(2022)によって、ビスフェノール AF (AccuStandard、98%) 168μg/L (=0.5μM)に相当する設定濃度)に 10 日間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、雌全身中ビテロゲン濃度の低値、雄全身中ビテロゲン濃度の高値が認められた。【16238】(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、抗エストロゲン作用

- ⑭Li ら(2024)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich、98%) 200μg/L(設定濃度であり換水前後の平均実測濃度 188.33μg/L に相当)に 6 ヶ月齢から 30 日間ばく露した雌インドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響(遺伝子は視床下部－下垂体－生殖腺軸関連)が検討されている。その結果として、卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *star* mRNA 相対発現量の低値、体長、体重、脳中 *lhr* mRNA 相対発現量、脳中 *fshr* mRNA 相対発現量、脳中 *ara* mRNA 相対発現量、脳中 *3βhsd* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtgr* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *chgl* mRNA 相対発現量、肝臓中 *chgh* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肥満度、脳中 *gtha* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr* mRNA 相対発現量、脳中 *erβ* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、脳中 *17βhad* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17βhsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3βhsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *ara* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp11b* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、卵巣中 *era* mRNA 相対発現量、卵巣中 *erβ* mRNA 相対発現量、卵巣中 *vtg1* mRNA 相対発現量、卵巣中 *vtg2* mRNA 相対発現量、卵巣中 *vtgr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *lhr* mRNA 相対発現量、肝臓中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *erβ* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ara* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16560】(○○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

- ⑮Song ら(2014)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 500、1,000、1,500μg/L(設定濃度)に 2 ヶ月齢から 21 日間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、500μg/L 以上のばく露区で血清中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。なお、生存率には影響は認められなかった。【10503】(○○P)→(3)⑥

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

- ⑯Huang ら(2023)によって、ビスフェノール AF (Sangon Biotech) 10、100、1,000、5,000μg/L(設定濃度)に受精後 6 時間(6hpf)から 12 日間ばく露したインドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響(遺伝子は甲状腺軸系で全身中)が検討されている。その結果として、1,000μg/L 以上のばく露区で孵化率、*dio3a* mRNA 相対発現量、*thra* mRNA 相対発現量の低値、5,000μg/L のばく露区で生存率、*tg* mRNA 相対発現量の低値、心拍数の低値(10μg/L 区は高値)が認められた。なお、*dio1* mRNA 相対発現量、*trhr2* mRNA 相対発現量、*trhra* mRNA 相対発現量、*trhrb* mRNA 相対発現量、*nkx2.1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール AF (Sangon Biotech) 10、100、1,000、5,000μg/L(設定濃度)に 6 hpf から 6 日間ばく露したインドメダカ(*O. melastigma*)への影響(遺伝子は甲状腺軸系で全身中)が検討されている。その結果として、5,000μg/L のばく露区で *dio1* mRNA 相対発現量、*dio3a* mRNA 相対発現量、

trhr2 mRNA 相対発現量、*thra* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*trhra* mRNA 相対発現量、*trhrb* mRNA 相対発現量、*tg* mRNA 相対発現量、*nkx2.1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16568】(△?)

想定される作用メカニズム：毒性毒性

(2) 生殖影響

- ①Gao ら(2022)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 25mg/kg/day を 9 週齢から 28 日間経口投与経口投与した雄 Kunming マウスへの影響(遺伝子は脂質産生及び代謝関連でライディッヒ細胞中)が検討されている。その結果として、精巣中ラクトースデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中コハク酸デヒドロゲナーゼ比活性、精細管 Stage VII~VIII 存在率、運動精子率、精巣上体中精子数、血清中テストステロン濃度、精巣中テストステロン濃度、ライディッヒ細胞中総コレステロール濃度、PCNA 蛋白質発現ライディッヒ細胞率、ライディッヒ細胞中 PCNA 蛋白質濃度、ライディッヒ細胞中 PLZF 蛋白質濃度、*pcna* mRNA 相対発現量、*pltf* mRNA 相対発現量、*hmgcs1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量の低値、精細管 Stage IX~XII 存在率、形態異常精子率、アポトーシス発生精細管率、精細管中アポトーシス細胞数、*ppara* mRNA 相対発現量、ライディッヒ細胞中 PPAR α 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、体重、摂餌量、飲水量、精巣絶対及び相対重量、精細管 Stage I~VI 存在率、精巣中酸性フォスファターゼ比活性、精巣中アルカリ性フォスファターゼ比活性、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中エストラジオール濃度、精巣中エストラジオール濃度、血清中遊離テストステロン濃度、*stra8* mRNA 相対発現量、*scp3* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*acbd3* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*hsd3b1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*hsd17b3* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量、*scarb1* mRNA 相対発現量、*ldlr* mRNA 相対発現量、*ppar β* mRNA 相対発現量、*ppar γ* mRNA 相対発現量、ライディッヒ細胞中 PPAR β 蛋白質相対発現量、ライディッヒ細胞中 PPAR γ 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。【16244】(△○P)→(8)①
- 想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

(3) エストロゲン作用

- ①Yamasaki ら(2003)によって、ビスフェノール AF (Aldrich, 98.8%) 8、40、100mg/kg/day を 19 日齢から 3 日間皮下投与した幼若雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、8 mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対重量の高値、8、40mg/kg/day のばく露群で子宮相対重量の高値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。【5714】(○○P)→(5)①、(6)①、(7)①
- ②Moreman ら(2017)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 97%) 1、10、100 μ g/L(設定濃度)に受精後 0 時間(0 hpf)から 120hpf までばく露したエストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子を導入した Tg(ER:Gal4ff)(UAS:GFP)遺伝子組み換えゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L 以上のばく露区で心臓中緑色蛍光蛋白質相対発現量の高値、100 μ g/L のばく露区で肝臓中緑色蛍光蛋白質相対発現量、尾部体節(tail somite)中緑色蛍光蛋白質相対発現量の高値が認められた。これらの影響はエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182-780 1 μ M 共存下で消失した。【16309】(△○P)
- ③Pinto ら(2019)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 1、10、100 μ g/L(設定濃度)に受精後 0 日目(0 dpf)から 4 dpf までばく露したエストロゲン応答配列をもつタグ化した遺伝子組み換え

cyp19a1b-GFP ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、 $0.1\mu\text{M}(=33.6\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で全身中緑色蛍光蛋白質相対発現量の高値が認められた。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 0.03 、 0.1 、 0.3 、 1 、 $3\mu\text{M}$ 、($=10.1$ 、 33.6 、 101 、 336 、 $1,010\mu\text{g/L}$) (設定濃度)に 0 dpf から 4 dpf までばく露したエストロゲン応答配列をもつタグ化した遺伝子組み換え *cyp19a1b*-GFP ゼブラフィッシュ (*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、 $0.3\mu\text{M}(=101\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で全身中(脳での発現を想定) *cyp19a1b* mRNA 相対発現量の高値、 $1\mu\text{M}(=336\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で全身中(肝での発現を想定) *vtg* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 0.1 、 0.3 、 1 、 $10\mu\text{M}(=33.6$ 、 101 、 336 、 $3,360\mu\text{g/L})$ (設定濃度)に 3 dpf から 24 時間ばく露したエストロゲン応答配列をもつタグ化した遺伝子組み換え Tg($5\times\text{ER}$: GFP)ゼブラフィッシュ (*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、 $0.1\mu\text{M}(=33.6\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で心臓弁中緑色蛍光蛋白質の発現、 $1\mu\text{M}(=336\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で肝臓中緑色蛍光蛋白質の発現が認められた。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) $0.01\sim 10\mu\text{M}(=3.36\sim 3,360\mu\text{g/L})$ の濃度に 16 時間ばく露したヒト乳がん細胞 HELN-zfER α (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体 $\alpha 1$ を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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_{50} 値 $0.084\mu\text{M}(=28\mu\text{g/L})$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) $0.01\sim 10\mu\text{M}(=3.36\sim 3,360\mu\text{g/L})$ の濃度に 16 時間ばく露したヒト乳がん細胞 HELN-zfER $\beta 1$ (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体 $\beta 1$ を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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_{50} 値 $0.758\mu\text{M}(=255\mu\text{g/L})$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) $0.01\sim 10\mu\text{M}(=3.36\sim 3,360\mu\text{g/L})$ の濃度に 16 時間ばく露したヒト乳がん細胞 HELN-zfER $\beta 2$ (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体 $\beta 2$ を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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_{50} 値 $0.897\mu\text{M}(=301\mu\text{g/L})$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。【16578】(ΔOP) $\rightarrow$ (5)③

なお、本試験結果の解釈にあたっては、図表の一部において試験濃度及び有意差検定に関する記載が不明瞭な点に注意を要すると判断された。

④Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 99.9%) 0.003 、 0.01 、 0.03 、 0.1 、 0.3 、 1 、 3 、 $10\mu\text{M}(=1.01$ 、 3.36 、 10.1 、 33.6 、 101 、 336 、 $1,010$ 、 $3,360\mu\text{g/L})$ の濃度に 18 時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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_{50} 値 $0.046\mu\text{M}(=15\mu\text{g/L})$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 99.9%) 0.003 、 0.01 、 0.03 、 0.1 、 0.3 、 1 、 3 、 $10\mu\text{M}(=1.01$ 、 3.36 、 10.1 、 33.6 、 101 、 336 、 $1,010$ 、 $3,360\mu\text{g/L})$ の濃度に 18 時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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_{50} 値 $0.13\mu\text{M}(=44\mu\text{g/L})$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。なお、 $1\mu\text{M}$ 区でのルシフ

ェラーゼ発現誘導は、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182,782 10 μ M 共存下で消失した。

【15825】(○○P)→(5)⑤、(6)②、(7)②、(9)②

- ⑤Liu ら(2021)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 0.00001~10 μ M(=0.00336~3,360 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮頸が細胞 HeLa (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、EC₅₀ 値 0.0808 μ M(=27.2 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 0.00001~10 μ M(=0.00336~3,360 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮頸が細胞 HeLa (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。【16166】(△○P)→(4)①、(5)②

- ⑥Song ら(2014)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 0.5、1、5、10 μ M(=168、336、1,680、3,360 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN (ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、0.5 μ M(=168 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。【10503 再】(△○P)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、有意差検定に関する記載が不明瞭な点、10 μ M 区で細胞毒性が認められている点に注意を要すると判断された。

(4) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- ①Liu ら(2021)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%)のエストロゲン受容体 β リガンド結合ドメインによる 17 β -エストラジオール 1 nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.0157 μ M(=5.28 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%)のエストロゲン受容体 α リガンド結合ドメインによる 17 β -エストラジオール 1 nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.0523 μ M(=17.6 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。【16166 再】(△○P)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、測定濃度範囲を含む測定データの提示がない点に注意を要すると判断された。

- ②Cao ら(2017)によって、ビスフェノール AF (J & K Scientific、98%)0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.336、3.36、33.6、336、3,360 μ g/L)の濃度でヒト乳がん細胞 SKBR3 中で発現した G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER: G protein-coupled estrogen receptor)による 17 β -エストラジオール 50nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 3.0 μ M(=1,000 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。【16177】(○○P)→(9)①

(5) 抗エストロゲン作用

- ①Yamasaki ら(2003)によって、ビスフェノール AF (Aldrich、98.8%) 8、40、100mg/kg/day を 19 日齢から 3 日間皮下投与(並行してエチニルエストラジオール 0.6 μ g/kg/day を 3 日間皮下投与)した幼若雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、8、40mg/kg/day のばく露群で子宮相対重量の高値、40mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量の高値が認められた。なお、体重には影響は認め

られなかった。【5714 再】(○●N)

②Liu ら(2021)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 0.00001~10 μ M(=0.00336~3,360 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(エチニルエストラジオール 10nM 共存下)したヒト子宮頸が細胞 HeLa (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、IC₅₀ 値 0.0863 μ M(=29.0 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。【16166 再】(△○P)

③Pinto ら(2019)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 0.01~10 μ M(=3.36~3,360 μ g/L)の濃度に 4 時間ばく露(標識 17 β -エストラジオール 3 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 HELN-zfER α (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体 α 1 を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、Kd 値 0.428 μ M(=144 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 0.01~10 μ M(=3.36~3,360 μ g/L)の濃度に 4 時間ばく露(標識 17 β -エストラジオール 3 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 HELN-zfER β 1 (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体 β 1 を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、Kd 値 1.023 μ M(=344 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 0.01~10 μ M(=3.36~3,360 μ g/L)の濃度に 4 時間ばく露(標識 17 β -エストラジオール 3 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 HELN-zfER β 2 (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体 β 2 を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、Kd 値 1.993 μ M(=670 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。【16578 再】(△○P)

④Okazaki ら(2017)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 0.000025、0.0025、0.025、2.5、5、10、15、20、25 μ M(=0.00841、0.841、8.41、841、1,680、3,360、5,040、6,720、8,410 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、5 μ M(=1,680 μ g/L)以上の濃度区(IC₅₀ 値としては 19.3 μ M(=6,490 μ g/L))でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 0.000025、0.0025、0.025、2.5、5、10、15、20、25 μ M(=0.00841、0.841、8.41、841、1,680、3,360、5,040、6,720、8,410 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 SK-BR-3 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、10、15、25 μ M(=3,360、5,040、8,410 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。【16176】(○●P)→(9)③

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ヒト乳がん細胞 MCF-7 に対する 48h-LC₅₀ 値 28.1 μ M が示されている点に注意を要すると判断された。

⑤Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich、99.9%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=1.01、3.36、10.1、33.6、101、336、1,010、3,360 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 99.9%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=1.01、3.36、10.1、33.6、101、336、1,010、3,360 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。【15825 再】(〇〇N)

(6) アンドロゲン作用

①Yamasaki ら(2003)によって、ビスフェノール AF (Aldrich, 98.8%) 50、200、600 (400) mg/kg/day を 56 日齢から 10 日間経口投与した雄 Wistar ラット(精巣摘出处置)への影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、200mg/kg/day のばく露群で肛門挙筋及び球海綿体筋相対重量の低値、600 (400) mg/kg/day のばく露群で陰茎相対重量の高値が認められた。なお、腹側前立腺相対重量、精囊相対重量、カウパー腺相対重量には影響は認められなかった。【5714 再】(〇〇N)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、投与期間中に毒性症状(増加体重及び自発運動量の低値)が顕在化したため最高用量を 600mg/kg/day から 400mg/kg/day に変更している点に注意を要すると判断された。

②Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 99.9%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=1.01、3.36、10.1、33.6、101、336、1,010、3,360 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (アンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(アンド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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。【15825 再】(〇〇N)

(7) 抗アンドロゲン作用

①Yamasaki ら(2003)によって、ビスフェノール AF (Aldrich, 98.8%) 50、200、600 (400) mg/kg/day を 56 日齢から 10 日間経口投与(並行してテストステロンプロピオネート 0.2mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した雄 Wistar ラット(精巣摘出处置)への影響が検討されている。その結果として、50、600 (400) mg/kg/day のばく露群で精囊相対重量、陰茎相対重量の高値、200mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値が認められた。なお、腹側前立腺相対重量、肛門挙筋及び球海綿体筋相対重量、カウパー腺相対重量には影響は認められなかった。【5714 再】(〇〇N)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、投与期間中に毒性症状(増加体重及び自発運動量の低値)が顕在化したため最高用量を 600mg/kg/day から 400mg/kg/day に変更している点に注意を要すると判断された。

②Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 99.9%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=1.01、3.36、10.1、33.6、101、336、1,010、3,360 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露(テストステロン 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (アンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(アンド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、IC₅₀ 値 0.85 μ M(=290 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。【15825 再】(〇〇P)

(8) マウスライディッヒ細胞への影響

①Gao ら(2022)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 50 μ M(=16,800 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されている。その結果として、テストステロン産生量、総コレステロール濃度、*hmgcs1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、生存率、*scarb1* mRNA 相対発現量、*ldlr* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*acbd3* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*hsd3b1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*has17b3* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich) 50 μ M(=16,800 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(shRNA による PPAR α 発現抑制条件下)したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されているが、テストステロン産生量、総コレステロール濃度、*scarb1* mRNA 相対発現量、*ldlr* mRNA 相対発現量、*hmgcs1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*acbd3* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*hsd3b1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*has17b3* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16244 再】(△○P)

想定される作用メカニズム：PPAR α を介したステロイド合成抑制作用

(9) ヒト乳がん細胞への影響

①Cao ら(2017)によって、ビスフェノール AF (J & K Scientific, 98%)0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.336、3.36、33.6、336、3,360 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 SKBR3 への影響が検討されている。その結果として、0.01 μ M(=3.36 μ g/L)以上の濃度区で cAMP 産生量、細胞内カルシウム動員(calcium mobilization)率の高値が認められた。

また、ビスフェノール AF (J & K Scientific, 98%)0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.336、3.36、33.6、336、3,360 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 SKBR3 への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=33.6 μ g/L)以上の濃度区で創傷治癒アッセイ及びボイデンチャンバーアッセイ(wound-healing and Boyden chamber assay)における細胞移動率の高値が認められた。

また、1 μ M(=242 μ g/L)の濃度のビスフェノール AF によるこれらの影響は、G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER: G protein-coupled estrogen receptor)選択的阻害剤 G15 10 μ M 共存下で抑制された。【16177 再】(○○P)

想定される作用メカニズム：G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用

②Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール AF (Sigma-Aldrich, 99.9%) 1 μ M(=336 μ g/L)の濃度にばく露(時間の記載なし)したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、エストロゲン受容体応答遺伝子 *greb1* mRNA 相対発現量、*pgr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

【15825 再】(○○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

③Okazaki ら(2017)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業、98%) 25 μ M(=8,410 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、*Cdc2* (細胞周期進行に関連する ER α 応答遺伝子) mRNA 相対発現量の低値、ER β mRNA 相対発現量、ER β 蛋白質相対発現量、*Egr-1* (early growth response-1 である ER β 応答遺伝子) mRNA 相対発現量の高値が認め

られた。なお、ER α mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16176 再】(○●P)
想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

(10) ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響

①Feng ら(2016)によって、ビスフェノール AF (東京化成工業、99%) 0.1、1、10、30、50 μ M(=33.6、336、3,360、10,100、16,800 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(dbcAMP 0.1mM 共存下)したヒト副腎皮質上皮がん細胞 H295R への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されている。その結果として、1 μ M(=336 μ g/L)以上の濃度区でアルドステロン産生量、テストステロン産生量、*CYP17A1* mRNA 相対発現量の低値、10 μ M(=3,360 μ g/L)以上の濃度区で *CYP11B2* mRNA 相対発現量、コルチゾール産生量の低値、プロゲステロン産生量の高値、30 μ M(=10,100 μ g/L)以上の濃度区で *HSD3B2* mRNA 相対発現量、*CYP11B1* mRNA 相対発現量の低値、50 μ M(=16,800 μ g/L)の濃度区で *FDX-1* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、17-エストラジオール産生量、*StAR* mRNA 相対発現量、*CYP11A1* mRNA 相対発現量、*CYP21A2* mRNA 相対発現量、*17 β -HSD* mRNA 相対発現量、*CYP19A1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16319】(△●P)

想定される作用メカニズム：テストステロン産生抑制、アルドステロン産生抑制、コルチゾール産生抑制、プロゲステロン産生抑制

(11) ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体への影響

①Li ら(2021)によって、ビスフェノール AF (J & K Scientific、98%) 0.1、1、10、25、50 μ M(=33.6、336、3,360、8,410、16,800 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト肝臓細胞 HL-7702 への影響(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) β/δ 標的遺伝子発現)が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=33.6 μ g/L)以上の濃度区で *ANGPTL4* (angiopoietin like 4) mRNA 相対発現量の高値、1 μ M(=336 μ g/L)以上の濃度区で *PDK4* (pyruvate dehydrogenase kinase 4) mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ビスフェノール AF (J & K Scientific、98%) 0.1、1、10、25、50 μ M(=33.6、336、3,360、8,410、16,800 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎児腎臓由来細胞 HEK293 (PPAR β/δ を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(PPAR β/δ 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、10 μ M(=3,360 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

なお、ビスフェノール AF (J & K Scientific、98%) 0.5、1、2.5、5、10、25、50、100、250、500 μ M(=168、336、841、1,680、3,360、8,410、16,800、33,600、84,100、168,000 μ g/L)の濃度で PPAR β/δ リガンド結合ドメインによる蛍光プローブ標識 Dex-fl 10nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されているが、結合阻害は認められなかった。【16162】(○●P)

想定される作用メカニズム：ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、PPAR β/δ 三次元結晶構造の結合ポケットに対する molecular docking analysis も実施しており、ビスフェノール AF にビスフェノール A と同等程度のドッキング能が認められたとしている点に注意を要すると判断された。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用、糖代謝への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、PPAR α を介したステロイド合成抑制作用、G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用、テストステロン産生抑制、アルドステロン産生抑制、コルチゾール産生抑制、プロゲステロン産生抑制、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 2 に示した。

表 2 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：ビスフェノール AF

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸	①Cai ら(2020) 【16577】	○	○P	○
	エストロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸、毒性(肝臓、精巣)	②Chen ら(2024) 【16559】	○	○P	○
	雄でエストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、雌でエストロゲン様作用	③Shi ら(2015) 【16583】	○	○P	○
	甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用	④Tang ら(2015) 【16582】	△	○P	○
	糖代謝への影響	⑤Wei ら(2021) 【16575】	△	○P	○
	エストロゲン作用は認められない	⑥Chen ら(2022a) 【16571】	○	○N	×
	視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用	⑦Chen ら(2022b) 【16574】	○	○P	○

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
不明	⑧Chen ら(2021)【16576】	△	?	—	
エストロゲン作用	⑨Mu ら(2018)【16307】	△	○P	○	
甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用	⑩Kwon ら(2016)【16580】	△	○P	○	
エストロゲン様作用、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	⑪Yang ら(2016)【16584】	△	○P	○	
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	⑫Li ら(2023)【16567】	△	○P	○	
エストロゲン作用、抗エストロゲン作用	⑬Yang ら(2022)【16238】	△	○P	○	
エストロゲン作用	⑭Li ら(2024)【16560】	○	○P	○	
エストロゲン作用	⑮Song ら(2014)【10503】→(3)⑥	○	○P	○	
毒性	⑯Huang ら(2023)【16568】	△	?	—	
(2)生殖影響	抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用	①Gao ら(2022)【16244】→(8)①	△	○P	○
(3)エストロゲン作用	①Yamasaki ら(2003)【5714】→(5)①、(6)①、(7)①	○	○P	○	
	②Moreman ら(2017)【16309】	△	○P	○	
	③Pinto ら(2019)【16578】→(5)③	△	○P	○	
	④Pelch ら(2019)【15825】→(5)⑤、(6)②、(7)②、(9)②	○	○P	○	
	⑤Liu ら(2021)【16166】→(4)①、(5)②	△	○P	○	
	⑥Song ら(2014)【10503再】	△	○P	○	
(4)エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用	①Liu ら(2021)【16166再】	△	○P	○	

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
		②Cao ら(2017)【16177】→(9)①	○	○P	○
(5)抗エストロゲン作用		①Yamasaki ら(2003)【5714 再】	○	○N	×
		②Liu ら(2021)【16166 再】	△	○P	○
		③Pinto ら(2019)【16578 再】	△	○P	○
		④Okazaki ら(2017)【16176】→(9)③	○	○P	○
		⑤Pelch ら(2019)【15825 再】	○	○N	×
(6)アンドロゲン作用		①Yamasaki ら(2003)【5714 再】	○	○N	×
		②Pelch ら(2019)【15825 再】	○	○N	×
(7)抗アンドロゲン作用		①Yamasaki ら(2003)【5714 再】	○	○N	×
		②Pelch ら(2019)【15825 再】	○	○P	○
(8)マウスライディッヒ細胞への影響	PPAR α を介したステロイド合成抑制作用	①Gao ら(2022)【16244 再】	△	○P	○
(9)ヒト乳がん細胞への影響	G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用	①Cao ら(2017)【16177 再】	○	○P	○
	エストロゲン作用	②Pelch ら(2019)【15825 再】	○	○P	○
	エストロゲン作用	③Okazaki ら(2017)【16176 再】	○	○P	○
(10)ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響	テストステロン産生抑制、アルドステロン産生抑制、コルチゾール産生抑制、プロゲステロン産生抑制	①Feng ら(2016)【16319】	△	○P	○
(11)ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体への影響	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用	①Li ら(2021)【16162】	○	○P	○

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用、糖代謝への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、PPAR α を介したステロイド合成抑制作用、G蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用、テストステロン産生抑制、アルドステロン産生抑制、コルチゾール産生抑制、プロゲステロン産生抑制、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 β/δ の発現転写促進作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、－：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、－：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、－：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

- Cai M, Li YY, Zhu M, Li JB and Qin ZF (2020) Evaluation of the effects of low concentrations of bisphenol AF on gonadal development using the *Xenopus laevis* model: A finding of testicular differentiation inhibition coupled with feminization. *Environmental Pollution*, 260, 113980. 【16577】
- Cao LY, Ren XM, Li CH, Zhang J, Qin WP, Yang Y, Wan B and Guo LH (2017) Bisphenol AF and bisphenol B exert higher estrogenic effects than bisphenol A via g protein-coupled estrogen receptor pathway. *Environmental Science & Technology*, 51 (19), 11423-11430. 【16177】
- Chen S, Li X, Li H, Yuan S, Li J and Liu C (2021) Greater toxic potency of bisphenol AF than bisphenol A in growth, reproduction, and transcription of genes in *Daphnia magna*. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28 (20), 25218-25227. 【16576】
- Chen Y, Chen X, Li X, Liu Y, Guo Y, Wang Z and Dong Z (2022a) Effects of bisphenol AF on growth, behavior, histology and gene expression in marine medaka (*Oryzias melastigma*). *Chemosphere*, 308 (Pt 3), 136424. 【16571】
- Chen P, Wang R, Chen G, An B, Liu M, Wang Q and Tao Y (2022b) Thyroid endocrine disruption and hepatotoxicity induced by bisphenol AF: Integrated zebrafish embryotoxicity test and deep learning. *Science of the Total Environment*, 822, 153639. 【16574】
- Chen Z, Zhang G, Xie M, Zheng Z, Chen Y, Zhang N, Guo Y, Wang Z and Dong Z (2024) Toxic effects of environmental concentration Bisphenol AF exposure on the survival, growth and reproduction of adult male *Oryzias curvinotus*. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 280, 109903. 【16559】
- Feng Y, Jiao Z, Shi J, Li M, Guo Q and Shao B (2016) Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. *Chemosphere*, 147, 9-19. 【16319】
- Gao Z, Liu S, Tan L, Gao X, Fan W, Ding C, Li M, Tang Z, Shi X, Luo Y and Song S (2022) Testicular toxicity of bisphenol compounds: Homeostasis disruption of cholesterol/testosterone via PPAR α activation. *Science of the Total Environment*, 836, 155628. 【16244】
- Huang Z, Gao J, Chen Y, Huan Z, Liu Y, Zhou T and Dong Z (2023) Toxic effects of bisphenol AF on the embryonic development of marine medaka (*Oryzias melastigma*). *Environmental Toxicology*, 38 (6), 1445-1454. 【16568】
- Kwon B, Kho Y, Kim PG and Ji K (2016) Thyroid endocrine disruption in male zebrafish following exposure to binary mixture of bisphenol AF and sulfamethoxazole. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 168-174. 【16580】
- Li C-H, Zhang D-H, Jiang L-D and Guo L-H (2021) Binding and activity of bisphenol analogues to human

- peroxisome proliferator-activated receptor β/γ . *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 226, 112849. 【16162】
- Li X, He X, Lin X, Li W, Gao J, Zhang N, Guo Y, Wang Z, Zhao N, Zhang B and Dong Z (2023) Effects of bisphenols on lipid metabolism and neuro-cardiovascular toxicity in marine medaka larvae. *Aquatic Toxicology*, 259, 106551. 【16567】
- Li H, Gao J, Liu Y, Ding Y, Guo Y, Wang Z, Dong Z and Zhang N (2024) Toxic effects of bisphenol AF exposure on the reproduction and liver of female marine medaka (*Oryzias melastigma*). *Animals*, 14 222. 【16560】
- Liu X, Matsuyama Y, Shimohigashi M and Shimohigashi Y (2021) Era-agonist and Er β -antagonist bifunctional next-generation bisphenols with no halogens: BPAP, BPB and BPZ. *Toxicology Letters*, 345, 24-33. 【16166】
- Moreman J, Lee O, Trznadel M, David A, Kudoh T and Tyler CR (2017) Acute toxicity, teratogenic, and estrogenic effects of bisphenol A and its alternative replacements bisphenol S, bisphenol F, and bisphenol AF in zebrafish embryo-larvae. *Environmental Science & Technology*, 51 (21), 12796-12805. 【16309】
- Mu X, Huang Y, Li X, Lei Y, Teng M, Li X, Wang C and Li Y (2018) Developmental Effects and Estrogenicity of Bisphenol A Alternatives in a Zebrafish Embryo Model. *Environmental Science & Technology*, 52 (5), 3222-3231. 【16307】
- Okazaki H, Takeda S, Kakizoe K, Taniguchi A, Tokuyasu M, Himeno T, Ishii H, Kohro-Ikeda E, Haraguchi K, Watanabe K and Aramaki H (2017) Bisphenol AF as an inducer of estrogen receptor β (ER β): evidence for anti-estrogenic effects at higher concentrations in human breast cancer cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40 (11), 1909-1916. 【16176】
- Pelch KE, Li Y, Perera L, Thayer KA and Korach KS (2019) Characterization of estrogenic and androgenic activities for bisphenol A-like chemicals (bps): *In vitro* estrogen and androgen receptors transcriptional activation, gene regulation and binding profiles. *Toxicological Sciences*, 172 (1), 23-37. 【15825】
- Pinto C, Hao R, Grimaldi M, Thrikawala S, Boulahtouf A, Aït-Aïssa S, Brion F, Gustafsson J, Balaguer P and Bondesson M (2019) Differential activity of BPA, BPAF and BPC on zebrafish estrogen receptors *in vitro* and *in vivo*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 380, 114709. 【16578】
- Shi J, Jiao Z, Zheng S, Li M, Zhang J, Feng Y, Yin J and Shao B (2015) Long-term effects of bisphenol AF (BPAF) on hormonal balance and genes of hypothalamus-pituitary-gonad axis and liver of zebrafish (*Danio rerio*), and the impact on offspring. *Chemosphere*, 128, 252-257. 【16583】
- Song M, Liang D, Liang Y, Chen M, Wang F, Wang H and Jiang G (2014) Assessing developmental toxicity and estrogenic activity of halogenated bisphenol A on zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 112, 275-281. 【10503】
- Tang T, Yang Y, Chen Y, Tang W, Wang F and Diao X (2015) Thyroid Disruption in Zebrafish Larvae by Short-Term Exposure to Bisphenol AF. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12 (10), 13069-13084. 【16582】
- Wei P, Jiang G, Wang H, Ru S and Zhao F (2021) Bisphenol AF exposure causes fasting hyperglycemia in zebrafish (*Danio rerio*) by interfering with glycometabolic networks. *Aquatic Toxicology*, 241, 106000. 【16575】
- Yamasaki K, Takeyoshi M, Sawaki M, Imatanaka N, Shinoda K and Takatsuki M (2003) Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. *Toxicology*, 183 (1-3), 93-115. 【5714】
- Yang X, Liu Y, Li J, Chen M, Peng D, Liang Y, Song M, Zhang J and Jiang G (2016) Exposure to Bisphenol AF disrupts sex hormone levels and vitellogenin expression in zebrafish. *Environmental Toxicology*, 31 (3), 285-294. 【16584】
- Yang L, Chen P, He K, Wang R, Chen G, Shan G and Zhu L (2022) Predicting bioconcentration factor and estrogen receptor bioactivity of bisphenol A and its analogues in adult zebrafish by directed message passing neural networks. *Environment International*, 169, 107536. 【16238】

III. テレフタル酸ジエチルヘキシル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

テレフタル酸ジエチルヘキシルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、甲状腺影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用に関する報告がある。

(1) 生態影響

①Yun と Ji(2023)によって、テレフタル酸ジエチルヘキシル(Merck) 0.03、0.3、3、30、300 μ g/L(設定濃度)に3ヶ月+2週間齢から21日間ばく露した雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は視床下部-下垂体-生殖腺軸関連)が検討(OECD TG229 準拠)されている。その結果として、雄において、3 μ g/L以上のばく露区で*fshb* mRNA 相対発現量、*ar* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*3 β hsd* mRNA 相対発現量、*cyp17* mRNA 相対発現量、*17 β hsd* mRNA 相対発現量、血漿中テストステロン濃度の低値、肝臓体指数、血漿中17 β -エストラジオール/テストステロン濃度比の高値、30 μ g/L以上のばく露区で*gnrh2* mRNA 相対発現量、*gnrh3* 相対発現量、*gnrhr2* mRNA 相対発現量、*gnrhr4* mRNA 相対発現量、*lhb* mRNA 相対発現量、*cyp19b* mRNA 相対発現量、*fshr* mRNA 相対発現量、*lhr* mRNA 相対発現量、*cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、*era* mRNA 相対発現量の高値、300 μ g/Lのばく露区で*gnrhr1* mRNA 相対発現量、*hmgra* mRNA 相対発現量、*hmgrb* mRNA 相対発現量、*cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、生殖腺体指数、全身中ビテロゲン濃度、*vtg1* mRNA 相対発現量、*er2 β* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、血漿中17 β -エストラジオール濃度には影響は認められなかった。

また、雌において、3 μ g/L以上のばく露区で*era* mRNA 相対発現量、*er2 β* mRNA 相対発現量、*cyp17* mRNA 相対発現量の低値、*gnrh3* mRNA 相対発現量、*gnrhr1* mRNA 相対発現量、*fshb* mRNA 相対発現量の高値、30 μ g/L以上のばく露区で血漿中17 β -エストラジオール濃度、*3 β hsd* mRNA 相対発現量、*17 β hsd* mRNA 相対発現量、*cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、*gnrhr2* mRNA 相対発現量、*gnrhr4* mRNA 相対発現量、*fshr* mRNA 相対発現量の高値、300 μ g/Lのばく露区で*cyp19b* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*cyp11a* mRNA 相対発現量、血漿中17 β -エストラジオール/テストステロン濃度比の低値、*gnrh2* mRNA 相対発現量、*lhb* mRNA 相対発現量、*ar* mRNA 相対発現量、*lhr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、生殖腺体指数、肝臓体指数、血漿中テストステロン濃度、*hmgra* mRNA 相対発現量、*hmgrb* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、繁殖試験において、30 μ g/L以上のばく露区で日毎産卵数の低値が認められた。引用文献番号【16653】(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、原著本文には mRNA 測定組織として脳、肝臓、生殖腺との記載があるが、原著図表には詳細が記載されていない点に注意を要すると判断された。

(2) 甲状腺影響

①Wirmitzer ら(2011)によって、テレフタル酸ジエチルヘキシル(Eastman) 38.2、114.5、381.6mg/kg/day を27日間静脈内投与した雌雄 Wistar ラットへの影響(最終投与から一昼夜絶食後の28日目)が検討(OECD TG407 準拠)されている。その結果として、雌において、38.2mg/kg/dayのばく露群で血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血漿中サイロキシン濃度、血漿中トリヨード

サイロニン濃度には影響は認められなかった。

また、雄において、381.6mg/kg/day のばく露群で血漿中サイロキシン濃度の高値が認められた。
なお、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。【16656】(△○N)

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用は認められない

なお、本試験結果の解釈にあたっては、甲状腺ホルモン（トリヨードサイロニン、サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン）には総じて顕著な影響が認められないと判断された。

※参考(3) エストロゲン作用（今回評価対象としなかった文献）

- ①Kambia ら(2019)によって、テレフタル酸ジエチルヘキシル(Sigma-Aldrich、95%) 0.02、0.2、2、20、200、2,000、20,000µg/L の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮頸がん細胞 HeLa-9903 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。【16654】

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

- ②Faber ら(2007)によって、テレフタル酸ジエチルヘキシル(Eastman、98%) 20、200、2,000mg/kg/day を 19 日齢から 21 日齢まで経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されているが、体重、子宮絶対重量(wet 又は blotted)、子宮内腔液重量には影響は認められなかった。【15880】

なお、本試験結果の解釈にあたっては、SD ラット及び CD1 ラットを用いた発達毒性試験(それぞれ 21 日間及び 18 日間混餌投与)も実施しており、最高投与量(それぞれ 747mg/kg/day 及び 1,382mg/kg/day)を無影響量として報告している点に注意を要すると判断された。

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考(4) 抗エストロゲン作用（今回評価対象としなかった文献）

- ①Kambia ら(2019)によって、テレフタル酸ジエチルヘキシル(Sigma-Aldrich、95%) 0.02、0.2、2、20、200、2,000、20,000µg/L の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 0.0025M 共存下)したヒト子宮頸がん細胞 HeLa-9903 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。【16654】

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考(5) アンドロゲン作用（今回評価対象としなかった文献）

- ①Kambia ら(2019)によって、テレフタル酸ジエチルヘキシル(Sigma-Aldrich、95%) 0.02、0.2、2、20、200、2,000、20,000µg/L の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 kb-2 によるレポーター遺伝子アッセイ(アンド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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。【16654】

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考(6) 抗アンドロゲン作用（今回評価対象としなかった文献）

- ①Kambia ら(2019)によって、テレフタル酸ジエチルヘキシル(Sigma-Aldrich、95%) 0.02、0.2、2、20、

200、2,000、20,000 μ g/L の濃度に 24 時間ばく露(ジヒドロゲストステロン 0.25nM 共存下)したヒト乳がん細胞 kb-2 によるレポーター遺伝子アッセイ(アンド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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。【16654】

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 3 に示した。

表 3 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：テレフタル酸ジエチルヘキシル

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証 するために必要である 『材料と方法(Materials and Methods)』に関す る記載の有無及びその 評価 ¹⁾	内分泌 かく乱 作用と の関連 の有無 ²⁾	内分泌かく乱 作用に関する 試験対象物質 として選定す る根拠として の評価 ³⁾
(1)生態影響	視床下部－下垂 体－生殖腺軸へ の作用	①Yun と Ji(2023) 【16653】	△	○P	○
(2)甲状腺影 響	視床下部－下垂 体－甲状腺軸へ の作用は認めら れない	①Wirnitzer ら(2011) 【16656】	△	○N	×
(4)エストロゲン作用		①Kambia ら(2019) 【16654】 評価未実施			
		②Faber ら(2007) 【15880】 評 価未実施			
(4)抗エストロゲン作用		①Kambia ら(2019) 【16654】 評価未実施			
(4)アンドロゲン作用		①Kambia ら(2019) 【16654】 評価未実施			
(4)抗アンドロゲン作用		①Kambia ら(2019) 【16654】 評価未実施			
信頼性評価のまとめと 今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用を示すことが 示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分
泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認め
られない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

- Faber WD, Deyo JA, Stump DG, Navarro L, Ruble K and Knapp J (2007) Developmental toxicity and uterotrophic studies with di-2-ethylhexyl terephthalate. *Birth Defects Research Part B Developmental and Reproductive Toxicology*, 80 (5), 396-405. 【15880】
- Kambia NK, Séverin I, Farce A, Moreau E, Dahbi L, Duval C, Dine T, Sautou V and Chagnon MC (2019) *In vitro* and *in silico* hormonal activity studies of di-(2-ethylhexyl)terephthalate, a di-(2-ethylhexyl)phthalate substitute used in medical devices, and its metabolites. *Journal of Applied Toxicology*, 39 (7), 1043-1056. 【16654】
- Wirnitzer U, Rickenbacher U, Katerkamp A and Schachtrupp A (2011) Systemic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) in rodents following four weeks of intravenous exposure. *Toxicology Letters*, 205 (1), 8-14. 【16656】
- Yun K and Ji K (2023) Effects of di-(2-ethylhexyl) terephthalate on hypothalamus-pituitary-gonad axis in adult zebrafish. *Reproductive Toxicology*, 119, 108408. 【16653】

IV. ペンフルリドール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ペンフルリドールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、カエル卵母細胞への影響、ラット下垂体組織への影響、ブタ副腎皮質細胞への影響に関する報告がある。

(1) カエル卵母細胞への影響

- ①Olate ら(1983)によって、ペンフルリドール(Jansen Chemikalien) 100 μ M(=52,400 μ g/L)の濃度に 20 分ばく露したアフリカツメガエル卵母細胞(成熟雌卵巢由来)への影響が検討されている。その結果として、粗精製アデニレートシクラーゼ比活性の低値が認められた。引用文献番号【16726】(評価結果の略号：△?)

想定される作用メカニズム：不明

(2) ラット下垂体組織への影響

- ①Schettini ら(1983)によって、ペンフルリドール(Janssen) 0.05、0.1、0.5、1、5、10 μ M(=26.2、52.4、262、524、2,620、5,240 μ g/L)の濃度に 30 分間ばく露したラット下垂体前葉組織(成熟雌 SD ラット由来)への影響が検討されている。その結果として、0.5 μ M(=262 μ g/L)以上の濃度区でプロラクチン放出量の低値が認められた。

また、ペンフルリドール(Janssen) 100 μ M(=52,400 μ g/L)の濃度に 5 時間ばく露したラット下垂体組織(成熟雌 SD ラット由来 hemipituitary)への影響が検討されている。その結果として、プロラクチン放出量(培養液中)の低値、プロラクチン残留量(磨砕物中)の高値が認められた(標識法、RIA 法いずれにおいても)。なお、総プロラクチン量(培養液+磨砕物中)には影響は認められなかった。【16811】(△○P)

想定される作用メカニズム：プロラクチン放出抑制作用

(3) ウシ副腎皮質細胞への影響

- ①Enyeart と Enyeart (2015)によって、ペンフルリドール(Janssen Pharmaceutical) 0.35 μ M(=183 μ g/L)の濃度に 2～8 時間ばく露(Ca^{2+} 10mM 共存下)した雄ウシ副腎皮質束状帯(AZF: adrenal zona fasciculata)細胞への影響が検討されている。その結果として、 Ca^{2+} チャネル電流の低値が認められた。

また、ペンフルリドール(Janssen Pharmaceutical) 2 μ M(=1,050 μ g/L)の濃度に 2～8 時間ばく露(Ba^{2+} 10mM 共存下)した雄ウシ AZF 細胞への影響が検討されている。その結果として、 Ca^{2+} チャネル電流の低値が認められた。

また、ペンフルリドール(Janssen Pharmaceutical) 2 μ M(=1,050 μ g/L)の濃度に 2 又は 24 時間ばく露(副腎皮質刺激ホルモン 2 nM 共存下)した雄ウシ AZF 細胞への影響が検討されている。その結果として、コルチゾール分泌量の低値が認められた。【16693】(△○P)

想定される作用メカニズム：コルチゾール合成抑制作用、カルシウムチャネル抑制作用

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質

として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、試験管内試験の報告において、プロラクチン放出抑制作用、コルチゾール合成抑制作用、カルシウムチャネル抑制作用を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表4に示した。

表4 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：ペンフルリドール

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)カエル卵母細胞への影響	不明	①Olate ら(1983)【16726】	△	?	—
(2)ラット下垂体組織への影響	プロラクチン放出抑制作用	①Schettini ら(1983)【16811】	△	○P	○
(3)ウシ副腎皮質細胞への影響	コルチゾール合成抑制作用、カルシウムチャネル抑制作用	①Enyeart と Enyeart (2015)【16693】	△	○P	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案	試験管内試験の報告において、プロラクチン放出抑制作用、コルチゾール合成抑制作用、カルシウムチャネル抑制作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

- Enyeart JJ and Enyeart JA (2015) Adrenal fasciculata cells express T-type and rapidly and slowly activating L-type Ca^{2+} channels that regulate cortisol secretion. *American Journal of Physiology: Cell Physiology*, 308 (11), C899-C918. 【16693】
- Olate J, Jordana X, Allende CC and Allende JE (1983) Inhibition by phenothiazine derivatives of the adenylate cyclase of amphibian oocytes. *Biochemical Pharmacology*, 32 (21), 3227-3232. 【16726】
- Schettini G, Judd AM and MacLeod RM (1983) *In vitro* studies on basal and stimulated prolactin release by rat anterior pituitary: a possible role for calmodulin. *Endocrinology*, 112 (1), 64-70. 【16811】

V. アセトニトリル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

アセトニトリルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、発達影響に関する報告がある。

(1) 生態影響

①Tong ら(1996)によって、アセトニトリル(Shanghai Chemical、99%) 80,000、160,000、320,000、640,000 μ 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、320,000 μ g/L 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。なお、死亡率には影響は認められなかった。引用文献番号【10313】(評価結果の略号：○?)
想定される作用メカニズム：不明

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計学的な検定が示されていない点に注意を要すると判断された。

※参考(2) 発達影響 (今回評価対象としなかった文献)

①Johannsen ら(1986)によって、アセトニトリル(Mallinckrodt、94%) 125、190、275mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 19 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目)が検討されている。その結果として、275mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値、母動物死亡率の高値が認められた。なお、同腹総着床部位数、同腹吸収胚数、同腹着床後胚吸収数、同腹生存胎仔数、胎仔体重、胎仔性比、外表に変化が認められた胎仔個体率、内臓に変化が認められた胎仔個体率、骨格に変化が認められた胎仔個体率には影響は認められなかった。【4951】

評価未実施の理由：有意な結果を得られた評価項目が、一般毒性の認められている用量以上での影響であるため。評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

②Willhite (1983)によって、アセトニトリル(Mallinckrodt、reagent grade) 1,800、3,800、5,000、8,000ppm (チャンバー内空气中測定濃度)に妊娠 8 日目に 60 分間吸入ばく露(流速 10L/min)した Syrian ゴールデンハムスターへの影響(妊娠 14 日目)が検討されている。その結果として、3,800ppm 以上のばく露群で死亡率の高値、5,000ppm 以上のばく露群で胚吸収率の高値、8,000ppm のばく露群で胎仔体重の低値が認められた。なお、着床部位数には影響は認められなかった。

また、アセトニトリル(Mallinckrodt、reagent grade) 100、200、300、400mg/kg を妊娠 8 日目に単回経口投与した Syrian ゴールデンハムスターへの影響(妊娠 15 日目)が検討されている。その結果として、100mg/kg 以上のばく露群で胎仔体重の低値、200mg/kg 以上のばく露群で胚吸収率の高値、300mg/kg 以上のばく露群で異常胎仔率の高値、死亡数の高値が認められた。なお、着床部位数には影響は認められなかった。

また、アセトニトリル(Mallinckrodt、reagent grade) 100、200、300、400mg/kg を妊娠 8 日目に単回腹腔内投与した Syrian ゴールデンハムスターへの影響(妊娠 14 日目)が検討されている。その結果として、200mg/kg 以上のばく露群で胎仔体重の高値が認められた。なお、死亡数、着床部位数、胚吸収率、異常胎仔率には影響は認められなかった。【16674】

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。有意な結果を得られた評価項目が、一般毒性の認められている用量以上での影響であるため。

2. 総合的判断(案)

内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告は得られなかった。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表5に示した。

表5 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：アセトニトリル

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	不明	①Tong ら(1996)【10313】	△	?	—
(2)発達影響		①Johannsen ら(1986)【4951】 評価未実施			
		②Willhite (1983)【16674】 評価未実施			
信頼性評価のまとめと今後の対応案		内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかった。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

Johannsen FR, Levinskas GJ, Berteau PE and Rodwell DE (1986) Evaluation of the teratogenic potential of three aliphatic nitriles in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7 (1), 33-40. 【4951】

Tong Z, Huailan Z and Hongjun J (1996) Chronic toxicity of acrylonitrile and acetonitrile to *Daphnia magna* in 14-d and 21-d toxicity tests. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 57 (4), 655-659. 【10313】

Willhite CC (1983) Developmental toxicology of acetonitrile in the Syrian golden hamster. *Teratology*, 27 (3), 313-325. 【16674】

VI. プロピネブ

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

プロピネブの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、甲状腺影響に関する報告がある。

(1) 生態影響

①Park ら(2021)によって、プロピネブ(Sigma-Aldrich) 4,000、9,000、17,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後から72時間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は脊索(notochord)発達関連)が検討(OECD TG236 準拠)されている。その結果として、4,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で心拍数、体長、体面積、眼面積、全身中 *egfl6* mRNA 相対発現量、全身中 *noto* mRNA 相対発現量、全身中 *col2a1a* mRNA 相対発現量、全身中 *gsc* mRNA 相対発現量の低値、卵黄浮腫発生率の高値、17,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でアポトーシス細胞率の高値が認められた。引用文献番号【16675】(評価結果の略号：△×)

想定される作用メカニズム：発生毒性

※参考(2) 甲状腺影響 (今回評価対象としなかった文献)

①Pauluhn と Rosenbruch (2003)によって、プロピネブ(CAS 12071-83-9、Bayer、83%) 3.97 $\pm$ 0.53、11.2 $\pm$ 1.3、21.95 $\pm$ 1.6 mg/m^3 、(チャンバー内空气中測定濃度であり、設定濃度 4、10、25 mg/m^3 に相当)に2ヶ月齢から4週間吸入ばく露(流速 1.5L/min、日毎6時間、週5日)した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、雄において 3.97 mg/m^3 以上のばく露群において肺における病理組織学的病巣発生率の高値、11.2 mg/m^3 のばく露群において握力の低値、21.95 mg/m^3 以上のばく露群において湿肺絶対重量、肺絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、握力、筋肉における病理組織学的病巣発生率、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、体重、脳絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、胸腺絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、雌において、3.97 mg/m^3 以上のばく露群において肺における病理組織学的病巣発生率の高値、11.1 mg/m^3 以上のばく露群において筋肉における病理組織学的病巣発生率の高値、21.95 mg/m^3 のばく露群において体重、握力の低値、湿肺絶対重量、肺絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、脳絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、胸腺絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。【16676】

評価未実施の理由：内分泌かく乱作用と関連すると考えられた評価項目について、影響が認められなかった報告のため。

2. 総合的判断(案)

内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告は得られなかった。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表6に示した。

表6 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：プロピネブ

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	発生毒性	①Park ら(2021) 【16675】	△	×	—
(2)甲状腺影響		①Pauluhn と Rosenbruch (2003) 【16676】 評価未実施			
信頼性評価のまとめと今後の対応案		内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかった。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

Park H, You HH and Song G (2021) Multiple toxicity of propineb in developing zebrafish embryos: Neurotoxicity, vascular toxicity, and notochord defects in normal vertebrate development. Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology, 243, 108993. 【16675】

Pauluhn J and Rosenbruch M (2003) Inhalation toxicity of propineb. Part I: Results of subacute inhalation exposure studies in rats. Inhalation Toxicology, 15 (5), 411-434. 【16676】

VII. メコプロップ

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

メコプロップの内分泌かく乱作用に関連する報告として、カエル卵母細胞への影響、疫学的調査に関する報告がある。

(1) エストロゲン作用

①Orton ら(2009)によって、メコプロップ(Sigma、97%) 0.49 から 1,000 μ M (105 から 215,000 μ g/L)までの濃度に 3～6 日間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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 β -ガラクシダーゼ発現誘導)が検討されているが、 β -ガラクシダーゼ発現誘導は認められなかった。引用文献番号【5042】(評価結果の略号：○○N)→(2)①、(3)①、(4)①、(5)①

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験結果がグラフとして図示されていない点に注意を要すると判断された。

(2) 抗エストロゲン作用

①Orton ら(2009)によって、メコプロップ(Sigma、97%) 0.49 から 1,000 μ M (105 から 215,000 μ g/L)までの濃度に 3～6 日間ばく露(17 β -エストラジオール 0.25nM 共存下)した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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 β -ガラクシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、1,000 μ M(=215,000 μ g/L)の濃度で β -ガラクシダーゼ相対発現量の低値が認められた。【5042 再】(○○P)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験結果がグラフとして図示されていない点に注意を要すると判断された。

(3) アンドロゲン作用

①Orton ら(2009)によって、メコプロップ(Sigma、97%) 0.49 から 1,000 μ M (105 から 215,000 μ g/L)までの濃度に 3～6 日間ばく露した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(アンド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 β -ガラクシダーゼ発現誘導)が検討されているが、 β -ガラクシダーゼ発現誘導は認められなかった。【5042 再】(○○N)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験結果がグラフとして図示されていない点に注意を要すると判断された。

(4) 抗アンドロゲン作用

①Orton ら(2009)によって、メコプロップ(Sigma、97%) 0.49 から 1,000 μ M (105 から 215,000 μ g/L)までの濃度に 3～6 日間ばく露(テストステロン 2.5nM 共存下)した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(アンド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 β -ガラクシダーゼ発現誘導)が検討されているが、 β -ガラクシダーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。【5042 再】(○○N)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験結果がグラフとして図示されていない点に注意を要すると判断された。

(5) カエル卵母細胞への影響

- ①Orton ら(2009)によって、メコプロップ(Sigma、97%) 6.25、62.5 μ M(=1,340、13,400 μ g/L)の濃度に 20 時間ばく露(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン共存下)したアフリカツメガエル卵母細胞(成熟雌卵巣由来)への影響が検討されている。その結果として、6.25 μ M(=1,340 μ g/L)の濃度区でテストステロン産生濃度の高値、62.5 μ M(=13,400 μ g/L)の濃度区でエストラジオール産生濃度の高値が認められた。なお、プロゲステロン産生濃度、排卵率には影響は認められなかった。【12747】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン（テストステロン、エストラジオール）産生影響
なお、本試験結果の解釈にあたっては、原著表においてテストステロン産生濃度の増減を示す有意差記号にご記載がある点に注意を要すると判断された。

(6) 疫学的調査

- ①Peng ら(2023)によって、中国河北省保定市及び遼寧省大連市の都市部にて、メコプロップ等について、2016 年にかけて健常女性(年齢 25~45 歳、平均年齢 34.1 $\pm$ 5.77 歳、該当都市に 15 年以上居住、非喫煙、非飲酒、非髪染)196 名を対象に、農薬ばく露(メコプロップについては毛髪中検出率 97%、検出濃度中央値 0.28pg/kg)と毛髪中性ステロイドホルモン濃度との関連性についてについて検討されている。その結果として、single pollutant unpenalized ロジスティック線形回帰分析及び stability-based Lasso 回帰分析において、メコプロップばく露と 17 β -エストラジオール濃度、17 β -エストラジオール/テストステロン濃度とに負の相関性、プレグネノロン濃度とに正の相関性が認められた。なお、17 β -エストラジオール濃度、エストロン濃度、テストステロン濃度、プロゲステロン濃度、17 α -ヒドロキシプロゲステロン濃度、アンドロステンジオン濃度、デヒドロエピアンドロステロン濃度、デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、17 β -エストラジオール/アンドロステンジオン濃度比、エストロン/17 β -エストラジオール濃度比、テストステロン/アンドロステンジオン濃度比、アンドロステンジオン/デヒドロエピアンドロステロン濃度比、デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体/デヒドロエピアンドロステロン濃度比、アンドロステンジオン/17 α -ヒドロキシプロゲステロン濃度比、17 α -ヒドロキシプロゲステロン/プロゲステロン濃度比とには相関性は認められなかった。

【16678】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、アロマターゼ活性阻害作用

※参考 疫学的調査（今回評価対象としなかった文献）

- ②Béranger ら(2020)によって、フランス南西部(Aquitaine、Mid-Pyrénées、Poitou-Charente)及び北東部(Champagne-Ardenne、Bourgogne、Lorraine)の農業環境(agricultural environments)地域にて、メコプロップ等について、2011 年 6 月 27 日から 12 月 5 日にかけて母子(母親年齢 18 歳以上、妊娠期間 33 週間以上、単一児出産)311 組(母親平均年齢 30.1 $\pm$ 5 歳、平均妊娠期間 39.3 $\pm$ 1.2 週間)を対象に、農薬ばく露(メコプロップについては母親毛髪中検出率 93%、検出濃度中央値 0.26pg/kg)と新生児の体格との関連性についてについて検討されている。その結果として、多変数分析において、メコプロップばく露と新生男児体重、新生女児身長とに負の相関性が認められた。なお、新生女児体重、新生女児身長、新生男女児頭囲とには相関性は認められなかった。【15810】
評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、ステロイドホルモン(テストステロン、エストラジオール)産生影響を示すこと、疫学的調査の報告において、抗エストロゲン様作用、アロマターゼ活性阻害作用を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表7に示した。

表7 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：メコプロップ

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)エストロゲン作用	①Orton ら(2009)【12747】 →(2)①、(3)①、(4)①	○	○N	×
(2)抗エストロゲン作用	①Orton ら(2009)【12747 再】	○	○P	○
(3)アンドロゲン作用	①Orton ら(2009)【12747 再】	○	○N	×
(4)抗アンドロゲン作用	①Orton ら(2009)【12747 再】	○	○N	×
(5)カエル卵母細胞への影響	ステロイドホルモン(テストステロン、エストラジオール)産生影響 ①Orton ら(2009)【12747 再】	○	○P	○
(6)疫学的調査	抗エストロゲン様作用、アロマターゼ活性阻害作用 ①Peng ら(2023)【16678】	○	○P	○
	③Béranger ら(2020)【15810】 評価未実施			
信頼性評価のまとめと今後の対応案	試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、ステロイドホルモン(テストステロン、エストラジオール)産生影響を示すこと、疫学的調査の報告において、抗エストロゲン様作用、アロマターゼ活性阻害作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

- Béranger R, Hardy EM, Binter AC, Charles MA, Zaros C, Appenzeller BMR and Chevrier C (2020) Multiple pesticides in mothers' hair samples and children's measurements at birth: Results from the French national birth cohort (ELFE). International Journal of Hygiene and Environmental Health, 223 (1), 22-33. 【15810】
Orton F, Lutz I, Kloas W and Routledge EJ (2009) Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: *in vitro* and *in vivo* evidence. Environmental Science & Technology, 43 (6), 2144-2150. 【12747】

Peng FJ, Palazzi P, Mezzache S, Adelin E, Bourokba N, Bastien P and Appenzeller BMR (2023) Association between Environmental Exposure to Multiclass Organic Pollutants and Sex Steroid Hormone Levels in Women of Reproductive Age. *Environmental Science & Technology*, 57 (48), 19383-19394. 【16678】

VIII. 1,3-ジクロロベンゼン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

1,3-ジクロロベンゼン(*m*-ジクロロベンゼン)の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、エストロゲン作用に関する報告がある。

(1) 生態影響

- ①Qian ら(2004)によって、1,3-ジクロロベンゼン(Acros、99%) 0.2、0.4、0.8mg/kg を単回腹腔内投与した雌フナ Crucian carp (*Carassius auratus*)への影響(投与 30 日後)が検討されている。その結果として、0.2mg/kg 以上のばく露群で肝臓ミクロソーム中 UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ比活性の低値、肝臓ミクロソーム中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ比活性、血清中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、血清中 17 β -エストラジオール濃度には影響は認められなかった。引用文献番号【7752】(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用、テストステロン代謝阻害作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験生物名と学名とが不一致であり、いずれかが誤記載と思われる点に注意を要すると判断された。

- ②Versonnen ら(2003)によって、1,3-ジクロロベンゼン(Sigma-Aldrich、99%) 100、1,000 μ g/L(設定濃度)に 14 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されているが、雌雄死亡率、雌雄肥満度、雌雄肝臓体指数、雌雄生殖腺体指数、雌雄血中ビテロゲン濃度には影響は認められなかった。【5042】(○○N)→(3)①

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用は認められない

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験管内試験においては作用が認められている点に注意を要すると判断された。

※参考 (2) 生殖影響 (今回評価対象としなかった文献)

- ①McCauley ら(1995)評価未実施によって、1,3-ジクロロベンゼン(Aldrich、99.9%) 9、37、147、588mg/kg/day を 70 日齢以上から 90 日間経口投与した雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、雄において、147mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓相対重量、腎臓相対重量の高値、588mg/kg/day のばく露群で体重の低値、脳相対重量、精巣相対重量の高値が認められた。なお、心臓相対重量、副腎相対重量、肺相対重量、脾臓相対重量、胸腺相対重量には影響は認められなかった。

また、雌において、147mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓相対重量の高値、147mg/kg/day のばく露群で脳相対重量の低値、588mg/kg/day のばく露群で腎臓相対重量の高値、体重の低値が認められた。なお、卵巣相対重量、心臓相対重量、副腎相対重量、肺相対重量、脾臓相対重量、胸腺相対重量には影響は認められなかった。【16680】

評価未実施の理由：内分泌かく乱作用と関連すると考えられた評価項目について、影響が認められなかった報告のため。

(3) エストロゲン作用

- ①Versonnen ら(2003)によって、1,3-ジクロロベンゼン(Sigma-Aldrich、99%) 0.1 から 1,000 μ M (14.7 から

147,000 μ g/L)までの濃度に9日間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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 β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、EC₅₀ 値約 100 μ M(=14,700 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。【5042 再】(〇〇P)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、アンドロゲン様作用、テストステロン代謝阻害作用を示すこと、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、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表8に示した。

表8 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：1,3-ジクロロベンゼン

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	アンドロゲン様作用、テストステロン代謝阻害作用	①Qian ら(2004)【7752】	△	〇P	〇
	エストロゲン作用は認められない	②Versonnen ら(2003)【5042】→(3)①	〇	〇N	×
(2)生殖影響		①McCauley ら(1995)【16680】評価未実施			
(3)エストロゲン作用		①Versonnen ら(2003)【5042 再】	〇	〇P	〇
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、アンドロゲン様作用、テストステロン代謝阻害作用を示すこと、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ため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

- 1)〇：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2)〇：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3)〇：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

- McCauley PT, Robinson M, Daniel FB and Olson GR (1995) Toxicity studies of 1,3-dichlorobenzene in Sprague-Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 18 (2-3), 201-221. 【16680】
Qian Y, Yin D, Li Y, Wang J, Zhang M and Hu S (2004) Effects of four chlorobenzenes on serum sex steroids and hepatic microsome enzyme activities in crucian carp, *Carassius auratus*. *Chemosphere*, 57 (2), 127-133. 【7752】
Versonnen BJ, Arijs K, Verslycke T, Lema W and Janssen CR (2003) *In vitro* and *in vivo* estrogenicity and toxicity of *o*-, *m*-, and *p*-dichlorobenzene. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (2), 329-335. 【5042】

IX. カルタップ

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

カルタップの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響に関する報告がある。

※参考 (1) 生態影響 (今回評価対象としなかった文献)

①Kim ら(2008) 【14344】 によって、カルタップ(塩酸塩、CAS 22042-59-7、Supelco、99%) 62.5、125、250、500、1,000µg/L(設定濃度)に受精後 24 時間以内から 96 時間ばく露したメダカ(*Oryzias latipes*) への影響(回復試験としてばく露終了から 20 日後)が検討されている。その結果として、250µg/L 以上のばく露区で奇形率の高値、500µg/L のばく露区で孵化までの所要時間の高値が認められた。なお、孵化率には影響は認められなかった。引用文献番号 【14344】

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告は得られなかった。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 9 に示した。

表 9 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：カルタップ

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	①Kim ら(2008) 【14344】 評価未実施			
信頼性評価のまとめと今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかった。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

Kim Y, Jung J, Oh S and Choi K (2008) Aquatic toxicity of cartap and cypermethrin to different life stages of *Daphnia magna* and *Oryzias latipes*. Journal of Environmental Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 43 (1), 56-64. 【14344】

X. 2,6-キシリジン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2,6-キシリジンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、ヒト胎盤組織への影響に関する報告がある。

(1) ヒト胎盤組織への影響

①Arita ら(2022)によって、2,6-キシリジン(Sigma) 0.005、0.05、0.5、5、50 μ M(=0.606、6.06、60.6、606、6,060 μ g/L)の濃度に基づく露(18 時間以上)したヒト胎盤組織への影響(性ホルモン及び炎症誘発性サイトカイン類)が検討されている。その結果として、0.005 μ M(=0.606 μ g/L)以上の濃度区でプロゲステロン産生濃度、sgp130 産生濃度の低値、エストラジオール産生濃度の高値、0.005 μ M(=0.606 μ g/L)の濃度区で8-イソプロスタン産生濃度の高値、0.05 μ M(=6.06 μ g/L)以上の濃度区でテストステロン産生濃度、BDNF 産生濃度の低値、0.05 μ M(=6.06 μ g/L)の濃度区で生存率の低値、0.5 μ M(=60.6 μ g/L)以上の濃度区でIL-6 産生濃度の低値が認められた。なお、IL-10 産生量、HO-1 産生量には影響は認められなかった。引用文献番号【16682】(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：プロゲステロン及びテストステロン合成抑制、エストロゲン合成促進

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、試験管内試験の報告において、プロゲステロン及びテストステロン合成抑制、エストロゲン合成促進を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 10 に示した。

表 10 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：2,6-キシリジン

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)ヒト胎盤組織への影響	プロゲステロン及びテストステロン合成抑制、エストロゲン合成促進	①Arita ら(2022)【16682】	△	○P	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案		試験管内試験の報告において、プロゲステロン及びテストステロン合成抑制、エストロゲン合成促進を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認め

られない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

Arita Y, Kirk M, Gupta N, Antony R, Park HJ, Stecker MM and Peltier MR (2022) Effect of 2,6-xylydine (DMA) on secretion of biomarkers for inflammation and neurodevelopment by the placenta. *Journal of Reproductive Immunology*, 149, 103458. 【16682】

XI. フタル酸ジアリル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

フタル酸ジアリルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用に関する報告がある。

※参考 (1)発達影響 (今回評価対象としなかった文献)

①Saillenfait ら(2008)によって、フタル酸ジアリル(東京化成工業、98%)100、150、200、250mg/kg/day を、妊娠 6 日目から妊娠 20 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、200mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄胎仔体重、増加体重(妊娠 18～21 日目)、摂餌量(妊娠 18～21 日目)の低値、胎仔骨化変化率の高値、250mg/kg/day のばく露群で妊娠子宮重量、増加体重補正值(増加体重－妊娠子宮重量)の低値が認められた。なお、同腹吸収胚数、同腹生存胎仔数、胎仔雄性比、胎仔外表奇形・変化率、胎仔内臓奇形・変化率、胎仔骨格奇形率には影響は認められなかった。引用文献番号【16683】

評価未実施の理由：評価項目について、有意な結果が得られた評価項目が一般毒性が認められている用量以上での影響であるため。内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

(2)エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

①Nakai ら(1999)によって、フタル酸ジアリル(和光純薬)についてヒトエストロゲン受容体による 17β -エストラジオール 0.5nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $78.8\mu M (=19,400\mu g/L)$ の濃度で結合阻害が認められた。【16684】(評価結果の略号：△○P)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験濃度範囲が示されていない点に注意を要すると判断された。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 11 に示した。

表 11 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：フタル酸ジアリル

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)発達影響	①Saillenfait ら(2008) 【16683】 評価未実施			

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(2)エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用	①Nakai ら(1999) 【16684】	△	○P	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案	試験管内試験の報告において、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

- Saillenfait AM, Gallissot F and Sabaté JP (2008) Evaluation of the developmental toxicity of diallyl phthalate administered orally to rats. Food and Chemical Toxicology, 46 (6), 2150-2156. 【16683】
- Nakai M, Tabira Y, Asai D, Yakabe Y, Shimyozu T, Noguchi M, Takatsuki M and Shimohigashi Y (1999) Binding characteristics of dialkyl phthalates for the estrogen receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications, 254 (2), 311-314. 【16684】

XII. キザロホップエチル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

キザロホップエチルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響に関する報告がある。

(1) 生態影響

①Zhu ら(2017)によって、キザロホップエチル(CAS 100646-51-3、China Ministry of Agriculture、95%) 2、20、200 μ g/L(設定濃度)に5ヶ月+2週間齢から30日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)(入手先の記載なし)への影響(遺伝子は視床下部-下垂体-生殖腺軸関連)が検討されている。その結果として、雄において、2 μ g/L以上のばく露区で血清中エストラジオール濃度、肝臓中 *vtg3* mRNA 相対発現量、肝臓中 *esr1* mRNA 相対発現量、精巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、精巣中 *lhr* mRNA 相対発現量、精巣中 *3 β -hsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *17 β -hsd1* mRNA 相対発現量、精巣中 *activin- β 2* mRNA 相対発現量の高値、2、200 μ g/Lのばく露区で脳中 *cyp19a2* mRNA 相対発現量の高値、20 μ g/L以上のばく露区で血清中エストラジオール/テストステロン濃度比、血清中ビテロゲン濃度、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、脳中 *fsh β* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a1* mRNA 相対発現量の高値、20 μ g/Lのばく露区で肝臓体指数の高値、200 μ g/Lのばく露区で体重、肥満度、生殖腺体指数、脳体指数の低値、脳中 *lh β* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体長、血清中テストステロン濃度、肝臓中 *esr2a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *esr2b* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中 *actrl1a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、2 μ g/L以上のばく露区で肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、脳中 *lh β* mRNA 相対発現量、卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *lhr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3 β -hsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17 β -hsd1* mRNA 相対発現量の低値、2、20 μ g/Lのばく露区で卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量の低値、卵巣中 *cyp19a1* mRNA 相対発現量の高値、2 μ g/Lのばく露区で卵巣中 *activin- β 2* mRNA 相対発現量の高値、20 μ g/L以上のばく露区で生殖腺体指数、脳中 *cyp19a2* mRNA 相対発現量の低値、20 μ g/Lのばく露区で卵巣中 *actrl1a* mRNA 相対発現量の低値、200 μ g/Lのばく露区で肝臓体指数、肝臓中 *vtg3* mRNA 相対発現量、肝臓中 *esr2a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *esr2b* mRNA 相対発現量、脳中 *fsh β* mRNA 相対発現量の低値、肝臓中 *esr1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、体長、肥満度、脳体指数、血清中エストラジオール濃度、血清中テストステロン濃度、血清中エストラジオール/テストステロン濃度比、血清中ビテロゲン濃度には影響は認められなかった。引用文献番号【16685】(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、*In silico* molecular docking 試験においてキザロホップエチルとエストロゲン受容体との親和性が示されている点に注意を要すると判断された。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、エストロゲン作用、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。なお、

信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 12 に示した。

表 12 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：キザロホップエチル

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	エストロゲン作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用	①Zhu ら(2017)【16685】	△	○P	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案		動物試験の報告において、エストロゲン作用、視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、－：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、－：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、－：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

Zhu LZ, Qi SZ, Cao FJ, Mu XY, Yang Y and Wang C (2017) Quizalofop-P-ethyl exposure increases estrogen axis activity in male and slightly decreases estrogen axis activity in female zebrafish (*Danio rerio*). Aquatic Toxicology, 183, 76-84. 【16685】

XIII. ブタミホス

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ブタミホスの内分泌かく乱作用に関連する報告として、プレグナン受容体 X への作用に関する報告がある。

(1) プレグナン受容体 X への作用

①Kojima ら(2011)【13263】によって、ブタミホス(CAS 36335-67-8、97～100%)0.01 から 10 μ M (3.32 から 3,320 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 COS-7 (マウスプレグナン X 受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(プレグナン X 応答遺伝子発現系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、REC₂₀ 値(陽性対照物質リファマイシン又はプレグネノロン-16 α -カルボニトリルによる最大活性の 20%相当を誘導する濃度) 0.23 μ M(=76 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ブタミホス(CAS 36335-67-8、97～100%)0.01 から 10 μ M (3.32 から 3,320 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 COS-7 (ヒトプレグナン X 受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(プレグナン X 応答遺伝子発現系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、REC₂₀ 値 0.37 μ M(=123 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。引用文献番号【13263】(評価結果の略号：△○P)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、200 種類の農薬の入手先が列挙されているのみであり、ブタミホスの入手先が特定できない点に注意を要すると判断された。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、試験管内試験の報告において、プレグナン受容体 X への作用を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 13 に示した。

表 13 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：ブタミホス

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)プレグナン受容体 X への作用	①Kojima ら(2011)【13263】	△	○P	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案	試験管内試験の報告において、プレグナン受容体 X への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

- 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
- 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

Kojima H, Sata F, Takeuchi S, Sueyoshi T and Nagai T (2011) Comparative study of human and mouse pregnane X receptor agonistic activity in 200 pesticides using *in vitro* reporter gene assays. Toxicology, 280 (3), 77-87.【13263】

XIV. フタル酸ジイソノニル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

フタル酸ジイソノニルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、発達影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用、ラット甲状腺濾胞細胞への影響、グルココルチコイドホルモン作用、抗グルココルチコイドホルモン作用、ヒト副腎皮質上皮がん細胞、ラット精巣組織への影響、疫学的調査に関する報告がある。

なお、フタル酸ジイソノニルには、CAS 68515-48-0 (3,4-, 4,6-, 3,6-, 3,5-, 4,5-, 5,6-ジメチルヘプチル体のほぼ等量混合物)、CAS 28553-12-0 (*n*-ブテンを原料とするアルキル置換オクチル又はヘプチル体混合物)、CAS 71549-78-5 (ノルマルブテンとイソブテンを原料とし 60%以上がアルキル置換ヘキシル体混合物)等の異なる製法による混合物が知られている。

(1) 生態影響

- ①Godoi ら(2021)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich, 99%) 0.42、4.2、42 μ g/L(設定濃度)に1年齢から21日間ばく露した雌ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、0.42 μ g/Lのばく露区で卵黄形成期 stage III 卵胞におけるカスパーゼ3相対発現量の高値が認められた。なお、卵黄形成期 stage IV 卵胞におけるカスパーゼ3相対発現量、閉塞卵胞におけるカスパーゼ3相対発現量、卵巣中 *nr3c1* (glucocorticoid receptor) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。引用文献番号【16617】(評価結果の略号：×ー)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計処理に関する記載、試験生物の入手先に関する記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

- ②Forner-Piquer ら(2018)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich) 0.42、4.2、42 μ g/L(設定濃度)に1年齢から21日間ばく露した雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は内因性カンナビノイド系関連)が検討されている。その結果として、雄の精巣において、0.42 μ g/L以上のばく露区で生殖腺体指数、2-アラキドノイルグリセロール濃度、*faah* mRNA 相対発現量、*dagla* mRNA 相対発現量、*esr1* mRNA 相対発現量、*esr2b* mRNA 相対発現量、*ar* mRNA 相対発現量の低値、0.42、4.2 μ g/Lのばく露区で *cnr1* mRNA 相対発現量の低値(42 μ g/L区では高値)、*gpr55* mRNA 相対発現量、*trpv1* mRNA 相対発現量、*cox2/ptg2b* mRNA 相対発現量、*N*-オレオイルエタノールアミン濃度の低値、脂肪酸アミドヒドロキシラーゼ比活性の高値、0.42、42 μ g/Lのばく露区で *N*-パルミトイルエタノールアミン濃度の高値、4.2 μ g/L以上のばく露区でアナンダミド濃度の高値、4.2 μ g/Lのばく露区で *nape-plad* mRNA 相対発現量、*mgll* mRNA 相対発現量の低値、42 μ g/Lのばく露区で *cnr2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*abdh4* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌の卵巣において、0.42、4.2 μ g/Lのばく露区で生殖腺体指数の低値、*abdh4* mRNA 相対発現量の高値、*faah* mRNA 相対発現量の高値、0.42 μ g/Lのばく露区で *nape-pld* mRNA 相対発現量、*dagla* mRNA 相対発現量の高値、4.2 μ g/L以上のばく露区で *N*-オレオイルエタノールアミン濃度の低値、4.2 μ g/Lのばく露区で2-アラキドノイルグリセロール濃度の低値、*cnr1* mRNA 相対発現量、*trpv1* mRNA 相対発現量、*mgll* mRNA 相対発現量の高値、42 μ g/Lのばく露区で *gpr55* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、脂肪酸アミドヒドロキシラーゼ比活性、アナンダミド濃度、*N*-パルミトイルエタノールアミン濃度、*cnr2* mRNA 相対発現量、*cox2/ptg2b* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、交配試験において、0.42 μ g/L のばく露区で日毎産卵数の低値が認められた。【14796】(△○P)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- ③Forner-Piquer ら(2017)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich、99%) 0.42、4.2、42 μ g/L(設定濃度)に1年齢から21日間ばく露した雌ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は内因性カンナビノイド系又は肝臓脂質代謝関連)が検討されている。その結果として、0.42 μ g/L以上のばく露区で脳中 *cox-2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *nape-pld* mRNA 相対発現量、肝臓中 *abhd4* mRNA 相対発現量、肝臓中 *cox-2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *dgat2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *acox-3* mRNA 相対発現量、肝臓中 *acat-2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *hnf4a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *lepr* mRNA 相対発現量、肝臓中脂肪酸アミドヒドラーゼ比活性の低値、肝細胞中脂質濃度、肝臓中脂質に占めるトリグリセリド組成、肝臓中脂質中の炭素鎖長の高値、0.42、4.2 μ g/Lのばく露区で肝臓中 *N*-オレオイルエタノールアミン濃度の低値、脳中 *cnr1* mRNA 相対発現量、脳中 *npv* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ppara* mRNA 相対発現量、肝臓中 *dagla* mRNA 相対発現量、肝臓中 *mgll* mRNA 相対発現量、肝臓中 *agpat-4* mRNA 相対発現量、脳中 *N*-パルミトイルエタノールアミン濃度の高値、0.42 μ g/Lのばく露区で脳中 *dagla* mRNA 相対発現量の低値、4.2 μ g/L以上のばく露区で脳中アナンダミド濃度の低値、肝臓中アナンダミド濃度の高値、42 μ g/Lのばく露区で脳中 *N*-オレオイルエタノールアミン濃度の低値、脳中 *cnr2* mRNA 相対発現量、脳中 *mc4r* mRNA 相対発現量、肝臓中 *cnr1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *cnr2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *fasn* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳中 *nape-pad* mRNA 相対発現量、脳中 *abdh4* mRNA 相対発現量、脳中 *faah* mRNA 相対発現量、脳中 *mgll* mRNA 相対発現量、脳中 *lepr* mRNA 相対発現量、肝臓中 *pparg* mRNA 相対発現量、肝臓中 *faah* mRNA 相対発現量、脳及び肝臓中 2-アラキドノイルグリセロール濃度、脳中 *N*-パルミトイルエタノールアミン濃度には影響は認められなかった。【14802】(△?)

想定される作用メカニズム：不明

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験生物の入手先に関する記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

- ④Santangeli ら(2017)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich) 0.42、4.2、42、420、4,200 μ g/L(設定濃度)に1年齢から21日間ばく露した雌ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は内因性カンナビノイド系又は肝臓脂質代謝関連)が検討されている。その結果として、0.42 μ g/L以上のばく露区で累積産卵数(ばく露8日目から20日目まで非ばく露雄との交配試験)、日毎産卵数(ばく露8日目から20日目まで非ばく露雄との交配試験)の低値、0.42、4.2、4,200 μ g/Lのばく露区で生殖腺体指数の低値、0.42、420、4,200 μ g/Lのばく露区で卵巣中成熟卵母細胞率の低値、0.42、4.2、42 μ g/Lのばく露区で卵巣中卵黄形成期卵母細胞率の低値、42 μ g/Lのばく露区で卵巣中前卵黄形成期卵母細胞率の高値が認められた。

また、ステロイド産生及び卵母細胞発育に関連する卵巣中遺伝子群について、0.42、4.2、420、4,200 μ g/Lのばく露区で *cypl1a1* mRNA 相対発現量の低値、0.42、420、4,200 μ g/Lのばく露区で *star* mRNA 相対発現量、*esr2a* mRNA 相対発現量の低値、0.42 μ g/Lのばく露区で *fshr* mRNA 相対発現量の低値、42 μ g/Lのばく露区で *esr1* mRNA 相対発現量の高値、420 μ g/Lのばく露区で *esr2b* mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、卵母細胞成熟及び卵核胞崩壊に卵巣中関連する遺伝子群について、0.42 μ g/Lのばく露区で

bmp15 mRNA 相対発現量の高値、4.2μg/L のばく露区で *gdf9* mRNA 相対発現量の低値、420μg/L のばく露区で *lhcr* mRNA 相対発現量の低値、4,200μg/L のばく露区で *pgrmc2* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*pgrmc1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【14804】(△?)
想定される作用メカニズム：不明

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験生物の入手先に関する記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

- ⑥Lee ら(2019)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、Sigma-Aldrich) 10、100、1,000μg/L(設定濃度)に受精後 4 時間にてプロナーゼによるコリオン除去処理後、受精後 6 時間から受精後 168 時間までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は視床下部一下垂体一生殖腺軸関連)が検討されている。その結果として、10μg/L 以上のばく露区で *fshr* mRNA 相対発現量、*cyp19alb* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*vtg1* mRNA 相対発現量、*esr1* mRNA 相対発現量、*esr2b* mRNA 相対発現量、*lhb* mRNA 相対発現量、*cyp19ala* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【14788】(△?)→(4)③、(11)①

想定される作用メカニズム：不明

※参考 生態影響（今回評価対象としなかった文献）

- ⑤Tran ら(2021)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich、99%) 0.5、5、50、500、1,000、10,000μg/L(設定濃度)に受精後 2～4 時間(2～4 hpf)から 120hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は神経伝達系)が検討されている。その結果として、0.5、5、50μg/L のばく露区で明条件下での活動亢進、明条件下での *cruising* 行動の阻害が認められた。なお、生存率、奇形率、体長、眼サイズには影響は認められなかった。

また、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich、99%) 0.5、5、50、500μg/L(設定濃度)に 2～4 hpf から 120hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(遺伝子はドーパミン系)が検討されている。その結果として、50μg/L のばく露区で *ache* mRNA 相対発現量、*drd1b* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*dat* mRNA 相対発現量、*th* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

【16145】

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験生物の入手先に関する記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

(2)生殖影響

- ①Chiu ら(2020)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、Sigma-Aldrich) 0.02、0.2、2、20、200mg/kg/day を 2 ヶ月齢から 14 日間経口投与した雌 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.02、0.2、2、200mg/kg/day のばく露群で結腸の病理組織学的スコアの高値、0.02、0.2、20、200mg/kg/day のばく露群で血清中エストラジオール濃度の低値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、結腸絶対重量、結腸長には影響は認められなかった。【16623】(△○P)
想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

- ②Chiang ら(2020a)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich) 0.02、0.1、20、200mg/kg/day を 39～40 日齢から 10 日間経口投与した雌 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.02、0.1、200mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度、0.1、200mg/kg/day のばく露群で

血清中エストラジオール濃度の低値が認められた。なお、卵胞に占める始原卵胞率、卵胞に占める一次卵胞率、卵胞に占める前胞状卵胞率、卵胞に占める胞状卵胞率、血清中プロゲステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中インヒビン B 濃度には影響は認められなかった。【16625】(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

- ③Chiang ら(2020b)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich) 0.02、0.1、20、200mg/kg/day を 39～40 日齢から 10 日間経口投与した雌 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、0.02mg/kg/day のばく露群で胞状卵胞数の低値、0.1mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度、血清中エストラジオール濃度の低値、0.02、0.1、20、200mg/kg/day のばく露群で始原卵胞数の低値、20mg/kg/day のばく露群で血清中インヒビン B 濃度の高値が認められた。なお、卵胞に占める始原、一次、前胞状、胞状卵胞率、一次卵胞数、前胞状卵胞数、不全卵胞数、総卵胞数、血清中プロゲステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。【16627】(△?)
- 想定される作用メカニズム：不明

- ④Chiang と Flaws (2019)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich) 0.02、0.1、20、200mg/kg/day を 39～40 日齢から 10 日間経口投与した雌 CD-1 マウスへの影響(投与終了後に非ばく露雄との交配試験)が検討されている。その結果として、投与終了 3 ヶ月後の交配試験において、0.02、200mg/kg/day のばく露群で発情周期に占める発情前期率の低値、0.02mg/kg/day のばく露群で妊娠指数(fertility index、妊娠/膣栓確認動物数)、出産率(birth rate、生存仔出産/交配処置動物数)の低値、0.1、200mg/kg/day のばく露群で発情周期に示す発情後期及び発情間期率の高値が認められた。なお、体重、卵巢絶対重量、子宮絶対重量、肝臓絶対重量、発情周期に占める発情期率、交配までの所要日数、出産指数(gestational index、生存仔出産/妊娠動物数)、妊娠期間、同腹新生仔数、新生仔体重、新生仔死亡率、新生仔雄性比には影響は認められなかった。

また、投与終了 9 ヶ月後の交配試験において、0.1mg/kg/day のばく露群で発情周期に示す発情後期及び発情間期率、新生仔雄性比の高値、200mg/kg/day のばく露群で交配までの所要日数の高値(遅延)が認められた。なお、体重、卵巢絶対重量、子宮絶対重量、肝臓絶対重量、発情周期に占める発情前期率、発情周期に占める発情期率、妊娠指数(fertility index、妊娠/膣栓確認動物数)、出産指数(gestational index、生存仔出産/妊娠動物数)、妊娠期間、出産率(birth rate、生存仔出産/交配処置動物数)、同腹新生仔数、新生仔体重、新生仔死亡率には影響は認められなかった。

また、投与終了直後の交配試験においては、体重、卵巢絶対重量、子宮絶対重量、肝臓絶対重量、交配までの所要日数、妊娠指数(fertility index、妊娠/膣栓確認動物数)、出産指数(gestational index、生存仔出産/妊娠動物数)、妊娠期間、出産率(birth rate、生存仔出産/交配処置動物数)、同腹新生仔数、新生仔体重、新生仔死亡率、新生仔雄性比に影響は認められなかった。【16630】(△?)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑤Li ら(2015)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma、C9 異性体 99%以上、ジオクチル体 0.15%未満) 10、100、500、1,000mg/kg/day を妊娠 12 日目から妊娠 21 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(雄新生仔)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で体重、精巣中 *insl3* mRNA 相対発現量の低値、凝集細胞頻度及び凝集度の高値、10、100mg/kg/day のばく露群で精巣中細胞体積、精巣中細胞質/核体積比の高値、10mg/kg/day のばく露群で精巣中細胞質体積の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中 *cyp11a1* mRNA 相対発現量、精巣中 *hsd3b1* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17a1* mRNA 相対発現量の低値、精巣変性率、精巣中精原細胞における多核細胞出現

率の高値、500mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中 *lhcg* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量の低値、1,000mg/kg/day のばく露群で精巣中テストステロン濃度、精巣中 *hsd17b3* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)、精巣体積、精巣中細胞数、精巣中核体積、精巣中 *scarb1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16640】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：胎児型ライディッヒ細胞への直接的阻害作用

- ⑥Clewell ら(2013)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、ExxonMobil より提供、純度不明) 50、250、750mg/kg/day を妊娠 12 日目から妊娠 19 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(特記が無い限り最終投与 24 時間後)が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で雄胎仔精巣中テストステロン濃度(最終投与 2 時間後)の低値、母動物肝臓絶対及び相対重量、雄胎仔精巣中多核精原細胞数の高値、750mg/kg/day のばく露群で雄胎仔精巣中多核精原細胞発生率、雄胎仔精巣中巨大ライディッヒ細胞塊発生率の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、胎仔体重、胎仔肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)、雄胎仔精巣中精細管直径には影響は認められなかった。【16643】(△〇P)

想定される作用メカニズム：ライディッヒ細胞でのテストステロン合成阻害

- ⑧Boberg ら(2011)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、Aldrich、99%)mg/kg/day を経口投与した 300、600、750、900mg/kg/day を妊娠 7 日目から最長出産後 17 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、妊娠 21 日目雄胎仔において、600mg/kg/day 以上のばく露群で精巣病理組織学的変化発生率、精巣中多核精原細胞発生率の高値、600mg/kg/day のばく露群で精巣中テストステロン量の低値、750mg/kg/day 以上のばく露群で精細管径肥大発生率の高値、生殖細胞の精細管索中心部への異常な偏在が認められた。なお、精巣テストステロン産生能、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、13 日齢雄仔動物において、750mg/kg/day 以上のばく露群で乳頭及び乳輪数の高値、900mg/kg/day のばく露群で体重、肛門生殖突起間距離の低値が認められた。

また、13 日齢雌仔動物において、750mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離、乳頭及び乳輪数には影響は認められなかった。

また、90 日齢雄仔動物において、600mg/kg/day 以上のばく露群で運動精子率の低値 750mg/kg/day のばく露群で直進運動精子率の低値、900mg/kg/day のばく露群で精巣上体尾中精子数の高値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、副腎絶対重量、甲状腺絶対重量、左精巣絶対重量、左精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、尿道球腺絶対重量、精囊絶対重量、肛門生殖突起間距離、精巣中テストステロン量、精巣病理組織学的変化率、前立腺病理組織学的変化率、精囊病理組織学的変化率、精子運動速度には影響は認められなかった。

また、90 日齢雌仔動物において、900mg/kg/day のばく露群で、Morris 水迷路試験における遊泳距離及び潜時の低値が認められた。なお、体重、卵巣絶対重量、子宮絶対重量には影響は認められなかった。

なお、妊娠 21 日目母動物における体重、増加体重、同腹着床数、同腹生存胎仔数、着床後胚消失率、胎仔雄性比には影響は認められなかった。また、出産時母動物における妊娠期間、雌雄新生仔体重にも影響は認められなかった。【16644】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、雄胎仔精巣への影響

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計的手法詳細を示した Corrigendum【16638】が追加報告されている点に注意を要すると判断された。

- ⑨Adamsson ら(2009)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich) 250、750mg/kg/day を妊娠 13.5 日目から妊娠 17.5 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(妊娠 19.5 日目雄仔動物、遺伝子及び蛋白質はステロイド産生関連)が検討されている。その結果として、250mg/kg/day のばく露群で体重の高値、750mg/kg/day のばく露群で精巣中 P450scc mRNA 相対発現量、精巣中 *GATA-4* mRNA 相対発現量、精巣中 *insl-3* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、同腹雄仔数、血漿中コルチコステロン濃度、精巣中テストステロン濃度、精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量、精巣中 *3β-HSD* mRNA 相対発現量、精巣中 *SF-1* mRNA 相対発現量、精巣及び副腎中 *StAR* 蛋白質相対発現量、精巣及び副腎中 P450scc 蛋白質相対発現量、精巣及び副腎中 *3β*-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ蛋白質相対発現量、精巣及び副腎中アンドロゲン受容体蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。【16645】(△×)

想定される作用メカニズム：内分泌関連影響なし

- ⑩Hannas ら(2011)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、Badische Anilin und Soda Fabrik 又は 68515-48-0、Sigma-Aldrich) 500、750、1,000、1,500mg/kg/day を妊娠 14 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/day 以上のばく露群で雄胎仔精巣中テストステロン産生能の低値、1,000mg/kg/day 以上のばく露群で雄胎仔精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量、雄胎仔精巣中 *CYP11a* mRNA 相対発現量の低値が認められた。【8929】(△○P)

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン生合成阻害

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験物質に CAS 28553-12-0 又は CAS 68515-48-0 を用いた各試験において、雄胎仔精巣中テストステロン濃度に顕著な差が認められなかったため、各試験結果を統合(プール)して統計学的な検定を実施している点に注意を要すると判断された。

- ⑪Borch ら(2004)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、Aldrich、99%)750mg/kg/day を妊娠及び哺乳期間中に経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 21 日目雄胎仔)が検討されている。その結果として、精巣テストステロン産生能、精巣中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。【16648】(△○P)

想定される作用メカニズム：胎児期精巣テストステロン合成阻害作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験生物の入手先に関する記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

- ⑫Gray ら(2000)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Aldrich、technical grade) 750mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 3 日後まで経口投与した SD ラットへの影響(成熟雄仔動物)が検討されている。その結果として、乳輪保持率(13 日齢)の高値が認められた。なお、同腹新生仔体重(雌雄混合)、同腹離乳仔体重、生殖突起間距離(体重補正值、2 日齢)、包皮分離日、包皮分離不全率、精巣絶対重量(2 日齢)には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Aldrich、technical grade) 750mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 3 日後まで経口投与した SD ラットへの影響(成熟期雄仔動物)が検討されているが、体重、精巣絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量、前立腺腹葉絶対重量、陰茎絶対重量、両精巣上体絶対重量、精巣上体尾部絶対重量、精巣上体頭部及び胴部絶対重量、両

腎臓絶対重量、肝臓絶対重量、下垂体絶対重量、副腎絶対重量、血清中テストステロン濃度、乳輪数には影響は認められなかった。【16426】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、剖検日等において不明瞭な記載がある点に注意を要すると判断された。

- ⑬Gray (2023)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Aldrich、technical grade) 1,000、1,500mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 3 日後まで経口投与した SD ラットへの影響(13 日齢までの雄仔動物)が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day 以上のばく露群で乳輪保持率の高値、1,500mg/kg/day のばく露群で体重(2 日齢)、肛門生殖突起間距離(2 日齢)の低値が認められた。なお、離乳時体重、包皮分離日には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Aldrich、technical grade) 1,000、1,500mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 3 日後まで経口投与した SD ラットへの影響(210 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day 以上のばく露群で乳輪保持率、生殖腺(精巣又は精巣上体)奇形率(220~240 日齢)の高値、1,500mg/kg/day のばく露群で陰茎絶対重量、精囊絶対重量の低値が認められた。なお、体重、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、カウパー腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、前立腺腹葉絶対重量には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Aldrich、technical grade) 1,000、1,500mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 3 日後まで経口投与した SD ラットへの影響(2 日齢雌仔動物)が検討されている。その結果として、1,500mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離には影響は認められなかった。【16614】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用

- ⑭Santacruz-Márquez ら(2024)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich) 0.15、1.5、1,500ppm(餌中設定濃度)を 6 週齢(33 日齢+2 週間)から 6 ヶ月間混餌投与した雌 CD-1 マウスへの影響(遺伝子は視床下部-下垂体-生殖腺軸関連)が検討されている。その結果として、0.15ppm のばく露群で下垂体中 *Nr5a1* mRNA 相対発現量、下垂体中 *Cga* mRNA 相対発現量の高値、1.5ppm 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、1.5ppm のばく露群で血清中卵胞刺激ホルモン濃度の高値、1,500ppm のばく露群で卵胞に占める前胞状卵胞率、卵胞に占める胞状卵胞率の低値、始原卵胞数、卵胞に占める始原卵胞率の高値が認められた。なお、一次卵胞数、前胞状卵胞数、胞状卵胞数、卵胞に占める一次卵胞率、卵胞に占める閉鎖卵胞率、血清中プロゲステロン濃度、血清中テストステロン濃度、血清中エストラジオール濃度、卵巣中 *Star* mRNA 相対発現量、卵巣中 *Hsd3b1* mRNA 相対発現量、卵巣中 *Hsd17b1* mRNA 相対発現量、卵巣中 *Cyp19a1* mRNA 相対発現量、卵巣中 *Fshr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *Lhcgr* mRNA 相対発現量、下垂体中 *Fshb* mRNA 相対発現量、下垂体中 *Lhb* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16611】(△〇P)

想定される作用メカニズム：視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、体重への影響に関する記載がない点に注意を要すると判断された。

- ⑮Lee ら(2006)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、和光純薬、98%) 40、400、4,000、2,000ppm(餌中設定濃度)を妊娠 15 日目から出産後 21 日目まで混餌投与した Wistar-Imamichi ラットへの影響が検討されている。その結果として、1 日齢雄仔動物において、40ppm 以上のばく露群で体重、肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)の低値が認められた。なお、産仔数、産仔性

比には影響は認められなかった。

また、1日齢雌仔動物において、40、4,000、2,000ppmのばく露群で体重の低値、2,000ppmのばく露群で肛門生殖突起間距離(体重補正值)の低値が認められた。

また、7日齢雄仔動物において、40ppm以上のばく露群で視床下部中 *p130* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中エストラジオール濃度、視床下部中 *grn* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、7日齢雌仔動物において、40、400、2,000ppmのばく露群で視床下部中 *grn* mRNA 相対発現量の高値、40ppmのばく露群で血清中エストラジオール濃度の低値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、視床下部中 *p130* mRNA 相対発現量、発情周期には影響は認められなかった。

また、20日齢雄仔動物において、40ppmのばく露群で交配試験におけるマウント頻度、交配試験における挿入頻度、交配試験における射精頻度の低値が認められた。なお、交配試験における射精後間隔時間、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、20日齢雌仔動物において、40ppm以上のばく露群で交配試験におけるロードシス商(ロードシス回数/マウント回数)の低値が認められた。なお、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中エストラジオール濃度には影響は認められなかった。【16647】(〇〇P)
想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- ①⑥Laws ら(2023)によって、フタル酸ジイソノニル(Sigma-Aldrich、98%) 0.15、1.5、1,500ppm(餌中設定濃度)を6週齢(33日齢+2週間)から11ヶ月間混餌投与した雌 CD-1 マウスへの影響(餌投与後、非ばく露雄との2週間交配試験)が検討されている。その結果として、1,500ppmのばく露群で出産指数(gestational index、生存仔出産/妊娠動物数)、出産率(birth rate、生存仔出産/交配処置動物数)の低値が認められた。なお、増加体重、週毎摂餌量、発情周期に占める発情期日数、発情周期に占める発情間期及び発情終期日数、交配率(mating rate、膣栓確認/交配処置動物数)、妊娠指数(fertility index、妊娠/膣栓確認動物数)、妊娠率(pregnancy rate 妊娠/交配処置動物数)、難産率には影響は認められなかった。【16613】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- ①⑧Clewell ら(2013)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、ExxonMobil、99.9%) 760、3,800、11,400ppm(餌中設定濃度であり 109±25、555±123、1,513±273 mg/kg/day に相当)を妊娠12日目から出産後14日目まで混餌投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物において、3,800ppm以上のばく露群で日毎摂餌量の低値、11,400ppmのばく露群で体重、増加体重の低値が認められた。なお、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、2日齢雄仔動物において、3,800ppm以上のばく露群で精巣中多核精原細胞出現率(発生個体率)の高値、11,400ppmのばく露群で体重の低値、精巣中多核精原細胞数、精巣中巨大ライディッヒ細胞塊出現率の高値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)、精巣相対重量、精巣上体相対重量には影響は認められなかった。

また、14日齢雄仔動物において、3,800ppm以上のばく露群で体重の低値、11,400ppmのばく露群で肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)の低値が認められた。なお、乳頭又は乳輪数には影響は認められなかった。

また、49～50日齢雄仔動物において、760ppmのばく露群で歯導索(gubernacular cord)長の高値、11,400ppmのばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値(相対重量には有意差なし)が認めら

れた。なお、体重、肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)、精巢中テストステロン量、乳頭又は乳輪数、左右精巢絶対及び相対重量、左右精巢上体絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、陰茎絶対及び相対重量、カウパー腺絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、生殖腺奇形率には影響は認められなかった。【16642】(○?)

想定される作用メカニズム：不明

- ②⑩Takagi ら(2005)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、和光純薬、98%) 4,000、20,000ppm (餌中設定濃度)を妊娠 15 日目から出産後 10 日目まで混餌投与した SD ラットへの影響(出産後 10 日目の雌雄仔動物の視床下部内側視索前野(MPOAs: hypothalamic medial preoptic areas)中 mRNA 相対発現量)が検討されている。その結果として、雌において、20,000ppm のばく露群で *PR* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*ERα* mRNA 相対発現量、*ERβ* mRNA 相対発現量、*SRC-1* (ステロイド受容体コアクチベータ 1) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。なお、雄においては、*PR* mRNA 相対発現量、*ERα* mRNA 相対発現量、*ERβ* mRNA 相対発現量、*SRC-1* mRNA 相対発現量に影響は認められなかった。【12085】(○×)

想定される作用メカニズム：内分泌関連影響なし

なお、本試験結果の解釈にあたっては、母動物数は 3 匹/群による試験結果であり、正規化方法により有意性が異なる点に注意を要すると判断された。

※参考 生殖影響

- ⑦Sedha ら(2015)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Greyhound chromatography and allied chemicals、99.5%) 276、1,380mg/kg/day を 20 日齢から 3 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、276mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重の低値が認められた。なお、両卵巢絶対重量、子宮絶対重量、膣開口率には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Greyhound chromatography and allied chemicals、99.5%) 276、1,380mg/kg/day を 21 日齢から 20 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、276mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重の低値、1,380mg/kg/day のばく露群で両卵巢絶対及び相対重量の低値が認められた。なお、子宮絶対及び相対重量、膣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。【15964】(○×)

想定される作用メカニズム：毒性

参考扱いとした理由：評価項目について、有意な結果が得られた評価項目が増加体重の低値が認められている用量以上での影響であるため。

- ①⑦Waterman ら(2000)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Exxon Chemical、99.7%) 2,000、4,000、8,000ppm (餌中設定濃度)を雄は交配前 10 週間から交配終了後まで、雌は交配前 10 週間から交配、妊娠、出産を経て出産後 21 日目まで混餌投与した雌雄 SD ラット F₀ への影響が検討されている。その結果として、2,000ppm 以上のばく露群で雌腎臓絶対重量、同腹仔数の高値、2,000ppm のばく露群で新生仔生存率(7 日齢)の高値、4,000ppm 以上のばく露群で雌雄新生仔体重(7、14、21 日齢)の低値、雌肝臓絶対重量、雄腎臓絶対重量の高値、8,000ppm のばく露群で雌出産後 21 日目体重、雌左卵巢絶対重量の低値、雄肝臓絶対重量の高値が認められた。なお、雌雄交配前体重、雌妊娠 21 日目体重、雄左右精巢絶対重量、雄左右精巢上体絶対重量、雄前立腺+精囊絶対重量、雌右卵巢絶対重量、妊孕率、妊娠率、出産率、妊娠期間、雌雄同腹生存新生仔数には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Exxon Chemical、99.7%) 2,000、4,000、8,000ppm (餌中設定濃度)を雄は交配前 10 週間から交配終了後まで、雌は交配前 10 週間から交配、妊娠、出産を経て出産後 21 日目まで混餌投与した雌雄 SD ラット F₁ への影響(F₀ から継続ばく露)が検討されている。その結果として 2,000ppm 以上のばく露群で雌新生仔体重(7 日齢)の低値、同腹仔数の高値、2,000ppm のばく露群で新生仔生存率(4 日齢)の高値、4,000ppm 以上のばく露群で雄新生仔体重(7、14、21 日齢)の低値、4,000ppm のばく露群で新生仔生存率(7 日齢、離乳時)の低値、8,000ppm のばく露群で雄交配前体重、雌妊娠 14 日目体重、雌出産後 21 日目体重の低値、雄腎臓絶対重量、雌肝臓絶対重量の高値が認められた。なお、雌交配前体重、雄肝臓絶対重量、雄左右精巣絶対重量、雄左右精巣上体絶対重量、雄前立腺+精囊絶対重量、雌腎臓絶対重量、雌左右卵巢絶対重量、妊娠率、妊娠率、出産率、妊娠期間、雌雄同腹生存新生仔数には影響は認められなかった。【16650】(○×)

想定される作用メカニズム：毒性

参考扱いとした理由：評価項目について、有意な結果が得られた評価項目が体重の低値が認められている用量以上での影響であるため。内分泌かく乱作用と関連すると考えられた評価項目について、影響が認められなかった報告のため。

- ⑱Masutomi ら(2003)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、和光純薬、98%) 400、4,000、20,000ppm (餌中設定濃度)を妊娠 15 日目から出産後 10 日目まで混餌投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物において、20,000 ppm のばく露群で増加体重、摂餌量の低値(GD15 から 20 日目及び哺育 2~10 日目)が認められた。なお、生存産仔数には影響は認められなかった。

77 日齢までの雄仔動物において、4,000ppm 以上のばく露群で体重(27 日齢)の低値、20,000ppm のばく露群で増加体重(2 から 10 日齢、21 から 42 日齢)、脳絶対及び相対重量(27 日齢)、精巣絶対及び相対重量(27 日齢)の低値、精巣における病理組織学的変化発生率(77 日齢)、精巣上体における病理組織学的変化発生率(精母細胞変性及びセルトリ細胞空胞変性等、77 日齢)の高値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離(2 日齢)、副腎絶対及び相対重量(27、77 日齢)、包皮分離日、視索前野性的二型核(SDN-POA: sexually dimorphic nucleus of the preoptic area)体積(27 日齢)、前立腺における病理組織学的変化発生率(77 日齢)には影響は認められなかった。77 日齢までの雌仔動物において、20,000ppm のばく露群で体重(27 日齢)、増加体重(2 から 10 日齢)、卵巢中黄体数(77 日齢、画像面積当)、脳絶対及び相対重量(27 日齢)、卵巢絶対重量(27 日齢)、子宮絶対重量(27 日齢)の低値、副腎相対重量(27 日齢)の高値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離(2 日齢)、膣開口日、正常発情周期個体率、SDN-POA 体積(27 日齢)、卵巢における病理組織学的変化発生率(77 日齢)、卵巢中二次卵胞数(77 日齢、画像面積当)、卵巢中大型閉塞卵胞数(77 日齢、画像面積当)には影響は認められなかった。【12110】(○×)

想定される作用メカニズム：毒性

参考扱いとした理由：評価項目について、有意な結果が得られた評価項目が体重の低値が認められている用量以上での影響であるため。

- ㉑van den Driesche ら(2020)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、BASF、99.5%) 125、750mg/kg/day を妊娠 15.5 日目から妊娠 18.5 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されているが、妊娠 17.5 日目雄胎仔においては、精巣中テストステロン濃度、精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量、精巣中 *Cyp11a1* mRNA 相対発現量、精巣中 *Cyp17a1* mRNA 相対発現量、ライディッシュ細

胞塊に占める小型塊率、ライディッヒ細胞塊に占める大型塊率、胎仔精巣異形成様変化(免疫組織化学検査)には影響は認められなかった。21.5 日目雄胎仔においても、肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值 Anogenital Index)、精巣重量、精巣中テストステロン濃度、精巣中 *SlAR* mRNA 相対発現量、精巣中 *Cyp11a1* mRNA 相対発現量、精巣中 *Cyp17a1* mRNA 相対発現量、ライディッヒ細胞塊に占める小型塊率、ライディッヒ細胞塊に占める大型塊率、胎仔精巣異形成様変化(免疫組織化学検査)には影響は認められなかった。

なお、90 日齢雄仔動物においては、体重、陰茎長、陰茎絶対重量、前立腺腹葉絶対重量、精囊絶対重量、停留精巣発生率、尿道下裂発生率、運動精子率、精子濃度(精巣+精巣上体尾中)、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中テストステロン/黄体形成ホルモン濃度に影響は認められなかった。【15897】(○×)

参考扱いとした理由：影響が認められなかった報告のため。

- ②Masutomi ら(2004)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、和光純薬、98%) 400、4,000、20,000ppm(餌中設定濃度)を妊娠 15 日目から出産後 10 日目まで混餌投与した SD ラットへの影響(3 又は 11 週齢雌雄仔動物)が検討されているが、下垂体相対重量(11 週齢)、下垂体前葉中黄体形成ホルモン産生細胞率(3、11 週齢)、下垂体前葉中卵胞刺激ホルモン産生細胞率(3、11 週齢)、下垂体前葉中プロラクチン産生細胞率(3、11 週齢)には影響は認められなかった。【12109】(○×)

参考扱いとした理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考 (3)発達影響 (今回評価対象としなかった文献)

- ①Hellwig ら(1997)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、*n*-ブテンを原料とするアルキル置換オクチル又はヘプチル体混合物、DINP 2、BASF) 40、200、1,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目と思われる)が検討されている。その結果として、40mg/kg/day のばく露群で同腹生存胎仔数の低値、腎臓相対重量の高値が認められた。なお、体重、肝臓相対重量、子宮絶対重量、同腹黄体数、同腹着床部位数、着床前後胚消失数、吸収胚数、胎仔体重、胎仔奇形率、胎仔変形率、胎仔発達遅延率には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、3,4-、4,6-、3,6-、3,5-、4,5-、5,6-ジメチルヘプチル体のほぼ等量混合物、DINP 1、BASF、99%) 40、200、1,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目と思われる)が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day のばく露群で腎臓相対重量、胎仔奇形率の高値が認められた。なお、体重、肝臓相対重量、子宮絶対重量、同腹黄体数、同腹着床部位数、着床前後胚消失数、吸収胚数、同腹生存胎仔数、胎仔体重、胎仔変形率、胎仔発達遅延率には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、ノルマルブテンとイソブテンを原料とし 60%以上がアルキル置換ヘキシル体混合物、DINP 3、BASF) 40、200、1,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目と思われる)が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day のばく露群で肝臓相対重量、胎仔変形率(特に骨格)の高値が認められた。なお、体重、腎臓相対重量、子宮絶対重量、同腹黄体数、同腹着床部位数、着床前後胚消失数、吸収胚数、同腹生存胎仔数、胎仔体重、胎仔奇形率、胎仔発達遅延率には影響は認められなかった。

【16652】

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

- ②Waterman ら(1999)によって、フタル酸ジイソノニル(Exxon Chemical、99.7%) 100、500、1,000mg/kg/day

を、妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目胎仔)が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔内臓(特に腎盂拡張)変形率の高値、100、1,000mg/kg/day のばく露群で雄胎仔体重の高値、500mg/kg/day のばく露群で胎仔骨格変形率の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物摂餌量、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹着床数、着床後胚消失率、同腹生存胎仔数、雌胎仔体重には影響は認められなかった。【16651】

評価未実施の理由：評価項目について、内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため。

(4) エストロゲン作用

- ①Lv ら(2022)によって、フタル酸ジイソノニル(Yuanye Biotech、98%) 0.001、0.1、10 μ M(=0.42、4.2、4,200 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、0.001 μ M(=0.42 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ相対発現量の高値が認められた。【15883】(Δ ○N)→(5)①

なお、本試験結果の解釈にあたっては、認められた影響が微弱であるため、著者らがアゴニスト活性とは認めていない点に注意を要すると判断された。

- ②Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2009)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Aldrich) 0.0001 から 50 μ M (0.00419 から 20,900 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN (ヒトエストロゲン受容体を ER α 及び ER β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。【14159】(Δ ○N)→(5)②、(6)①、(7)①

- ③Lee ら(2019)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、Sigma-Aldrich) 32、160、800、4,000、20,000、100,000 μ g/L の濃度に 72 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN (ヒトエストロゲン受容体を ER α 及び ER β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。【14788 再】(Δ ○N)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一部の試験条件の記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

(5) 抗エストロゲン作用

- ①Lv ら(2022)によって、フタル酸ジイソノニル(Yuanye Biotech、98%) 0.001、0.1、10 μ M(=0.42、4.2、4,200 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露(17 β -エストラジオール 24nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、10 μ M(=4,200 μ g/L)の濃度区でルシフェラーゼ相対発現量の低値が認められた。【15883 再】(Δ ○N)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、認められた影響が微弱であるため、著者らがアンタゴニスト活性とは認めていない点に注意を要すると判断された。

- ②Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2009)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Aldrich) 0.0001 から 50 μ M (0.00419 から 20,900 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 25pM 共存下)したヒト乳がん細胞 MVLN (ヒトエストロゲン受容体を ER α 及び ER β を発現)によるレポーター

遺伝子アッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。【14159 再】(△○N)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一部の試験条件の記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

(6) 甲状腺ホルモン作用

①Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2009)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Aldrich) 0.0001 から 50 μ M (0.00419 から 20,900 μ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露したラット下垂体前葉腺腫細胞 GH3 による細胞増殖試験(T-Screen Assay)が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。【14159 再】(△○N)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一部の試験条件の記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

(7) 抗甲状腺ホルモン作用

①Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2009)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 68515-48-0、Aldrich) 0.0001 から 50 μ M (0.00419 から 20,900 μ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露(トリヨードサイロイン 0.5nM 共存下)したラット下垂体前葉腺腫細胞 GH3 による細胞増殖試験(T-Screen Assay)が検討されている。その結果として、50 μ M(=20,900 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。【14159 再】(△○P)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一部の試験条件の記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

(8) ラット甲状腺濾胞細胞への影響

①Wenzel ら(2005)によって、フタル酸ジイソノニル(Fluka) 0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10、100、1,000 μ M(=0.0042、0.042、0.42、4.2、42、420、4,200、42,000、420,000 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したラット甲状腺濾胞細胞 FRTL-5 への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ M(=420,000 μ g/L)の濃度区で、標識よう素 125 I 取り込み率の高値が認められた。【16055】(△○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン合成のかく乱

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計学的な検定が示されていない点に注意を要すると判断された。

(9) グルココルチコイドホルモン作用

①Leng ら(2020)によって、フタル酸ジイソノニル(Aladdin Biotech、98%) 0.001、0.1、10 μ M(=0.42、4.2、4,200 μ g/L)の濃度にばく露したヒト子宮頸がん細胞 HeLa (ヒトグルココルチコイドホルモン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(グルココルチコイドホルモ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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。【16624】(△○N)→(10)①

なお、本試験結果の解釈にあたっては、一部の試験条件の記載が不明瞭である点に注意を要する

と判断された。

(10) 抗グルココルチコイドホルモン作用

①Leng ら(2020)によって、フタル酸ジイソノニル(Aladdin Biotech、98%) 0.001、0.1、10 μ M(=0.42、4.2、4,200 μ g/L)の濃度にばく露(デキサメタゾン 1.39nM 共存下)したヒト子宮頸がん細胞 HeLa (ヒトグルココルチコイドホルモン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(グルココルチコイドホルモ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、0.001 μ M(=0.42 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の高値(デキサメタゾンによる発現誘導の増強)が認められた。

また、フタル酸ジイソノニル(Aladdin Biotech、98%) 0.01、0.1、1 μ M(=4.2、42、420 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(デキサメタゾン 1 μ M 共存下)したヒト非小細胞肺癌 A549 への影響(遺伝子はグルココルチコイド応答遺伝子)が検討されている。その結果として、0.01、0.1 μ M(=4.2、42 μ g/L)の濃度区で *FAS* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*PEPCK* mRNA 相対発現量、*MKP-1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16624 再】(△○P)

想定される作用メカニズム：抗グルココルチコイドホルモン作用、グルココルチコイド受容体を介在した合成副腎皮質ホルモンとの相乗影響

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ばく露時間の記載がない点に注意を要すると判断された。

(11) ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響

①Lee ら(2019)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、Sigma-Aldrich) 800、4,000、20,000 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 H295R への影響が検討されているその結果として、20,000 μ g/L の濃度区で 17 β -エストラジオール濃度の高値が認められた。なお、テストステロン濃度、17 β -エストラジオール/テストステロン濃度比には影響は認められなかった。【14788 再】(△○P)

想定される作用メカニズム：ステロイド産生影響

※参考 (12) ラット精巣組織への影響（今回評価対象としなかった文献）

①Tardif ら(2023)によって、フタル酸ジイソノニル(CAS 28553-12-0、MP Biomedicals LLC、99.6%) 10 μ M(=4,200 μ g/L)の濃度に最長 72 時間ばく露したラット精巣組織(妊娠 15.5 日後 SD ラット胎仔由来)への影響が検討されているがテストステロン産生量(72 時間)、テストステロン産生量(72 時間後に黄体形成ホルモン 100ng/mL を添加し 75 時間)、生殖細胞数(精細管画像面積当)、セルトリ細胞数(精細管画像面積当)、セルトリ細胞増殖率、ライディッヒ細胞密度(精巣画像面積当)、ライディッヒ細胞面積(総画像面積当)には影響は認められなかった。【16615】

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

(13) 疫学的調査

①Jacobson ら(2021)によって、米国にて、フタル酸ジイソノニル等について、New York University Children's Health and Environment Study (NYU CHES)において、2016 年から 2018 年にかけて女性 139 名(妊娠初期(18 週未満)又は中期(18 週以上から 25 週未満)における平均年齢 30.8 $\pm$ 5.8 歳)を対象に、

フタル酸エステル類ばく露(尿中フタル酸ジイソノニル主要代謝物(フタル酸モノイソノニルとフタル酸モノカルボキシイソオクチル)加算濃度中央値 0.01 又は 0.02ng/mL)と産後うつ症(出産 4 ヶ月後うつ発症率 9%)との関連性について検討されている。その結果として、妊娠初期(18 週未満)又は中期(18 週以上から 25 週未満)における尿中フタル酸ジイソノニル主要代謝物(フタル酸モノイソノニルとフタル酸モノカルボキシイソオクチル)加算濃度(クレアチニン補正值)との回帰分析において、妊娠中期(18 週以上から 25 週未満)血清中プロゲステロン濃度に負の相関性が認められた。なお、出産 4 ヶ月後の Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) スコア又はうつ発症率 (EPDS スコア 10 以上)との相関性は認められなかった。【16618】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：ステロイド産生影響、神経ステロイド経路への影響、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

- ②Jensen ら(2015)によって、デンマークにて、フタル酸ジイソノニル等について、1980 年から 1996 年にかけて出産した単一男児生産 25,105 件のうち症例群として停留精巣 270 件を対象に、フタル酸エステル類ばく露(フタル酸ジイソノニルの主要代謝物であるフタル酸モノカルボキシイソオクチル (7cx-MMeHP: Mono(4-methyl-7-carboxyheptyl) phthalate)羊水中濃度の第 1、2、3 三分位範囲は、それぞれ 0.01~0.05、0.06~0.09、0.10~1.09ng/mL)と胎児生殖腺パラメータとの関連性について検討されている。その結果として、対照群 300 件との比較において、羊水中 7cx-MMeHP 濃度の第 1、3 三分位間における尿道下裂発症率の補正オッズ比として 1.28 (95%信頼区間 0.88, 2.01)が認められた。なお、尿道下裂発症群内の直線回帰分析において、羊水中 7cx-MMeHP 濃度とテストステロン濃度、アンドロステンジオン、プロゲステロン、17-プロゲステロン、コルチゾール、インスリン様因子 3 濃度との明瞭な相関性は認められなかった。

また、デンマークにて、フタル酸ジイソノニル等について、1980 年から 1996 年にかけて出産した単一男児生産 25,105 件のうち症例群として尿道下裂 75 件を対象に、フタル酸エステル類ばく露(フタル酸ジイソノニルの主要代謝物であるフタル酸モノカルボキシイソオクチル (7cx-MMeHP: Mono(4-methyl-7-carboxyheptyl) phthalate)羊水中濃度の第 1、2、3 三分位範囲は、それぞれ 0.01~0.05、0.06~0.09、0.10~1.09ng/mL)と胎児生殖腺パラメータとの関連性について検討されている。その結果として、対照群 300 件との比較において、羊水中 7cx-MMeHP 濃度の第 1、3 三分位間における停留精巣発症率の補正オッズ比として 1.69 (95%信頼区間 0.78, 3.67)が認められた。なお、尿道下裂発症群内の直線回帰分析において、羊水中 7cx-MMeHP 濃度とテストステロン濃度、アンドロステンジオン、プロゲステロン、17-プロゲステロン、コルチゾール、インスリン様因子 3 濃度との明瞭な相関性は認められなかった。【16641】(〇×)

想定される作用メカニズム：内分泌関連影響なし

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、ステロイドホルモン生合成阻害、雄胎仔精巣への影響、胎児期精巣テストステロン合成阻害作用、胎児型ライディッヒ細胞への直接的阻害作用、ライディッヒ細胞でのテストステロン合成阻害、視床下部一下垂体一生

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、抗甲状腺ホルモン様作用、甲状腺ホルモン合成のかく乱、抗グルココルチコイドホルモン作用、グルココルチコイド受容体を介在した合成副腎皮質ホルモンとの相乗影響、ステロイド産生影響を示すこと、疫学的調査の報告において、ステロイド産生影響、神経ステロイド経路への影響、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 14 に示した。

表 14 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：フタル酸ジイソノニル

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	①Godoi ら(2021) 【16617】	×	—	×
	抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	△	○P	○
	不明	△	?	—
	不明	△	?	—
	⑤Tran ら(2021) 【16145】 評価未実施			
	不明	△	?	—
(2)生殖影響	①Chiu ら(2020) 【16623】	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用			
	②Chiang ら(2020a) 【16625】	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用			
	不明	△	?	—
	不明	△	?	—
	④Chiang と Flaws (2019) 【16630】	△	?	—
	胎児型ライディッヒ細胞への直接的阻害作用	○	○P	○
	ライディッヒ細胞でのテストステロン合成阻害	△	○P	○
	毒性	○	×	×
	⑧Boberg ら(2011) 【16644】	○	○P	○
	抗アンドロゲン様作用、雄胎仔精巣への影響			
	⑨Adamsson ら(2009) 【16645】	△	×	×
	内分泌関連影響なし			
	⑩Hannas ら(2011) 【8929】	△	○P	○
	ステロイドホルモン生合成阻害			
	⑪Borch ら(2004) 【16648】	△	○P	○
	胎児期精巣テストステロン合成阻害作用			

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
	エストロゲン様作用	⑫Gray ら(2000)【16426】	○	○P	○
	エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用	⑬Gray (2023)【16614】	○	○P	○
	視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用	⑭Santacruz-Márquez ら(2024)【16611】	△	○P	○
	抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用	⑮Lee ら(2006)【16647】	○	○P	○
	視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用	⑯Laws ら(2023)【16613】	○	○P	○
	毒性	⑰Waterman ら(2000)【16650】参考扱い	○	×	×
	不明	⑱Clewel ら(2013)【16642】	○	?	—
	毒性	⑲Masutomi ら(2003)【12110】参考扱い	○	×	×
	内分泌関連影響なし	⑳Takagi ら(2005)【12085】	○	×	×
	影響なし	㉑van den Driesche ら(2020)【15897】参考扱い	○	×	×
	影響なし	㉒Masutomi ら(2004)【12109】参考扱い	○	×	×
(3)発達影響		①Hellwig ら(1997)【16652】評価未実施			
		②Waterman ら(1999)【16651】評価未実施			
(4)エストロゲン作用		①Lv ら(2022)【15883】→(5)①	△	○N	×
		②Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2009)【14159】→(5)②、(6)①、(7)①	△	○N	×
		③Lee ら(2019)【14788 再】	△	○N	×
(5)抗エストロゲン作用		①Lv ら(2022)【15883 再】	△	○N	×
		②Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2009)【14159 再】	△	○N	×
(6)甲状腺ホルモン作用		①Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2009)【14159 再】	△	○N	×
(7)抗甲状腺ホルモン作用		①Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2009)【14159 再】	△	○P	○
(8)ラット甲状腺濾胞細胞への影響	甲状腺ホルモン合成のかく乱	①Wenzel ら(2005)【16055】	△	○P	○
(9)グルココルチコイドホルモン作用		①Leng ら(2020)【16624】→(10)①	△	○N	×

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(10)抗グルココルチコイドホルモン作用、グルココルチコイド受容体を介在した合成副腎皮質ホルモンとの相乗影響	①Leng ら(2020)【16624 再】	△	○P	○
(11)ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響	①Lee ら(2019)【14788 再】	△	○P	○
(12)ラット精巣組織への影響	①Tardif ら(2023)【16615】評価未実施			
(13)疫学的調査	ステロイド産生影響、神経ステロイド経路への影響、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	①Jacobson ら(2021)【16618】	○	○P
	内分泌関連影響なし	②Jensen ら(2015)【16641】	○	×
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、ステロイドホルモン生合成阻害、雄胎仔精巣への影響、胎児期精巣テストステロン合成阻害作用、胎児型ライディッヒ細胞への直接的阻害作用、ライディッヒ細胞でのテストステロン合成阻害、視床下部一下垂体—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、抗甲状腺ホルモン様作用、甲状腺ホルモン合成のかく乱、抗グルココルチコイドホルモン作用、グルココルチコイド受容体を介在した合成副腎皮質ホルモンとの相乗影響、ステロイド産生影響を示すこと、疫学的調査の報告において、ステロイド産生影響、神経ステロイド経路への影響、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

- Adamsson A, Salonen V, Paranko J and Toppari J (2009) Effects of maternal exposure to di-isononyl phthalate (DINP) and 1,1-dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene (*p,p'*-DDE) on steroidogenesis in the fetal rat testis and adrenal gland. *Reproductive Toxicology*, 28 (1), 66-74. 【16645】
- Boberg J, Christiansen S, Axelstad M, Kledal TS, Vinggaard AM, Dalgaard M, Nellemann C and Hass U (2011) Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats. *Reproductive Toxicology*, 31 (2), 200-209. 【16644】
- Boberg J, Christiansen S, Axelstad M, Kledal TS, Vinggaard AM, Dalgaard M, Nellemann C and Hass U (2016) Corrigendum to "Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats" [*Reprod. Toxicol.* 31 (2) (2011) 200-209]. *Reproductive Toxicology*, 63, 183-184. 【16638】
- Borch J, Ladefoged O, Hass U and Vinggaard AM (2004) Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. *Reproductive Toxicology*, 18 (1), 53-61. 【16648】
- Chiang C and Flaws JA (2019) Subchronic exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and diisononyl phthalate during

- adulthood has immediate and long-term reproductive consequences in female mice. *Toxicological Sciences*, 168 (2), 620-631. 【16630】
- Chiang C, Lewis LR, Borkowski G and Flaws JA (2020a) Exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and diisononyl phthalate during adulthood disrupts hormones and ovarian folliculogenesis throughout the prime reproductive life of the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 393, 114952. 【16625】
- Chiang C, Lewis LR, Borkowski G and Flaws JA (2020b) Late-life consequences of short-term exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and diisononyl phthalate during adulthood in female mice. *Reproductive Toxicology*, 93, 28-42. 【16627】
- Chiu K, Bashir ST, Nowak RA, Mei W and Flaws JA (2020) Subacute exposure to di-isononyl phthalate alters the morphology, endocrine function, and immune system in the colon of adult female mice. *Scientific Reports*, 10 (1), 18788. 【16623】
- Clewell RA, Thomas A, Willson G, Creasy DM and Andersen ME (2013) A dose response study to assess effects after dietary administration of diisononyl phthalate (DINP) in gestation and lactation on male rat sexual development. *Reproductive Toxicology*, 35, 70-80. 【16642】
- Clewell RA, Sochaski M, Edwards K, Creasy DM, Willson G and Andersen ME (2013) Disposition of diisononyl phthalate and its effects on sexual development of the male fetus following repeated dosing in pregnant rats. *Reproductive Toxicology*, 35, 56-69. 【16643】
- Forner-Piquer I, Santangeli S, Maradonna F, Rabbito A, Piscitelli F, Habibi HR, Di Marzo V and Carnevali O (2018) Disruption of the gonadal endocannabinoid system in zebrafish exposed to diisononyl phthalate. *Environmental Pollution*, 241, 1-8. 【14796】
- Forner-Piquer I, Maradonna F, Gioacchini G, Santangeli S, Allarà M, Piscitelli F, Habibi HR, Di Marzo V and Carnevali O (2017) Dose-specific effects of di-isononyl phthalate on the endocannabinoid system and on liver of female zebrafish. *Endocrinology*, 158 (10), 3462-3476. 【14802】
- Ghisari M and Bonefeld-Jorgensen EC (2009) Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicology Letters*, 189 (1), 67-77 【14159】
- Godoi FGA, Forner-Piquer I, Randazzo B, Habibi HR, Lo Nostro FL, Moreira RG and Carnevali O (2021) Effects of di-isononyl phthalate (DiNP) on follicular atresia in zebrafish ovary. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 677853. 【16617】
- Gray LE, Jr., Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN and Parks L (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences*, 58 (2), 350-365. 【16426】
- Gray LE, Jr. (2023) Biologically relevant reductions in fetal testosterone and *Ins13* induced by *in utero* exposure to high levels of di-isononyl phthalate (DINP) in male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 465, 116454. 【16614】
- Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Howdeshell KL, Wilson VS and Gray LE, Jr. (2011) Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following *in utero* exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisooheptyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Toxicological Sciences*, 123 (1), 206-216. 【8929】
- Hellwig J, Freudenberger H and Jäckh R (1997) Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 35 (5), 501-512. 【16652】
- Jacobson MH, Stein CR, Liu M, Ackerman MG, Blakemore JK, Long SE, Pinna G, Romay-Tallon R, Kannan K, Zhu H and Trasande L (2021) Prenatal Exposure to Bisphenols and Phthalates and Postpartum Depression: The Role of Neurosteroid Hormone Disruption. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106 (7), 1887-1899 【16618】
- Jensen MS, Anand-Ivell R, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BA, Bonde JP, Hougaard DM, Cohen A, Lindh CH, Ivell R and Toft G (2015) Amniotic fluid phthalate levels and male fetal gonad function. *Epidemiology*, 26 (1), 91-99 【16641】
- Laws MJ, Meling DD, Deviney ARK, Santacruz-Márquez R and Flaws JA (2023) Long-term exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate, diisononyl phthalate, and a mixture of phthalates alters estrous cyclicity and/or impairs gestational index and birth rate in mice. *Toxicological Sciences*, 193 (1), 48-61. 【16613】
- Lee H, Lee J, Choi K and Kim KT (2019) Comparative analysis of endocrine disrupting effects of major phthalates

- in employed two cell lines (MVLN and H295R) and embryonic zebrafish assay. *Environmental Research*, 172, 319-325. 【14788】
- Lee HC, Yamanouchi K and Nishihara M (2006) Effects of perinatal exposure to phthalate/adipate esters on hypothalamic gene expression and sexual behavior in rats. *Journal of Reproduction and Development*, 52 (3), 343-352. 【16647】
- Leng Y, Sun Y, Huang W, Lv C, Cui J, Li T and Wang Y (2020) Phthalate esters and dexamethasone synergistically activate glucocorticoid receptor. *Journal of Environmental Science and Health. Part A: Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 55 (14), 1581-1588 【16624】
- Li L, Bu T, Su H, Chen Z, Liang Y, Zhang G, Zhu D, Shan Y, Xu R, Hu Y, Li J, Hu G, Lian Q and Ge RS (2015) *In utero* exposure to diisononyl phthalate caused testicular dysgenesis of rat fetal testis. *Toxicology Letters*, 232 (2), 466-474. 【16640】
- Lv C, Wei Z, Yue B, Xia N, Huang W, Yue Y, Li Z, Li T, Zhang X and Wang Y (2022) Characterization of diphenyl phthalate as an agonist for estrogen receptor: an *in vitro* and *in silico* study. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 32 (4), 280-287 【15883】
- Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N and Hirose M (2003) Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*, 192 (2-3), 149-170. 【12110】
- Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Lee KY and Hirose M (2004) Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals. *Archives of Toxicology*, 78 (4), 232-240. 【12109】
- Santacruz-Márquez R, Safar AM, Laws MJ, Meling DD, Liu Z, Kumar TR, Nowak RA, Raetzman LT and Flaws JA (2024) The effects of short-term and long-term phthalate exposures on ovarian follicle growth dynamics and hormone levels in female mice. *Biology of Reproduction*, 110 (1), 198-210. 【16611】
- Santangeli S, Maradonna F, Zanardini M, Notarstefano V, Gioacchini G, Forner-Piquer I, Habibi H and Carnevali O (2017) Effects of diisononyl phthalate on *Danio rerio* reproduction. *Environmental Pollution*, 231 (Pt 1), 1051-1062. 【14804】
- Sedha S, Gautam AK, Verma Y, Ahmad R and Kumar S (2015) Determination of *in vivo* estrogenic potential of diisobutyl phthalate (DIBP) and di-isononyl phthalate (DINP) in rats. *Environmental Science and Pollution Research International*, 22 (22), 18197-18202. 【15964】
- Takagi H, Shibutani M, Lee KY, Masutomi N, Fujita H, Inoue K, Mitsumori K and Hirose M (2005) Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 208 (2), 127-136. 【12085】
- Tardif S, Rwigemera A, Letourneau N, Robaire B and Delbes G (2023) Reproductive toxicity of emerging plasticizers, flame retardants, and bisphenols, using culture of the rat fetal testis. *Biology of Reproduction*, 108 (5), 837-848 【16615】
- Tran CM, Do TN and Kim KT (2021) Comparative analysis of neurotoxicity of six phthalates in zebrafish embryos. *Toxics*, 9, 5. 【16145】
- van den Driesche S, Shoker S, Inglis F, Palermo C, Langsch A and Otter R (2020) Systematic comparison of the male reproductive tract in fetal and adult Wistar rats exposed to DBP and DINP *in utero* during the masculinisation programming window. *Toxicology Letters*, 335, 37-50. 【15897】
- Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW, Nikiforov AI and Harris SB (1999) Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. *Reproductive Toxicology*, 13 (2), 131-136. 【16651】
- Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Nikiforov AI, Harris SB, Nicolich MJ and McKee RH (2000) Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in the diet. *Reproductive Toxicology*, 14 (1), 21-36. 【16650】
- Wenzel A, Franz C, Breous E and Loos U (2005) Modulation of iodide uptake by dialkyl phthalate plasticisers in FRTL-5 rat thyroid follicular cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 244 (1-2), 63-71 【16055】

XV. リン酸トリス(ブトキシエチル)

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

リン酸トリス(ブトキシエチル)の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、ヒト卵巣顆粒膜細胞への影響、マウスライディッヒ細胞への影響に関する報告がある。

(1) 生態影響

①Zeng ら(2018)によって、リン酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich、94%) 0.1、1、10 μ g/L(設定濃度)に20日齢から受精後90日目までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、0.1 μ g/L以上のばく露区で*igf2b* mRNA 相対発現量、*igf1* mRNA 相対発現量、*dio2* mRNA 相対発現量の低値、1 μ g/L以上のばく露区で体重、体長、*ghrb* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、全身中総サイロキシン濃度、全身中総トリヨードサイロニン濃度、*ghra* mRNA 相対発現量、*igflra* mRNA 相対発現量、*igr1rb* mRNA 相対発現量、*igf2a* mRNA 相対発現量、*chr* mRNA 相対発現量、*tsh β* mRNA 相対発現量、*tg* mRNA 相対発現量、*nis* mRNA 相対発現量、*tra* mRNA 相対発現量、*tr β* mRNA 相対発現量、*dio1* mRNA 相対発現量、*ttr* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、0.1 μ g/L以上のばく露区で体重、*dio2* mRNA 相対発現量の低値、1 μ g/L以上のばく露区で体長の低値、10 μ g/Lのばく露区で*ghra* mRNA 相対発現量、*igf2b* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、全身中サイロキシン濃度、全身中トリヨードサイロニン濃度、*ghrb* mRNA 相対発現量、*igf1* mRNA 相対発現量、*igflra* mRNA 相対発現量、*igr1rb* mRNA 相対発現量、*igf2a* mRNA 相対発現量、*chr* mRNA 相対発現量、*tsh β* mRNA 相対発現量、*tg* mRNA 相対発現量、*nis* mRNA 相対発現量、*tra* mRNA 相対発現量、*tr β* mRNA 相対発現量、*dio1* mRNA 相対発現量、*ttr* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。引用文献番号【16662】(評価結果の略号：〇〇P)

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、成長ホルモン/インスリン様成長因子軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、原著本文には mRNA 測定組織として脳、肝臓、生殖腺との記載があるが、原著図表には詳細が記載されていない点に注意を要すると判断された。

②Ma ら(2016)によって、リン酸トリス(ブトキシエチル)(Ehrenstorfer、95.8%) 2、20、200 μ g/L(設定濃度)に受精後3時間(3 hpf)から120 hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討(OECD TG210 準拠)されている。その結果として、全身中の視床下部－下垂体－生殖腺軸関連遺伝子において、2、20 μ g/Lのばく露区で*cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、*17 β hsd* mRNA 相対発現量の高値、2 μ g/Lのばく露区で*gnrhr1* mRNA 相対発現量、*gnrhr2* mRNA 相対発現量、*gnrhr4* mRNA 相対発現量、*er2b* mRNA 相対発現量、*ar* mRNA 相対発現量の高値、20 μ g/Lのばく露区で*fsh β* mRNA 相対発現量、*cyp17* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*gnrh2* mRNA 相対発現量、*gnrh3* mRNA 相対発現量、*cyp19b* mRNA 相対発現量、*lh β* mRNA 相対発現量、*er1* mRNA 相対発現量、*fshr* mRNA 相対発現量、*lhr* mRNA 相対発現量、*hmgra* mRNA 相対発現量、*hmgrb* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*3 β had* mRNA 相対発現量、*cyp19a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、全身中の視床下部－下垂体－甲状腺軸関連遺伝子において、2、20 μ g/Lのばく露区で*tshr* mRNA 相対発現量の高値、2 μ g/Lのばく露区で*thra* mRNA 相対発現量、*thr β* mRNA 相対発現量、*tg*

mRNA 相対発現量の高値、200 μ g/L のばく露区で *nis* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*trh* mRNA 相対発現量、*tshb* mRNA 相対発現量、*trhr2* mRNA 相対発現量、*dio1* mRNA 相対発現量、*dio2* mRNA 相対発現量、*ttr* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、全身中の視床下部—下垂体—副腎軸関連遺伝子において、2、200 μ g/L のばく露区で *cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、2 μ g/L のばく露区で *crhr2* mRNA 相対発現量、*gr* mRNA 相対発現量、*mr* mRNA 相対発現量の高値、20 μ g/L 以上のばく露区で *pomc* mRNA 相対発現量の低値、20 μ g/L のばく露区で *cyp17* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*crh* mRNA 相対発現量、*crhbp* mRNA 相対発現量、*mc2r* mRNA 相対発現量、*hmgra* mRNA 相対発現量、*hmgrb* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*3 β hsd* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16671】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：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、視床下部—下垂体—副腎軸への作用

- ③Xu ら(2017)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich、94%) 5、50、500 μ g/L(設定濃度)に 19 週齢から 21 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は視床下部—下垂体—生殖腺軸関連)が検討(OECD プロトコル準拠)されている。その結果として、雄において、5 μ g/L 以上のばく露区で脑中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、精巣中 *hmgra* mRNA 相対発現量、精巣中生殖細胞に占める精細胞率の低値、精巣中生殖細胞に占める精母細胞率の高値、50 μ g/L 以上のばく露区で生殖腺体指数、脑中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脑中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脑中 *gnrhr3* mRNA 相対発現量、脑中 *lh β* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、血清中 17 β -エストラジオール濃度、血清中テストステロン濃度、精巣中 *3 β hsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中 *17 β hsd* mRNA 相対発現量の高値、500 μ g/L のばく露区で脳体指数、脑中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、脑中 *er β* mRNA 相対発現量、脑中 *fsh β* mRNA 相対発現量の低値、脑中 *era* mRNA 相対発現量、脑中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、精巣中 *hmgrb* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量、血清中テストステロン/17 β -エストラジオール濃度比の高値が認められた。なお、肝体指数、肥満度、脑中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脑中 *ar* mRNA 相対発現量、精巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、精巣中 *lhr* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg3* mRNA 相対発現量、肝臓中 *era* mRNA 相対発現量、精巣中生殖細胞に占める精源細胞率には影響は認められなかった。

また、雌において、5 μ g/L 以上のばく露区で卵巣中生殖細胞に占める排卵前卵母細胞率の低値、脑中 *cyp19b* mRNA 相対発現量の高値、50 μ g/L 以上のばく露区で肝臓体指数、卵巣中生殖細胞に占める卵黄期卵母細胞率、脑中 *gnrh3* mRNA 相対発現量の低値、卵巣中 *hmgrb* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17 β hsd* mRNA 相対発現量、卵巣中生殖細胞に占める卵源細胞率、卵巣中生殖細胞に占める前卵黄期卵母細胞率の高値、500 μ g/L のばく露区で生殖腺体指数、血清中テストステロン/17 β -エストラジオール濃度比、脑中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脑中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脑中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脑中 *gnrhr3* mRNA 相対発現量、脑中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、脑中 *er β* mRNA 相対発現量、脑中 *ar* mRNA 相対発現量、脑中 *fsh β* mRNA 相対発現量、脑中 *lh β* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、卵巣中 *hmgra* mRNA 相対発現量の低値、脑中 *era* mRNA 相対発現量、血清中 17 β -エストラジオール濃度、卵巣中 *star* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3 β hsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg3* mRNA 相対発現量、肝臓中 *era* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳体指数、肥満度、血清中テストステロン濃度、卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *lhr*

mRNA 相対発現量、卵巣中 *era* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、繁殖試験において、5 µg/L 以上のばく露区で産卵直径の低値、50µg/L 以上のばく露区で総産卵数の低値、500µg/L のばく露区で F₁ 生存率、F₁ 孵化率の低値が認められた。【16666】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- ④Kwon ら(2016)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(AccuStandard、99%) 2.1、11、118µg/L(設定濃度)に6ヶ月以上齢から21日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は視床下部—下垂体—生殖腺軸関連)が検討されている。その結果として、雄において、2.1µg/L 以上のばく露区で脳中 *lhb* mRNA 相対発現量、精巣中 *hmgra* mRNA 相対発現量の低値、精巣中 *17bhsd* mRNA 相対発現量の高値、11µg/L 以上のばく露区で脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量の高値、118µg/L のばく露区で肥満度、脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量の低値、血漿中 17β-エストラジオール濃度、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳体指数、生殖腺体指数、血漿中テストステロン濃度、血漿中 17β-エストラジオール/テストステロン濃度比、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *fshb* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *erb* mRNA 相対発現量、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、精巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、精巣中 *hmgrb* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、精巣中 *3bhsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、2.1µg/L 以上のばく露区で脳中 *hmgra* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、卵巣中 *star* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値、11µg/L 以上のばく露区で脳中 *fshb* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量の高値、118µg/L のばく露区で脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肥満度、脳体指数、生殖腺体指数、血漿中 17β-エストラジオール濃度、血漿中テストステロン濃度、血漿中 17β-エストラジオール/テストステロン濃度比、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、脳中 *lhb* mRNA 相対発現量、脳中 *erb* mRNA 相対発現量、卵巣中 *hmgrb* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3bhsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17bhsd* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、繁殖試験(F₁ の孵化までばく露継続)において、118µg/L のばく露区で総産卵数、F₁ 生存率、F₁ 孵化率の低値が認められた。なお、F₁ 孵化までの所要日数には影響は認められなかった。【16667】(〇〇P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- ⑤Ma ら(2015)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Ehrenstorfer、95.8%) 8、40、200µg/L(=0.02、0.1、0.5µM、設定濃度)に受精後3.5時間(3.5hpf)から120hpfまでばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討(OECD TG210 準拠)されている。その結果として、全身中エストロゲン受容体関連遺伝子において、8、40µg/L のばく露区で *ccnd1* mRNA 相対発現量の高値、40µg/L のばく露区で *er2a* mRNA 相対発現量、*er2b* mRNA 相対発現量、*er1* mRNA 相対発現量、*vtg4* mRNA 相対発現量、*vtg5* mRNA 相対発現量、*pgr* mRNA 相対発現量、*ncoa3* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、全身中グルココルチコイド受容体関連遺伝子において、8、200µg/L のばく露区で *ube2i* mRNA 相対発現量、*adrb2b* mRNA 相対発現量の低値、40µg/L 以上のばく露区 *11bhsd* mRNA 相対発現量の低値、200µg/L のばく露区 *mr* mRNA 相対発現量の低値が認められた。【16670】(〇〇P)→(5)①、(6)①

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗副腎皮質ホルモン様作用、副腎皮質ホルモン合成の抑制作用

- ⑥Giraudo ら(2017)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich, 94%) 10 μ g/L(設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間経代ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響(遺伝子は脱皮幼若ホルモンシグナル伝達関連等)が検討(OECD TG 211 準拠)されている。その結果として、F₀において、*ctsd* mRNA 相対発現量、*cat* mRNA 相対発現量の低値、*acly* mRNA 相対発現量、*vtg1* mRNA 相対発現量、*vtg2* mRNA 相対発現量、*ecra* mRNA 相対発現量、*hr3* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体長、体幅、総産仔数、総脱皮回数、カタラーゼ比活性、アミラーゼ比活性、幼若ホルモンエステラーゼ比活性、ビテロゲニン蛋白質相対発現量、*amy* mRNA 相対発現量、*jhe* mRNA 相対発現量、*dhb1* mRNA 相対発現量、*dhb2* mRNA 相対発現量、*gst* mRNA 相対発現量、*ahr* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、F₁において、総脱皮回数の低値が認められた。なお、体長、体幅、総産仔数、カタラーゼ比活性、アミラーゼ比活性、幼若ホルモンエステラーゼ比活性、ビテロゲニン蛋白質相対発現量、*ctsd* mRNA 相対発現量、*acly* mRNA 相対発現量、*amy* mRNA 相対発現量、*jhe* mRNA 相対発現量、*dhb1* mRNA 相対発現量、*dhb2* mRNA 相対発現量、*cat* mRNA 相対発現量、*gst* mRNA 相対発現量、*ahr* mRNA 相対発現量、*vtg1* mRNA 相対発現量、*vtg2* mRNA 相対発現量、*ecra* mRNA 相対発現量、*hr3* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、F₂において、総脱皮回数の低値、ビテロゲニン蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、体長、体幅、総産仔数、カタラーゼ比活性、アミラーゼ比活性、幼若ホルモンエステラーゼ比活性、*ctsd* mRNA 相対発現量、*acly* mRNA 相対発現量、*amy* mRNA 相対発現量、*jhe* mRNA 相対発現量、*dhb1* mRNA 相対発現量、*dhb2* mRNA 相対発現量、*cat* mRNA 相対発現量、*gst* mRNA 相対発現量、*ahr* mRNA 相対発現量、*vtg1* mRNA 相対発現量、*vtg2* mRNA 相対発現量、*ecra* mRNA 相対発現量、*hr3* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16665】(○?)

想定される作用メカニズム：不明

なお、本試験結果の解釈にあたっては、*dhb2* mRNA 相対発現量が原著図 2 及び 3 に複数示されている点(本整理では対照区との有意差検定が明瞭な原著図 2 の結果を採用)、原著図 3 では対照区との有意差検定結果が示されていない点(本整理では F₀ の全項目で高値とする原著本文中の解釈を採用)に注意を要すると判断された。

- ⑦Liu ら(2017)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich, 94%) 20、200、1,000、2,000 μ g/L(設定濃度)に受精後 2 時間(2 hpf)から 144 hpf まではく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は成長ホルモン/インスリン様成長因子軸関連又は視床下部一下垂体一甲状腺軸関連であり全身中)が検討されている。その結果として、20 μ g/L 以上のばく露区で *igf3* mRNA 相対発現量、*crh* mRNA 相対発現量、*tsh β* mRNA 相対発現量、*nis* mRNA 相対発現量、*tra* mRNA 相対発現量の低値、200 μ g/L 以上のばく露区で心拍数、*tr β* mRNA 相対発現量、*igfbp3* mRNA 相対発現量、*trh* mRNA 相対発現量の低値、全身中サイロキシン濃度、全身中トリヨードサイロニン濃度の有意な高値、200、2,000 μ g/L のばく露区で *tshr* mRNA 相対発現量の低値、1,000 μ g/L 以上のばく露区で体長、*igflra* mRNA 相対発現量、*igflrb* mRNA 相対発現量、*igf2a* mRNA 相対発現量、*igfbpla* mRNA 相対発現量、*igfbp6a* mRNA 相対発現量、*trhr1* mRNA 相対発現量の低値、奇形率、全身中トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、*deio1* mRNA 相対発現量、*deio2* mRNA 相対発現量、*tg* mRNA 相対発現量の高値、2,000 μ g/L のばく露区で *gh* mRNA 相対発現量、*ghra* mRNA 相対発現量、*ghrb* mRNA 相対発現量、*igf1* mRNA 相対発

現量、*igf2b* mRNA 相対発現量、*igfbp1b* mRNA 相対発現量、*igfbp6b* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、生存率、孵化率、*igfbp5a* mRNA 相対発現量、*igfbp5b* mRNA 相対発現量、*ttr* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16664】(○●P)

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

- ⑧Arukwe ら(2016)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich、94%) 40、200、1,000μg/L(設定濃度)に幼若期から7日間ばく露したタイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されている。その結果として、40μg/L以上のばく露区で脑中 *3β-hsd* mRNA 相対発現量、頭腎中 *cyp11β* mRNA 相対発現量の低値、40、1,000μg/Lのばく露区で頭腎中 *3β-hsd* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、血漿中 11-ケトテストステロン濃度、脑中 *StAR* mRNA 相対発現量、脑中 *p450scc* mRNA 相対発現量、脑中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、脑中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、脑中 *cyp11β* mRNA 相対発現量、頭腎中 *StAR* mRNA 相対発現量、頭腎中 *p450scc* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16668】(○?)

想定される作用メカニズム：不明

なお、本試験結果の解釈にあたっては、有意差検定の表示が一部不明瞭(本来なら原著中の全棒グラフに abc の記入が必要と思われる)点に注意を要すると判断された。

- ⑨Sun ら(2016)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich、94%) 50、250、1,250、6,250μg/L(設定濃度)に受精後4時間(4 hpf)未滿から最長14日間ばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、1,250μg/L以上のばく露区で体長、心拍数(60hpf)の低値、6,250μg/Lのばく露区で孵化率の低値、孵化までの所要日数、肉眼的異常発生率の高値が認められた。

また、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich、94%) 50、250、1,250、6,250μg/L(設定濃度)に孵化後8時間(受精後10日間)未滿から96時間ばく露したメダカ(*O. latipes*)への影響(遺伝子は神経系関連)が検討されている。その結果として、6,250μg/Lのばく露区で全身中 *ache* mRNA 相対発現量、全身中 *gap43* mRNA 相対発現量、全身中 *mbp* mRNA 相対発現量、全身中 *gfap* mRNA 相対発現量、平均遊泳速度(連続可視光条件下及び明暗光刺激条件下)の低値が認められた。なお、全身中 *α1-tubulin* mRNA 相対発現量、全身中 *shha* mRNA 相対発現量、全身中 *syn2a* mRNA 相対発現量、全身中 *elavl3* mRNA 相対発現量、全身中アセチルコリンエステラーゼ活性には影響は認められなかった。【14086】(○×)

想定される作用メカニズム：神経系への影響を含む発生毒性

- ⑩Egloff ら(2014)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich、94%) 0.01、0.1、0.9、9.1、45.4mg/kg(測定値)を卵内投与したニワトリ胚への影響(投与及び保温開始22日目)が検討されている。その結果として、45.4mg/kgのばく露群で肝臓中 *cyp3a37* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、パイピング成功率、血漿中遊離サイロキシン濃度、血漿中胆汁酸濃度、肝臓中 *cyp2h1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *dio3* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16673】(×—)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験条件の記載が著しく不備であり、記載不十分である点に注意を要すると判断された。

(2)生殖影響

- ①Pan ら(2022)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich、94%) 20、200mg/kg/week を42日齢から105日齢まで経口投与した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/week以上のばく露群で過酸化水素過剰発生精子率の高値、200mg/kg/weekのばく露群で精

細管上皮厚/精細管直径比、精細管総上皮厚/精細管直径比、正常形態精子率の低値、スーパオキシド過剰発生精子率、精細管内腔/精細管面積比、精細管内腔/精細管直径比の高値が認められた。なお、体重、精巣絶対・相対重量、精巣上体絶対・相対重量、精巣上体尾絶対・相対重量、精囊絶対・相対重量、血清中黄体ホルモン濃度、血清中プロゲステロン濃度、血清中テストステロン濃度、DNA細断化精子率、精巣上体尾中精子数、運動精子率には影響は認められなかった。【16659】(△×)
想定される作用メカニズム：精巣毒性、生殖機能障害

なお、本試験結果の解釈にあたっては、表の一部に有意差未記載や単位記載ミスがある点に注意を要すると判断された。

※参考 (3) エストロゲン作用 (今回評価対象としなかった文献)

- ①Reers ら(2016)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich) 0.01、0.1、1、10、20 μ M(=4、40、400、4,000、8,000 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト子宮内膜がん細胞 ECC-1 (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が、エストロゲン受容体応答遺伝子 *pS2* (trefoil factor 1) mRNA 発現誘導は認められなかった。【14087】→(4)①、(5)②、(6)②
評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

※参考 (4) 抗エストロゲン作用 (今回評価対象としなかった文献)

- ①Reers ら(2016)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich) 0.01、0.1、1、10、20 μ M(=4、40、400、4,000、8,000 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(17 β -エストラジオール 10nM 共存下)したヒト子宮内膜がん細胞 ECC-1 (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が、エストロゲン受容体応答遺伝子 *pS2* (trefoil factor 1) mRNA 発現誘導の阻害は認められなかった。【14087 再】
評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

(5) アンドロゲン作用

- ①Ma ら(2015)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Ehrenstorfer、95.8%) 100 から 100,000 μ M (40,000 から 40,000,000 μ g/L)までの濃度に72時間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)への影響が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。【16670 再】(△○N)

※参考 アンドロゲン作用 (今回評価対象としなかった文献)

- ②Reers ら(2016)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich) 0.01、0.1、1、10、20 μ M(=4、40、400、4,000、8,000 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト転位性前立腺がん細胞 LNCaP (ヒトアンドロゲン受容体を発現)への影響が検討されているが、アンドロゲン受容体応答遺伝子 *PSA* (prostate specific antigen) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【14087 再】
評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

(6) 抗アンドロゲン作用

- ①Ma ら(2015)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Ehrenstorfer、95.8%) 100 から 100,000 μ M (40,000 から 40,000,000 μ g/L)までの濃度に72時間ばく露(ジヒドロテストステロン共存下、濃度の記

載なし)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(アンド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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。【16670 再】(△○N)

※参考 (6)抗アンドロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

②Reers ら(2016)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich) 0.01、0.1、1、10、20 μ M(=4、40、400、4,000、8,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 1 nM 共存下)したヒト転位性前立腺がん細胞 LNCaP (ヒトアンドロゲン受容体を発現)への影響が検討されているが、アンドロゲン受容体応答遺伝子 *PSA* (prostate specific antigen) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【14087 再】

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。

(7)ヒト卵巣顆粒膜細胞への影響

①Wang ら(2023)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(NICETAM、93.6%) 5、10、20、50 μ M(=2,000、4,000、8,000、20,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト卵巣顆粒膜細胞 KGN への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=4,000 μ g/L)以上の濃度区でプロゲステロン細胞当産生量の高値、50 μ M(=20,000 μ g/L)の濃度区でエストラジオール細胞当産生量の高値が認められた。

また、りん酸トリス(ブトキシエチル)(NICETAM、93.6%) 5、10、20、50 μ M(=2,000、4,000、8,000、20,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(ジブチリル cAMP 1 mM 共存下)したヒト卵巣顆粒膜細胞 KGN への影響が検討されている。その結果として、50 μ M(=20,000 μ g/L)の濃度区でエストラジオール細胞当産生量の低値が認められた。なお、プロゲステロン細胞当産生量には影響は認められなかった。

また、りん酸トリス(ブトキシエチル)(NICETAM、93.6%) 5、20 μ M(=2,000、8,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト卵巣顆粒膜細胞 KGN への影響(ステロイド産生関連遺伝子)が検討されている。その結果として、5 μ M(=2,000 μ g/L)以上の濃度区で *star* mRNA 相対発現量の高値、5 μ M(=2,000 μ g/L)の濃度区で *hsd3b2* mRNA 相対発現量の低値、20 μ M(=8,000 μ g/L)の濃度区で *cyp11a1* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*tspo* mRNA 相対発現量、*nr5a1* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、りん酸トリス(ブトキシエチル)(NICETAM、93.6%) 5、20 μ M(=2,000、8,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(ジブチリル cAMP 1 mM 共存下)したヒト卵巣顆粒膜細胞 KGN への影響(ステロイド産生関連遺伝子)が検討されている。その結果として、5 μ M(=2,000 μ g/L)以上の濃度区で *star* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量、*nr5a1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量、*hsd3b2* mRNA 相対発現量の低値、20 μ M(=8,000 μ g/L)の濃度区で *tspo* mRNA 相対発現量の低値が認められた。【16658】(○○P)

想定される作用メカニズム：エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生促進作用、ステロイド産生関連遺伝子発現促進作用

(8)マウスライディッヒ細胞への影響

①Jin ら(2016)によって、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich、94%) 30,000、100,000 μ g/L の濃度に 24 時間ばく露したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響が検討されている。その結果として、30,000 μ g/L 以上の濃度区で *17 β -hsd* mRNA 相対発現量の低値、100,000 μ g/L の濃度区で細胞生存

率、テストステロン産生量、*p450scc* mRNA 相対発現量、*p450-17α* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*3β-hsd* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、りん酸トリス(ブトキシエチル)(Sigma-Aldrich、94%) 30,000、100,000μg/L の濃度に 24 時間ばく露(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 10μg/L 共存下)したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響が検討されている。その結果として、30,000μg/L 以上の濃度区でテストステロン産生量、*p450-17α* mRNA 相対発現量、*17β-hsd* mRNA 相対発現量の低値、100,000μg/L の濃度区で *p450scc* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*3β-hsd* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。【16672】(○○P)

想定される作用メカニズム：ステロイド産生関連遺伝子発現抑制作用、テストステロン産生抑制作用

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、エストロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、成長ホルモン/インスリン様成長因子軸への作用、視床下部一下垂体—副腎軸への作用、抗副腎皮質ホルモン様作用、副腎皮質ホルモン合成の抑制作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生促進作用、ステロイド産生関連遺伝子発現促進作用、ステロイド産生関連遺伝子発現抑制作用、テストステロン産生抑制作用を示すことが示唆された。なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 15 に示した。

表 15 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：りん酸トリス(ブトキシエチル)

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	視床下部—垂体—甲状腺軸への作用、成長ホルモン/インスリン様成長因子軸への作用	①Zeng ら(2018) 【16662】	○	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—副腎軸への作用	②Ma ら(2016) 【16671】	○	○P	○

区分	著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	③Xu ら(2017)【16666】	○	○P	○
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	④Kwon ら(2016)【16667】	○	○P	○
	エストロゲン様作用、抗副腎皮質ホルモン様作用、副腎皮質ホルモン合成の抑制作用	⑤Ma ら(2015)【16670】→(5)①、(6)①	○	○P	○
	不明	⑥Giraudou ら(2017)【16665】	○	?	—
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	⑦Liu ら(2017)【16664】	○	○P	○
	不明	⑧Arukwe ら(2016)【16668】	○	?	—
	神経系への影響を含む発生毒性	⑨Sun ら(2016)【14086】	○	×	×
		⑩Egloff ら(2014)【16673】	×	—	×
(2)生殖影響	精巣毒性、生殖機能障害	①Pan ら(2022)【16659】	△	×	×
(3)エストロゲン作用		①Reers ら(2016)【14087】→(4)①、(5)②、(6)②評価未実施			
(4)抗エストロゲン作用		①Reers ら(2016)【14087 再】評価未実施			
(5)アンドロゲン作用		①Ma ら(2015)【16670 再】	△	○N	×
		②Reers ら(2016)【14087 再】評価未実施			
(6)抗アンドロゲン作用		①Ma ら(2015)【16670 再】	△	○N	×
		②Reers ら(2016)【14087 再】評価未実施			

区分		著者 【引用文献番号】	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(7)ヒト卵巣顆粒膜細胞への影響	エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生促進作用、ステロイド産生関連遺伝子発現促進作用	①Wang ら(2023)【16658】	○	○P	○
(8)マウスライディッシュ細胞への影響	ステロイド産生関連遺伝子発現抑制作用、テストステロン産生抑制作用	①Jin ら(2016)【16672】	○	○P	○
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン様作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用、成長ホルモン/インスリン様成長因子軸への作用、視床下部一下垂体一副腎軸への作用、抗副腎皮質ホルモン様作用、副腎皮質ホルモン合成の抑制作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストラジオール産生促進作用、プロゲステロン産生促進作用、ステロイド産生関連遺伝子発現促進作用、ステロイド産生関連遺伝子発現抑制作用、テストステロン産生抑制作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

引用文献

- Arukwe A, Carteny CC, Möder M, Bonini A, Maubach MA and Eggen T (2016) Differential modulation of neuro- and internal steroidogenesis of juvenile salmon by the organophosphates - tris(2-butoxyethyl)- and tris(2-chloroethyl) phosphate. *Environmental Research*, 148, 63-71. 【16668】
- Egloff C, Crump D, Porter E, Williams KL, Letcher RJ, Gauthier LT and Kennedy SW (2014) Tris(2-butoxyethyl)phosphate and triethyl phosphate alter embryonic development, hepatic mRNA expression, thyroid hormone levels, and circulating bile acid concentrations in chicken embryos. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 279 (3), 303-310. 【16673】
- Giraud M, Dubé M, Lépine M, Gagnon P, Douville M and Houde M (2017) Multigenerational effects evaluation of the flame retardant tris(2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP) using *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicology*, 190, 142-149. 【16665】
- Jin Y, Chen G and Fu Z (2016) Effects of TBEP on the induction of oxidative stress and endocrine disruption in Tm3 Leydig cells. *Environmental Toxicology*, 31 (10), 1276-1286. 【16672】
- Kwon B, Shin H, Moon HB, Ji K and Kim KT (2016) Effects of tris(2-butoxyethyl) phosphate exposure on endocrine systems and reproduction of zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Pollution*, 214, 568-574. 【16667】
- Liu Y, Wu D, Xu Q, Yu L, Liu C and Wang J (2017) Acute exposure to tris (2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP) affects growth and development of embryo-larval zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 191, 17-24. 【16664】
- Ma Z, Yu Y, Tang S, Liu H, Su G, Xie Y, Giesy JP, Hecker M and Yu H (2015) Differential modulation of expression of nuclear receptor mediated genes by tris(2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP) on early life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 169, 196-203. 【16670】
- Ma Z, Tang S, Su G, Miao Y, Liu H, Xie Y, Giesy JP, Saunders DM, Hecker M and Yu H (2016) Effects of tris (2-

- butoxyethyl) phosphate (TBOEP) on endocrine axes during development of early life stages of zebrafish (*Danio rerio*). Chemosphere, 144, 1920-1927. 【16671】
- Pan HY, Cheng FJ, Huang KC, Kung CT, Huang WT, You HL, Li SH, Wang CC, Lee WC and Hsu PC (2022) Exposure to tris(2-butoxyethyl) phosphate induces abnormal sperm morphology and testicular histopathology in male rats. Ecotoxicology and Environmental Safety, 241, 113718. 【16659】
- Reers AR, Eng ML, Williams TD, Elliott JE, Cox ME and Beischlag TV (2016) The Flame-Retardant Tris(1,3-dichloro-2-propyl) Phosphate Represses Androgen Signaling in Human Prostate Cancer Cell Lines. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 30 (5), 249-257. 【14087】
- Sun L, Tan H, Peng T, Wang S, Xu W, Qian H, Jin Y and Fu Z (2016) Developmental neurotoxicity of organophosphate flame retardants in early life stages of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). Environmental Toxicology and Chemistry, 35 (12), 2931-2940. 【14086】
- Wang X, Lee E, Hales BF and Robaire B (2023) Organophosphate Esters Disrupt Steroidogenesis in KGN Human Ovarian Granulosa Cells. Endocrinology, 164 (7), bqad089. 【16658】
- Xu Q, Wu D, Dang Y, Yu L, Liu C and Wang J (2017) Reproduction impairment and endocrine disruption in adult zebrafish (*Danio rerio*) after waterborne exposure to TBOEP. Aquatic Toxicology, 182, 163-171. 【16666】
- Zeng X, Sun H, Huang Y, Liu J, Yu L, Liu C and Wang J (2018) Effects of environmentally relevant concentrations of tris (2-butoxyethyl) phosphate on growth and transcription of genes involved in the GH/IGF and HPT axes in zebrafish (*Danio rerio*). Chemosphere, 212, 376-384. 【16662】