

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(令和元年度実施分)(案)

I. 令和元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

令和元年度に信頼性評価を実施する対象として選定した 14 物質群(表1 参照)のうち、表2に記載された 12 物質群について令和元年度に信頼性評価を実施した。

表1 令和元年度に信頼性評価の対象とする 14 物質群

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		
エチレングリコール(別名：エタン-1,2-ジオール)	ポリエステル繊維原料、不凍液、溶剤、有機合成原料 ¹⁾	3.(1)
メチルエチルケトン(別名：2-ブタノン)	合成樹脂のカッティング溶媒、接着剤溶剤、有機合成原料 ¹⁾	3.(1)
2-ナフトール(別名：βナフトール)	医薬・染料原料、選鉱剤 ¹⁾	3.(1)
シアン化物(シアン化水素を含む)*	メッキ助剤、写真材料 ¹⁾	3.(1)
ジメチルスルホキシド	アクリル繊維の紡糸液、各種溶剤、有機原料 ¹⁾	3.(1)
アセタミプリド	農薬(殺虫剤) ¹⁾	3.(4)
チアメトキサム	農薬(殺虫殺菌剤) ¹⁾	3.(4)
アゾキシストロビン	農薬(殺菌剤) ¹⁾	3.(4)
シアナミド*	農薬(植物成長調整剤)、有機合成原料、チオ尿素原料、医薬 ²⁾	3.(5)
パラコート*	農薬(除草剤) ²⁾	3.(5)
4-tertブチルフェノール*	合成樹脂原料(油溶性フェノール樹脂)、合成樹脂改質剤、合成原料(香料、界面活性剤) ²⁾	3.(6)
メチルセルロース	セラミックス押出成形用バインダー、感熱紙用保護コロイド剤、乳化安定剤(化粧品、食品)、懸濁安定化剤、増粘剤 ¹⁾	3.(7)
実施中		
1,7,7-トリメチル 3-(フェニルメチレン)ビジクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン(別名：3-ベンジリデン=カンファー)	日焼け止め剤、化粧品 ³⁾	3.(6)
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(別名：フタル酸ビス(2-エチルヘキシル))*	塩化ビニル樹脂の可塑剤、塗料、溶剤(顔料、接着剤) ²⁾	3.(6)

*化管法第一種指定化学物質

1)化学工業日報社、17019の化学商品(2019)及びバックナンバー

2)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)

3) SVHC SUPPORT DOCUMENT – 3-BENZYLIDINE CAMPHOR

(https://echa.europa.eu/documents/10162/21833221/svhc_support_document_msc_opinion_3-bc_20160608_en.pdf)

*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であって化学物質環境実態調査結果及び要調査項目等存在状況調査結果にて不検出であった物質

3.(6) 欧州化学物質庁において高懸念物質とされた物質

3.(7) 専門家から提案された物質

表2 令和元年度に信頼性評価を実施した12物質群

	物質名	選定年度	信頼性評価の実施年度
1	エチレングリコール(別名：エタン-1,2-ジオール)	令和元年度	令和元年度
2	メチルエチルケトン(別名：2-ブタノン)	令和元年度	令和元年度
3	2-ナフトール(別名：βナフトール)	令和元年度	令和元年度
4	シアン化物(シアン化水素を含む)	令和元年度	令和元年度
5	ジメチルスルホキシド	令和元年度	令和元年度
6	アセタミプリド	令和元年度	令和元年度
7	チアメトキサム	令和元年度	令和元年度
8	アゾキシストロビン	令和元年度	令和元年度
9	シアナミド	令和元年度	令和元年度
10	パラコート	令和元年度	令和元年度
11	4-tertブチルフェノール	令和元年度	令和元年度
12	メチルセルロース	令和元年度	令和元年度

II. 令和元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

令和元年度に信頼性評価を実施した 12 物質群について、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た作用について物質群ごとに表 3 に示した。

1. 信頼性評価の実施

令和元年度に実施した 12 物質群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(第 1 回：令和元年 6 月 10 日開催、第 2 回：同 8 月 30 日開催、第 3 回：同 10 月 29 日開催、第 4 回：同 12 月 26 日開催、令和 2 年 2 月 14 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. 令和元年度に実施した 12 物質群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 8 物質

- *2-ナフトール：試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用を示すことが示唆された。
- *ジメチルスルホキシド：試験管内試験の報告において、成長ホルモン及びプロラクチン合成促進作用、プロラクチン分泌促進作用を示すことが示唆された。
- *アセタミプリド：動物試験の報告において、抗エストロゲン作用、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、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—副腎軸への作用を示すことが示唆された。
- *チアメトキサム：試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、アロマターゼ活性促進作用、エストロゲン合成経路かく乱作用を示すことが示唆された。
- *アゾキシストロビン：動物試験の報告において、エストロゲン作用、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、エストロン産生抑制作用、エストロン産生阻害作用を示すことが示唆された。
- *シアナミド：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—副腎軸への作用、甲状腺ペルオキシダーゼ抑制を介した甲状腺ホルモン合成抑制作用を示すことが示唆された。
- *パラコート：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—副腎軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、コレステロール代謝阻害作用(プレグネノロン生成阻害最終的にプロゲステロン生成阻害)、アルドステロン合成阻害作用、アンジオテンシン 1 受容体を介したアンジオテンシン II 作用、アンジオテンシン 2 受容体を介した抗アンジオテンシン II 作用を示すこと、疫学的調査において、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと

が示唆された。

- * 4-*tert*ブチルフェノール：動物試験の報告において、エストロゲン作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用、性ステロイド結合蛋白質への競合阻害作用、ステロイド産生影響、 γ アミノ酪酸受容体への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4物質群

- * エチレングリコール：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。
- * メチルエチルケトン：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。
- * シアン化物：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。
- * メチルセルロース類：メチルセルロース類のうち、メチルセルロース、高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び超高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースについては、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 信頼性評価結果を基にした物質ごとの確認すべき作用
(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	脱皮ホルモン
1	2-ナフトール	○	—	—	—	—	○	—
2	ジメチルスルホキシド	—	—	—	—	—	—	—
3	アセタミプリド	—	○	○	—	○	○	—
4	チアメトキサム	○	—	—	—	—	—	—
5	アゾキシストロビン	○	○	○	○	—	—	—
6	シアナミド	—	—	—	—	○	○	—
7	パラコート	○	—	—	—	○	○	—
8	4- <i>tert</i> ブチルフェノール	○	○	—	—	—	—	—
合計	18 試験	5	3	2	1	3	4	0

○：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. エチレングリコール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エチレングリコー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、免疫影響、代謝影響及び胚発生影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Ren ら(1996)によって、エチレングリコール 985、4,180、9,430、13,360、18,400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回腹腔内投与した幼若雌雄ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)、への影響(投与 24 時間後の肝臓、雌雄混合)が検討されている。その結果として、985 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上のばく露群でエストロゲン受容体蛋白質相対発現量の高値、4,180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上のばく露群でピテロゲン mRNA 発現の検出、ピテロゲン蛋白質相対発現量の高値、9,430 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上のばく露群でエストロゲン受容体 mRNA 相対発現量の高値が認められた。(14693)(評価結果の略号：△?、以下同じ)

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。

(2)生殖影響

①Lamb ら(1985)によって、エチレングリコール 2,500、5,000、10,000ppm (飲水中濃度)を 11 週齢から 18 週間飲水投与(投与 1 週間後から 14 週間雌雄混合飼育、最後の 3 週間は分離飼育)した CD マウス F₀ への影響が検討されている。その結果として、10,000ppm のばく露群で出産回数、同腹生存仔数、生存仔体重の低値が認められた。なお、同腹仔生存率、父母動物体重には影響は認められなかった。

また、エチレングリコール 10,000ppm (飲水中濃度)を継続飲水投与(70 \pm 10 日から一週間交配期間を設定し出産まで)した CD マウス F₁(上記 F₀ が出産)への影響が検討されているが、同腹生存仔数、同腹仔生存率、生存仔体重、父母動物体重には影響は認められなかった。(14701)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

②Carney ら(2011)によって、エチレングリコール 1,000、2,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで断続的皮下投与(静脈注射による)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、2,000mg/kg/day のばく露群で雄胎仔体重の低値が認められた。なお、妊娠子宮重量、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存胎仔数、着床前胚消失率、着床後胚吸収率、胚吸収出現妊娠率、胎仔雄性比、胎仔外表における変化発生率、胎仔骨格における変化発生率、胎仔頭蓋顔面における変化発生率には影響は認められなかった。

また、エチレングリコール 1,000、2,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで連続皮下投与

(皮下埋設 infusion pump による)した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されているが、雄胎仔体重、妊娠子宮重量、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存胎仔数、着床前胚消失率、着床後胚吸収率、胚吸収出現妊娠率、胎仔雄性比、胎仔外表における変化発生率、胎仔骨格における変化発生率、胎仔頭蓋顔面における変化発生率には影響は認められなかった。(14691)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

③Price ら(1985)によって、エチレングリコール 1,250、2,500、5,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 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、1,250mg/kg/day 以上のばく露群で奇形生存胎仔妊娠率、胎仔総奇形率の高値、2,500mg/kg/day 以上のばく露群で母動物体重、母動物増加体重、母動物妊娠子宮重量、胎仔体重、同腹生存胎仔数の低値、母動物飲水量、生存胎仔数における奇形率の高値、母動物腎臓相対重量の高値(絶対重量は有意差なし)、5,000mg/kg/day のばく露群で着床後胚消失率、母動物肝臓相対重量の高値(絶対重量は有意差なし)の高値が認められた。なお、母動物補正増加体重、同腹着床数、胎仔雄性比には影響は認められなかった。

また、エチレングリコール 750、1,500、3,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(妊娠 17 日目)が検討されている。その結果として、750mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔体重の低値、生存胎仔数における奇形率、奇形生存胎仔妊娠率、胎仔総奇形率の高値、1,500mg/kg/day 以上のばく露群で母動物体重、母動物増加体重、母動物妊娠子宮重量、同腹着床数、同腹生存胎仔数の高値、母動物肝臓絶対重量の高値(相対重量は有意差なし)が認められた。なお、母動物補正増加体重、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。(147001)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

④Neeper-Bradley ら(1995)によって、エチレングリコール 150、500、1,000、2,500mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与した CD 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、1,000mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、母動物肝臓絶対重量の高値(相対重量は有意差なし)、2,500mg/kg/day のばく露群で母動物体重、母動物増加体重、母動物妊娠子宮重量、母動物飲水量(投与期間中)の低値、母動物腎臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、母動物補正体重、母動物補正増加体重、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存着床数、着床前胚消失率、生存胎仔妊娠率、胎仔雄性比、胎仔外表又は柔組織における変化又は奇形発生率、胎仔骨格における変化又は奇形発生率には影響は認められなかった。

また、エチレングリコール 50、150、500、1,500mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目)が検討されている。その結果として、1,500mg/kg/day のばく露群で雌雄胎仔体重の低値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、母動物妊娠子宮重量、母動物飲水量(投与期間中)、母動物補正体重、母動物補正増加体重、母動物肝臓絶対及び相対重量、母動物腎臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存着床数、着床前胚消失率、生存胎仔妊娠率、胎仔雄性比、胎仔外表又は柔組織における変化又は奇形発生率、胎仔骨格における変化又は奇形発生率には影響は認められなかった。(14697)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

⑤Tyl ら(1995)によって、エチレングリコール 3,000mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投

与した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目)が検討されている。その結果として、雌雄胎仔体重の低値、胎仔の柔組織奇形率、胎仔の骨格奇形率、母動物補正増加体重、母動物腎臓における組織病理学的異常所見率の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物補正体重、母動物増加体重、母動物飲水量、母動物妊娠子宮重量、母動物肝臓絶対及び相対重量、母動物腎臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存着床数、同腹胎仔生存率、胎仔雄性比、胎仔の外表奇形率には影響は認められなかった。

また、エチレングリコール 404、1,677、3,549mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経皮投与(日毎 6 時間塗布)した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目)が検討されている。その結果として、3,549mg/kg/day のばく露群で母動物補正増加体重の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物補正体重、母動物増加体重、母動物飲水量、母動物妊娠子宮重量、母動物肝臓絶対及び相対重量、母動物腎臓絶対及び相対重量、母動物腎臓における組織病理学的異常所見率、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存着床数、同腹胎仔生存率、胎仔雄性比、雌雄胎仔体重、胎仔の外表奇形率、胎仔の柔組織奇形率、胎仔の骨格奇形率には影響は認められなかった。(14695)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

⑥Tyl ら(1995)によって、エチレングリコール 119 ± 13 、 888 ± 149 、 $2,090\pm 244\text{mg}/\text{m}^3$ (チャンバー内空气中測定濃度、設定濃度 150、1,000、2,500mg/m³に相当)に妊娠 6 日目から 15 日目まで(日毎 6 時間)吸入ばく露した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目)が検討されている。その結果として、 $888\text{mg}/\text{m}^3$ 以上のばく露群で母動物体重、母動物増加体重(ばく露期間中)、母動物妊娠子宮重量、同腹胎仔生存率、雌雄胎仔体重の低値、胎仔の外表奇形率、胎仔の柔組織奇形率、胎仔の骨格奇形率の高値、 $888\text{mg}/\text{m}^3$ のばく露群で胎仔雄性比の低値、同腹死亡着床数の高値が認められた。なお、母動物補正体重、母動物肝臓絶対及び相対重量、母動物腎臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失率には影響は認められなかった。

エチレングリコール 119 ± 13 、 888 ± 149 、 $2,090\pm 244\text{mg}/\text{m}^3$ (チャンバー内空气中測定濃度、設定濃度 150、1,000、2,500mg/m³に相当)に妊娠 6 日目から 15 日目まで(日毎 6 時間)吸入ばく露した 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、 $2,090\text{mg}/\text{m}^3$ 以上のばく露群で母動物肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物補正体重、母動物増加体重(ばく露期間中)、母動物妊娠子宮重量、母動物腎臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存着床数、着床前胚消失率、同腹胎仔生存率、胎仔雄性比、雌雄胎仔体重、胎仔の外表奇形又は変化率、胎仔の内臓奇形又は変化率、胎仔の骨格奇形又は変化率には影響は認められなかった。(14698)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

⑦Tyl ら(1995)によって、エチレングリコール $2,008\pm 186\text{mg}/\text{m}^3$ (Whole body チャンバー内空气中測定濃度、設定濃度 2,100mg/m³に相当)に妊娠 6 日目から 15 日目まで(日毎 6 時間)吸入ばく露した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目)が検討されている。その結果として、母動物増加体重、母動物妊娠子宮重量、雌雄胎仔体重、同腹胎仔生存率の低値、同腹死亡着床数、胎仔の骨格奇形又は変化率の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物補正体重、母動物補正増加体重、母動物肝臓絶対及び相対重量、母動物腎臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失率、胎仔

雄性比、胎仔の外表奇形又は変化率、胎仔の柔組織奇形又は変化率には影響は認められなかった。

また、エチレングリコール 360±33、779±570、2,505±358mg/m³ (Nose-only チャンバー内空気中測定濃度、設定濃度 500、1,000、2,500mg/m³ に相当)に妊娠 6 日目から 15 日目まで(日毎 6 時間)吸入ばく露した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目)が検討されている。その結果として、2,505mg/m³ のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、母動物腎臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物補正体重、母動物増加体重、母動物補正増加体重、母動物妊娠子宮重量、母動物肝臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失率、同腹死亡着床数、同腹胎仔生存率、胎仔雄性比、胎仔の外表奇形又は変化率、胎仔の柔組織奇形又は変化率、胎仔の骨格奇形又は変化率には影響は認められなかった。(14696)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

※参考 (3)免疫影響(今回評価対象としなかった文献)

①Hong ら(1988)によって、エチレングリコール 200、400、1,000mg/kg/day を 4 日間経口投与した B6C3F1 マウスへの影響(最終投与 5 日後)が検討されている。その結果として、雄において、400mg/kg/day 以上のばく露群で骨髄中顆粒球マクロファージ前駆細胞数、骨髄細胞数の低値が認められた。なお、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、ヘモグロビン濃度には影響は認められなかった。また、雌において、400mg/kg/day 以上のばく露群で骨髄中顆粒球マクロファージ前駆細胞数の低値、1,000mg/kg/day のばく露群で骨髄細胞数の低値が認められた。なお、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、ヘモグロビン濃度には影響は認められなかった。

また、チレングリコール 200、400、1,000mg/kg/day を 4 日間経口投与した B6C3F1 マウスへの影響(最終投与 1 日後)が検討されている。その結果として、雄において、400mg/kg/day 以上のばく露群で骨髄への Fe 取り込み率の低値が認められた。なお、脾臓への Fe 取り込み率、骨髄中赤血球前細胞数、体重、精巣相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、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、1,000mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。なお、骨髄中赤血球前細胞数、骨髄への Fe 取り込み率、脾臓への Fe 取り込み率、肝臓相対重量、腎臓相対重量、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。(13556)

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

※参考 (4)代謝影響(今回評価対象としなかった文献)

①Lee ら(1996)によって、エチレングリコール 5,000ppm (餌中濃度)を最長 4 週間混餌投与した SD ラットへの影響(投与期間中に毎週 24 時間測定)が検討されている。その結果として、雄において、尿中クエン酸排泄速度、尿中クレアチニン排泄速度の低値、尿排泄速度、尿中結石発生率、尿中シュウ酸排泄速度の高値が認められた。なお、体重増加速度、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、雌において、尿中クエン酸排泄速度の低値、尿中シュウ酸排泄速度の高値が認められた。なお、体重増加速度、血清中テストステロン濃度、尿排泄速度、尿中クレアチニン排泄速度、尿中結石発生率には影響は認められなかった。(14694)

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

※参考 (5)胚発生影響(今回評価対象としなかった文献)

①Klug ら(2001)によって、エチレングリコール 50、100、200mM(=3,100,000、6,200,000、12,400,000µg/L)の濃度に 36 時間ばく露した胚(妊娠 9.5 日目 Wistar ラット由来)への影響が検討されている。その結果として、100mM(=6,200,000µg/L)以上の濃度区で卵黄囊径の低値、200mM(=12,400,000µg/L)の濃度区で頭腎長、総蛋白質重量、分化度スコアの低値、異常形態発生率の高値が認められた。なお、体節数には影響は認められなかった。(6501)

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 1 に示した。

表 1 信頼性評価のまとめ

物質名：エチレングリコール

区分	著者	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	①Ren ら(1996)	△	?	—
(2)生殖影響	①Lamb ら(1985)	○	?	—
	②Carney ら(2011) 評価未実施			
	③Price ら(1985) 評価未実施			
	④Neeper-Bradley ら(1995) 評価未実施			
	⑤Tyl ら(1995) 評価未実施			
	⑥Tyl ら(1995) 評価未実施			
	⑦Tyl ら(1995) 評価未実施			

区分	著者	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⁾
(3)免疫影響	①Hong ら(1988) 評価未実施			
(4)代謝影響	①Lee ら(1996) 評価未実施			
(5)胚発生影響	①Klug ら(2001) 評価未実施			
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

参考文献

14693: Ren L, Meldahl A and Lech JJ (1996) Dimethyl formamide (DMFA) and ethylene glycol (EG) are estrogenic in rainbow trout. *Chemico-Biological Interactions*, 102 (1), 63-67.

14701: Lamb JC, Maronpot RR, Gulati DK, Russell VS, Hommel-Barnes L and Sabharwal PS (1985) Reproductive and developmental toxicity of ethylene glycol in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 81 (1), 100-112.

14691: Carney EW, Tornesi B, Liberacki AB, Markham DA, Weitz KK, Luders TM, Studniski KG, Blessing JC, Gies RA and Corley RA (2011) The impact of dose rate on ethylene glycol developmental toxicity and pharmacokinetics in pregnant CD rats. *Toxicological Sciences*, 119 (1), 178-188.

14700: Price CJ, Kimmel CA, Tyl RW and Marr MC (1985) The developmental toxicity of ethylene glycol in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 81 (1), 113-127.

- 14697: Neepier-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Vrbanic MA and Losco PE (1995) Determination of a no-observed-effect level for developmental toxicity of ethylene glycol administered by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27 (1), 121-130.
- 14695: Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Vrbanic MA and Losco PE (1995) Assessment of the developmental toxicity of ethylene glycol applied cutaneously to CD-1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27 (2), 155-166.
- 14698: Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, Fait DL, Savine TA, Dodd DE, Klonne DR and Pritts IM (1995) Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol aerosol in the CD rat and CD-1 mouse by whole-body exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 24 (1), 57-75.
- 14696: Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, Fait DL, Dodd DE, Klonne DR, Pritts IM and Losco PE (1995) Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol aerosol in CD-1 mice by nose-only exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27 (1), 49-62.
- 13556: Hong HL, Canipe J, Jameson CW and Boorman GA (1988) Comparative effects of ethylene glycol and ethylene glycol monomethyl ether exposure on hematopoiesis and histopathology in B6C3F1 mice. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 8 (7 Spec No), 27-38.
- 14694: Lee YH, Huang WC, Huang JK and Chang LS (1996) Testosterone enhances whereas estrogen inhibits calcium oxalate stone formation in ethylene glycol treated rats. *Journal of Urology*, 156 (2 Pt 1), 502-505.
- 6501: Klug S, Merker HJ and Jackh R (2001) Effects of ethylene glycol and metabolites on *in vitro* development of rat embryos during organogenesis. *Toxicology in Vitro*, 15 (6), 635-642.

II. メチルエチルケトン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

メチルエチルケトンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、発達影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

※参考 (1)生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

①Saillenfait ら(2006)によって、メチルエチルケトン 1,000、2,000、4,000、6,000ppm (チャンバー内空气中設定濃度)に妊娠 6 日目から妊娠 20 日目まで(日毎 6 時間)吸入ばく露した 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、2,000ppm 以上のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、4,000ppm 以上のばく露群で母動物絶対及び補正増加体重、母動物日毎摂餌量の低値、胎仔骨格変化(胸骨の骨化不全)発生率の高値が認められた。なお、同腹着床数、同腹生存胎仔数、同腹死亡胎仔数、同腹吸収胚数、胎仔外表変化率、胎仔柔組織変化率、胎仔総奇形率には影響は認められなかった。

また、メチルエチルケトン 1,000、3,000ppm (チャンバー内空气中設定濃度)に妊娠 6 日目から妊娠 20 日目まで(日毎 6 時間)吸入ばく露した 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、3,000ppm のばく露群で母動物補正増加体重、雌雄胎仔体重の低値、胎仔相対肝臓流量の高値が認められた。なお、母動物絶対増加体重、母動物日毎摂餌量、同腹着床数、同腹生存胎仔数、同腹死亡胎仔数、同腹吸収胚数、胎仔総奇形率、胎仔総変化率には影響は認められなかった。(14732)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

②Schwetz ら(1991)によって、メチルエチルケトン 398±9、1,010±28、3,020±79ppm (チャンバー内空气中測定濃度。設定濃度 400、1,000、3,000ppm に相当)に妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで(日毎 7 時間)吸入ばく露した Swiss ICR マウスへの影響(妊娠 18 日目)が検討されている。その結果として、3,020ppm のばく露群で雄胎児体重の低値、母動物肝臓相対重量、母動物腎臓相対重量の高値が認められた。なお、体重、増加体重、子宮重量、着床数、同腹生存胎仔数、同腹吸収胚数、同腹死亡胎仔数、雌胎仔体重、雄性比、胎仔総奇形率には影響は認められなかった。(6464)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため

※参考 (2)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Deacon ら(1981)によって、メチルエチルケトン 412±31、1,002±16、3,005±49ppm (チャンバー内空气中測定濃度。設定濃度 400、1,000、3,000ppm に相当)に妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで(日毎 7 時間)吸入ばく露した 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、3,005ppm のばく露群で胎仔骨格変化(頭蓋骨又は頸椎骨の骨化遅延、過剰肋骨)発生率の高値が認められた。なお、胎仔外表変化発生率、胎仔柔組織変化発生率、胎仔総奇形率には影響は認められなかった。(6466)

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

(3)疫学的調査

①Lowengart ら(1987)によって、メチルエチルケトンについて、米国 Los Angeles County にて 1980 年から 1984 年にかけて、急性小児白血病患者 123 名(10 歳未満、平均診察年齢 4 歳、男児 61 女児 62 名)を対象に、両親の職業及び室内ばく露と小児白血病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(matched-pairs)との比較において、条件付ロジスティック回帰分析にて出生後の父親のメチルエチルケトンばく露頻度(ばく露歴なし、年 50 回未満、年 50 回以上の群間について検討)と小児白血病発症リスクのオッズ比とに正の相関性が認められた。(14734)(評価結果の略号：○?)

想定される作用メカニズム：不明

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 2 に示した。

表 2 信頼性評価のまとめ

物質名：メチルエチルケトン

区分	著者	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)生殖影響	①Saillenfait ら(2006) 評価未実施			
	②Schwetz ら(1991) 評価未実施			
(2)発達影響	①Deacon ら(1981) 評価未実施			
(3)疫学的調査	①Lowengart ら(1987)	○	?	—
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

参考文献

- 14732: Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP, Bourges-Abella N, Cadot R, Morel G and Lambert AM (2006) Developmental toxicity of combined ethylbenzene and methylethylketone administered by inhalation to rats. *Food and Chemical Toxicology*, 44 (8), 1287-1298.
- 6464: Schwetz BA, Mast TJ, Weigel RJ, Dill JA and Morrissey RE (1991) Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in Swiss mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 16 (4), 742-748.
- 6466: Deacon MM, Pilny MD, John JA, Schwetz BA, Murray FJ, Yakel HO and Kuna RA (1981) Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 59 (3), 620-622.
- 14734: Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S and Rappaport E (1987) Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *Journal of the National Cancer Institute*, 79 (1), 39-46.

Ⅲ. 2-ナフトール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2-ナフトールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、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の有無及び疫学的に関する報告がある。

(1) エストロゲン作用

①Terasaki ら(2007)によって、2-ナフトール 20 μ M(=2,880 μ g/L)までの濃度に4時間ばく露した酵母(メダカエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーターアッセイ(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、EC_{x10} 値(対照区の10倍となる濃度)4.6 μ M(=663 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。

また、2-ナフトール 20 μ M(=2,880 μ g/L)までの濃度に4時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーターアッセイ(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、EC_{x10} 値 17 μ M(=2,450 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。

なお、2-ナフトール 37.5 μ M(=5,410 μ g/L)までの濃度でエストロゲン受容体 α (Toyobo)による 17 β エストラジオール 4.2nM 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。(7773)(評価結果の略号: Δ OP、以下同じ)

※参考 エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

②Soto ら(1995)によって、2-ナフトール 0.001~10 μ M(=0.144~1,440 μ g/L)の濃度に6日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-Screen bioassay)が検討されているが、細胞数には影響が認められなかった。(539)

評価未実施の理由: 影響が認められなかった報告のため

本試験結果の解釈にあたっては、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

(2) 甲状腺ホルモン作用

①Sun ら(2008)によって、2-ナフトール 10、50、100 μ M(=1,440、7,210、14,400 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト肝がん細胞 HepG2(甲状腺ホルモン受容体 β リガンド結合ドメインを発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺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。(12361)(Δ ON)

(3) 抗甲状腺ホルモン作用

①Sun ら(2008)によって、2-ナフトール 10、50、100 μ M(=1,440、7,210、14,400 μ g/L)の濃度に24時

間ばく露(トリヨードサイロニン 5 nM 共存下)したヒト肝がん細胞 HepG2(甲状腺ホルモン受容体 β リガンド結合ドメインを発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺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、IC₅₀ 値 77.3 μ M(=11,100 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の障害が認められた。(12361)(Δ OP)

(4)疫学的調査

①Kelishadi ら(2018)によって、2-ナフトールについて、イラン Isfahan Province にて 2015 年から 2016 年にかけて、学童 150 名(少年 69 名、少女 81 名、平均年齢 13.51 \pm 3.11 歳)を対象に、小児の尿中多環芳香族炭化水素濃度と血中甲状腺刺激ホルモン濃度との関連性について検討されている。その結果として、平滑化スプライン回帰分析において尿中 2-ナフトール濃度と血中甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性が認められた。(14684)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：不明

④Meeker ら(2007)によって、2-ナフトールについて、米国 Massachusetts 州 Boston 市 (Massachusetts General Hospital)にて 2000 年から 2003 年にかけて、不妊症診断に訪れた男性 330 名(平均年齢 36 \pm 5.5 歳)を対象に、2-ナフトール尿中濃度(比重補正幾何平均値 1.11 μ g/L、検出率 74.5%)と生殖影響との関連性について検討されている。その結果として、線形回帰分析(四分位間比較)において、尿中 2-ナフトール濃度と運動精子率とに負の相関性、血清中テストステロン濃度とに負の相関性、DNA 損傷率とに正の相関性が認められた。(7360)(O?)

想定される作用メカニズム：不明

⑤Kim ら(200)によって、2-ナフトールについて、韓国清州市にて、コンピューターゲーム施設を訪れた男性 208 名(平均年齢 21.2 \pm 2.1 歳)を対象に、尿中多環芳香族炭化水素代謝物濃度と血漿中ホルモン濃度との関連性について検討されている。その結果として、重回帰分析において、尿中 2-ナフトール濃度と血漿中テストステロン濃度とに負の相関性が認められた(単純相関では統計的に有意であるが、相関係数は $r=-0.15$ と低い)。(14689)(OOON)

想定される作用メカニズム：不明

※参考 疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

②Nie ら(2018)によって、2-ナフトールについて、中国太原市(Taiyuan Mother and Child Cohort Study)にて 2011 年から 2012 年にかけて、妊婦 263 名(平均年齢 27.3 \pm 4.2 歳)を対象に、母親の尿中 2-ナフトール濃度(第 3 三半期におけるクレアチニン重量当換算、中央値 6.34 μ g/g、幾何平均値 5.89 μ g/g)と出産アウトカムとの関連性について検討されている。その結果として、一般線形分析において母親尿中 2-ナフトール濃度(三分位間比較)と新生児体重とに負の相関性、新生児セファリゼーション指数(CI: Cephalization Index、新生児頭囲/新生児体重 \times 1,000 で示され、脳の脆弱性を示す)とに正の相関性が認められた。なお、新生児体長、頭囲、ポンドラル指数とには相関性は認められなかった。

また、線形重回帰分析においても母親尿中 2-ナフトール濃度と新生児セファリゼーション指数とに正の相関係数が認められた。なお、新生児体重、体長、新生児頭囲、新生児ポンドラル指数とに

は相関性は認められなかった。(14682)

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

- ③Yang ら(2018)によって、2-ナフトールについて、中国太原市(Sixth Hospital of Shanxi Medical University 及び Eighth People's Hospital of Taiyuan)にて妊婦 106 名(平均年齢 29.89±3.76 歳、全員非喫煙者だが受動喫煙率 61%)を対象に、母親の尿中芳香族炭化水素代謝物濃度(出産前におけるクレアチニン重量当換算尿中 2-ナフトール濃度中央値 6.96µg/g、幾何平均値 6.53µg/g、検出率 100%)と出産アウトカムとの関連性について検討されている。その結果として、重回帰分析において母親尿中 2-ナフトール濃度(三分位間比較)と新生児体長とに負の相関性、DNA ALU 部位メチル化率とに負の相関性が認められた。なお、新生児体重、妊娠期間、DNALINE-1 部位メチル化率とには相関性は認められなかった。(14683)

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

- ⑥Han ら(2010)によって、2-ナフトールについて、中国南京市(Nanjing Medical University、NIMU Infertile Study)にて 2004 年から 2007 年にかけて、不妊症診断に訪れた男性 562 名(平均年齢 28.85±4.13 歳)を対象に、尿中多環芳香族炭化水素代謝物濃度(クレアチニン重量当換算尿中 2-ナフトール濃度幾何平均値 6.875µg/g)と血清中ホルモン濃度との関連性について検討されているが、多変数線形回帰分析(三分位間)において、尿中 2-ナフトール濃度と黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモンホルモン、エストラジオール、テストステロン、プロラクチン濃度異常とには相関性は認められなかった。(7359)

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、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗甲状腺ホルモ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 3 に示した。

表3 信頼性評価のまとめ

物質名：2-ナフトール

区分	著者	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)エストロゲン作用	①Terasaki ら(2007)	△	○P	○	
	②Soto ら(1995) 評価未実施				
(2)甲状腺ホルモン作用	①Sun ら(2008)	△	○N	×	
(3)抗甲状腺ホルモン作用	①Sun ら(2008)	△	○P	○	
(4)疫学的調査	不明	①Kelishadi ら(2018)	△	?	—
		②Nie ら(2018) 評価未実施			
		③Yang ら(2018) 評価未実施			
	不明	④Meeker ら(2007)	○	?	—
	不明	⑤Kim ら(2004)	○	○N	×
		⑥Han ら(2010) 評価未実施			
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、抗甲状腺ホルモ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

参考文献

7773: Terasaki M, Shiraishi F, Fukazawa H and Makino M (2007) Occurrence and estrogenicity of phenolics in paper-recycling process water: pollutants originating from thermal paper in waste paper. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26 (11), 2356-2366.

539: Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants.

Environmental Health Perspectives, 103 (SUPPL. 7), 113-122.

- 12361: Sun H, Shen OX, Xu XL, Song L and Wang XR (2008) Carbaryl, 1-naphthol and 2-naphthol inhibit the beta-1 thyroid hormone receptor-mediated transcription *in vitro*. *Toxicology*, 249 (2-3), 238-242.
- 14684: Kelishadi R, Sobhani P, Poursafa P, Amin MM, Ebrahimpour K, Hovsepian S, Mansourian M, Najafi R and Hashemipour M (2018) Is there any association between urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and thyroid hormone levels in children and adolescents? *Environmental Science and Pollution Research International*, 25 (2), 1962-1968.
- 14682: Nie J, Li J, Cheng L, Li Y, Deng Y, Yan Z, Duan L, Niu Q, Perera F and Tang D (2018) Maternal urinary 2-hydroxynaphthalene and birth outcomes in Taiyuan, China. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 17 (1), 91.
- 14683: Yang P, Gong YJ, Cao WC, Wang RX, Wang YX, Liu C, Chen YJ, Huang LL, Ai SH, Lu WQ and Zeng Q (2018) Prenatal urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites, global DNA methylation in cord blood, and birth outcomes: A cohort study in China. *Environmental Pollution*, 234, 396-405.
- 7360: Meeker JD, Barr DB, Serdar B, Rappaport SM and Hauser R (2007) Utility of urinary 1-naphthol and 2-naphthol levels to assess environmental carbaryl and naphthalene exposure in an epidemiology study. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 17 (4), 314-320.
- 14689: Kim H, Kang JW, Ku SY, Kim SH, Cho SH, Koong SS, Kim YD and Lee CH (2004) Effect of 'PC Game Room' use and polycyclic aromatic hydrocarbon exposure on plasma testosterone concentrations in young male Koreans. *Human Reproduction*, 20 (3), 598-603.
- 7359: Han Y, Xia Y, Zhu P, Qiao S, Zhao R, Jin N, Wang S, Song L, Fu G and Wang X (2010) Reproductive hormones in relation to polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) metabolites among non-occupational exposure of males. *Science of the Total Environment*, 408 (4), 768-773.

IV. シアン化物

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

シアン化物の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Ruby ら(1987)によって、シアン化水素 5 µg/L(設定濃度)に 2 年 8 ヶ月齢から卵黄形成後期(10 月)において 12 日間ばく露した内陸性雌タイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、血漿中ビテロゲン濃度の低値が認められた。なお、卵巣中ビテロゲン濃度、肝臓中ビテロゲン濃度、生殖腺体指数、肝臓体指数には影響は認められなかった。(14749)(評価結果の略号：×一、以下同じ)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン作用、卵巣形成二次性徴遅延

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

②Szabo ら(1991)によって、シアン化水素 10µg/L(設定濃度)に 2～3 年齢において 12 日間(雌は卵黄形成期に相当)ばく露した雌雄ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、雌精巣中生殖細胞成熟度の低値(精原細胞存在率の高値、聖母細胞及び精細胞存在率の低値)、雌卵巣中卵胞径の低値、脳中ドーパミン濃度(雌雄混合)の高値が認められた。なお、脳中ノルエピネフリン濃度(雌雄混合)には影響は認められなかった。(14741)(×一)

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、二次性徴遅延

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

③Ruby ら(1986)によって、シアン化水素 10µg/L(設定濃度)に卵黄形成期(5～6 月)において 12 日間ばく露した雌ニジマス(*Salmo gairdneri*, 現 *Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、血漿中ビテロゲン濃度、生殖腺体指数の低値が認められた。(14742)(×一)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン作用、卵巣影響

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

④Ruby ら(1979)によって、シアン化水素 10、30µg/L(設定濃度)に 18 日間ばく露した幼若雄ニジマス(*Salmo gairdneri*, 現 *Oncorhynchus mykiss*)への影響(精巣の組織学的検査)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、有糸分裂期精原細胞数の低値、有糸分裂期精原細胞の発達ステージの遅延(前期細胞数の高値、中期及び後期細胞数の低値)が認められた。(14745)(×一)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用、精巣毒性

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

⑤Koenst ら(1977)によって、シアン化水素 5.7±0.9、11.2±1.3、32.3±3.8、43.6±3.9、53.9±6.8、64.9±7.3、75.3±8.8µg/L(測定濃度)に 19 ヶ月齢から 144 日間ばく露した成熟雌雄カワマス(*Salvelinus*

fortinalis)への影響(ばく露後に交配試験)が検討されている。その結果として、11.2 μ g/L以上のばく露区で総産卵数の低値、64.9 μ g/L以上のばく露区で受精率の低値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。(14750)(×一)

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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

- ⑥Lindら(1977)によって、シアン化ナトリウム 5.7 \pm 1.4、5.9 \pm 1.3、12.7 \pm 1.8、13.0 \pm 1.6、19.6 \pm 3.9、19.6 \pm 4.1、27.1 \pm 2.7、27.5 \pm 3.4、36.0 \pm 35.6、43.7 \pm 7.0、44.7 \pm 5.1、62.5 \pm 8.0、64.6 \pm 9.2、72.4 \pm 10.5、73.1 \pm 8.1、79.8 \pm 14.1、81.5 \pm 12.1、96.1 \pm 9.3、105.4 \pm 10.1 μ g/L(測定濃度)に4日齢から256日間ばく露(産卵は149日後に開始し256日後に終了)ばく露したファッドヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、19.6 μ g/L以上のばく露区で総産卵数の低値、43.7、44.7、72.4、73.1 μ g/Lのばく露区で産卵孵化率の低値が認められた。なお、生存雌雄体重には影響は認められなかった。(14747)(×一)

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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

- ⑧Chengら(1981)によって、シアン化ナトリウム 65、75、85 μ g/L(設定濃度、150 μ g/Lも設定しているが孵化24時間後生存率0%)に受精後から孵化までばく露したアメリカンフラッグフィッシュ(*Jordanella floridae*)F₀への影響が検討されている。その結果として、65 μ g/L以上のばく露区で孵化率、孵化48時間後生存率の低値、孵化率50%に至るまでの所要時間の遅延、14日齢稚魚の奇形率(特に小眼球症又は単眼症)の高値が認められた。

また、上記雌F₀に対し継続ばく露せず雄と交配した場合において、65 μ g/L以上のばく露区で総産卵数、発情周期所要日数の短期化、初産卵に至るまでの所要日数の遅延が認められた。なお、F₁孵化率、F₁孵化48時間後生存率、F₁孵化率50%に至るまでの所要時間には影響は認められなかった。

また、上記雌F₀に対し28 \pm 4日齢から5日間再ばく露後、継続ばく露せず雄と交配した場合において、65 μ g/L以上のばく露区で総産卵数、発情周期所要日数の短期化、初産卵に至るまでの所要日数の遅延、75 μ g/Lのばく露区でF₁孵化率の低値が認められた。なお、F₁孵化48時間後生存率、F₁孵化率50%に至るまでの所要時間には影響は認められなかった。

また、上記雌F₀に対し継続ばく露せず雄と交配し、初出産後5日間再ばく露した場合において、65 μ g/L以上のばく露区で総産卵数、発情周期所要日数の短期化、初産卵に至るまでの所要日数の遅延が認められた。なお、F₁孵化率、F₁孵化48時間後生存率、F₁孵化率50%に至るまでの所要時間には影響は認められなかった。(14744)(×一)

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、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

⑦Barron ら(1985)によって、シアン化水素 58µg/L(設定濃度)に 12 時間未満齢から 96 時間ばく露したファッドヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、乾燥体重、蛋白質重量、RNA 重量の低値が認められた。なお、DNA 重量、成長速度(日毎増加乾燥体重)には影響は認められなかった。(14743)

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
 なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載が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 4 に示した。

表 4 信頼性評価のまとめ

物質名：シアン化物

区分	著者	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	抗エストロゲン作用、卵巣形成二次性徴遅延	①Ruby ら(1987)	×	—	×
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、二次性徴遅延	②Szabo ら(1991)	×	—	×
	抗エストロゲン作用、卵巣影響	③Ruby ら(1986)	×	—	×
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	④Ruby ら(1979)	×	—	×
	抗アンドロゲン作用、精巣毒性	⑤Koenst ら(1977)	×	—	×
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	⑥Lind ら(1977)	×	—	×

区分	著者	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⁾
	⑦Barron ら(1985) 評価未実施			
毒性	⑧Cheng ら(1981)	×	—	×
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

参考文献

14749: Ruby SM, Idler DR and So YP (1987) Changes in plasma liver and ovary vitellogenin in landlocked Atlantic salmon following exposure to sublethal cyanide. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 16 (4), 507-510.

14741: Szabo A, Ruby SM, Rogan F, and Amit Z (1991) Changes in brain dopamine levels, oocyte growth and spermatogenesis in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, following sublethal cyanide exposure. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 21 (1), 152-157.

14742: Ruby SM, Idler DR and So YP (1986) The effect of sublethal cyanide exposure on plasma vitellogenin levels in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) during early vitellogenesis. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 15 (5), 603-607.

14745: Ruby SM, Dixon DG and Leduc G (1979) Inhibition of spermatogenesis in rainbow trout during chronic cyanide poisoning. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 8 (5), 533-544.

14750: Koenst WM, Smith LLJ and Broderius SJ (1977) Effect of chronic exposure of brook trout to sublethal concentrations of hydrogen cyanide. Environmental Science & Technology, 11 (9),

883-887.

14747: Lind DT, Smith LL, Jr. and Broderius SJ (1977) Chronic effects of hydrogen cyanide on the fathead minnow. *Water Pollution Control Federation*, 49 (2), 262-268.

14743: Barron MG and Adelman IR (1985) Temporal characterization of growth of fathead minnow (*Pimephales promelas*) larvae during sublethal hydrogen cyanide exposure. *Comparative Biochemistry and Physiology. C: Comparative Pharmacology*, 81 (2), 341-344.

14744: Cheng SK and Ruby SM (1981) Effects of pulse exposure to sublethal levels of hydrogen cyanide on reproduction of American flagfish. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 10 (1), 105-116.

V. ジメチルスルホキシド

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジメチルスルホキシド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、甲状腺影響、下垂体前葉への影響及び白血球への影響の有無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)

①Milston ら(2003)によって、ジメチルスルホキシド 0.04% (設定濃度)に孵化前 1 時間及び孵化後 2 時間ばく露したマスノスケ(*Oncorhynchus tshawytscha*)への影響が検討されているが、孵化率(受精後 40 日)、死亡率(受精後 1 ヶ月)、性比(1 年齢)、性腺発達状況(1 年齢)、血漿中 17 β -エストロジオール濃度(1 年齢)、血漿中 11-ケトテストステロン濃度(1 年齢)、血漿中リゾチーム比活性(1 年齢)には影響は認められなかった。(13212)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬又は製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

(2)生殖影響

①Nagasawa ら(1983)によって、ジメチルスルホキシド 0.05mL/mouse を哺育 12 日目から哺育 14 日目にかけて 5 回(12 及び 13 日目は日毎 2 回、14 日目は日毎 1 回)皮下投与した C3H/He マウスへの影響が検討されている。その結果として、総哺育仔増加体重、下垂体前葉中プロラクチン合成量の低値が認められた。なお、下垂体前葉プロラクチン放出量、下垂体前葉プロラクチン放出率、下垂体前葉中成長ホルモン合成量、下垂体前葉成長ホルモン放出量、下垂体前葉成長ホルモン放出率、増加体重、下垂体前葉絶対重量、副腎絶対重量、卵巣絶対重量、胸腺絶対重量、脾臓絶対重量、乳腺中 DNA 合成率、乳腺中 RNA 合成率には影響は認められなかった。(14707)(評価結果の略号：×一、以下同じ)→(4)①

想定される作用メカニズム：毒性

※参考 (3)甲状腺影響(今回評価対象としなかった文献)

①Goldman ら(1973)によってジメチルスルホキシド 0.5×0.63mL/rat を 60 日齢にて単回腹腔内投与した雄 SD ラットへの影響(投与 5 分後に放射線同位体よう素を腹腔内投与してから更に 1 時間後)が検討されているが、体重、甲状腺絶対重量、甲状腺/血清よう素取り込み率比には影響は認められなかった。

また、ジメチルスルホキシド 0.5×0.63mL/rat を 1 年齢にて単回腹腔内投与した雄 SD ラットへの影響(投与 5 分後に放射線同位体よう素を腹腔内投与してから更に 1 時間後)が検討されているが、体重、甲状腺絶対重量、甲状腺/血清よう素取り込み率比には影響は認められなかった。

また、ジメチルスルホキシド 0.5×0.85mL/rat を 60 日齢にて単回腹腔内投与した雄 SD ラットへの影響(摘出甲状腺)が検討されているが、よう素取り込み率、有機体よう素取り込み率、無機体よ

う素蓄積率、モノヨードチロシンへのよう素取り込み率、ジヨードチロシンへのよう素取り込み率、トリヨードサイロニン+サイロキシンへのよう素取り込み率には影響は認められなかった。

(14708)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

(4)下垂体前葉への影響

①Nagasawa ら(1983)によって、ジメチルスルホキシド 0.1%の濃度に 48 時間ばく露したマウス下垂体前葉(哺育 12 日目 C3H/He マウス母動物由来の培養組織)への影響が検討されている。その結果として、成長ホルモン放出率の低値、成長ホルモン合成量、プロラクチン合成量、プロラクチン放出量の高値が認められた。なお、成長ホルモン放出量、プロラクチン放出率には影響は認められなかった。(14707)(△○P)

想定される作用メカニズム：成長ホルモン及びプロラクチン合成促進、プロラクチン分泌促進

(5)白血球への影響

①Schwartz ら(1993)によって、ジメチルスルホキシド 1.25%の濃度にばく露したヒト骨髄性白血病細胞 HL-60 への影響が検討されている。その結果として、対 200pM 標識インスリン結合阻害(25℃、2 時間)、対 20pM 標識顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)結合阻害が認められた。(14706)(×—)

想定される作用メカニズム：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体への顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の結合阻害。インスリン受容体へのインスリンの結合阻害

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載が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。

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、成長ホルモン及びプロラクチン合成促進作用、プロラクチン分泌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 5 に示した。

表5 信頼性評価のまとめ

物質名：ジメチルスルホキシド

区分		著者	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		①Milston ら(2003) 評価未実施			
(2)生殖影響	毒性	①Nagasawa ら(1983)	×	—	×
(3)甲状腺影響		①Goldman ら(1973) 評価未実施			
(4)下垂体前葉への影響	成長ホルモン及びプロラクチン合成促進、プロラクチン分泌促進	①Nagasawa ら(1983)	△	○P	○
(5)白血球への影響	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体への顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の結合阻害、インスリン受容体へのインスリンの結合阻害	①Schwartz ら(1993)	×	—	×
今後の対応案	試験管内試験の報告において、成長ホルモン及びプロラクチン合成促進作用、プロラクチン分泌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

参考文献

13212: Milston RH, Fitzpatrick MS, Vella AT, Clements S, Gundersen D, Feist G, Crippen TL, Leong J and Schreck CB (2003) Short-term exposure of Chinook salmon (*Oncorhynchus*

tshawytscha) to *o,p*-DDE or DMSO during early life-history stages causes long-term humoral immunosuppression. *Environmental Health Perspectives*, 111 (13), 1601-1607.

14707: Nagasawa H (1983) The *in vitro* and *in vivo* effects of dimethyl sulfoxide on the pituitary secretion of growth hormone and prolactin in mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 411, 34-42.

14708: Goldman M (1973) Failure of dimethyl sulfoxide (DMSO) to alter thyroid function in the Sprague-Dawley rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 24 (1), 73-80.

14706: Schwartz EL, Chamberlin H, Ravichander P and Whitbread JA (1993) Dimethyl sulfoxide inhibits the binding of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and insulin to their receptors on human leukemia cells. *Cancer Research*, 53 (5), 1142-1148.

VI. アセタミプリド

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

アセタミプリド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、神経発達影響、細胞発生影響及び卵丘-卵母細胞複合体への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Wang ら(2018)によって、アセタミプリド(Hebei Weiyuan Biochemical Industrial Group、96.2%) 42、170、670µg/L(設定濃度)に受精後 2 時間から受精後 96 時間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、内分泌関連遺伝子(mRNA 相対発現量)として、42µg/L 以上のばく露区で *ERα* の低値、42、670µg/L のばく露区で *Cyp19a* の低値、42、170µg/L のばく露区で *TRβ*、*Tsh* の高値、42µg/L のばく露区で *TRα* の高値、170µg/L のばく露区で *Crh* の高値が認められた。また、アポトーシス関連遺伝子(mRNA 相対発現量)として、42µg/L 以上のばく露区で *Cas8* の高値、170µg/L のばく露区で *P53* の高値が認められた。なお、*Cas9*、*Bax* には影響は認められなかった。また、免疫関連遺伝子(mRNA 相対発現量)として、42µg/L 以上のばく露区で *Tnf* の高値、170µg/L のばく露区で *Cxcl* の高値、670µg/L のばく露区で *IL* の低値が認められた。また、また、酸化ストレス遺伝子(mRNA 相対発現量)として、42µg/L のばく露区で *MnSOD* の高値が認められた。なお、*CuSOD*、*Cat* には影響は認められなかった。(14717)(評価結果の略号：△○P、以下同じ)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン作用、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、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

(2)生殖影響

①Terayama ら(2018)によって、アセタミプリド(Maspiran SP、18%、日本曹達) 2.6、21.4mg/kg/day を 3 週齢から 180 日間経口投与した雄 A/J マウスへの影響が検討されている。その結果として、2.6mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中細胞増殖因子 *Top2a* mRNA 相対発現量、精巣中 *Cyp17a1* mRNA 相対発現量の低値、精巣組織学的検査における異常所見(精細管上皮の異常)の出現、21.4mg/kg/day 以上のばく露群で体重、精巣中細胞増殖因子 *Ki-67* mRNA 相対発現量、精巣中 *LHR* mRNA 相対発現量、精巣中 *Star* mRNA 相対発現量、精巣中 *Cyp11a1* mRNA 相対発現量、精巣中 *HSD17b-1* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、精巣絶対重量、下垂体中 *LHB* mRNA 相対発現量、下垂体中 *FSHB* mRNA 相対発現量、ニコチン性アセチルコリン受容体 *nAChRa7* mRNA 相対発現量、ニコチン性アセチルコリン受容体 *nAChRa4* mRNA 相対発現量、ニコチン性アセチルコリン受容体 *nAChRβ2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14715)(○?)

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、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

②Kong ら(2017)によって、アセタミプリド(Standard material center of China、98%) 10、

30mg/kg/day を5週齢から35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、10mg/kg/day以上のばく露群で体重、精巣絶対重量、精巣上体尾中精子数、ライディッヒ細胞中ATP濃度、精巣中*Star* mRNA及び蛋白質濃度、精巣中*Cyp11a1* mRNA及び蛋白質濃度、精巣中ステロイドデルタイソメラーゼ*Hsd3b* mRNA及び蛋白質濃度、精細管ライディッヒ細胞数の低値、ライディッヒ細胞中過酸化脂質濃度、ライディッヒ細胞中一酸化窒素濃度、ミトコンドリア損傷ライディッヒ細胞率の高値、30mg/kg/day以上のばく露群で運動精子率、血漿中テストステロン濃度、ライディッヒ細胞中cAMP濃度の低値、血漿中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。なお、ライディッヒ細胞中アデニルシクラーゼ比活性、精巣中黄体形成ホルモン/絨毛性ゴナドトロピン受容体*Lhcgr* mRNA及び蛋白質濃度には影響は認められなかった。(14721)(○?)
想定される作用メカニズム：一般毒性

※参考 (3)神経発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Dhouibら(2017)によって、アセタミプリド(Ministry of Agriculture, Tunisia, 98%) 40mg/kg/day を21日間経口投与した成熟雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、forepaw grip試験における保持時間、inclined panel試験における耐容角度、小脳中総チオール濃度、小脳中細胞生存率の低値、血漿中アセチルコリンエステラーゼ比活性、小脳中アセチルコリンエステラーゼ比活性、小脳中ブチリルコリンエステラーゼ比活性、小脳中カルシウムイオン濃度、小脳中過酸化脂質濃度、小脳中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、小脳中カタラーゼ比活性、小脳中壊死細胞数の高値が認められた。なお、小脳絶対重量、小脳中アポトーシス細胞数には影響は認められなかった。(14718)

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

※参考 (4)胚発生影響(今回評価対象としなかった文献)

①Guら(2013)によって、アセタミプリド(Shanghai Pesticide Research Institute, 96%) 500µM(=11,300µg/L)の濃度に30分間ばく露した10~15週齢雄B6D2F1マウス由来の精子への影響(6~8週齢雌由来卵胞と人工授精)が検討されている。その結果として、受精24間後の二細胞胚発生率、受精96時間後の胚盤胞発生率の低値が認められた。なお、受精6間後の極体発生率、受精72間後の桑実胚発生率には影響は認められなかった。

また、アセタミプリド(Shanghai Pesticide Research Institute, 96%) 500µM(=11,300µg/L)の濃度に受精96時間後までばく露したB6D2F1マウス人工授精卵への影響が検討されている。その結果として、受精24間後の二細胞胚発生率、受精96時間後の胚盤胞発生率の低値が認められた。なお、受精6間後の極体発生率、受精72間後の桑実胚発生率には影響は認められなかった。

また、アセタミプリド(Shanghai Pesticide Research Institute, 96%) 500µM(=11,300µg/L)の濃度に極体発生後から受精96時間後までばく露したB6D2F1マウス天然授精卵への影響が検討されている。その結果として、受精72間後の桑実胚発生率、受精96時間後の胚盤胞発生率の低値が認められた。なお、受精24間後の二細胞胚発生率、受精48間後の四細胞胚発生率には影響は認められなかった。

また、アセタミプリド(Shanghai Pesticide Research Institute、96%) 500 μ M(=11,300 μ g/L)の濃度に二細胞胚から受精 96 時間後までばく露した B6D2F1 マウス天然授精卵への影響が検討されているが、受精 48 間後の四細胞胚発生率、受精 72 間後の桑実胚発生率、受精 96 時間後の胚盤胞発生率には影響は認められなかった。

また、アセタミプリド(Shanghai Pesticide Research Institute、96%) 500 μ M(=11,300 μ g/L)の濃度に 30 分間ばく露した B6D2F1 マウス精子への影響が検討されているが、運動精子率、DNA 損傷精子率には影響は認められなかった。(13848)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、評価を実施していない報告のため

※参考 (5)卵丘-卵母細胞複合体への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Ishikawa ら(2015)によって、アセタミプリド(和光純薬) 10,000、30,000、100,000 μ g/L の濃度に 44 時間ばく露した未経産ブタ由来卵丘-卵母細胞複合体(COC: cumulus-oocyte complex)への影響が検討されている。その結果として、30,000 μ g/L 以上の濃度区で成熟度の低値が認められた。(13839)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、評価を実施していない報告のため

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。

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、抗エストロゲン作用、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、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 6 に示した。

表6 信頼性評価のまとめ

物質名：アセタミプリド

区分	著者	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	抗エストロゲン作用、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、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	①Wang ら(2018)	△	○P	○
(2)生殖影響	不明	①Terayama ら(2018)	○	?	—
	一般毒性	②Kong ら(2017)	○	?	—
(3)神経発達影響		①Dhouib ら(2017) 評価未実施			
(4)胚発生影響		①Gu ら(2013) 評価未実施			
(5)卵丘・卵母細胞複合体への影響		①Ishikawa ら(2015) 評価未実施			
今後の対応案	動物試験の報告において、抗エストロゲン作用、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、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

参考文献

- 14717: Wang Y, Wu S, Chen J, Zhang C, Xu Z, Li G, Cai L, Shen W and Wang Q (2018) Single and joint toxicity assessment of four currently used pesticides to zebrafish (*Danio rerio*) using traditional and molecular endpoints. *Chemosphere*, 192, 14-23.
- 14715: Terayama H, Qu N, Endo H, Ito M, Tsukamoto H, Umemoto K, Kawakami S, Fujino Y, Tatemichi M and Sakabe K (2018) Effect of acetamiprid on the immature murine testes. *International Journal of Environmental Health Research*, 28 (6), 683-696.
- 14721: Kong D, Zhang J, Hou X, Zhang S, Tan J, Chen Y, Yang W, Zeng J, Han Y, Liu X, Xu D and Cai R (2017) Acetamiprid inhibits testosterone synthesis by affecting the mitochondrial function and cytoplasmic adenosine triphosphate production in rat Leydig cells. *Biology of Reproduction*, 96 (1), 254-265.
- 14718: Dhouib IB, Annabi A, Doghri R, Rejeb I, Dallagi Y, Bdiri Y, Lasram MM, Elgaaied A, Marrakchi R, Fazaa S and Gati A (2017) Neuroprotective effects of curcumin against acetamiprid-induced neurotoxicity and oxidative stress in the developing male rat cerebellum: biochemical, histological, and behavioral changes. *Environmental Science and Pollution Research International*, 24 (35), 27515-27524.
- 13848: Gu YH, Li Y, Huang XF, Zheng JF, Yang J, Diao H, Yuan Y, Xu Y, Liu M, Shi HJ and Xu WP (2013) Reproductive effects of two neonicotinoid insecticides on mouse sperm function and early embryonic development *in vitro*. *PloS One*, 8 (7), e70112.
- 13839: Ishikawa S, Hiraga K, Hiradate Y and Tanemura K (2015) The effects analysis of two neonicotinoid insecticides on *in vitro* maturation of porcine oocytes using hanging drop monoculture method. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77 (6), 725-728.

Ⅶ. チアメトキサム

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

チアメトキサムの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、肝臓影響、エストロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、脂質産生作用、未分化神経細胞への影響及びステロイド産生影響の有無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)

①Gavel ら(2019)によって、チアメトキサム(Actara[®], Syngenta, 240g/L) 2.5、250µg/L(設定濃度)に Gosner stage 25 から 46 まで7週間ばく露したカナダアカガエル(*Lithobates sylvaticus*)への影響が検討されている。その結果として、2.5µg/L 以上のばく露区で赤血球数(ばく露終了から3週間+1日後)の低値、250µg/Lのばく露区で排泄コルチコステロン濃度(ばく露開始から6日後)の低値、好中球/リンパ球数比(ばく露終了から3週間+1日後)の高値が認められた。なお、排泄コルチコステロン濃度(ばく露終了から3週間+1日後)には影響は認められなかった。(14668)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。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

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

②Liu ら(2018)によって、チアメトキサム(Beijing Qinchengyixin Technology, 98.2%) 10、1,000、100,000µg/L(設定濃度)に受精後 96 時間(96hpf)から 12 時間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(ばく露開始から48時間連続の自発運動試験)が検討されている。その結果として、10µg/L 以上のばく露区で休止時間の低値、10µg/L のばく露区で総活動時間の高値が認められた。

また、チアメトキサム(Beijing Qinchengyixin Technology, 98.2%) 10、1,000、100,000µg/L(設定濃度)に3hpf 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が、孵化率(72hpf)、生存率(24, 48hpf)、体長(96hpf)、眼球面積(96hpf)、頭部面積(96hpf)、頭胴角(96hpf)、発達関連遺伝子 *ntl* mRNA 相対発現量(10hpf)、発達関連遺伝子 *shh* mRNA 相対発現量(13hpf)、発達関連遺伝子 *krox* mRNA 相対発現量(13hpf)、CaP 軸索でのニューロン発現量(28hpf)には影響は認められなかった。

また、チアメトキサム(Beijing Qinchengyixin Technology, 98.2%) 10、1,000、100,000µg/L(設定濃度)に0.75hpf から24hpf 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が、卵膜表面張力(72hpf)には影響は認められなかった。(14678)

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

③Wang ら(2019)によって、チアメトキサム(Ministry of Agriculture 又は Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, China, 98.2%) 20mg/kg を2~3年(準成熟期)から週2回35日間経口投与したヒョウモンカナヘビ(*Eremias argus*)への影響が検討されている。その結果として、血漿中成長ホルモン放出ホルモン濃度、血漿中ソマトスタチン濃度の高値が認められた。なお、血漿中成長ホルモン濃度、肝臓中成長ホルモン受容体 *ghr* mRNA 相対発現量、肝臓中インスリン様成長因

子 *igf-1* mRNA 相対発現量、肝臓中インスリン様成長因子結合蛋白質 *igfbp2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14669)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため

- ④Robinson ら(2017)によって、チアメトキサム(Actara[®]、Syngenta、240g/L) 1、10、100µg/L(設定濃度)に Gosner stage 25~27 から最長 Gosner stage 46 までばく露したカナダアカガエル (*Lithobates sylvaticus*)への影響が検討されているが、生存率、体重、体長(鼻—排泄口長)、変態完了(Gosner stage 46 到達)までの所要日数には影響は認められなかった。(14681)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

- ⑤Lee-Jenkins と Robinson(2018)によって、チアメトキサム(Actara[®]、Syngenta、240g/L) 1、100µg/L(設定濃度)に Gosner stage 25~27 から 46 まで6週間ばく露したカナダアカガエル (*Lithobates sylvaticus*)への影響(ばく露終了から3週間後)が検討されているが、逃避行動試験(模型サギを用い捕食者による攻撃を模倣)での逃避行動潜時、総跳躍回数、総移動距離には影響は認められなかった。(14671)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

- ⑥Raby ら(2018)によって、チアメトキサム(Syngenta Crop Protection、98.5%) 1,250、2,500、5,000、10,000、20,000、40,000、80,000µg/L(設定濃度)に6日間ばく露したニセネコゼミジンコ (*Ceriodaphnia dubia*)への影響が検討されているが、死亡率 LC₅₀ 値、産仔数 EC₅₀ 値は得られなかった。(14674)

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 (2)肝臓影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Feki ら(2019)によって、チアメトキサム 100mg/kg/day を30日間腹腔内投与した成熟雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重、日毎摂餌量、白血球生存率、肝臓中グルタチオン濃度、肝臓中非タンパク質性チオール濃度、肝臓中カタラーゼ比活性、肝臓中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値、肝臓絶対及び相対重量、白血球微小核出現率、白血球アポトーシス率、肝臓中過酸化脂質濃度、肝臓中蛋白質過酸化濃度、肝臓中カルボニル化蛋白質濃度の高値が認められた。なお、日毎飲水量には影響は認められなかった。(14670)

評価未実施の理由：内分泌かく乱作用との関連性は低いと考えられたため

※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)

- ①Mesnage ら(2018)によって、チアメトキサム(Sana Cruz Biotechnology、98%) 1,000、5,000、10,000、50,000、100,000、200,000、300,000µg/L の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 に

よる細胞増殖試験(E-Screen bioassay)が検討されているが、細胞数には影響が認められなかった。(14676)

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)甲状腺ホルモン作用(今回評価対象としなかった文献)

①Mesnage ら(2018)によって、チアメトキサム(Sana Cruz Biotechnology, 98%) 1,000、5,000、10,000、50,000、100,000、200,000、300,000 $\mu\text{g/L}$ の濃度に6日間ばく露したラット下垂体がん細胞 GH3 による細胞増殖試験(T-Screen bioassay)が検討されているが、細胞数には影響が認められなかった。(14676)

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)脂質産生作用(今回評価対象としなかった文献)

①Mesnage ら(2018)によって、チアメトキサム(Sana Cruz Biotechnology, 98%) 1,000、5,000、10,000、50,000、100,000、200,000、300,000 $\mu\text{g/L}$ の濃度に6日間ばく露したマウス線維芽細胞 3T3-L1 への影響が検討されているが、脂質産生量には影響が認められなかった。(14676)

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)未分化神経細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Christen ら(2017)によって、チアメトキサム(Sigma-Aldrich, 99%) 1、10、100 μM (=292、2,920、29,200 $\mu\text{g/L}$ の濃度に5日間ばく露(神経成長因子 50 $\mu\text{g/L}$ 共存下)したラット副腎褐色細胞腫 PC12 への影響(発達神経毒性関連遺伝子の発現等)が検討されているが、神経突起長、*camk2a* mRNA 相対発現量、*camk2b* mRNA 相対発現量、*gap-43* mRNA 相対発現量、*neurofilament-h* mRNA 相対発現量、*tubulin- α* mRNA 相対発現量、*tubulin- β* mRNA 相対発現量には影響が認められなかった。(14576)

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)ステロイド産生影響

①Caron-Beaudoin ら(2017)によって、チアメトキサム(Sigma-Aldrich, Pestanal 37924, 99%) 0.1、0.3、3、10 μM (=29.2、87.5、875、2,920 $\mu\text{g/L}$)の濃度に24時間ばく露した混合培養細胞(ヒト副腎皮質上皮がん細胞 H295R 及びヒト胎盤絨毛がん細胞 BeWo)への影響が検討されている。その結果として、0.1 μM (=29.2 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でエストリオール産生量の低値、0.1、3、10 μM (=29.2、875、2,920 $\mu\text{g/L}$)の濃度区でエストラジオール産生量の高値、0.3 μM (=87.5 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でデヒドロエピテストステロン産生量の高値、0.3、10 μM (=87.5、2,920 $\mu\text{g/L}$)の濃度区でエストロン産生量の高値が認められた。なお、アンドロステンジオン産生量、 β ヒト絨毛性ゴナドトロピン濃度には影響は認められなかった。

また、チアメトキサム(Sigma-Aldrich, Pestanal 37924, 99%) 3、10 μM (=875、2,920 $\mu\text{g/L}$)の濃度に24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、3 μM (=875 $\mu\text{g/L}$)の濃度区で CYP3A7 相対発現量の高値が認められた。

また、チアメトキサム(Sigma-Aldrich、Pestanal 37924、99%) 0.1、0.3、3、10 μM (=29.2、8.75、875、2,920 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト副腎皮質上皮 H295R がん細胞への影響が検討されている。その結果として、3 μM (=875 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でアロマターゼ比活性の高値が認められた。

なお、チアメトキサム(Sigma-Aldrich、Pestanal 37924、99%) 0.1、0.3、3、10 μM (=29.2、8.75、875、2,920 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 BeWo への影響が検討されているが、アロマターゼ比活性には影響は認められなかった。(14679)(評価結果の略号：〇〇P、以下同じ)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、アロマターゼ活性促進作用、エストロゲン合成経路かく乱作用

②Caron-Beaudoin ら(2016)によって、チアメトキサム(Sigma-Aldrich、Pestanal 37924、99%) 0.1、0.3、3、10 μM (=29.2、8.75、875、2,920 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト副腎皮質上皮 H295R がん細胞への影響が検討されている。その結果として、0.1 μM (=29.2 $\mu\text{g/L}$)の濃度区で CYP19 mRNA 相対発現量の高値、0.3、3 μM (=8.75、875 $\mu\text{g/L}$)の濃度区でアロマターゼ活性の高値が認められた。なお、細胞生存率には影響は認められなかった。

なお、チアメトキサム(Sigma-Aldrich、Pestanal 37924、99%) 0.1、0.3、3、10 μM (=29.2、8.75、875、2,920 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト臍帯静脈内皮一次細胞 HUVEC への影響が検討されているが、CYP19 mRNA 相対発現量、アロマターゼ活性細胞生存率には影響は認められなかった。(13836)(〇〇P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、アロマターゼ活性促進作用、エストロゲン合成経路かく乱作用

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、エストロゲン作用、アロマターゼ活性促進作用、エストロゲン合成経路かく乱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

物質名：チアメトキサム

区分	著者	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	①Gavel ら(2019) 評価未実施				
	②Liu ら(2018) 評価未実施				
	③Wang ら(2019) 評価未実施				
	④Robinson ら(2017) 評価未実施				
	⑤Lee-Jenkins とRobinson(2018) 評価未実施				
	⑥Raby ら(2018) 評価未実施				
(2)肝臓影響	①Feki ら(2019) 評価未実施				
(3)エストロゲン作用	①Mesnage ら(2018) 評価未実施				
(4)甲状腺ホルモン作用	①Mesnage ら(2018) 評価未実施				
(5)脂質産生作用	①Mesnage ら(2018) 評価未実施				
(6)未分化神経細胞への影響	①Christen ら(2017) 評価未実施				
(7)ステロイド産生影響	エストロゲン作用、アロマターゼ活性促進作用、エストロゲン合成経路かく乱作用	①Caron-Beaudoin ら(2017)	○	○P	○
	エストロゲン作用、アロマターゼ活性促進作用、エストロゲン合成経路かく乱作用	②Caron-Beaudoin ら(2016)	○	○P	○
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、アロマターゼ活性促進作用、エストロゲン合成経路かく乱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

参考文献

- 14668: Gavel MJ, Richardson SD, Dalton RL, Soos C, Ashby B, McPhee L, Forbes MR, and Robinson SA (2019) Effects of 2 Neonicotinoid Insecticides on Blood Cell Profiles and Corticosterone Concentrations of Wood Frogs (*Lithobates sylvaticus*). Environmental Toxicology and Chemistry, 38 (6), 1273-1284.
- 14678: Liu X, Zhang Q, Li S, Mi P, Chen D, Zhao X and Feng X (2018) Developmental toxicity and neurotoxicity of synthetic organic insecticides in zebrafish (*Danio rerio*): A comparative study of deltamethrin, acephate, and thiamethoxam. Chemosphere, 199, 16-25.
- 14669: Wang Y, Zhang Y, Li W, Yang L and Guo B (2019) Distribution, metabolism and hepatotoxicity of neonicotinoids in small farmland lizard and their effects on GH/IGF axis. Science of the Total Environment, 662, 834-841.
- 14681: Robinson SA, Richardson SD, Dalton RL, Maisonneuve F, Trudeau VL, Pauli BD and Lee-Jenkins SS (2017) Sublethal effects on wood frogs chronically exposed to environmentally relevant concentrations of two neonicotinoid insecticides. Environmental Toxicology and Chemistry, 36 (4), 1101-1109.
- 14671: Lee-Jenkins SSY and Robinson SA (2018) Effects of neonicotinoids on putative escape behavior of juvenile wood frogs (*Lithobates sylvaticus*) chronically exposed as tadpoles. Environmental Toxicology and Chemistry, 37 (12), 3115-3123.
- 14674: Raby M, Zhao X, Hao C, Poirier DG and Sibley PK (2018) Relative chronic sensitivity of neonicotinoid insecticides to *Ceriodaphnia dubia* and *Daphnia magna*. Ecotoxicology and Environmental Safety, 163, 238-244.
- 14670: Feki A, Jaballi I, Cherif B, Ktari N, Naifar M, Makni Ayadi F, Kallel R, Boudawara O, Kallel C, Nasri M and Ben Amara I (2019) Therapeutic potential of polysaccharide extracted from

fenugreek seeds against thiamethoxam-induced hepatotoxicity and genotoxicity in Wistar adult rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 29 (5), 355-367.

14676: Mesnage R, Biserni M, Genkova D, Wesolowski L and Antoniou MN (2018) Evaluation of neonicotinoid insecticides for oestrogenic, thyroidogenic and adipogenic activity reveals imidacloprid causes lipid accumulation. *Journal of Applied Toxicology*, 38 (12), 1483-1491.

14576: Christen V, Rusconi M, Crettaz P and Fent K (2017) Developmental neurotoxicity of different pesticides in PC-12 cells *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 325, 25-36.

14679: Caron-Beaudoin E, Viau R, Hudon-Thibeault AA, Vaillancourt C and Sanderson JT (2017) The use of a unique co-culture model of fetoplacental steroidogenesis as a screening tool for endocrine disruptors: The effects of neonicotinoids on aromatase activity and hormone production. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 332, 15-24.

13836: Caron-Beaudoin E, Denison MS and Sanderson JT (2016) Effects of Neonicotinoids on Promoter-Specific Expression and Activity of Aromatase (CYP19) in Human Adrenocortical Carcinoma (H295R) and Primary Umbilical Vein Endothelial (HUVEC) Cells. *Toxicological Sciences*, 149 (1), 134-144.

Ⅷ. アゾキシストロビン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

アゾキシストロビンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響及びステロイド産生影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

①Warming ら(2009)によって、アゾキシストロビン 0.026µg/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*) GM 系統(Denmark, Gammelmosen 湖由来)への影響が検討されている。その結果として、比呼吸速度の高値が認められた。なお、体長、初出産に至るまでの所要日数、総産仔数、同腹産仔数、出産回数、酸素消費速度には影響は認められなかった。

また、アゾキシストロビン 0.026µg/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(*D. magna*) HG 系統(Denmark, Herlev Gadekær 湖由来)への影響が検討されている。その結果として、初出産に至るまでの所要日数の早期化、比呼吸速度の高値が認められた。なお、体長、総産仔数、同腹産仔数、出産回数、酸素消費速度には影響は認められなかった。

また、アゾキシストロビン 0.026µg/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(*D. magna*) LD 系統(Denmark, Langedam 湖由来)への影響が検討されている。その結果として、初出産に至るまでの所要日数の早期化、総産仔数、同腹産仔数、比呼吸速度の高値が認められた。なお、体長、出産回数、酸素消費速度には影響は認められなかった。(14730)(評価結果の略号：×一、以下同じ)

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、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

②Jiang ら(2018)によって、アゾキシストロビン(Shanghai Taihe, 96%) 0.1、1、10、100µg/L(設定濃度)に受精後 3 日から 72 時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。その結果として、生殖腺軸関連遺伝子(脳中 mRNA 相対発現量)として、0.1、100µg/L のばく露区で *fsh* の高値、0.1µg/L のばく露区で *gnrh2*、*gnrh3* の高値(10µg/L 区では低値)、1 µg/L 以上のばく露区で *cyp19b*、*erb1*、*erb2*、*gnrhr2* の低値、*lh*、*gnrhr1* の高値、1 µg/L のばく露区で *era* の高値、10µg/L 以上のばく露区で *gnrhr3*、*gnrhr4* の高値が認められた。また、生殖腺軸関連遺伝子(生殖腺中 mRNA 相対発現量)として、0.1µg/L 以上のばく露区で *17β-hsd*、*vtg* の高値、0.1、1、100µg/L のばく露区で *3β-hsd* の低値、1 µg/L 以上のばく露区で *star*、*cyp11* の低値、1、10µg/L のばく露区で *cyp17* の低値、1 µg/L のばく露区で *hmgrb* の低値、*cyp19a* の高値、10µg/L のばく露区で *fshr* の低値(100µg/L 区では高値)、100µg/L のばく露区では *hmgra* の高値が認められた。また、抗酸化及びストレス応答関連遺伝子(全身中 mRNA 相対発現量)として、0.1、1 µg/L のばく露区で *nrf2* の高値、0.1µg/L のばく露区で *cz-sod*、*mn-sod*、*gpx* の高値(1、10、100µg/L 区では低値)、*ucp2* の高値(1、10µg/L 区では低値)、*cox* の高値(10µg/L 区では低値)、1 µg/L 以上のばく露区で *cat* の低値、10µg/L 以上のばく露区で *keap1* の低値が認められた。また、全身中濃度又は

酵素比活性として、0.1、1、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で活性酸素種濃度の高値、1 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でグルタチオンS-トランスフェラーゼ比活性の高値が認められた。なお、グルタチオンペルオキシダーゼ、ペルオキシダーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、カタラーゼには影響は認められなかった。(14725)(Δ OP)

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

③Caoら(2019a)によって、アゾキシストロビン(Shenyang Chemical Industry Research Institute、98%)0.2、2、20 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後2～4時間から最長120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。その結果として、雄について2 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd3b* mRNA 相対発現量、精巣中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd17b* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン *vtg2* mRNA 相対発現量の高値、20 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長、体重、生殖腺体指数、血漿中テストステロン濃度の低値、精巣中生殖細胞に占める精子の割合の低値(成熟遅延)、血漿中エストラジオール濃度、血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。なお、肥満度、脳中エストロゲン受容体 *esr1* mRNA 相対発現量、脳中エストロゲン受容体 *esr2b* mRNA 相対発現量、脳中アンドロゲン受容体 *ar* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌について、2 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中ビテロゲニン *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン *vtg2* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd3b* mRNA 相対発現量、卵巣中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd17b* mRNA 相対発現量の高値、20 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長、体重、生殖腺体指数、血漿中エストラジオール濃度、血漿中ビテロゲニン濃度、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量の低値、卵巣中生殖細胞に占める卵黄形成期後期卵母細胞の割合の低値(成熟遅延)、血漿中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、肥満度、脳中エストロゲン受容体 *esr1* mRNA 相対発現量、脳中エストロゲン受容体 *esr2b* mRNA 相対発現量、脳中アンドロゲン受容体 *ar* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌雄混合において、20 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で産卵数、受精率、受精後96時間後F₁孵化率の低値、受精後96時間後F₁死亡率、受精後96時間後F₁奇形率の高値が認められた。なお、雄性比には影響は認められなかった(ただしばく露42、60日後において間性の出現他、一過的変動あり)。(14722)(\circ OP)

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

④Caoら(2016)によって、アゾキシストロビン(Shenyang Chemical Industry Research Institute、98%)2、20、200 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に約6.5ヶ月齢から21日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、2 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン *vtg2* mRNA 相対発現量、精巣中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd3b* mRNA 相対発現量の高値、20 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣中生殖細胞に占める成熟

精母細胞の割合の低値(成熟遅延)、血漿中エストラジオール濃度、血漿中ビテロゲニン濃度、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd17b* mRNA 相対発現量の高値、200 μ g/L のばく露区で生殖腺体指数、肝臓体指数、血漿中テストステロン濃度、脳中卵胞刺激ホルモン *fshb* mRNA 相対発現量、脳中黄体形成ホルモン *lhb* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、脳中エストロゲン受容体 *esr1a* mRNA 相対発現量、脳中エストロゲン受容体 *er2b* RNA 相対発現量、脳中アンドロゲン受容体 *ar* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp11b* mRNA 相対発現量、精巣中卵胞刺激ホルモン受容体 *fshr* mRNA 相対発現量、精巣中黄体形成ホルモン受容体 *lhr* 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、20 μ g/L 以上のばく露区で卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd3b* mRNA 相対発現量、卵巣中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd17b* mRNA 相対発現量の高値、200 μ g/L のばく露区で生殖腺体指数、血漿中エストラジオール濃度、血漿中ビテロゲニン濃度、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、脳中黄体形成ホルモン *lhb* mRNA 相対発現量、卵巣中黄体形成ホルモン受容体 *lhr* mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン *vtg2* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、卵巣中生殖細胞に占める卵黄形成期後期卵母細胞の割合の低値(成熟遅延)、血漿中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、肝臓体指数、脳中エストロゲン受容体 *esr1a* mRNA 相対発現量、脳中エストロゲン受容体 *er2b* RNA 相対発現量、脳中アンドロゲン受容体 *ar* mRNA 相対発現量、脳中卵胞刺激ホルモン *fshb* 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、卵巣中卵胞刺激ホルモン受容体 *fshr* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、200 μ g/L のばく露区で累積産卵数、受精率の低値が認められた。(14728)(○○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

- ⑤Kunz ら(2017)によって、アゾキシストロビン(Sigma-Aldrich、99.4%) 3.7、7.3、9.5、18、41 μ g/L(測定濃度)に7日齢から最長42日間ばく露したヨコエビ科の一種(*Hyalella azteca*)への影響が検討されている。その結果として、7.3 μ g/L 以上のばく露区で産仔数の低値、9.5 μ g/L 以上のばく露区で生存率(ばく露28日後)、総バイオマス量の低値が認められた。なお、体重(個体当乾燥重量)には影響は認められなかった。

また、アゾキシストロビン(Sigma-Aldrich、99.4%) 3.9、6.5、10、18、26 μ g/L(測定濃度、換水前後平均値)に24時間未満齢から7日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。なお、生存率には影響は認められなかった。(14727)(○?)

想定される作用メカニズム：毒性

- ⑥Cao ら(2019b)によって、アゾキシストロビン(Shenyang Chemical Industry Research Institute、98%) 2、20、200 μ g/L(設定濃度)に約6.5ヶ月齢から21日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*) F₀が産卵したF₁への影響(同濃度で受精後2時間から受精後96時間まで継続ばく露、mRNA相対発現量は全身中)検討されている。その結果として、20 μ g/L 以上のばく露区で孵化率、体長の低値、死亡率、奇形率、*cyp19b* mRNA 相対発現量、ビテロゲニン *vtg1* mRNA 相対発現量、ビテ

ロゲニン *vtg2* mRNA 相対発現量、腫瘍蛋白質 *p53* mRNA 相対発現量、カスパーゼ *caps3* mRNA 相対発現量、カスパーゼ *caps9* mRNA 相対発現量の高値、200 μ g/L のばく露区でスーパーオキシドディスムターゼ *sod1* mRNA 相対発現量の低値、スーパーオキシドディスムターゼ *sod2* mRNA 相対発現量、*cyp19a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd3b* mRNA 相対発現量、ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd17b* mRNA 相対発現量、カタラーゼ *cat* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、F₀ が産卵した F₁ への影響(継続ばく露なし、mRNA 相対発現量は全身中)への影響が検討されている。その結果として、20 μ g/L 以上のばく露区で奇形率の高値、200 μ g/L のばく露区で孵化率、体長、スーパーオキシドディスムターゼ *sod1* mRNA 相対発現量、スーパーオキシドディスムターゼ *sod2* mRNA 相対発現量、死亡率、*cyp19a* mRNA 相対発現量、*cyp19b* mRNA 相対発現量、ビテロゲニン *vtg1* mRNA 相対発現量、ビテロゲニン *vtg2* mRNA 相対発現量、腫瘍蛋白質 *p53* mRNA 相対発現量、カスパーゼ *caps3* mRNA 相対発現量、カスパーゼ *caps9* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd3b* mRNA 相対発現量、ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *hsd17b* mRNA 相対発現量、カタラーゼ *cat* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14723)(○○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用及び毒性

- ⑦Jia ら(2018)によって、アゾキシストロビン(Beijing Huarong Biological Hormone Factory、95%) 150、300、500、1,000、1,500、2,000 μ g/L(設定濃度)に受精後 3 時間から受精後 144 時間(最長)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、500 μ g/L 以上のばく露区で孵化率の低値、奇形率の高値、1,000 μ g/L のばく露区で死亡率の高値が認められた。

また、アゾキシストロビン(Beijing Huarong Biological Hormone Factory、95%) 0.25、2.5、25、250 μ g/L(設定濃度)に受精後 3 時間から 96 時間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、25 μ g/L 以上のばく露区で過酸化脂質濃度、カタラーゼ比活性、グルタチオン *S*トランスフェラーゼ比活性の高値、250 μ g/L のばく露区でペルオキシダーゼ比活性、カルボキシエステラーゼ比活性の高値が認められた。

また、アゾキシストロビン(Beijing Huarong Biological Hormone Factory、95%) 0.25、2.5、25、250 μ g/L(設定濃度)に 2 ヶ月齢から最長 28 日間ばく露した雌雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(肝臓中濃度又は酵素比活性)が検討されている。その結果として、雄において、0.25 μ g/L 以上のばく露区でカルボキシエステラーゼ比活性の高値、2.5 μ g/L 以上のばく露区で過酸化脂質濃度の低値、カタラーゼ比活性の高値、25 μ g/L 以上のばく露区でペルオキシダーゼ比活性の高値、250 μ g/L のばく露区でスーパーオキシドディスムターゼ比活性の高値が認められた。なお、グルタチオン *S*トランスフェラーゼ比活性には影響は認められなかった。また、雌において、0.25 μ g/L 以上のばく露区で過酸化脂質濃度、カタラーゼ比活性、カルボキシエステラーゼ比活性の低値、グルタチオン *S*トランスフェラーゼ比活性の高値、25 μ g/L 以上のばく露区でペルオキシダーゼ比活性の高値、250 μ g/L のばく露区でスーパーオキシドディスムターゼ比活性の高値が認められた。(14724)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：毒性

⑧Caoら(2018)によって、アゾキシストロビン(Shenyang Chemical Industry Research Institute、98%) 10、50、200 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後2時間から8日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(全身中濃度又は酵素比活性)が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で活性酸素種濃度、過酸化脂質濃度、スーパーオキシドディスムターゼ比活性、カタラーゼ比活性の高値、200 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長の低値、死亡率、奇形率、グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の高値が認められた。

また、アゾキシストロビン(Shenyang Chemical Industry Research Institute、98%) 10、50、200 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に約4ヶ月齢から8日間ばく露した雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(肝臓中濃度又は酵素比活性)が検討されている。その結果として、200 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で活性酸素種濃度、過酸化脂質濃度、スーパーオキシドディスムターゼ比活性、カタラーゼ比活性の高値が認められた。なお、死亡率、奇形率、体長、グルタチオンペルオキシダーゼ比活性には影響は認められなかった。(14726)(Δ ?)

想定される作用メカニズム：毒性

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

⑨Johanssonら(2006)によって、アゾキシストロビン(Sigma-Aldrichと思われる)1、10 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後6時間から変態完了(Gosner stage 約42)までばく露したヨーロッパアカガエル(*Rana temporaria*)への影響が検討されているが、生存率、体重、体長、尾長、日毎増加体重、変態完了までの所要日数には影響は認められなかった。(8986)

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)ステロイド産生影響

①Prutnerら(2013)によって、アゾキシストロビン(Dr. Ehrenstorfer、97.5~99.5%)0.01、0.1、1、10 μM (=4.03、40.3、403、4,030 $\mu\text{g/L}$)の濃度に24時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞H295Rへの影響が検討されている。その結果として、10 μM (=4,030 $\mu\text{g/L}$)の濃度区でエストロン産生量の低値が認められた。なお、健常細胞率(Homogeneous Membrane Integrity Assay)には影響は認められなかった。(14099)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロン産生阻害

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。

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。

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、

エストロン産生抑制作用、エストロン産生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8に示した。

表8 信頼性評価のまとめ

物質名：アゾキシストロビン

区分	著者	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		①Warming ら(2009)	×	—	×
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	②Jiang ら(2018)	△	○P	○
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	③Cao ら(2019a)	△	○P	○
	エストロゲン作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	④Cao ら(2016)	○	○P	○
	毒性	⑤Kunz ら(2017)	○	?	—
	エストロゲン作用及び毒性	⑥Cao ら(2019b)	○	○P	○
	毒性	⑦Jia ら(2018)	△	?	—
	毒性	⑧Cao ら(2018)	△	?	—
		⑨Johansson ら(2006) 評価未実施			
(2)ステロイド産生影響	エストロン産生阻害	①Prutner ら(2013)	△	○P	○
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、エストロン産生抑制作用、エストロン産生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

参考文献

- 14730: Warming TP, Mulderij G and Christoffersen KS (2009) Clonal variation in physiological responses of *Daphnia magna* to the strobilurin fungicide azoxystrobin. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28 (2), 374-380.
- 14725: Jiang J, Shi Y, Yu R, Chen L and Zhao X (2018) Biological response of zebrafish after short-term exposure to azoxystrobin. *Chemosphere*, 202, 56-64.
- 14722: Cao F, Martyniuk CJ, Wu P, Zhao F, Pang S, Wang C and Qiu L (2019a) Long-Term Exposure to Environmental Concentrations of Azoxystrobin Delays Sexual Development and Alters Reproduction in Zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Science & Technology*, 53 (3), 1672-1679.
- 14728: Cao F, Zhu L, Li H, Yu S, Wang C and Qiu L (2016) Reproductive toxicity of azoxystrobin to adult zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Pollution*, 219, 1109-1121.
- 14727: Kunz JL, Ingersoll CG, Smalling KL, Elskus AA and Kuivila KM (2017) Chronic toxicity of azoxystrobin to freshwater amphipods, midges, cladocerans, and mussels in water-only exposures. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 36 (9), 2308-2315.
- 14723: Cao F, Li H, Zhao F, Wu P, Qian L, Huang L, Pang S, Martyniuk CJ and Qiu L (2019b) Parental exposure to azoxystrobin causes developmental effects and disrupts gene expression in F1 embryonic zebrafish (*Danio rerio*). *Science of the Total Environment*, 646, 595-605.
- 14724: Jia W, Mao L, Zhang L, Zhang Y and Jiang H (2018) Effects of two strobilurins (azoxystrobin and picoxystrobin) on embryonic development and enzyme activities in juveniles and adult fish livers of zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 207, 573-580.
- 14726: Cao F, Wu P, Huang L, Li H, Qian L, Pang S and Qiu L (2018) Short-term developmental effects and potential mechanisms of azoxystrobin in larval and adult zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 198, 129-140.
- 8986: Johansson M, Piha H, Kylin H and Merila J (2006) Toxicity of six pesticides to common frog

(*Rana temporaria*) tadpoles. Environmental Toxicology and Chemistry, 25 (12), 3164-3170.

14099: Prutner W, Nicken P, Haunhorst E, Hamscher G and Steinberg P (2013) Effects of single pesticides and binary pesticide mixtures on estrone production in H295R cells. Archives of Toxicology, 87 (12), 2201-2214.

IX. シアナミド

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

シアナミドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、視床下部一下垂体一副腎軸への影響、甲状腺影響及び発がん影響の有無に関する報告がある。

(1) 生殖影響

①Vallès ら(1987)によって、シアナミド(CORME®、Laboratorios LASA) 2、7、25mg/kg/day を経口投与(雄は8週齢から70日間、雌は15週齢から15日間投与後に交配し、哺育21日目までばく露継続)したSDラットF₀への影響が検討されている。その結果として、出産指標として、2mg/kg/dayのばく露群で同腹出産重量の高値、25mg/kg/dayのばく露群で母動物増加体重、生存仔体重の低値、25mg/kg/dayのばく露群で同腹生存仔数、同腹着床数の低値、同腹生存仔数の低値(2、7mg/kg/day群では高値)、同腹着床数の低値(7mg/kg/day群では高値)が認められた。なお、同腹胚吸収数、同腹死亡仔数には影響は認められなかった。また、21日齢までの新生仔の発達指標として、なお、2、7mg/kg/dayのばく露群で歯芽萌出日の遅延、7mg/kg/day以上のばく露群で耳介展開日の早期化、25mg/kg/dayのばく露群で雄精巣下降日の早期化が認められた。なお、包皮分離日、眼瞼開裂日、一次毛生日、正向反射完成日、雌膈開口日、移動行動頻度、排泄行動頻度、立ち上がり行動頻度には影響は認められなかった。また、交配後父動物において、7mg/kg/day以上のばく露群で前立腺絶対重量の低値、25mg/kg/dayのばく露群で精巣上体絶対重量の低値が認められた。なお、精巣絶対重量には影響は認められなかった。

シアナミド(CORME®、Laboratorios LASA) 2、7、25mg/kg/day を経口投与(雄は8週齢から70日間、雌は15週齢から15日間投与後に交配し、哺育21日目までばく露継続)したSDラットF₁(上記F₀が出産)への影響が検討されている。その結果として、出産指標として、2、7mg/kg/dayのばく露群で同腹胚吸収数の低値、7mg/kg/dayのばく露群で生存仔体重の低値が認められた。なお、母動物増加体重、同腹着床数、同腹生存仔数、同腹死亡仔数には影響は認められなかった。なお、交配後父動物において、精巣絶対重量、巢上体絶対重量、前立腺絶対重量には影響は認められなかった。

また、シアナミド(CORME®、Laboratorios LASA) 2、7、25mg/kg/day を経口投与(雄は8週齢から70日間、雌は15週齢から15日間投与後に交配し、妊娠13日目に開腹までばく露継続)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、25mg/kg/dayのばく露群で母動物増加体重、同腹黄体数、同腹着床数の低値が認められた。なお、同腹胚吸収数、同腹生存胚数、同腹死亡胚数、同腹胚重量、胎盤重量には影響は認められなかった。

また、シアナミド(CORME®、Laboratorios LASA) 2、7、25mg/kg/day を経口投与(雄のみに8週齢から70日間投与後に交配し、妊娠13日目に開腹)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、25mg/kg/dayのばく露群で妊孕率の低値が認められた。(5973)(評価結果の略号：△?、以下同じ)

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、純度不明の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

②Eriksson ら(1983)によって、シアナミド(Dispan R Lederle) 9 mg/kg/day(餌中濃度 200ppm)を5日間混餌投与(エタノール 0.9mg/kg/day を同時経口投与)した成熟雄 LE ラットへの影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、精巣中エタノール濃度、精巣中アセトアルデヒド濃度、末梢血中エタノール濃度、末梢血中アセトアルデヒド濃度の高値が認められた。なお、血漿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、シアナミド(Dispan R Lederle) 9 mg/kg/day(餌中濃度 200ppm)を5日間混餌投与(エタノールは投与しない)した成熟雄 LE ラットへの影響(投与2時間後)が検討されているが、血漿中テストステロン濃度には影響は認められなかった。(14739)

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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

(2)視床下部—下垂体—副腎軸への影響

①Kinoshita ら(2005)によって、シアナミド 10mg/kg/day を5日間腹腔内投与(60分後にエタノール 1g/kg/day も投与)した成熟雄 SD ラットへの影響(最終投与60分後に試験)が検討されている。その結果として、視床下部弓状核中プロオピオメラノコルシン mRNA 発現量の低値、下垂体前葉中プロオピオメラノコルシン mRNA 発現量、PVN(視床下部傍室核)中コルチコトロピン放出因子 mRNA 発現量の高値が認められた。

また、シアナミド 10mg/kg/day を5日間腹腔内投与(エタノールは投与しない)した成熟雄 SD ラットへの影響(最終投与60分後に試験)が検討されているが、視床下部弓状核中プロオピオメラノコルシン mRNA 発現量、下垂体前葉中プロオピオメラノコルシン mRNA 発現量、PVN(視床下部傍室核)中コルチコトロピン放出因子 mRNA 発現量には影響は認められなかった。(14737)(×)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試薬の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

②Kinoshita ら(2000a)によって、シアナミド(Sigma) 5、20、50mg/kg を単回静脈内投与した成熟雄 SD ラットへの影響(投与4時間後)が検討されている。その結果として、20mg/kg 以上のばく露群で血清中コルチコステロン濃度、PVN(視床下部傍室核)中コルチコトロピン放出因子 mRNA 相対発現量の高値、50mg/kg のばく露群で PVN 中アルギニンバソプレシン mRNA 相対発現量、下垂体前葉中プロオピオメラノコルシン mRNA 相対発現量の高値が認められた。(5970)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

③Kinoshita ら(2000b)によって、シアナミド(Sigma) 5、20、50mg/kg を単回静脈内投与した成熟雄

SD ラットへの影響(投与 4 時間後)が検討されている。その結果として、20mg/kg 以上のばく露群で血清中コルチコステロン濃度、PVN(視床下部傍室核)中コルチコトロピン放出因子 mRNA 相対発現量の高値、50mg/kg のばく露群で PVN 中アルギニンバソプレシン mRNA 相対発現量、PVN 中アルギニンバソプレシン発現ニューロン数、下垂体前葉中プロオピオメラノコルシン mRNA 相対発現量の高値が認められた。(5971)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一副腎軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、Kinoshita ら(2000a)においてもほぼ同一の記載がある点に注意を要すると判断された。

(3)甲状腺影響

①Davidson ら(1979)によって、シアナミド(Aldrich、99%) 30、50、100mg/kg を単回腹腔内投与した雄 CD ラットへの影響(投与 30 分後に摘出した甲状腺への影響)が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で蛋白質よう素化率(測定 15 分前に $^{125}\text{I}^-$ 投与)、ペルオキシダーゼ比活性(グアイアコールを基質とする)の低値が認められた。(5974) (△○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ペルオキシダーゼ抑制を介した甲状腺ホルモン合成抑制作用

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 (4)発がん影響(今回評価対象としなかった文献)

①National Cancer Institute (1979)によって、シアナミド(Eastman Chemical、63%) 100、200ppm(餌中濃度)を6週齢から107週間混餌投与した雄 F344 ラットへの影響が検討されているが、死亡率、体重、各種腫瘍発生率には影響は認められなかった。

また、シアナミド(Eastman Chemical、63%) 100、400ppm(餌中濃度)を6週齢から107週間混餌投与した雌 F344 ラットへの影響が検討されているが、死亡率、体重、各種腫瘍発生率には影響は認められなかった。

また、シアナミド(Eastman Chemical、63%) 500、2,000ppm(餌中濃度)を6週齢から100週間混餌投与した雄 B6C3F1 マウスへの影響が検討されているが、死亡率、体重、各種腫瘍発生率には影響は認められなかった。

また、シアナミド(Eastman Chemical、63%) 500、2,000ppm(餌中濃度)を6週齢から100週間混餌投与した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されているが、死亡率、体重、各種腫瘍発生率には影響は認められなかった。(14740)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため。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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて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. 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。

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、視床下部一下垂体一副腎軸への作用、甲状腺ペルオキシダーゼ抑制を介した甲状腺ホルモン合成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9に示した。

表9 信頼性評価のまとめ

物質名：シアナミド

区分		著者	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)生殖影響	不明	①Vallès ら(1987)	△	?	—
		②Eriksson ら(1983) 評価未実施			
(2)視床下部一下垂体一副腎軸への影響	視床下部一下垂体一副腎軸への作用	①Kinoshita ら(2005)	×	—	×
	視床下部一下垂体一副腎軸への作用	②Kinoshita ら(2000a)	△	○P	○
	視床下部一下垂体一副腎軸への作用	③Kinoshita ら(2000b)	△	○P	○
(3)甲状腺影響	甲状腺ペルオキシダーゼ抑制を介した甲状腺ホルモン合成抑制作用	①Davidson ら(1979)	△	○P	○
(4)発がん影響		①National Cancer Institute (1979) 評価未実施			
今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部一下垂体一副腎軸への作用、甲状腺ペルオキシダーゼ抑制を介した甲状腺ホルモン合成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

参考文献

- 5973: Vallès J, Obach R, Menargues A, Vallès JM and Rives A (1987) A two-generation reproduction-fertility study of cyanamide in the rat. *Pharmacology and Toxicology*, 61 (1), 20-25.
- 14739: Eriksson CJ, Widenius TV, Ylikahri RH, Harkonen M and Leinonen P (1983) Inhibition of testosterone biosynthesis by ethanol. Relation to hepatic and testicular acetaldehyde, ketone bodies and cytosolic redox state in rats. *Biochemical Journal*, 210 (1), 29-36.
- 14737: Kinoshita H, Hishida S, Ameno K, Ijiri I and Harbuz MS (2005) Differential regulation of proopiomelanocortin (POMC) mRNA expression in hypothalamus and anterior pituitary following repeated cyanamide with ethanol administration. *Vojnosanitetski Pregled*, 62 (12), 875-878.
- 5970: Kinoshita H, Harbuz MS, Jessop DS, Finn DP, Ameno S, Ameno K, Kubota T and Ijiri I (2000a) Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation by administration of cyanamide: a potent inhibitor of aldehyde dehydrogenase. *Forensic Science International*, 113 (1-3), 397-402.
- 5971: Kinoshita H, Jessop DS, Finn DP and Harbuz MS (2000b) Cyanamide-induced activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Journal of Neuroendocrinology*, 12 (3), 255-262.
- 5974: Davidson B, Soodak M, Strout HV, Neary JT, Nakamura C and Maloof F (1979) Thiourea and cyanamide as inhibitors of thyroid peroxidase: the role of iodide. *Endocrinology*, 104 (4), 919-924.
- 14740: National Cancer Institute (NCI), US Department of Health, Education, and welfare (1979) Bioassay of calcium cyanamide for possible carcinogenicity. NCI Carcinogenesis Technical Report Series, 163, 1-131.

X. パラコート

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

パラコート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、神経行動影響、副腎影響、肺損傷影響、卵子への影響、ステロイド産生影響、神経細胞腫への影響、線維芽細胞への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生態影響

④Figueiredo-Fernandes ら(2006)によって、パラコート(Sigma) 500 μ g/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した成熟雄ティラピア(*Oreochromis niloticus*)への影響(水温 27 $^{\circ}$ Cにて試験)が検討されている。その結果として、肝臓体指数、肝臓中総蛋白質濃度、肝臓ミクロソーム中蛋白質濃度、肝臓中 EROD 比活性の高値が認められた。なお、生殖腺体指数には影響は認められなかった。

また、パラコート(Sigma) 500 μ g/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した成熟雄ティラピア(*O. niloticus*)への影響(水温 17 $^{\circ}$ Cにて試験)が検討されている。その結果として、肝臓体指数、肝臓中総蛋白質濃度、肝臓ミクロソーム中蛋白質濃度、肝臓中 EROD 比活性の高値が認められた。なお、生殖腺体指数には影響は認められなかった。

また、パラコート(Sigma) 500 μ g/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した成熟雌ティラピア(*O. niloticus*)への影響(水温 27 $^{\circ}$ Cにて試験)が検討されている。その結果として、肝臓体指数、肝臓中総蛋白質濃度、肝臓ミクロソーム中蛋白質濃度、肝臓中 EROD 比活性、生殖腺体指数、卵巢発達ステージの高値が認められた。

また、パラコート(Sigma) 500 μ g/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した成熟雌ティラピア(*O. niloticus*)への影響(水温 17 $^{\circ}$ Cにて試験)が検討されている。その結果として、肝臓ミクロソーム中蛋白質濃度、肝臓中 EROD 比活性、卵巢発達ステージの高値が認められた。なお、肝臓体指数、肝臓中総蛋白質濃度、生殖腺体指数には影響は認められなかった。(14660)(評価結果の略号： Δ OP、以下同じ)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

⑤Wang ら(2018)によって、パラコート(Sigma、95%) 1、10、100 μ M(=257、2,570、25,700 μ g/L(設定濃度))に受精後 6 時間から受精後 7 日までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(受精後 7 日に行動試験)が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,570 μ g/L)以上のばく露区で活動度の高値、100 μ M(=25,700 μ g/L)のばく露区で走移動距離、遊泳速度、総活動持続時間の高値が認められた。

なお、パラコート(Sigma、95%) 1、10、100 μ M(=257、2,570、25,700 μ g/L(設定濃度))に受精後 6 時間から受精後 5 日までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(受精後 5 日に行動試験)が検討されているが、活動度、走移動距離、遊泳速度、総活動持続時間には影響は認められなかった。

また、パラコート(Sigma、95%) 1、10、100 μ M(=257、2,570、25,700 μ g/L(設定濃度))に受精後 6 時間から 96 時間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(全身中 mRNA 相対発現量)が検

討されている。その結果として、1 μM (=257 $\mu\text{g/L}$)のばく露区でスーパーオキシドディスムターゼ *sod2*、ヒストン *hsp20*、*bax*、*bcl2*、ドーパミン活性トランスポーター *dat*、ドーパミン受容体 *drd3* の高値が認められた。なお、カタラーゼ *cat*、ヒストン *hsp90*、カスパーゼ *casp3*、カスパーゼ *casp9*、チロシンヒドロキシラーゼ *th1*、チロシンヒドロキシラーゼ *th2*、ドーパミン受容体 *drd1*、ドーパミン受容体 *drd2a*、ドーパミン受容体 *drd2b*、ドーパミン受容体 *drd4a*、ドーパミン受容体 *drd4b*、ドーパミン受容体 *drd4c*、ドーパミン受容体 *drd7* には影響は認められなかった。(14648)(○?)

想定される作用メカニズム：発達神経毒性

- ⑥Ikuno ら(2008)によって、パラコート(和光純薬、Analytical reagent grade) 2,000~20,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 48 時間ばく露した雄オオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、 EC_{50} 値 9,090 $\mu\text{g/L}$ の濃度で急性遊泳阻害が認められた。

また、パラコート(和光純薬、Analytical reagent grade) 2,000~20,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 48 時間ばく露した雌オオミジンコ(*D. magna*)への影響が検討されている。その結果として、 EC_{50} 値 9,580 $\mu\text{g/L}$ の濃度で急性遊泳阻害が認められた。(14659)(○×)

想定される作用メカニズム：毒性

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Osano ら(2002)によって、パラコート(Fluka Riedel-deHaën、99%) 50、100、200、500、1,000、2,000、5,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Nieuwkoop-Faber Stage 8(胞胚期)~Stage 11(初期原腸胚)から 96 時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体長の低値、 EC_{50} 値 180 $\mu\text{g/L}$ の濃度で奇形率の高値、 LC_{50} 値 670 $\mu\text{g/L}$ の濃度で死亡率の高値が認められた。(5157)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。一般毒性と考えられた評価項目以外、評価を実施していない報告のため

- ②Vismara ら(2001)によって、パラコート(Sigma、98%) 100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後 8 時間(Stage 8)から受精後 120 時間(Stage 47)までばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、死亡率、生存個体奇形率の高値が認められた。(14664)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、評価を実施していない報告のため

- ③Vismara ら(2006)によって、パラコート(Sigma-Aldrich) 0.388 μM (=250 $\mu\text{g/L}$)(設定濃度)に Nieuwkoop-Faber Stage 8(胞胚期)から 47(自由遊泳幼生期)までばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、死亡率、奇形率の高値が認められた。(14662)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、評価を実施していない報告のため

- ⑦Dial と Dial(1989)によって、パラコート 1,011ppm(餌中濃度)を 21 日齢から 7 日間混餌投与したリオグランデヒョウガエル(*Rana berlandieri*)への影響が検討されている。その結果として、生存率の低値、尾部奇形率、遊泳異常率の高値が認められた。(5160)

評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。一般毒性と考えられた評価項目以外、評価を実施していない報告のため

なお、本試験結果の解釈にあたっては、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

- ⑧Losdat ら(2018)によって、パラコート 0.3mg/bird(設定濃度、約 22mg/kg に相当)を 11 日齢に単回経口投与したシジュウカラ(*Parus major*)への影響(翌年再捕獲した成鳥について試験し、精子試験以外は雌雄混合にて評価)が検討されている。その結果として、血漿中過酸化脂質濃度の低値、胸部羽毛の黄色度の高値が認められた。なお、雄の精子試験において、精子運動速度、運動精子率、精子運動速度の経時的減少率、運動精子率の経時的減少率には影響は認められなかった。(14645) 評価未実施の理由：試験生物の入手先が野外であり、試験開始前ばく露の可能性が否定できない報告のため。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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

(2)生殖影響

- ①D'Souza ら(2006)によって、パラコート(Sigma) 6、15、30mg/kg/day を 5 日間経皮投与(背中体毛を剃った部分に多孔性ガーゼを 4 時間塗布)した雄 SD ラット(入手時体重 200~220g)への影響(投与 7 日後に精巣上体尾中精子について試験)が検討されている。その結果として、6 mg/kg/day 以上のばく露群で精子数の低値、精子奇形率の高値、15mg/kg/day 以上のばく露群で精子死亡率の高値が認められた。

また、パラコート(Sigma) 6、15、30mg/kg/day を 5 日間経皮投与(背中体毛を剃った部分に多孔性ガーゼを 4 時間塗布)した雄 SD ラット(入手時体重 200~220g)への影響(投与 14 日後に精巣上体尾中精子について試験)が検討されている。その結果として、6 mg/kg/day 以上のばく露群で奇形精子率の高値、15mg/kg/day 以上のばく露群で精子数の低値、精子死亡率の高値が認められた。

また、パラコート(Sigma) 6、15、30mg/kg/day を 5 日間経皮投与(背中体毛を剃った部分に多孔性ガーゼを 4 時間塗布)した雄 SD ラット(入手時体重 200~220g)への影響(投与 28 日後に精巣上体尾中精子について試験)が検討されている。その結果として、6 mg/kg/day 以上のばく露群で奇形精子率の高値、30mg/kg/day のばく露群で精子死亡率の高値が認められた。なお、精子数には影響は認められなかった。

また、パラコート(Sigma) 6、15、30mg/kg/day を 5 日間経皮投与(背中体毛を剃った部分に多孔性ガーゼを 4 時間塗布)した雄 SD ラット(入手時体重 200~220g)への影響(投与 42 日後に精巣上体尾中精子について試験)が検討されている。その結果として、6 mg/kg/day 以上のばく露群で奇形精子率の高値が認められた。なお、精子死亡率、精子数には影響は認められなかった。(14661)(△?) 想定される作用メカニズム：生殖毒性

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

- ②Almeida ら(2017)によって、パラコート(Gramoxone[®]、Sigma-Aldrich、200g/L) 50mg/kg/day を妊娠 1 日目から 7 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、増加体重、卵巣絶対重量、着床数、着床率、黄体数、肝臓中グルタチオン濃度、子宮内膜表面上皮厚、子宮内膜顆粒上皮厚、子宮内膜腺直径の低値、着床前胚消失率、肝臓中過酸化脂質濃度の高値が認められた。(14651)

評価未実施の理由：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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

(3)神経行動影響

①Li ら(2017)によって、パラコート(Sigma-Aldrich) 1.25mg/kg/day を 21 日間腹腔内投与した雄 C57/BL6 マウスへの影響(投与終了後に 6 日間の水経路試験)が検討されている。その結果として、侵入回数(crossing times)、標的象限滞在時間(time spent in the target quadrant)の低値、遊泳時間(escape latency)の高値が認められた。

また、パラコート(Sigma-Aldrich) 1.25mg/kg/day を 21 日間腹腔内投与した雄 C57/BL6 マウスへの影響(投与終了前の 3 日間に BrdU を 6 回腹腔内投与、最終投与日から 1 日後に海馬歯状回について試験)が検討されている。その結果として、投与期間後期の全細胞増殖率(BrdU 陽性)、投与期間後期の未成熟ニューロン増殖率(BrdU+DCU 陽性)の低値が認められた。

また、パラコート(Sigma-Aldrich) 1.25mg/kg/day を 21 日間腹腔内投与した雄 C57/BL6 マウスへの影響(投与開始前の 3 日間に BrdU を 6 回腹腔内投与、最終投与日から 7 日後に海馬歯状回について試験)が検討されている。その結果として、細胞生存率(BrdU 陽性)、セリン/スレオニンプロテインキナーゼりん酸化率(Ser473 位)、生存細胞に占める成熟ニューロン率(NeuN 陽性)の低値、生存細胞に占めるアステロサイト率(GFAP 陽性)、アストロサイト数(GFAP 陽性)、カスパーゼ比活性の高値が認められた。なお、セリン/スレオニンプロテインキナーゼ蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。(14649)(△?)→(8)①

想定される作用メカニズム：不明

※参考 神経行動影響(今回評価対象としなかった文献)

②Miranda-Contreras ら(2005)によって、パラコート(methyl viologen dichloride hydrate、Merck) 10mg/kg/day を妊娠 12 日目から 20 日目まで腹腔内投与(隔日、合計 5 回)した NMRI マウスへの影響(30 日齢仔動物について試験)が検討されている。その結果として、体重、自発運動量、小脳皮質中アスパラギン酸濃度の低値、小脳皮質中グルタミン酸濃度の高値が認められた。なお、小脳皮質中 γ アミノ酪酸濃度、小脳皮質中グリシン濃度、小脳皮質中タウリン濃度には影響は認められなかった。

また、パラコート(methyl viologen dichloride hydrate、Merck) 10mg/kg/day を妊娠 12 日目から 20 日目まで腹腔内投与(隔日、合計 5 回)した NMRI マウスへの影響(14 又は 15 日齢仔動物について試験)が検討されている。その結果として、自発運動量、小脳皮質中アスパラギン酸濃度の高値が認められた。なお、体重、小脳皮質中グルタミン酸濃度、小脳皮質中 γ アミノ酪酸濃度、小脳皮

質中グリシン濃度、小脳皮質中タウリン濃度には影響は認められなかった。(13662)

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。30日齢仔動物試験では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。

③Ait-Baliら(2016)によって、パラコート(Gramoxone[®]、Syngenta、200g/L) 20mg/kg/day を妊娠6日から20日目まで経口投与した Swiss マウスへの影響(21日齢までの仔動物について試験)が検討されている。その結果として、生存率(4、21日齢)、体重(1、7、14、21日齢)、ロータロッド試験における保持時間(23、24、25日齢)の低値、背地走性試験における反応時間(5、7、9日齢)、平面立ち直り反応試験における潜時(5、7、9日齢)、断崖回避反応試験における反応時間(5、7、9日齢)の高値が認められた。

また、パラコート(Gramoxone[®]、Syngenta、200g/L) 20mg/kg/day を妊娠6日から20日目まで経口投与した Swiss マウスへの影響(60日齢仔動物についてオープンフィールド試験)が検討されている。その結果として、移動距離、移動速度、対象物付近滞在時間、対象物訪問頻度、対象物識別係数の低値が認められた。

また、パラコート(Gramoxone[®]、Syngenta、200g/L) 20mg/kg/day を妊娠6日から20日目まで経口投与した Swiss マウスへの影響(60日齢仔動物について高架式十字迷路試験)が検討されている。その結果として、オープンアーム滞在率の低値が認められた。なお、オープンアーム訪問頻度には影響は認められなかった。

また、パラコート(Gramoxone[®]、Syngenta、200g/L) 20mg/kg/day を妊娠6日から20日目まで経口投与した Swiss マウスへの影響(60日齢以降の仔動物について試験)が検討されている。その結果として、中脳黒質中ドーパミン作動性ニューロン数(TH陽性)の低値、海馬歯状回中アストロサイト数(GFAP陽性)、海馬CA3領域中アストロサイト数(GFAP陽性)の高値が認められた。(14653)
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。21日齢までの仔動物試験では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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

(4)副腎影響

①Yadawaら(2019)によって、パラコート(Sigma-Aldrich、99.9%) 10mg/kg/week を5週間腹腔内投与した雄マウス(体重 25±2g)への影響(投与24時間後の視床下部について試験)が検討されている。その結果として、スーパーオキシドディスムターゼ比活性の低値、カタラーゼ比活性、NO濃度、AVP(バソプレッシン)相対発現量、PVN(室傍核)中AVP発現ニューロン数、CRH(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン)相対発現量、PVN中CRH発現ニューロン数、PVN中nNOS(神経型一酸化窒素合成酵素)発現ニューロン数、核内因子NF-κB mRNA相対発現量、PVN中ヒストンHsp70発現細胞数の高値が認められた。

また、パラコート(Sigma-Aldrich、99.9%) 10mg/kg/week を5週間腹腔内投与した雄マウス(体

重 25±2g)への影響(投与 24 時間後の血清について試験)が検討されている。その結果として、コルチコステロン濃度の高値が認められた。(14639)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

※参考 (5)肺損傷影響(今回評価対象としなかった文献)

①Li ら(2016)によって、パラコート(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した雌 BALB/c マウスへの影響(投与 2 日後の肺組織について試験)が検討されている。その結果として、スーパーオキシドディスムターゼ比活性の低値、湿重量/乾燥重量比、過酸化脂質濃度、インターロイキン IL-1 β 濃度、インターロイキン IL-6 濃度、腫瘍壊死因子 TNF- α 濃度、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 PPAR 濃度、核内因子 NF- κ Bp65 リン酸化率、阻害蛋白質 I κ B α リン酸化率、キナーゼサブユニット IKK α リン酸化率、キナーゼサブユニット IKK β リン酸化率の高値が認められた。

また、パラコート(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した雌 BALB/c マウスへの影響(投与 2 日後の気管支肺胞洗浄液について試験)が検討されている。その結果として、スーパーオキシドディスムターゼ比活性の低値、ミエロペルオキシダーゼ活性、総白血球数、総好中球数、過酸化脂質濃度の高値が認められた。(14656)

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。

(6)卵子への影響

①Pang ら(2019)によって、パラコート(Sigma-Aldrich) 10、50、250、1,000 μ M(=2,570、12,900、64,300、257,000 μ g/L)の濃度に IBM (*in vitro* maturation)期間中 22~24 時間ばく露したウシ卵子卵丘細胞複合体(COCs: Cumulus Oocyte Complexes)への影響が検討されている。その結果として、50 μ M(=12,900 μ g/L)以上の濃度区で第一極体放出卵胞率の低値が認められた。

また、パラコート(Sigma-Aldrich) 250 μ M(=64,300 μ g/L)の濃度に IBM (*in vitro* maturation)期間中 22~24 時間ばく露したウシ卵子卵丘細胞複合体(COCs: Cumulus Oocyte Complexes)への影響が検討されている。その結果として、第一極体放出卵胞率、表層果粒が末梢及び皮質に分布する卵胞率、細胞膨潤関連遺伝子 *HAS2* mRNA 相対発現量、細胞膨潤関連遺伝子 *TNFAIP6* mRNA 相対発現量、細胞膨潤関連遺伝子 *PTX3* mRNA 相対発現量、細胞膨潤関連遺伝子 *PTGS2* mRNA 相対発現量、細胞成熟関連遺伝子 *GDF9* mRNA 相対発現量、細胞成熟関連遺伝子 *DNMT1A* mRNA 相対発現量、ミトコンドリア膜電位が均等分布している卵胞率、ミトコンドリア膜相対電位、グルタチオン濃度、カタラーゼ *CAT* mRNA 相対発現量、グルタチオンペルオキシダーゼ *GPx4* mRNA 相対発現量、アポトーシス関連遺伝子 *Bcl-2* mRNA 相対発現量、キナーゼ ERK リン酸化率、キナーゼ JNK リン酸化率、キナーゼ p38 リン酸化率、トリメチル化異常ヒストン H3K9me3 蛋白質相対発現量の低値、活性酸素種濃度、アポトーシス発生率、トリメチル化異常ヒストン H3K4me3 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、アポトーシス関連遺伝子 *Bax* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、また、パラコート(Sigma-Aldrich) 250 μ M(=64,300 μ g/L)の濃度に IBM (*in vitro* maturation)+IBF (*in vitro* fertilization)期間として 22~24 時間+7 日間ばく露したウシ卵子卵

丘細胞複合体(COCs: Cumulus Oocyte Complexes)への影響が検討されている。その結果として、割球発生率、胚盤胞発生率の低値が認められた。(14640)(△?)

想定される作用メカニズム：酸化ストレスによる毒性

(7)ステロイド産生影響

①Milczarek ら(2016)によって、パラコート(Sigma-Aldrich) 100 μ M(=64,500 μ g/L)の濃度でヒト胎盤組織由来ミトコンドリア分画への影響が検討されている。その結果として、プロゲステロン産生能(コレステロールからプレグネノロンへの変換)の低値、過酸化脂質濃度の高値が認められた。

(14655)(△○P)

想定される作用メカニズム：コレステロール代謝阻害(プレグネノロン生成阻害最終的にプロゲステロン生成阻害)

②Blanchouin-Emeric ら(1988)によって、パラコート 86, 115, 230, 460 μ M(=22,100, 29,600, 59,100, 118,000 μ g/L)の濃度で雄アヒル副腎由来ミトコンドリアへの影響が検討されている。その結果として、86 μ M(=22,100 μ g/L)以上の濃度区でアルドステロン産生能の低値が認められた。(14666)(×-)

想定される作用メカニズム：アルドステロン合成阻害

なお、本試験結果の解釈にあたっては、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

(8)神経細胞腫への影響

①Li ら(2017)によって、パラコート(Sigma-Aldrich) 30, 60, 120 μ M(=7,710, 15,400, 30,900 μ g/L)の濃度に 12 時間ばく露したマウス神経芽細胞腫 Neuro-2a への影響が検討されている。その結果として、30 μ M(=7,710 μ g/L)以上の濃度区で細胞膜損傷細胞率(PI 陽性)の高値、60 μ M(=15,400 μ g/L)以上の濃度区で細胞数(面積密度)、細胞増殖率(BrdU 陽性)の低値が認められた。(14649)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

(9)線維芽細胞への影響

①Tung ら(2010)によって、パラコート(Sigma-Aldrich) 100, 300, 500 μ M(=25,700, 77,100, 129,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト肺繊維芽細胞 MRC-5 への影響が検討されている。その結果として、100 μ M(=25,700 μ g/L)以上の濃度区でアンジオテンシン II 2 型受容体(AT2R) mRNA 相対発現量の低値、アンジオテンシン II 濃度、アンジオテンシン II 1 型受容体(AT1R) mRNA 相対発現量、アンジオテンシン II 1 型受容体(AT1R)蛋白質相対発現量、I 型コラーゲン(Col I) mRNA 相対発現量、III 型コラーゲン(Col III) mRNA 相対発現量、総コラーゲン濃度、結合組織成長因子(CTGF: Connective tissue growth factor)蛋白質相対発現量の高値、300 μ M(=77,100 μ g/L)以上の濃度区で結合組織成長因子(CTGF: Connective tissue growth factor) mRNA 相対発現量の高値が認められた。(14658)(△○P)

想定される作用メカニズム：アンジオテンシン 1 受容体を介したアンジオテンシン II 作用、アンジオテンシン 2 受容体を介した抗アンジオテンシン II 作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、人の致死量に相当する高濃度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。

(10)疫学的調査

①Santosら(2019)によって、パラコートについて、ブラジル南部 Serra Gaúcha 地域にて 2017 年にかけて、農薬散布作業従事者 122 名(男性 75 名、女性 47 名、平均年齢 45.6±14.3 歳)を対象に、農薬ばく露(パラコートについては累積ばく露指標として生涯作業年数を用い未使用 39 名を低、1~20 年 44 名を中、20 年超 39 名を高ばく露群とする)と血清中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、多変量回帰分析において、高ばく露群においてばく露と血清中総トリヨードサイロニンとに有意な正の相関性 1.08 が認められ、ばく露群間比較においても正の相関性が認められた。なお、ばく露と血清中甲状腺刺激ホルモン、遊離サイロキシン、総サイロキシン、遊離トリヨードサイロニン、テストステロン(男性)、エストラジオール(男性)濃度とは相関性は認められなかった。(14638)(○○P)

想定される作用メカニズム：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

②Goldnerら(2010)によって、パラコートについて、米国 Iowa 州及び North Carolina 州(Agricultural Health Study)にて 1993 年から 2003 年にかけて、農薬散布作業に従事した配偶者をもつ女性 16,529 名を対象に、農薬ばく露と甲状腺疾患(パラコート使用者については甲状腺疾患なし 135 名、甲状腺機能亢進症 5 名、甲状腺機能低下症 21 名、その他の甲状腺疾患 8 名)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、ロジスティック回帰分析において、非ばく露群に対するばく露群の甲状腺機能低下症発症率補正オッズ比の高値が認められた。(8897)(△○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

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—副腎軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、コレステロール代謝阻害作用(プレグネノロン生成阻害最終的にプロゲステロン生成阻害)、アルドステロン合成阻害作用、アンジオテンシン 1 受容体を介したアンジオテンシン II 作用、アンジオテンシン 2 受容体を介した抗アンジオテンシン II 作用を示すこと、疫学的調査において、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

物質名：パラコート

区分	著者	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		①Osano ら(2002) 評価未実施			
		②Vismara ら(2001) 評価未実施			
		③Vismara ら(2006) 評価未実施			
	エストロゲン様作用	④Figueiredo-Fernandes ら(2006)	△	○P	○
	発達神経毒性	⑤Wang ら(2018)	○	?	—
	毒性	⑥Ikuno ら(2008)	○	×	×
		⑦Dial と Dial(1989) 評価未実施			
		⑧Losdat ら(2018) 評価未実施			
(2)生殖影響	生殖毒性	①D'Souza ら(2006)	△	?	—
		②Almeida ら(2017) 評価未実施			
(3)神経行動影響	不明	①Li ら(2017)	△	?	—
		②Miranda-Contreras ら(2005) 評価未実施			
		③Ait-Bali ら(2016) 評価未実施			
(4)副腎影響	視床下部—下垂体—副腎軸への作用	①Yadawa ら(2019)	△	○P	○
(5)肺損傷影響		①Li ら(2016) 評価未実施			
(6)卵子への影響	酸化ストレスによる毒性	①Pang ら(2019)	△	?	—
(7)ステロイド産生影響	コレステロール代謝阻害作用 (プレグネノロン生成阻害最終的にプロゲステロン生成阻害)	①Milczarek ら(2016)	△	○P	○

	アルドステロン合成阻害	②Blanchouin-Emericら(1988)	×	—	×
(8)神経細胞腫への影響	不明	Liら(2017)	△	?	—
(9)線維芽細胞への影響	アンジオテンシン1受容体を介したアンジオテンシンII作用、アンジオテンシン2受容体を介した抗アンジオテンシンII作用	①Tungら(2010)	△	○P	○
(10)疫学的調査	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	①Santosら(2019)	○	○P	○
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	②Goldnerら(2010)	△	○P	○
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—下垂体—副腎軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、コレステロール代謝阻害作用(プレグネノロン生成阻害最終的にプロゲステロン生成阻害)、アルドステロン合成阻害作用、アンジオテンシン1受容体を介したアンジオテンシンII作用、アンジオテンシン2受容体を介した抗アンジオテンシンII作用を示すこと、疫学的調査において、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

参考文献

- 5157: Osano O, Oladimeji AA, Kraak MH and Admiraal W (2002) Teratogenic effects of amitraz, 2,4-dimethylaniline, and paraquat on developing frog (*Xenopus*) embryos. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 43 (1), 42-49.
- 14664: Vismara C, Vailati G and Bacchetta R (2001) Reduction in paraquat embryotoxicity by ascorbic acid in *Xenopus laevis*. Aquatic Toxicology, 51 (3), 293-303.

- 14662: Vismara C, Bacchetta R, Di Muzio A, Mantecca P, Tarca S, Vailati G and Colombo R (2006) H₂O₂ induces abnormal tail flexure in *Xenopus* embryos: similarities with Paraquat teratogenic effects. Birth Defects Research. Part B: Developmental and Reproductive Toxicology, 77 (3), 238-243.
- 14660: Figueiredo-Fernandes A, Fontainhas-Fernandes A, Rocha E and Reis-Henriques MA (2006) The effect of paraquat on hepatic EROD activity, liver, and gonadal histology in males and females of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*, exposed at different temperatures. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 51 (4), 626-632.
- 14648: Wang XH, Souders CL, 2nd, Zhao YH and Martyniuk CJ (2018) Paraquat affects mitochondrial bioenergetics, dopamine system expression, and locomotor activity in zebrafish (*Danio rerio*). Chemosphere, 191, 106-117.
- 14659: Ikuno E, Matsumoto T, Okubo T, Itoi S and Sugita H (2008) Difference in the sensitivity to chemical compounds between female and male neonates of *Daphnia magna*. Environmental Toxicology, 23 (5), 570-575.
- 5160: Dial CA and Dial NA (1989) Effects of paraquat on parent generation female and F1 suckling mice using different treatment regimes. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 43 (1), 66-73.
- 14645: Losdat S, Blount JD, Marri V, Maronde L, Richner H and Helfenstein F (2018) Effects of an early-life paraquat exposure on adult resistance to oxidative stress, plumage colour and sperm performance in a wild bird. Journal of Animal Ecology, 87 (4), 1137-1148.
- 14661: D'Souza UJ, Narayana K, Zain A, Raju S, Nizam HM and Noriah O (2006) Dermal exposure to the herbicide-paraquat results in genotoxic and cytotoxic damage to germ cells in the male rat. Folia Morphologica, 65 (1), 6-10.
- 14651: Almeida LL, Teixeira AAC, Soares AF, Cunha FMD, Silva VADJ, Vieira Filho LD and Wanderley-Teixeira V (2017) Effects of melatonin in rats in the initial third stage of pregnancy exposed to sub-lethal doses of herbicides. Acta Histochemica, 119 (3), 220-227.
- 14649: Li K, Cheng X, Jiang J, Wang J, Xie J, Hu X, Huang Y, Song L, Liu M, Cai L, Chen L and Zhao S (2017) The toxic influence of paraquat on hippocampal neurogenesis in adult mice. Food

and Chemical Toxicology, 106 (Pt A), 356-366.

- 13662: Miranda-Contreras L, Davila-Ovalles R, Benitez-Diaz P, Pena-Contreras Z and Palacios-Pru E (2005) Effects of prenatal paraquat and mancozeb exposure on amino acid synaptic transmission in developing mouse cerebellar cortex. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 160 (1), 19-27.
- 14653: Ait-Bali Y, Ba-M'hamed S and Bennis M (2016) Prenatal Paraquat exposure induces neurobehavioral and cognitive changes in mice offspring. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 53-62.
- 14639: Yadawa AK, Richa R and Chaturvedi CM (2019) Herbicide Paraquat provokes the stress responses of HPA axis of laboratory mouse, *Mus musculus*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 153, 106-115.
- 14656: Li A, Liu Y, Zhai L, Wang L, Lin Z and Wang S (2016) Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs): A new sight for chrysophanol to treat paraquat-induced lung injury. *Inflammation*, 39 (2), 928-937.
- 14640: Pang YW, Jiang XL, Wang YC, Wang YY, Hao HS, Zhao SJ, Du WH, Zhao XM, Wang L and Zhu HB (2019) Melatonin protects against paraquat-induced damage during *in vitro* maturation of bovine oocytes. *Journal of Pineal Research*, 66 (1), e12532.
- 14655: Milczarek R, Sokolowska E, Rybakowska I, Kaletha K and Klimek J (2016) Paraquat inhibits progesterone synthesis in human placental mitochondria. *Placenta*, 43, 41-46.
- 14666: Blanchouin-Emeric N, Defaye G, Toury R, Vonarx V and Aupetit B (1988) The reoxidation of cytochrome P-450 by paraquat inhibits aldosterone biosynthesis from 18-hydroxycorticosterone. *Journal of Steroid Biochemistry*, 31 (3), 331-335.
- 14658: Tung JN, Lang YD, Wang LF and Chen CM (2010) Paraquat increases connective tissue growth factor and collagen expression via angiotensin signaling pathway in human lung fibroblasts. *Toxicology in Vitro*, 24 (3), 803-808.
- 14638: Santos R, Piccoli C, Cremonese C and Freire C (2019) Thyroid and reproductive hormones in relation to pesticide use in an agricultural population in Southern Brazil. *Environmental Research*, 173, 221-231.

8897: Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F and Levan TD (2010) Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 171 (4), 455-464

X I . 4-*tert*ブチルフェノール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

4-*tert*ブチルフェノー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、性ステロイド結合蛋白質への競合阻害作用、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用、甲状腺ホルモン作用又は抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生影響、 γ アミノ酪酸受容体への作用の有無、及び疫学的調査の関する報告がある。

(1)生態影響

①Barse ら(2006)によって、4-*tert*ブチルフェノール 690、1,380、2,300 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 28 日間ばく露した成熟雄コイ(*Cyprinus carpio*)への影響が検討されている。その結果として、690 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺体指数、筋肉組織中アルカリフォスファターゼ比活性、筋肉組織中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ比活性の低値、肝臓体指数、腎臓体指数、筋肉組織中ビテロゲニン濃度、筋肉組織中アラニンアミノトランスフェラーゼ比活性の高値、1,380 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で筋肉組織中酸フォスファターゼ比活性の高値(690 $\mu\text{g/L}$ 区では低値)が認められた。なお、頭蓋体指数には影響は認められなかった。(14865)(評価結果の略号： Δ OP、以下同じ)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

(2)生殖影響

①Haavisto ら(2003)によって、4-*tert*ブチルフェノール 1、10、100 mg/kg を妊娠 13.5 日目(膈中精子確認日を妊娠 0.5 日目とする)から隔日 3 回皮下投与した SD ラットへの影響(妊娠 19.5 日目の雄胎仔について試験)が検討されているが、体重、精巣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、4-*tert*ブチルフェノール 10 mg/kg を妊娠 13.5 日目(膈中精子確認日を妊娠 0.5 日目とする)から隔日 3 回皮下投与した SD ラットへの影響(妊娠 19.5 日目の雄胎仔について試験)が検討されているが、精巣組織テストステロン産生量には影響は認められなかった。(5476)(Δ X) \rightarrow (7)②

想定される作用メカニズム：影響は認められなかった。

(3)エストロゲン作用

①Tollefsen ら(2008)によって、4-*tert*ブチルフェノール 0.3、1、3、10、30、100 μM (=45、150、450、1,500、4,500、15,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 96 時間ばく露したニジマス肝培養細胞(未成熟雄由来)への影響が検討されている。その結果として、0.3、1、3、10 μM (=45、150、450、1,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度区でビテロゲニン産生濃度の高値、30 μM (=4,500 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で細胞生存率の低値が認められた。(14874)(Δ OP)

②Jobling と Sumpter(1993)によって、4-*tert*ブチルフェノール 10 μM (=1,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 4 日間ばく露したニジマス肝培養細胞(未成熟雄由来)への影響が検討されている。その結果として、ビテロゲニン産生濃度の高値が認められた。(206)(Δ OP)

③Soto ら(1995)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 10 μ M(=1,500 μ g/L)の濃度に6日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、細胞増殖誘導が認められた。(539)(\times —)

本試験結果の解釈にあたっては、実験条件及び結果の詳細が Soto ら(1992)からの引用である点に注意を要すると判断された。

④Körner ら(1998)によって、4-*tert*-ブチルフェノール(測定濃度の記載不明瞭)に6日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、10 μ M(=1,500 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。(2105)(Δ ○P、p. 14~16)

⑤Olsen ら(2005)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 0.3、1、3、10、30、100 μ M(=45、150、450、1,500、4,500、15,000 μ g/L)の濃度に4日間ばく露したニジマス肝培養細胞(未成熟雄由来)への影響が検討されている。その結果として、EC₅₀ 値 18 μ M(=2,700 μ g/L)の濃度でビテロゲニン産生濃度の高値が認められた。

また、4-*tert*-ブチルフェノール 0.3、1、3、10、30、100 μ M(=45、150、450、1,500、4,500、15,000 μ g/L)の濃度に6日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、EC₅₀ 値 32 μ M(=4,800 μ g/L)の濃度で細胞増殖誘導が認められた。(14869)(○
○P)

⑥Routledge と Sumpter (1997)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 1~1,000 μ M(=150~150,000 μ g/L)の濃度に84時間ばく露した酵母(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 ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として、100 μ M(=15,000 μ g/L)付近の濃度以上で β ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。(363)(○ \circ P)

(4)性ステロイド結合蛋白質への競合阻害作用

①Milligan ら(1998)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 0.3、3、30、300 μ M(=45、450、4,500、45,000 μ g/L)の濃度でステロイド結合蛋白質(ニジマス血漿を使用)による 17 β エストラジオールに対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 10~100 μ M(=1,500~15,000 μ g/L)付近の濃度で結合阻害が認められた。

また、4-*tert*-ブチルフェノール 0.3、3、30、300 μ M(=45、450、4,500、45,000 μ g/L)の濃度で α フェトプロテイン(妊娠17日目ラット羊水を使用)による 17 β エストラジオールに対する結合阻害(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。

また、4-*tert*-ブチルフェノール 0.3、3、30、300 μ M(=45、450、4,500、45,000 μ g/L)の濃度でステロイド結合蛋白質(妊娠女性血清を使用)による 5 α -ジヒドロテストステロンに対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 10~100 μ M(=1,500~15,000 μ g/L)付近の濃度で結合阻害が認められた。

また、4-*tert*-ブチルフェノール 0.3、3、30、300 μ M(=45、450、4,500、45,000 μ g/L)の濃度でステロイド結合蛋白質(ニジマス血漿を使用)による 5 α -ジヒドロテストステロンに対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 10~100 μ M(=1,500~15,000 μ g/L)付近の

濃度で結合阻害が認められた。(882)(○○P)→(5)①

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。

- ②Tollefsen (2007)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 3、10、30、100、300、1,000 μ M(=450、1,500、4,500、15,000、45,000、150,000 μ g/L)の濃度でステロイド結合蛋白質(雌ニジマス血漿を使用)による標識 17 β -エストラジオール 2.5nM 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、IC₅₀ 値 250 μ M(=37,500 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。(14873)(○○P)

(5)エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- ①Tollefsen と Nilsen (2008)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 1、3、10、30、100、300 μ M(=150、450、1,500、4,500、15,000、45,000 μ g/L)の濃度でエストロゲン受容体(未成熟雌ニジマス肝臓由来)による標識 17 β -エストラジオール 2.5nM 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、IC₅₀ 値 87 μ M(=13,050 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。(14875)(○○P)

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。

- ②Blair ら(2000)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 1,000 μ M(=150,000 μ g/L)までの濃度でエストロゲン受容体(成熟雌 SD ラット子宮サイトゾルを使用)による標識 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 368 μ M(=55,200 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。(14411)(○○P)

※参考 (6)甲状腺ホルモン作用又は抗甲状腺ホルモン作用(今回評価対象としなかった文献)

- ①van den Berg ら(1991)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 100 μ M(=15,000 μ g/L)の濃度でヒトトランスサイレチンによる標識サイロキシンに対する結合阻害(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。(2700)

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)ステロイド産生影響

- ①Myllymäki ら(2005)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 0.01、0.1、1 μ M(=1.5、15、150 μ g/L)の濃度に4～5日間ばく露したラット卵胞(14日齢 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、0.01 μ M(=1.5 μ g/L)以上の濃度区でテストステロン産生量、エストラジオール産生量の低値が認められた。なお、アロマターゼ比活性には影響は認められなかった。

また、4-*tert*-ブチルフェノール 0.01、0.1 μ M(=1.5、15 μ g/L)の濃度に5日間ばく露したラット卵胞(14日齢 SD ラット由来)への影響(ホルスコリン 10 μ M 共存下)が検討されているが、cAMP 産生量には影響は認められなかった。(7500)(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン産生低下作用、テストステロン産生低下作用

- ②Haavisto ら(2003)によって、4-*tert*-ブチルフェノール 10,000、100,000、500,000 μ g/L の濃度に3時間ばく露したラット精巣培養組織(妊娠 19.5 日目 SD ラット胎仔由来)への影響が検討されている。その結果として、100,000 μ g/L 以上の濃度区でテストステロン産生濃度の高値、100,000 μ g/L の濃度区でプロゲステロン産生濃度の高値が認められた。なお、組織中テストステロン濃度、cAMP

産生濃度には影響は認められなかった。(5476)(△○P)

想定される作用メカニズム：ステロイド産生への作用

(8) γ アミノ酪酸受容体への作用への影響

①Aoshima ら(2001)によって、4-*tert*ブチルフェノール 10 μ M(=1,500 μ g/L)の濃度によく露したラット又はウシ脳由来 γ アミノ酪酸(GABA)受容体(アフリカツメガエル卵細胞中で発現)への影響(GABA 1 μ M 共存下)が検討されている。その結果として応答電気パルス強度の高値が認められた。(5479)(△○P)

想定される作用メカニズム：その他の作用(GABA 受容体応答性増強(神経伝達抑制増強))

(9)疫学的調査

①Aschengrau ら(1998)によって、4-*tert*ブチルフェノールについて、米国 Massachusetts 州 Cape Cod の 5 都市にて 1983 年～1986 年にかけて、症例群(Massachusetts Cancer Registry において乳がんが診断された都市永住女性 334 名、エストロゲン様化学物質職業ばく露の可能性が possible 又は probable と判断された率 39.5%)と対照群(都市永住職業婦人 753 名、同ばく露の可能性が判断された率 38.2%)とを対象に、乳がん発生とエストロゲン様化学物質職業ばく露との関連性について検討されているが、4-*t*ブチルフェノールばく露(症例群 7 名、対照群 40 名)と乳がん発症率との関連性は認められなかった(発症率補正オッズ比 0.5)。(745)(○○N)

想定される作用メカニズム：影響は認められなかった。

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、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用、性ステロイド結合蛋白質への競合阻害作用、ステロイド産生影響、 γ アミノ酪酸受容体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 11 に示した。

表 11 信頼性評価のまとめ

物質名：4-*tert*-ブチルフェノール

区分		著者	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	エストロゲン作用	①Barse ら(2006)	△	○P	○
(2)生殖影響		①Haavisto ら(2003)	△	×	×
(3)エストロゲン作用		①Tollefsen ら(2008)	○	○P	○
		②Jobling と Sumpter(1993)	△	○P	○
		③Soto ら(1995)	×	—	×
		④Körner ら(1998)	△	○P	○
		⑤Olsen ら(2005)	○	○P	○
		⑥Routledge と Sumpter (1997)	○	○P	○
(4)性ステロイド結合蛋白質への競合阻害作用		①Milligan ら(1998)	○	○P	○
		②Tollefsen (2007)	○	○P	○
(5)エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用		①Tollefsen と Nilsen (2008)	○	○P	○
		②Blair ら(2000)	○	○P	○
(6)甲状腺ホルモン作用又は抗甲状腺ホルモン作用		①van den Berg ら(1991) 評価未実施			
(7)ステロイド産生影響	エストロゲン産生低下作用、テストステロン産生低下作用	①Myllymäki ら(2005)	△	○P	○
	ステロイド産生への作用	②Haavisto ら(2003)	△	○P	○
(8) γ -アミノ酪酸受容体への作用	GABA 受容体応答性増強(神経伝達抑制増強)	①Aoshima ら(2001)	△	○P	○
(9)疫学的調査		①Aschengrau ら(1998)	○	○N	×
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、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用、性ステロイド結合蛋白質への競合阻害作用、ステロイド産生影響、 γ -アミノ酪酸受容体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

参考文献

- 14865: Barse AV, Chakrabarti T, Ghosh TK, Pal AK and Jadhao SB (2006) One-tenth dose of LC₅₀ of 4-*tert*-butylphenol causes endocrine disruption and metabolic changes in *Cyprinus carpio*. Pesticide Biochemistry and Physiology 86, 172-179.
- 5476: Haavisto TE, Adamsson NA, Myllymaki SA, Toppari J and Paranko J (2003) Effects of 4-*tert*-octylphenol, 4-*tert*-butylphenol, and diethylstilbestrol on prenatal testosterone surge in the rat. Reproductive Toxicology, 17 (5), 593-605.
- 14874: Tollefsen KE, Eikvar S, Finne EF, Fogelberg O and Gregersen IK (2008) Estrogenicity of alkylphenols and alkylated non-phenolics in a rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) primary hepatocyte culture. Ecotoxicology and Environmental Safety, 71, 370-383.
- 206: Jobling S and Sumpter JP (1993) Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An *in vitro* study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. Aquatic Toxicology, 27 (3-4), 361-372.
- 539: Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. Environmental Health Perspectives, 103 (supplment 7), 113-122.
- 1984: Soto AM, Lin T-M, Justicia H, Silvia RM and Sonnenschein C (1992) An “in culture” bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics. In: Chemically Induced Alterations in Sexual Development: The Wildlife/Human Connection (Colborn T, Clement C, eds). Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing, 1992;295-309
- 2105: Körner W, Hanf V, Schuller W, Bartsch H, Zwirner M and Hagenmaier H (1998) Validation and application of a rapid *in vitro* assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. Chemosphere, 37 (9-12), 2395-2407.

- 14869: Olsen CM, Meussen-Elholm ETM, Hongslo JK, Stenersen J and Tollefsen KE (2005) Estrogenic effects of environmental chemicals: An interspecies comparison. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 141, 267-274.
- 363: Routledge EJ and Sumpter JP (1997) Structural features of alkylphenolic chemicals associated with estrogenic activity. *Journal of Biological Chemistry*, 272 (6), 3280-3288.
- 882: Milligan SR, Khan O and Nash M (1998) Competitive binding of xenobiotic oestrogens to rat alpha-fetoprotein and to sex steroid binding proteins in human and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) plasma. *General and Comparative Endocrinology*, 112 (1), 89-95.
- 14873: Tollefsen KE (2007) Binding of alkylphenols and alkylated non-phenolics to the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) plasma sex steroid-binding protein. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 68 (1), 40-48.
- 14875: Tollefsen KE and Nilsen AJ (2008) Binding of alkylphenols and alkylated non-phenolics to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatic estrogen receptors. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 69, 163-172.
- 14411: Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, Tong W, Shi L, Perkins R and Sheehan DM (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicological Sciences*, 54, 138-153.
- 2700: van den Berg KJ, van Raaij JAG, Bragt PC and Notten WR (1991) Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. *Archives of Toxicology*, 65 (1), 15-19.
- 7500: Myllymäki S, Haavisto T, Vainio M, Toppari J and Paranko J (2005) *In vitro* effects of diethylstilbestrol, genistein, 4-*tert*-butylphenol, and 4-*tert*-octylphenol on steroidogenic activity of isolated immature rat ovarian follicles. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204 (1), 69-80.
- 5479: Aoshima H, Hossain SJ, Imamura H and Shingai R (2001) Effects of bisphenol A and its derivatives on the response of GABA(A) receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 65 (9), 2070-2077.

745: Aschengrau A, Coogan PF, Quinn MM and Cashins LJ (1998) Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: An exploratory analysis. *American Journal of Industrial Medicine*, 34 (1), 6-1

X II. メチルセルロース類

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

メチルセルロース類として、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステル琥珀酸エステル、メチルセルロースの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、代謝影響の有無及びヒト健康影響に関する報告がある。

(1) 生殖影響

①Hoshi ら(1985a)によって、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステル琥珀酸エステル (HPMCAS: hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate、信越化学工業と思われる) 625、1,250、2,500mg/kg/day を交配前 (雄は交配 60 日目の 6 週齢、雌は交配 14 日目の 10 週齢) から妊娠 7 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、625mg/kg/day のばく露群で黄体数の高値、1,250mg/kg/day 以上のばく露群で胎盤絶対重量の高値、2,500mg/kg/day のばく露群で父動物左精巣絶対重量(右精巣は有意差なし)、胎仔生存率の高値が認められた。なお、雌雄親動物体重、雌雄親動物摂餌量、雌雄親動物摂水量、妊娠率、着床数、着床前後胚死亡率、雌雄胎仔体重、胎仔性比、胎仔外表奇形発生率、胎仔内臓奇形発生率、胎仔骨格奇形発生率、胎仔骨格変化発生率には影響は認められなかった。(14885)(評価結果の略号: ×一、以下同じ)

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、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

②Hoshi ら(1985b)によって、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステル琥珀酸エステル (HPMCAS: hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate、信越化学工業と思われる) 625、1,250、2,500mg/kg/day を妊娠 7 日目から 17 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、625、2,500mg/kg/day のばく露群で胎盤絶対重量の低値が認められた。なお、摂餌量、摂水量、黄体数、着床数、着床前後胚死亡率、雌雄胎仔体重、胎仔性比、胎仔外表奇形発生率、胎仔内臓奇形発生率、胎仔骨格奇形発生率、胎仔骨格変化発生率には影響は認められなかった。

また、HPMCAS 625、1,250、2,500mg/kg/day を妊娠 7 日目から 17 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(自然出産後の F₁、妊娠期間、出産率)が検討されている。その結果として、625mg/kg/day のばく露群で雌雄心臓絶対重量、雌肝臓絶対重量(離乳時)の低値、妊娠期間(母動物)の遅延、1,250mg/kg/day のばく露群で左卵巣絶対及び相対重量(離乳時、右卵巣では有意差なし)の高値、2,500mg/kg/day のばく露群で雄心臓絶対及び相対重量(離乳時)の低値、膈開口日の早期化が認められた。なお、早熟生存率(出生時)、骨格異常発生率(出生時)、骨格奇形発生率(離乳時)、雌雄

体重(0、3、7、10、14、17、21日齢)、耳介展開日、腹部毛生日、下顎切歯萌出日、眼瞼開裂日、雄精巣下降日、雌雄脳絶対及び相対重量(離乳時)、雌雄胸腺絶対及び相対重量(離乳時)、雌雄肺絶対及び相対重量(離乳時)、雌雄脾臓絶対及び相対重量(離乳時)、雌雄腎臓絶対及び相対重量(離乳時)、精巣絶対及び相対重量(離乳時)、子宮絶対及び相対重量(離乳時)、正向反射試験(3週齢)、角膜反射試験(3週齢)、聴覚性驚愕反応試験(3週齢)、疼痛反射試験(3週齢)、遊泳能力試験(3週齢)、懸垂運動試験(3週齢)、オープンフィールド試験(8週齢、自発運動量)、電気刺激回避反応試験(8～10週齢)、雌発情周期所要日数(9～11週齢)には影響は認められなかった。(14884)(×)

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、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

③Hoshi ら(1985c)によって、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステル琥珀酸エステル(HPMCAS: hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate、信越化学工業と思われる) 625、1,250、2,500mg/kg/day を妊娠7日目から17日目まで経口投与したSDラットへの影響(21日齢仔動物及び発達指標)が検討されている。その結果として、625mg/kg/day のばく露群で左精巣絶対及び相対重量の低値(右精巣はこの群のみ相対重量の低値)、1,250mg/kg/day 以上のばく露群で雌肺相対重量の高値(絶対重量、雄では有意差なし)、1,250mg/kg/day のばく露群で雌心臓絶対及び相対重量の低値(雄では有意差なし)、2,500mg/kg/day のばく露群で耳介展開日、下顎切歯萌出日の早期化、卵巣絶対重量の低値(相対重量は有意差なし)、雌肝臓絶対及び相対重量(相対重量は雄中用量群、雌高用量群でも有意な高値)、雌雄腎臓相対重量(絶対重量は有意差なし)、雌胸腺相対重量(絶対重量は有意差なし)の高値が認められた。なお、体重、性比、骨格奇形発生率、骨格変化発生率、腹部毛生日、眼瞼開裂日、雄精巣下降日、膈開口日、雌雄脳絶対及び相対重量、雌雄下垂体絶対及び相対重量、雌雄脾臓絶対及び相対重量、雌雄遊泳試験(21日齢)、雌雄角膜反射試験(21、70日齢)、雌雄聴覚性驚愕反射試験(21、70日齢)、雌雄握力試験(21日齢)、雌雄オープンフィールド試験(8週齢)、雌雄条件回避反応試験(8～10週齢)には影響は認められなかった。(14882)(×)

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、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

④Hoshi ら(1985d)によって、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステル琥珀酸エステル(HPMCAS: hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate、信越化学工業) 625、1,250、2,500mg/kg/day を妊娠6日目から18日目まで経口投与したNZWウサギへの影響(妊娠29日目)が検討されている。その結果として、1,250mg/kg/day のばく露群で母動物体重の低値が認められた。なお、摂餌量、摂水量、胎盤絶対重量、黄体数、着床数、着床前後胚死亡率、雌雄胎仔体重、胎仔性比、胎仔外表奇形発生率、胎仔内臓奇形発生率、胎仔骨格奇形発生率、胎仔骨格変化発生率には影響は認められなかった。(14883)

評価未実施の理由：一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため。

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。

- ⑤Capon ら(2003)によって、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステル琥珀酸エステル (HPMCAS: hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate、信越化学工業) 50、150、625、2,500mg/kg/day を妊娠 7 日目から 19 日目まで経口投与(1/2 投与量を日毎 6 時間間隔にて 2 回に分けて投与)した NZW ウサギへの影響(妊娠 29 日目)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day のばく露群で胎仔体重の低値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、母動物摂餌量、母動物妊娠子宮重量、同腹黄体数、同腹着床部位数、着床前後胚消失率、生存胎仔数、胎仔性比、胎仔外表奇形及び変化発生率、胎仔内臓奇形及び変化発生率、胎仔骨格奇形及び変化発生率には影響は認められなかった。

また、HPMCAS 50、150、625、2,500mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 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、2,500mg/kg/day のばく露群で胎仔体重の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、母動物摂餌量、母動物妊娠子宮重量、同腹黄体数、同腹着床部位数、着床前後胚消失率、生存胎仔数、胎仔性比、胎仔外表奇形及び変化発生率、胎仔内臓奇形及び変化発生率、胎仔頭部奇形及び変化発生率、胎仔骨格奇形及び変化発生率には影響は認められなかった。(14879)

評価未実施の理由：ウサギでは一般毒性と考えられた評価項目以外、影響が認められなかった報告のため。また、ラットでは有害影響が認められなかった報告のため。

- ⑥Fritz と Becker (1981)によって、カルボキシメチルセルロース(CMC: sodium carboxymethyl cellulose、Hercules Powder Company、純度 82%、分子量 12,000~150,000、修飾率 65~90%) 200mg/kg/day を交配前(雌雄でそれぞれ 14、60 日前)から交配(6 日間)、妊娠、出産、哺育期間に渡って経口投与した SD ラットへの影響が検討されているが、雄増加体重(ばく露終了後)、雌増加体重(交配前、妊娠、出産、哺育期間中)、黄体数(妊娠 14 日目)、着床数(妊娠 14 日目)、胚死亡数(妊娠 14 日目)、妊娠期間、同腹新生仔数、新生仔雄性比、新生仔体重(4、14、21、28、42 日齢)、新生仔増加体重、母動物営巣行動(nursing, suckling, creeping)、新生仔発達指標(眼瞼開裂、包皮分離)完成日、正向反射試験(14 日齢)、光走性試験(21 日齢)、断崖回避試験、握力試験、負の走地性試験、探索行動様式試験(32 日齢)、瞳孔反射試験(34 日齢)、聴覚性驚愕反応試験(41 日齢)には影響は認められなかった。(14881)

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 (2)代謝影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Ban ら(2012a)によって、高粘度ヒドロキシエチルメチルセルロース(HEMC-HV: hydroxyethyl methyl cellulose - high viscosity、Samsung Fine Chemicals、analytical grade、粘度 51,000cps、メチル基置換率 24.21%、エチル基置換率 7.46%) 20,000ppm (餌中濃度、高脂肪餌使用)に 6 週齢から 6 週間混餌投与した雄 C57BL/6N マウスへの影響(投与後 12 時間の絶食後)が検討されている。その結果として、増加体重、脂肪組織絶対重量、血中グルコース濃度、血中インスリン濃度、赤血

球中過酸化脂質濃度、血漿中過酸化脂質濃度、肝臓中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値、肝臓中グリコーゲン濃度、肝臓中グルコキナーゼ比活性、赤血球中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、赤血球中カタラーゼ比活性、赤血球中グルタチオンレダクターゼ比活性、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、肝臓中カタラーゼ比活性、肝臓中パラオキシナーゼ比活性の高値が認められた。なお、総摂餌量、肝臓中グルコース-6-フォスファターゼ比活性、肝臓中フォスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ比活性、赤血球中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性、肝臓中グルタチオンレダクターゼ比活性には影響は認められなかった。

また、中粘度ヒドロキシエチルメチルセルロース(HEMC-MV (hydroxyethyl methyl cellulose - medium viscosity, Samsung Fine Chemicals, analytical grade、粘度 29,500cps、メチル基置換率 24.18%、エチル基置換率 7.74%) 20,000ppm (餌中濃度、高脂肪餌使用)に6週齢から6週間混餌投与した雄 C57BL/6N マウスへの影響(投与後 12 時間の絶食後)が検討されている。その結果として、増加体重、脂肪組織絶対重量、血中グルコース濃度、血中インスリン濃度、赤血球中過酸化脂質濃度、肝臓中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値、肝臓中グリコーゲン濃度、肝臓中グルコキナーゼ比活性、肝臓中グルコース-6-フォスファターゼ比活性、赤血球中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、赤血球中カタラーゼ比活性、赤血球中グルタチオンレダクターゼ比活性、肝臓中カタラーゼ比活性、肝臓中パラオキシナーゼ比活性の高値が認められた。なお、総摂餌量、血漿中過酸化脂質濃度、肝臓中フォスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ比活性、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、赤血球中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性、肝臓中グルタチオンレダクターゼ比活性には影響は認められなかった。

また、低粘度ヒドロキシエチルメチルセルロース(HEMC-LV: hydroxyethyl methyl cellulose - low viscosity, Samsung Fine Chemicals, analytical grade、粘度 6,900cps、メチル基置換率 24.09%、エチル基置換率 8.54%) 20,000ppm (餌中濃度、高脂肪餌使用)に6週齢から6週間混餌投与した雄 C57BL/6N マウスへの影響(投与後 12 時間の絶食後)が検討されている。その結果として、増加体重、血中グルコース濃度、血中インスリン濃度、赤血球中過酸化脂質濃度、肝臓中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値、肝臓中グルコース-6-フォスファターゼ比活性、赤血球中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、赤血球中カタラーゼ比活性、肝臓中カタラーゼ比活性の高値が認められた。なお、総摂餌量、脂肪組織絶対重量、肝臓中グリコーゲン濃度、肝臓中グルコキナーゼ比活性、肝臓中フォスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ比活性、血漿中過酸化脂質濃度、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、肝臓中パラオキシナーゼ比活性、赤血球中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性、赤血球中グルタチオンレダクターゼ比活性、肝臓中グルタチオンレダクターゼ比活性には影響は認められなかった。(14878)

評価未実施の理由：有害影響が認められなかった報告のため。

- ② Ban ら(2012b)によって、ヒドロキシエチルメチルセルロース(HEMC: hydroxyethyl methyl cellulose, Samsung Fine Chemicals, analytical grade、粘度 53,900cps、メチル基置換率 28.30%、エチル基置換率 8.34%) 20,000ppm (餌中濃度、高脂肪餌使用)に6週齢から6週間混餌投与した雄 C57BL/6N マウスへの影響(投与後 12 時間の絶食後)が検討されている。その結果として、増加体重、脂肪組織絶対重量、血中グルコース濃度、血中インスリン濃度、赤血球中過酸化脂質濃度、血

漿中過酸化脂質濃度、肝臓中グルコース-6-フォスファターゼ比活性、肝臓中フォスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ比活性、肝臓中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値、肝臓中グルコキナーゼ比活性、赤血球中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、赤血球中カタラーゼ比活性、赤血球中グルタチオンレダクターゼ比活性、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、肝臓中カタラーゼ比活性、肝臓中パラオキシナーゼ比活性、総摂餌量の高値が認められた。なお、肝臓中グリコーゲン濃度、赤血球中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性、肝臓中グルタチオンレダクターゼ比活性には影響は認められなかった。

また、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC: hydroxypropyl methyl cellulose、Samsung Fine Chemicals、analytical grade、粘度 49,000cps、メチル基置換率 22.21%、プロピル基置換率 8.68%) 20,000ppm (餌中濃度、高脂肪餌使用)に6週齢から6週間混餌投与した雄 C57BL/6N マウスへの影響(投与後 12 時間の絶食後)が検討されている。その結果として、増加体重、脂肪組織絶対重量、血中グルコース濃度、血中インスリン濃度、赤血球中過酸化脂質濃度、肝臓中グルコース-6-フォスファターゼ比活性、肝臓中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値、肝臓中グリコーゲン濃度、肝臓中グルコキナーゼ比活性、赤血球中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、赤血球中カタラーゼ比活性、赤血球中グルタチオンレダクターゼ比活性、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、肝臓中カタラーゼ比活性、肝臓中パラオキシナーゼ比活性の高値が認められた。なお、総摂餌量、血漿中過酸化脂質濃度、肝臓中フォスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ比活性、赤血球中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性、肝臓中グルタチオンレダクターゼ比活性には影響は認められなかった。(14877)

評価未実施の理由：有害影響が認められなかった報告のため。

③Hung ら(2011)によって、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC: hydroxypropyl methyl cellulose、K250M、Dow Chemical) 40,000、80,000ppm (餌中濃度、高脂肪餌使用)に 20 週齢から 5 週間混餌投与した雄肥満 C57BL/6N マウス(B6 マウス)への影響(投与後 12 時間の絶食後)が検討されている。その結果として、40,000ppm 以上のばく露群で体重、増加体重、脂肪組織重量、血漿中低密度リポ蛋白質(LDL)濃度、血漿中低密度リポ蛋白質(VLDL)濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中レプチン濃度、血漿中総コレステロール濃度、血漿中 LDL/高密度リポ蛋白質(HDL)比の低値、飽和脂肪酸排泄量、不飽和脂肪酸排泄量、胆汁酸排泄量の高値、日毎カロリー摂取量、40,000ppm のばく露群で血漿中トリグリセリド濃度の低値、ステロイド排泄量の高値、80,000ppm のばく露群で肝臓絶対重量、血漿中 HDL 濃度、肝臓中脂質濃度、肝臓中トリグリセリド濃度、血漿中アジポネクチン濃度の低値が認められた。なお、摂餌量、血漿中遊離コレステロール濃度、肝臓中遊離コレステロール濃度、肝臓中総コレステロール濃度、血漿中インスリン濃度には影響は認められなかった。(14886)

評価未実施の理由：有害影響が認められなかった報告のため。

(3)ヒト健康影響

①Maki ら(2008)によって、メチルセルロース類について、米国 Indiana 州、Provident Clinical Research における単一調査地にて 2006 年 12 月から 2007 年 1 月にかけて、肥満男女志願者 49 名

(平均年齢 36.6±1.9 歳、男性 24 名、女性 25 名。平均 BMI 30.8±0.5kg/m²、BMI 27.0 以上 40.0 未満であり Vein Access Scale に合致、真性糖尿病患者は除外)を対象に、グルコース及びインスリン応答に及ぼす影響(一晚絶食後単回経口投与、炭水化物 75g 含有標準朝食に混入、食後 0、15、30、45、60、90、120 分後に採血)について検討されている

高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HV-HPMC: high viscosity - hydroxypropyl methyl cellulose、Fortefiber、Dow Chemical Company、粘度 100,000cps、1 及び 2 g/day)投与群では、対照群(非修飾セルロース 2 g/day)との比較において、1 g/day 以上の投与群で血漿中インスリン極大濃度、2 g/day の投与群で血漿中インスリン上昇曲線下面積の低値が認められた。なお、血漿中グルコース極大濃度、血漿中グルコース上昇曲線下面積には影響は認められなかった。

超高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース(UHV-HPMC: ultra-high viscosity - hydroxypropyl methyl cellulose、Fortefiber、Dow Chemical Company、粘度 250,000cps、2 g/day)投与群では、対照群(非修飾セルロース 2 g/day)との比較において、血漿中インスリン極大濃度、血漿中インスリン上昇曲線下面積、血漿中グルコース極大濃度の低値が認められた。なお、血漿中グルコース上昇曲線下面積には影響は認められなかった。

メチルセルロース(MC: methyl cellulose、Fortefiber、Dow Chemical Company、粘度 4,000cps、4 g/day)投与群では、対照群(非修飾セルロース 2 g/day)との比較において、血漿中インスリン極大濃度、血漿中インスリン上昇曲線下面積の低値が認められた。なお、血漿中グルコース極大濃度、血漿中グルコース上昇曲線下面積には影響は認められなかった。(14889)(○×、p. 7~11)

想定される作用メカニズム：血液中への糖の移行抑制

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、メチルセルロース類のうち、メチルセルロース、高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び超高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースについては、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。

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

物質名：メチルセルロース類

区分	著者	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)生殖影響	不明	①Hoshi ら(1985a)	×	—	×

区分	著者	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⁾	
	②Hoshi ら(1985b)	×	—	×	
	③Hoshi ら(1985d)	×	—	×	
	④Hoshi ら(1985d) 評価未実施				
	⑤Cappon ら(2003) 評価未実施				
	⑥Fritz と Becker (1981) 評価未実施				
(2)代謝影響	①Ban ら(2012a) 評価未実施				
	②Ban ら(2012b) 評価未実施				
	③Hung ら(2011) 評価未実施				
(3)ヒト健康影響	血液中への糖の移行抑制	①Maki ら(2008)	○	×	×
今後の対応案	メチルセルロース類のうち、メチルセルロース、高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び超高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースについては、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

参考文献

14885: Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y and Isoda M (1985a) Studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate on fertility in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 10 Suppl 2, 187-201.

14884: Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y and Isoda M

- (1985b) Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 10 Suppl 2, 203-226.
- 14882: Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y and Isoda M (1985c) Effects on offspring induced by oral administration of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to the female rats in peri- and post-natal periods. *Journal of Toxicological Sciences*, 10 Suppl 2, 235-255.
- 14883: Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y and Isoda M (1985d) Teratological study of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rabbits. *Journal of Toxicological Sciences*, 10 Suppl 2, 227-234.
- 14879: Cappon GD, Fleeman TL, Rocca MS, Cook JC and Hurtt ME (2003) Embryo/fetal development studies with hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) in rats and rabbits. *Birth Defects Research. Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 68 (5), 421-427.
- 14881: Fritz H and Becker H (1981) The suitability of carboxymethylcellulose as a vehicle in reproductive studies. *Arzneimittel-Forschung*, 31 (5), 813-815.
- 14878: Ban SJ, Rico CW, Um IC and Kang MY (2012a) Hypoglycemic and antioxidative effects of hydroxyethyl methylcellulose in mice fed with high fat diet. *Food and Chemical Toxicology*, 50 (5), 1716-1721.
- 14877: Ban SJ, Rico CW, Um IC and Kang MY (2012b) Antihyperglycemic and antioxidative effects of Hydroxyethyl Methylcellulose (HEMC) and Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) in mice fed with a high fat diet. *International Journal of Molecular Sciences*, 13 (3), 3738-3750.
- 14886: Hung SC, Anderson WH, Albers DR, Langhorst ML and Young SA (2011) Effect of hydroxypropyl methylcellulose on obesity and glucose metabolism in a diet-induced obesity mouse model. *Journal of Diabetes*, 3 (2), 158-167.
- 14889: Maki KC, Carson ML, Miller MP, Turowski M, Bell M, Wilder DM, Rains TM and Reeves MS (2008) Hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose consumption reduce postprandial insulinemia in overweight and obese men and women. *Journal of Nutrition*, 138 (2), 292-296.