

資料 1 - 1

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(案)

I. 平成 29 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

平成 28 年度及び平成 29 年度に信頼性評価を実施する対象として選定した物質のうち、表 1 に記載された 13 物質について平成 29 年度に信頼性評価を実施した。

表 1 平成 29 年度に信頼性評価を実施した 13 物質

	物質名	選定年度	信頼性評価 の実施年度
1	エリスロマイシン	平成 28 年度	平成 29 年度
2	スルファジアジン	平成 28 年度	平成 29 年度
3	トリメトプリム	平成 28 年度	平成 29 年度
4	メフェナム酸	平成 28 年度	平成 29 年度
5	メラミン	平成 28 年度	平成 29 年度
6	2,4-ジクロロフェノール	平成 28 年度	平成 29 年度
7	モノブチルスズ	平成 29 年度	平成 29 年度
8	ジブチルスズ	平成 29 年度	平成 29 年度
9	ピレン	平成 29 年度	平成 29 年度
10	1,3-ブタジエン	平成 29 年度	平成 29 年度
11	ノナブロモジフェニルエーテル類	平成 29 年度	平成 29 年度
12	ジクワット	平成 29 年度	平成 29 年度
13	トリクロピル	平成 29 年度	平成 29 年度

表2 平成28年度に信頼性評価の対象とする23物質(群)

名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号*
報告済み		
6-アセチル-1,1,2,4,4,7-ヘキサメチルテトラリン(別名:トナリド)	香料 ¹⁾	(1)
2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン(別名:ベンゾフェノン-2)	紫外線吸収剤 ²⁾	(1)
フタル酸ジ- <i>n</i> -オクチル	可塑剤 ²⁾	(3)
3-(3,5-ジクロロフェニル)- <i>N</i> -イソプロピル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド(別名:イプロジオン)	農薬(殺菌剤) ⁵⁾	(5)
<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド	反応溶媒、精製溶剤、樹脂溶剤 ²⁾	(1)
アセフェート	農薬(殺虫剤) ²⁾	(3)
ポリ(オキシエチレン)=ノニルフェニルエーテル類(別名:ノニルフェノールエトキシレート)(重合度が1から15までのもの)	界面活性剤(業務用洗浄剤・分散剤・切削剤・乳化剤・展着剤原料、医薬品用、化粧品用) ⁴⁾	(1)
<i>N</i> -(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン(別名:ペンディメタリン)	農薬(除草剤) ⁵⁾	(5)
クラリスロマイシン	医薬(抗生物質) ³⁾	(1)
クリンダマイシン	医薬・動物薬(抗生物質) ¹⁾	(1)
ロキシスロマイシン	動物薬(抗生物質) ⁴⁾	(1)
スルファピリジン	動物薬(抗菌剤) ⁴⁾	(1)
スルファメトキサゾール	医薬(抗生物質)、動物薬(抗菌剤) ⁴⁾	(1)
<i>n</i> -ヘキサン	反応溶媒、油脂抽出溶剤、溶剤(接着剤、インキ) ²⁾	(3)
トルエンジイソシアネートこのうち、4-メチル-1,3-フェニレン=ジイソシアネート(別名:2,4-トルエンジイソシアネート)	ポリウレタン原料 ²⁾	(1)
トルエンジイソシアネートこのうち、2-メチル-1,3-フェニレン=ジイソシアネート(別名:2,6-トルエンジイソシアネート)	合成樹脂原料(ポリウレタン樹脂) ⁵⁾	(5)
りん酸トリス(2-クロロエチル)	可塑剤、難燃剤、硬質ウレタンフォーム添加剤 ²⁾	(3)
今回報告		
エリスロマイシン	医薬(抗生物質)、動物薬 ²⁾	(1)
スルファジアジン	医薬(サルファ剤)、動物薬(抗菌剤) ⁴⁾	(1)
トリメトプリム	医薬(抗菌剤)、動物薬(抗菌剤) ⁴⁾	(1)
メフェナム酸(別名: <i>n</i> -(2,3-ジメチルフェニル)アントラニル酸)	医薬(解熱・消炎・鎮痛剤) ²⁾	(6)
メラミン	原料(メラミン樹脂、接着剤、医薬) ²⁾	(3)
評価実施中		
イミダクロプリド	農薬(殺虫剤) ²⁾	(4)

* PRTR 第一種指定化学物質

1) 環境省環境保健部環境安全課、化学物質環境実態調査—化学物質と環境

- (<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/index.html>)
- 2) 化学工業日報社、16615 の化学商品(2015)及びバックナンバー
 - 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医療用医薬品の添付文書情報」
(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)
 - 4) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム (CHRIP)
(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)
 - 5) 環境省、PRTR インフォメーション広場 対象物質情報
(http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi.html)

*選定根拠となった調査区分の記号

- (1) 化学物質環境実態調査
- (3) 要調査項目等存在状況調査結果
- (4) 農薬残留対策総合調査
- (5) PRTR 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
- (6) 専門家から提案された物質

表3 平成29年度に信頼性評価の対象とする18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		
2,4-ジクロロフェノール	農薬(殺虫剤, 除草剤)、染料原料 ¹⁾	(1)
ブチルスズ類のうち モノブチルスズ(塩素数1)*	有機スズ化合物として殺菌剤 ²⁾ ジブチルスズジクロライドとして塩 ビ安定剤中間体、触媒 ⁴⁾ モノブチルスズオキシドとして塩 ビ安定剤中間体、ウレタン・シリコ ーン用触媒 ⁴⁾	(1)
ブチルスズ類のうち ジブチルスズ(塩素数2)*	有機スズ化合物として殺菌剤 ²⁾ モノブチルスズトリクロライドとし て防汚剤原料 ¹⁾ モノブチルスズオキシドとして塩 ビ安定剤原料 ⁴⁾	(1)
ピレン	非意図的生成物 ¹⁾	(3)
1,3-ブタジエン*	合成樹脂原料(合成ゴム(SBR、 NBR)、ABS樹脂)、合成原料(ブタ ンジオール) ²⁾	(3)
ポリ臭素化ジフェニルエーテル類のうち ノナブロモジフェニルエーテル類(臭素数9)	プラスチック製品等の難燃剤 ³⁾	(1)
1,1'-エチレン-2,2'-ビピリジニウム=ジプロミド (別名:ジクアトジプロミド又はジクワット)*	農薬(除草剤) ²⁾	(5)
(3,5,6-トリクロロ-2-ピリジル)オキシ酢酸(別 名:トリクロピル)*	農薬(除草剤) ²⁾	(5)
評価実施中		
ジクロベニル(別名:DBN)*	農薬(除草剤) ²⁾	(6)
シペルメトリン	農薬(殺虫剤) ⁴⁾	(6)
ピリプロキシフェン	農薬(殺虫剤) ⁴⁾	(6)
oフェニルフェノール*	殺菌剤、防腐剤、防かび剤、合成織 維染色促進剤、合成樹脂原料、合成 原料(可塑剤、染料、界面活性剤) ²⁾	(6)
フルトラニル*	農薬(殺菌剤) ²⁾	(6)
プロパルギット*	農薬(殺虫剤) ²⁾	(6)
プロピザミド*	農薬(除草剤) ²⁾	(6)
マイクロブタニル*	農薬(殺菌剤) ²⁾	(6)
メタラキシル	農薬(殺菌剤) ⁴⁾	(6)
メトリブジン*	農薬(除草剤) ²⁾	(6)

* PRTR 第一種指定化学物質

- 1) 製品評価技術基盤機構、NITE 化学物質総合情報提供システム
(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)
- 2) 環境省、PRTR インフォメーション広場 対象物質情報
(http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi.html)
- 3) 環境省環境保健部環境安全課、化学物質環境実態調査－化学物質と環境
(<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/index.html>)
- 4) 化学工業日報社、16817の化学商品(2017)及びバックナンバー

*選定根拠となった調査区分の記号

(1) 化学物質環境実態調査

(3) 要調査項目等存在状況調査結果

(4) 農薬残留対策総合調査

(5) PRTR 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

(6) EDSP での検討対象であるが EXTEND では検討対象となっていなかった物質

II. 平成 29 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

平成 29 年度に信頼性評価を実施した 13 物質について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用について物質ごとに表 4 に示した。

1. 平成 29 年度に実施した 13 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 物質群

- * エリスロマイシン：試験管内試験の報告において、ステロイド代謝酵素への影響を示すことが示唆されたため
- * メフェナム酸：動物試験の報告において、魚類のホルモン代謝系への影響、ミジンコの繁殖への影響、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、細胞内カルシウムイオン濃度への影響、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド代謝酵素への影響を示すことが示唆されたため
- * メラミン：動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため
- * 2,4-ジクロロフェノール：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、ステロイドホルモン合成への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、エストロゲン関連受容体 γ に対する抑制作用、アンドロゲン作用、アンドロゲン作用に対する促進作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生影響を示すことが示唆されたため
- * モノブチルスズ：試験管内試験の報告において、ステロイドホルモン産生及び代謝への影響を示すことが示唆されたため
- * ジブチルスズ：試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、ステロイドホルモン産生及び代謝への影響、ステロイド代謝酵素への影響を示すことが示唆されたため
- * ピレン：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため
- * ノナブロモジフェニルエーテル類：試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン作用を示すこと、疫学的調査の報告において、抗甲状腺様ホルモン作用、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ため

(2) 現時点では試験対象物質としない 5 物質

- * スルファジアジン：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ため、現時点では試験対象物質としない。
- * トリメトプリム：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ため、現時点では試験対象物質としない。
- * 1,3-ブタジエン：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

れなかったため、現時点では試験対象物質としない。

*ジクワット：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ため、現時点では試験対象物質としない。

*トリクロピル：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ため、現時点では試験対象物質としない。

表4 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	エリスロマイシン	—	—	—	—	—	—	—
2	スルファジアジン	—	—	—	—	—	—	—
3	トリメトプリム	—	—	—	—	—	—	—
4	メフェナム酸	—	—	—	—	○	○	—
5	メラミン	—	—	—	○	—	—	—
6	2,4-ジクロロフェノール	○	○	○	○	○	○	—
7	モノブチルスズ	—	—	—	—	—	—	—
8	ジブチルスズ	—	○	—	—	—	—	—
9	ピレン	—	—	—	—	○	○	—
10	1,3-ブタジエン	—	—	—	—	—	—	—
11	ノナブロモジフェニルエーテル類	—	—	—	—	○	○	—
12	ジクワット	—	—	—	—	—	—	—
13	トリクロピル	—	—	—	—	—	—	—
合計	14 試験	1	2	1	2	4	4	0

○：既存知見から示唆された作用

P：試験管内試験の結果において認められた作用

N：試験管内試験の結果では、認められなかった作用

—：試験管内試験を実施しない作用

I. エリスロマイシン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エリスロマイシンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、ステロイド代謝酵素への影響、ステロイド産生影響、腸管筋蠕動運動への影響及びカリウムイオンチャンネルへの影響の有無に関する報告がある。

(1)ステロイド代謝酵素への影響

①Fisherら(1990)によって、エリスロマイシン 0.5mmole/kg/day(=367mg/kg/day)を5日間経口投与した雄SDラットへの影響(最終投与から2時間後)が検討されている。その結果として、肝臓ミクロソーム2/4-ヒドロキシラーゼ比活性(17 β -エストラジオールを基質とする)の低値、ミクロソーム蛋白質中チトクロームP450(複合体)濃度の高値が認められた。なお、肝臓相対重量、肝臓中ミクロソーム蛋白質濃度には影響は認められなかった。(14084)(評価結果の略号： Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストラジオールの代謝阻害

②Akiyoshiら(2013)によって、エリスロマイシン0.1、0.3、1、5、20 μ M(=73.4、220、734、3,670、14,700 μ g/L)の濃度でCYP3A4.1によるテストステロン6 β 水酸化酵素比活性への影響が検討されている。その結果として、Ki値1.04 μ M(=763 μ g/L)の濃度でテストステロン6 β 水酸化の阻害が認められた。(13895)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：テストステロンの代謝阻害

③Yamazakiら(1996)によって、エリスロマイシン30 μ M(=22,000 μ g/L)の濃度でヒト肝臓ミクロソームによるテストステロン6 β 水酸化酵素比活性への影響が検討されている。その結果として、テストステロン6 β 水酸化の阻害が認められた。

また、エリスロマイシン30 μ M(=22,000 μ g/L)の濃度でヒトCYP3A4モノオキシゲナーゼ再構築発現系によるテストステロン6 β 水酸化酵素比活性への影響が検討されている。その結果として、テストステロン6 β 水酸化の阻害が認められた。

なお、エリスロマイシン30 μ M(=22,000 μ g/L)の濃度でヒトCYP3A5モノオキシゲナーゼ再構築発現系によるテストステロン6 β 水酸化酵素比活性への影響が検討されているが、テストステロン6 β 水酸化の阻害は認められなかった。(13890)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：テストステロンの代謝阻害

※参考 (2)ステロイド産生影響(今回評価対象としなかった文献)

①Jiら(2010)によって、エリスロマイシン200、2,000、20,000 μ g/Lの濃度48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が、エストラジオール産生量、テストステロン産生量には影響は認められなかった。(13868)

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 (3)腸管筋蠕動運動への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Olsson ら(2008)によって、エリスロマイシン 0.1、10 μ M(=73.4、7,340 μ g/L)の濃度で成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)中及び遠腸管への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=73.4)の濃度で縦走筋の応答強度、環状筋の応答強度の高値が認められた。

また、エリスロマイシン 0.1、10 μ M(=73.4、7,340 μ g/L)の濃度で成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)腸管球状部(intestinal bulb)への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=73.4)の濃度で縦走筋の応答強度の高値、10 μ M(7,340 μ g/L)の濃度で環状筋の応答強度の高値が認められた。(13871)

備考 本文献は、エリスロマイシンのグレリン(ghrelin)又はモチリン(motilin)様のアゴニスト作用の検出を目的とした報告である。ゼブラフィッシュでも腸の蠕動運動の促進がラットのグレリン、ブタのモチリン及びエリスロマイシンで促進されることが明らかにされた。また、哺乳動物のグレリン受容体及びモチリン受容体の配列と相同性の高い配列がゼブラフィッシュを含む魚類でも見いだされた。

評価未実施の理由：現段階では有害性を示す関連情報が不十分であり、今後の研究動向に注視する必要があるため。

※参考 (4)カリウムイオンチャンネルへの影響(今回評価対象としなかった文献)

①Ando ら(2011)によって、エリスロマイシン 10 μ M(=7,340 μ g/L)の濃度にばく露したヒト胎児腎臓細胞 293HEK (hERG*を安定発現)への影響が検討されている。その結果として、hERG 電位(6分間)の低値が認められた。(13867)

* hERG (human Ether-a-go-go Related Gene)はカリウムイオンチャンネル Kv11.1 遺伝子を示す。

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

2. 総合的判断(案)

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

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、試験管内試験の報告において、ステロイド代謝酵素への影響を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表1に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：エリスロマイシン

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)ステロイド代謝酵素への影響	エストラジオールの代謝阻害	①Fisher ら(1990)	△	○P	○
	テストステロンの代謝阻害	②Akiyoshi ら(2013)	△	○P	○
	テストステロンの代謝阻害	③Yamazaki ら(1996)	△	○P	○
(2)ステロイド産生影響		①Ji ら(2010) 評価未実施			
(3)腸管筋蠕動運動への影響		①Olsson ら(2008) 評価未実施			
(4)カリウムイオンチャンネルへの影響		①Ando ら(2011) 評価未実施			
今後の対応案		試験管内試験の報告において、ステロイド代謝酵素への影響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

14084: Fisher D, Labbe G, Berson A, Tinel M, Loeper J, Larrey D and Pessayre D (1990) Inhibition of rat liver estrogen 2/4-hydroxylase activity by troleandomycin: comparison with erythromycin and roxithromycin. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 254 (3), 1120-1127.

- 13895: Akiyoshi T, Ito M, Murase S, Miyazaki M, Guengerich FP, Nakamura K, Yamamoto K and Ohtani H (2013) Mechanism-based inhibition profiles of erythromycin and clarithromycin with cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 28 (5), 411-415.
- 13890: Yamazaki H, Urano T, Hiroki S and Shimada T (1996) Effects of erythromycin and roxithromycin on oxidation of testosterone and nifedipine catalyzed by CYP3A4 in human liver microsomes. *Journal of Toxicological Sciences*, 21 (4), 215-226.
- 13868: Ji K, Choi K, Lee S, Park S, Khim JS, Jo EH, Choi K, Zhang X and Giesy JP (2010) Effects of sulfathiazole, oxytetracycline and chlortetracycline on steroidogenesis in the human adrenocarcinoma (H295R) cell line and freshwater fish *Oryzias latipes*. *Journal of Hazardous Materials*, 182 (1-3), 494-502.
- 13871: Olsson C, Holbrook JD, Bompadre G, Jonsson E, Hoyle CH, Sanger GJ, Holmgren S and Andrews PL (2008) Identification of genes for the ghrelin and motilin receptors and a novel related gene in fish, and stimulation of intestinal motility in zebrafish (*Danio rerio*) by ghrelin and motilin. *General and Comparative Endocrinology*, 155 (1), 217-226.
- 13867: Ando F, Kuruma A and Kawano S (2011) Synergic effects of beta-estradiol and erythromycin on hERG currents. *Journal of Membrane Biology*, 241 (1), 31-38.

II. スルファジアジン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

スルファジアジン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

①Wollenberger ら(2000)によって、スルファジアジン 3,100、6,200、12,500、25,000、50,000µg/L(設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、EC₅₀ 値 13,700µg/L の濃度で累積産仔数の低値が認められた。

(13937)(評価結果の略号：△?)

想定される作用メカニズム：一般毒性

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なかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 2 に示した。

表 2 信頼性評価のまとめ

物質名：スルファジアジン

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	一般毒性	①Wollenberger ら(2000)	△	?	—
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ため、現時点では試験対象物質としない。			

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

- 13937: Wollenberger L, Halling-Sorensen B and Kusk KO (2000) Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. Chemosphere, 40 (7), 723-730.

Ⅲ. トリメトプリム

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

トリメトプリムの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1) 生態影響

①De Liguoro ら(2012)によって、トリメトプリム 395、781、1,562、3,125、6,250µg/L(設定濃度)に24時間未満齢から21日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、6,250µg/Lのばく露区で累積産仔数の低値が認められた。なお、生存率、日毎伸張体には影響は認められなかった。

また、トリメトプリム 12,500、25,000、50,000µg/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*)への影響が検討されている。その結果として、12,500µg/L以上のばく露区で累積産仔数の低値、25,000µg/L以上のばく露区で日毎伸張体長の低値、50,000µg/Lのばく露区で生存率の低値が認められた。

また、トリメトプリム 6,250、12,500、25,000、50,000、100,000µg/L(設定濃度)に約4.5ヶ月齢から14日間ばく露したグッピー(*Poecilia reticulata*)への影響が検討されている。その結果として、6,250µg/Lのばく露区で腎臓、鰓、腸管上皮組織におけるCYP1A蛋白質濃度の高値、50,000µg/Lのばく露区で遊泳活性(travelled distance)の低値が認められた。なお、体長、fitness index(体長/体重)、死亡率には影響は認められなかった。(13995)(評価結果の略号：○?)

想定される作用メカニズム：一般毒性

※参考 (1) 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

②Dalla Bona ら(2015)によって、トリメトプリム 3,100、6,300、13,000、25,000、50,000µg/L(設定濃度)に24時間未満齢から21日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、13,000µg/L以上のばく露区で累積産仔数、日毎伸張体長の低値、50,000µg/Lのばく露区で死亡率の高値が認められた。(13991)

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) 疫学的調査

①Andersen ら(2013)によって、トリメトプリムについて、デンマークにて1997年から2007年にかけてにかけて、妊娠931,501件(生存出産75.8%、人工中絶15.9%、流産8.3%)を対象に、妊娠期間中のトリメトプリムばく露と流産との関連性について検討されている。その結果として、Cox比例ハザード回帰分析において、妊娠開始から第1三半期におけるトリメトプリムばく露群と非ばく露群との流産発生率の補正ハザード比の高値が認められた。(13994)(○×)

想定される作用メカニズム：DNA合成阻害

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なかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質としないと判断された。

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：トリメトプリム

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	一般毒性	①De Liguoro ら(2012)	○	?	—
		②Dalla Bona ら(2015) 評価未実施			
(2)疫学的調査	葉酸サイクルの阻害によるDNA合成阻害	①Andersen ら(2013)	○	×	×
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ため、現時点では試験対象物質としない。			

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

13995: De Liguoro M, Di Leva V, Dalla Bona M, Merlanti R, Caporale G, and Radaelli G (2012) Sublethal effects of trimethoprim on four freshwater organisms. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 82, 114-121.

13991: Dalla Bona M, Zounkova R, Merlanti R, Blaha L and De Liguoro M (2015) Effects of

enrofloxacin, ciprofloxacin, and trimethoprim on two generations of *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 113, 152-158.

13994: Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen EW, Andersen NL, Afzal S, Torp-Pedersen C, Keiding N and Poulsen HE (2013) Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study. *Epidemiology and Infection*, 141 (8), 1749-1755.

IV. メフェナム酸

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

メフェナム酸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、抗甲状腺ホルモン作用、細胞内カルシウムイオン濃度への影響、メダカ卵巣への影響、ステロイド代謝酵素への影響及び薬物代謝酵素への影響の有無に関する報告がある。

(1) 生態影響

①Collard ら(2013)によって、メフェナム酸 1、10、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 14 日間ばく露した成熟雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中 *era* mRNA 相対発現量の低値、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣中 *hmgra* mRNA 相対発現量、精巣中 *hmgrb* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr3* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、精巣中 *3 β hsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *17 β hsd* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、メフェナム酸 0.1、1、10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精卵から 32 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、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体長、体重(乾燥重量)の低値、1,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率の低値が認められた。なお、肥満度、孵化までの所要時間、孵化率、全身中ビテロゲン濃度には影響は認められなかった。

また、メフェナム酸 63、125、250、500、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 7 日間ばく露したタマミジンコ(*Moina macrocopa*)への影響が検討されている。その結果として、125 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で出産毎産仔数の低値、250 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。なお、母動物生存率、初出産に至るまでの所要日数、増殖速度には影響は認められなかった。

また、メフェナム酸 0.01、0.1、1、10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、1,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で総産仔数、出産毎産仔数の低値が認められた。なお、母動物生存率、母動物体長、初出産に至るまでの所要日数、増殖速度には影響は認められなかった。(14122)(評価結果の略号： Δ OP)

想定される作用メカニズム：魚類のホルモン代謝系への影響、ミジンコの繁殖への影響

(2) 生殖影響

①Sanfilippo ら(1983)によって、メフェナム酸 15mg/kg を発情間期に単回筋肉内投与した雌 SD ラット(入手時 90 日齢)への影響(投与 24 時間後)が検討されている。その結果として、子宮中エストロゲン受容体濃度(サイトゾル蛋白質重量当)の高値(発情周期の乱れを伴う)が認められた。

また、メフェナム酸 15mg/kg を発情前期に単回筋肉内投与した雌 SD ラット(入手時 90 日齢)への影響(投与 6 時間後)が検討されているが、子宮中エストロゲン受容体濃度(サイトゾル蛋白質重量当)には影響は認められなかった。(14141)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

(3) 甲状腺影響

①Koizumi ら(1984)によって、メフェナム酸 25mg/rat を単回皮下投与した雄 Wistar ラット(甲状腺摘出处置後、投与開始までサイロキシシン 16µg/kg/day を 14 日間腹腔内投与、)への影響(サイロキシシン最終投与 5 時間後に単回皮下投与してから 3 時間後)が検討されている。その結果として、血漿中サイロキシシン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、下垂体中トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、血漿中トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。(14140)(△○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—下垂体—甲状腺副腎軸への作用
注：本文献では、ヒトボランティア試験も実施しており、視床下部—下垂体—甲状腺副腎軸への作用を示唆する結果が得られている。しかし、インフォームドコンセントに関する記載がない等、不備が散見されるため、ヒトボランティア試験に関する記載部分については信頼性評価対象外とした。

(4) 抗甲状腺ホルモン作用

①Munro ら(1989)によって、メフェナム酸 0.1~1 µM(=24.1~241µg/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シン 0.1~0.33nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、結合阻害が認められた(サイロキシシンの K_a 値 0.042µM の 26.5%)。

また、メフェナム酸 1~10µM(=241~2,410µg/L)の濃度でヒト血清中サイロキシシン結合グロブリンによる標識サイロキシシン 0.001nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、結合阻害が認められた(サイロキシシンの K_a 値 0.30µM の 0.0027%)。(14133)(△○P)

②Karami-Tehrani ら(2001)によって、メフェナム酸 0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1µM(=0.00241、0.0241、0.241、2.41、24.1µg/L)の濃度でヒト血清による標識サイロキシシン 30pM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、0.1µM(=24.1µg/L)以上の濃度で標識結合率の低値(有意差検定なし)が認められた。(14130)(△○P)

③Topliss ら(1989)によって、メフェナム酸 0.1、1、10、50µM(=24.1、241、2,410、12,100µg/L)の濃度でラット肝臓がん細胞 H4 による標識トリヨードサイロニンに対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 45µM(=10,900µg/L)の濃度で結合阻害が認められた。(14134)(△○P)

④Topliss ら(1988)によって、メフェナム酸 5、50、500µM(=1,210、12,100、121,000µg/L)の濃度でラット肝臓細胞核分画による標識トリヨードサイロニン 10nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、500µM(=121,000µg/L)の濃度で標識結合率の低値が認められた。(14136)(△○)

(5)細胞内カルシウムイオン濃度への影響

①Kloseら(2011)によって、メフェナム酸(濃度の記載不明瞭)にばく露(プログネノロン硫酸 35 μ M 共存下)したヒト胎児腎臓細胞 Flip-in T-Rex293 (HEK293 から作成)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 6.6 μ M(=1,600 μ g/L)の濃度で TRP (Transient receptor potential) M3 発現下での細胞内カルシウムイオン濃度の低値が認められた。なお、TRPC6、TRPM2 又は TRPV4 発現下での細胞内カルシウムイオン濃度には影響は認められなかった。

また、メフェナム酸 30 μ M(=7,200 μ g/L)にばく露(プログネノロン硫酸 35 μ M 共存下)したヒト胎児腎臓細胞 HEK293 への影響が検討されている。その結果として、細胞内カルシウムイオン濃度、外向き電流、内向き電流の抑制が認められた。

また、メフェナム酸 30 μ M(=7,200 μ g/L)にばく露(プログネノロン硫酸 35 μ M 共存下)したラット膵臓 β 細胞 INS-IE への影響が検討されている。その結果として、細胞内カルシウムイオン濃度、グルコース誘導性インスリン分泌の抑制が認められた。なお、グルコース誘導性インスリン分泌の抑制はプログネノロン硫酸非共存下でも認められた。

また、メフェナム酸 30 μ M(=7,200 μ g/L)にばく露(プログネノロン硫酸 35 μ M 共存下)したラット膵島細胞(初代培養)への影響が検討されている。その結果として、細胞内カルシウムイオン濃度の抑制が認められた。(14123)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：抗プログネノロン硫酸作用、インスリン分泌抑制作用

(6)メダカ卵巣への影響

①Yokotaら(2016)によって、メフェナム酸 0.5、5、50、500 μ M(=121、1,210、12,100、121,000 μ g/L)の濃度でメダカ卵巣(排卵予定時刻の 10 時間前に相当する午後 8:00 に採取)への影響が検討されている。その結果として、排卵率(排卵予定時刻である午前 6:00 から 6 時間)の低値傾向が認められた(ただし、IC₅₀ 値は得られず)。(14121)(\bigcirc ON)

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

(7)ステロイド代謝酵素への影響

①Knightsら(2009)によって、メフェナム酸 0.05~5 μ M(=12.1~1,210 μ g/L)の濃度でヒト UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 2B7 による 18 β グルクロニル化活性(アルドステロン 300 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.1 μ M(=24.1 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

また、メフェナム酸 0.05~5 μ M(=12.1~1,210 μ g/L)の濃度でヒト肝臓ミクロソームによる 18 β グルクロニル化活性(アルドステロン 500 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.3 μ M(=72.4 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

また、メフェナム酸 0.05~5 μ M(=12.1~1,210 μ g/L)の濃度でヒト腎臓皮質ミクロソームによる 18 β グルクロニル化活性(アルドステロン 300 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 1.0 μ M(=241 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。(14125)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：ステロイド代謝、アルドステロン抱合阻害

②Mano ら(2008)によって、メフェナム酸 0.05～20 μ M(=12.1～4,830 μ g/L)の濃度でラット肝臓ミクロソームによる 3 β グルクロニル化活性(17 β エストラジオール 20 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 20 μ M(=4,830 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

また、メフェナム酸 0.05～20 μ M(=12.1～4,830 μ g/L)の濃度でヒト肝臓ミクロソームによる 3 β グルクロニル化活性(17 β エストラジオール 10 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 42 μ M(=10,100 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。

また、メフェナム酸 0.05～20 μ M(=12.1～4,830 μ g/L)の濃度でイヌ肝臓ミクロソームによる 3 β グルクロニル化活性(17 β エストラジオール 20 μ M を基質とする)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 75 μ M(=18,100 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。(14129)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：ステロイド代謝、エストラジオール抱合阻害

※参考 (8)薬物代謝酵素への影響代謝酵素への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Karjalainen ら(2008)によって、メフェナム酸 0.1、0.3、1、3、10、30 μ M(=24.1、72.4、241、724、2,410、7,240 μ g/L)の濃度でヒト肝臓ミクロソームによる CYP1A2 活性(フェナセチン 20 μ M の *O*-デエチル化)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 3.4 μ M(=820 μ g/L)の濃度で阻害が認められた。(14128)

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

2. 総合的判断(案)

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

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、魚類のホルモン代謝系への影響、ミジンコの繁殖への影響、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、細胞内カルシウムイオン濃度への影響、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド代謝酵素への影響を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表4に示した。

表4 信頼性評価のまとめ

物質名：メフェナム酸

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	魚類のホルモン代謝系への影響、ミジンコの繁殖への影響	①Collard ら(2013)	△	○P	○
(2)生殖影響	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	①Sanfilippo ら(1983)	△	○P	○
(3)甲状腺影響	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	①Koizumi ら(1984)	△	○P	○
(4)抗甲状腺ホルモン作用		①Munro ら(1989)	△	○P	○
		②Karami-Tehrani ら(2001)	△	○P	○
		③Topliss ら(1989)	△	○P	○
		④Topliss ら(1988)	△	○P	○
(5)細胞内カルシウムイオン濃度への影響	抗プログネノロン硫酸作用、インスリン分泌抑制作用	①Klose ら(2011)	△	○P	○
(6)メダカ卵巣への影響	エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	①Yokota ら(2016)	○	○N	×
(7)ステロイド代謝酵素への影響	ステロイド代謝、アルドステロン抱合阻害	①Knights ら(2009)	△	○P	○
	ステロイド代謝、エストラジオール抱合阻害	②Mano ら(2008)	△	○P	○
(8)薬物代謝酵素への影響		①Karjalainen ら(2008) 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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
今後の対応案	動物試験の報告において、魚類のホルモン代謝系への影響、ミジンコの繁殖への影響、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、細胞内カルシウムイオン濃度への影響、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド代謝酵素への影響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

- 14122: Collard HR, Ji K, Lee S, Liu X, Kang S, Kho Y, Ahn B, Ryu J, Lee J and Choi K (2013) Toxicity and endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) and two freshwater invertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) after chronic exposure to mefenamic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 94, 80-86.
- 14141: Sanfilippo JS, Teichman J, Melvin JR, Osyamkpe CO and Wittliff JL (1983) Influence of certain prostaglandin synthetase inhibitors on cytoplasmic estrogen receptors in the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 145 (1), 100-104.
- 14140: Koizumi Y, Sato A, Yamada T and Inada M (1984) Effect of mefenamic acid on plasma protein-thyroid hormone interaction, monodeiodination of thyroxine, urinary excretion of tri-iodothyronine and thyrotropin regulation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 11 (3), 291-299.
- 14133: Munro SL, Lim CF, Hall JG, Barlow JW, Craik DJ, Topliss DJ and Stockigt JR (1989) Drug

competition for thyroxine binding to transthyretin (prealbumin): comparison with effects on thyroxine-binding globulin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 68 (6), 1141-1147.

14130: Karami-Tehrani F, Salami S and Mokarram P (2001) Competition of tamoxifen with thyroxine for TBG binding: ligand binding assay and computational data. *Clinical Biochemistry*, 34 (8), 603-606.

14134: Topliss DJ, Kolliniatis E, Barlow JW, Lim CF and Stockigt JR (1989) Uptake of 3,5,3'-triiodothyronine by cultured rat hepatoma cells is inhibitable by nonbile acid cholephils, diphenylhydantoin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Endocrinology*, 124 (2), 980-986.

14136: Topliss DJ, Hamblin PS, Kolliniatis E, Lim CF and Stockigt JR (1988) Furosemide, fenclofenac, diclofenac, mefenamic acid and meclofenamic acid inhibit specific T3 binding in isolated rat hepatic nuclei. *Journal of Endocrinological Investigation*, 11 (5), 355-360.

14123: Klose C, Straub I, Riehle M, Ranta F, Krautwurst D, Ullrich S, Meyerhof W and Harteneck C (2011) Fenamates as TRP channel blockers: mefenamic acid selectively blocks TRPM3. *British Journal of Pharmacology*, 162 (8), 1757-1769.

14121: Yokota H, Eguchi S, Hasegawa S, Okada K, Yamamoto F, Sunagawa A, Tanaka M, Yamamoto R and Nakano E (2016) Assessment of *in vitro* antioviulatory activities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and comparison with *in vivo* reproductive toxicities of medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology*, 31 (12), 1710-1719.

14125: Knights KM, Winner LK, Elliot DJ, Bowalgaha K and Miners JO (2009) Aldosterone glucuronidation by human liver and kidney microsomes and recombinant UDP-glucuronosyltransferases: inhibition by NSAIDs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68 (3), 402-412.

14128: Karjalainen MJ, Neuvonen PJ and Backman JT (2008) *In vitro* inhibition of CYP1A2 by model inhibitors, anti-inflammatory analgesics and female sex steroids: predictability of *in vivo* interactions. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 103 (2), 157-165.

14129: Mano Y, Usui T and Kamimura H (2008) Species differences in inhibition potential of nonsteroidal anti-inflammatory drugs against estradiol 3beta-glucuronidation between rats, dogs, and humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97 (7), 2805-2810.

V. メラミン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

メラミンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響及び発達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)

①Gaoら(2010)によって、メラミン1、5、25、50、100ppm(餌中濃度)を21週齢から21日間混餌投与した雌 Jinding laying アヒルへの影響が検討されている。その結果として、100ppmのばく露群で腎臓相対重量の高値が認められた。なお、肝臓相対重量、平均産卵重量、産卵率、日毎摂餌量には影響は認められなかった。(13268)

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

(2)生殖影響

①Sunら(2016)によって、メラミン2、10、50mg/kg/dayを28日間(5週齢からと思われる)経口投与した雄 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、2mg/kg/day以上のばく露群で精巣上体尾中精子数、精巣中17β-HSD蛋白質相対発現量の低値、精巣上体尾中精子奇形率の高値、10mg/kg/day以上のばく露群で血清中テストステロン濃度、精巣中StAR mRNA相対発現量、精巣中ライディッヒ細胞数の低値、50mg/kg/dayのばく露群で精巣中P450scc mRNA及びP450scc蛋白質相対発現量、精巣中17β-HSD mRNA相対発現量、精巣中StAR蛋白質相対発現量の低値、精巣の顕著な組織病理学的所見(精細管構造の変性、精原細胞数の減少、核濃縮、精子数の減少)が認められた。なお、体重、摂餌量、摂水量、精巣絶対重量、精巣中P450 17α mRNA及びP450 17α蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。(14418)(評価結果の略号：△○P)
想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

②Sunら(2016)によって、メラミン10、20、40mg/kg/dayを28日間(5週齢からと思われる)経口投与した雌SDラットへの影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day以上のばく露群で卵巣中17β-HSD I mRNA相対発現量、卵巣中GPX2 mRNA相対発現量の低値、20mg/kg/day以上のばく露群で卵巣中17β-HSD II mRNA相対発現量、卵巣中SOD1 mRNA相対発現量の低値、40mg/kg/dayのばく露群で卵巣中GPX1 mRNA相対発現量の低値、卵巣中閉鎖卵胞率、卵巣中アポトーシス細胞率の高値が認められた。なお、体重、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、発情周期所要日数、血清中エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、卵巣中STAR mRNA相対発現量、卵巣中3β-HSD mRNA相対発現量、卵巣中P450scc mRNA相対発現量、卵巣中P450arom mRNA相対発現量、卵巣中SOD2 mRNA相対発現量には影響は認められなかった。(14054)(評価結果の略号：○?)

想定される作用メカニズム：不明

③Changら(2014)によって、メラミン30、140、700mg/kg/dayを8週齢から3日間経口投与した雄Kunming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、30mg/kg/day以

上のばく露群でセルトリ細胞中のビメンチンフィラメント相対発現量の低値、30、700mg/kg/day のばく露群で形態異常精子率の高値、30mg/kg/day のばく露群で精巢中生殖細胞のアポトーシス重篤度スコアの高値、140mg/kg/day 以上のばく露群で血清中尿素窒素濃度の高値、700mg/kg/day のばく露群で精巢上体の組織病理学的異常所見重篤度スコアの高値が認められた。なお、増加体重、血清中クレアチニン濃度、血清中テストステロン濃度、精巢絶対及び相対重量、精巢上体絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、精巢の組織病理学的異常所見重篤度スコア、精細管直径には影響は認められなかった。

また、メラミン 30、140、700mg/kg/day を8週齢から3日間経口投与した雄 Kunming 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、30mg/kg/day 以上のばく露群でセルトリ細胞中のビメンチンフィラメント相対発現量の低値、形態異常精子率の高値、140mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の高値、700mg/kg/day のばく露群で精巢中生殖細胞のアポトーシス重篤度スコアの高値が認められた。なお、増加体重、血清中尿素窒素濃度、血清中クレアチニン濃度、精巢絶対及び相対重量、精巢上体絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、精巢の組織病理学的異常所見重篤度スコア、精巢上体の組織病理学的異常所見重篤度スコア、精細管直径には影響は認められなかった。(14059)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- ④Yin ら(2013)によって、メラミン 2、10、50mg/kg/day を14日間経口投与した雄 Kunming マウス(週齢不明、体重 25~30g を入手後 15日間馴養)への影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で精巢中精原細胞のアポトーシス率の高値が認められた。

また、412、824、1,648mg/kg/day を5日間経口投与した雄 Kunming マウス(週齢不明、体重 25~30g を入手後 15日間馴養)への影響(投与終了から30日後)が検討されている。その結果として、412mg/kg/day 以上のばく露群で右精巢上体中精子の形態異常率の高値が認められた。(13267)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

(3) 発達影響

- ②An と Zhang (2014)によって、メラミン 400mg/kg/day を全妊娠期間に渡って経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、同腹新生仔数、新生仔雄性比、35日齢雄仔動物海馬相対重量(対脳総重量)の低値が認められた。なお、雄新生仔体重(1~36日齢)には影響は認められなかった。

更に上記母動物が出産した36日齢雄仔動物への影響(Morris 水迷路試験)が検討されている。その結果として、クワドラント総滞在時間、プラットホーム総横断回数、遊泳速度の低値、総遊泳距離の高値が認められた。

更に上記母動物が出産した36日齢雄仔動物への影響(海馬の電気生理学的試験)が検討されている。その結果として、フィールド興奮性シナプス後場電位(fEPSPs: field excitatory postsynaptic potentials)の低値、fEPSPs2/ fEPSPs1 比の高値が認められた。(14058)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

※参考 (3)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Chuら(2015)によって、メラミン 12.5、25、50mg/kg/day を妊娠 8.5 日目から妊娠 10.5 日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔頭臀長の高値、50mg/kg/day のばく露群で胎仔体節数の低値、胎仔頭幅の高値が認められた。なお、母動物増加体重、母動物死亡率、同腹胚数、初期胚吸収率、奇形率には影響は認められなかった。

また、メラミン 12.5、25、50mg/kg/day を妊娠 10.5 日目から妊娠 16.5 日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔頭臀長の高値が認められた。なお、母動物増加体重、母動物死亡率、同腹胎仔数、後期胚吸収率、胎仔頭幅、胎盤長、奇形率には影響は認められなかった。

また、メラミン 12.5、25、50mg/kg/day を妊娠 0.5 日目から出産まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、25mg/kg/day のばく露群で新生仔死亡率の高値が認められた。なお、母動物増加体重、母動物死亡率、妊娠期間、同腹新生仔数、新生仔奇形率、新生仔体重には影響は認められなかった。

また、メラミン 12.5、25、50mg/kg/day を妊娠 5.5 日目から 8.5 日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されているが、母動物増加体重、母動物死亡率、同腹胚数、胚消失率には影響は認められなかった。

また、メラミン 12.5、25、50mg/kg/day を妊娠 16.5 日目から出産まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されているが、母動物増加体重、母動物死亡率、妊娠期間、同腹新生仔数、新生仔死亡率、新生仔奇形率、新生仔体重には影響は認められなかった。(14055)

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

③Kimら(2011)によって、メラミン 200、400、800mg/kg/day を妊娠 6 日目から 20 日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、800mg/kg/day のばく露群で体重、増加体重、雌雄胎仔体重の低値、心臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、腎臓における組織病理学的所見発生率の高値が認められた。なお、胎仔の骨格変化発生率、補正体重(体重－妊娠子宮絶対重量)、妊娠子宮絶対重量、卵巣絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、胸腺絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹胚消失率、同腹生存胎仔数、胎仔雄性比、胎盤絶対重量、胎仔の外表変化発生率、胎仔の内臓変化発生率には影響は認められなかった。(14066)

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

④Stineら(2014)によって、メラミン 1,000mg/kg/day を妊娠 10 日目から 10 日間経口投与した CD 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、増加体重、補正増加体重、総摂餌量、同腹胎仔数、胎仔体重、胎仔頭臀長の低値、総胚消失率、腎臓相対重量、心臓相対重量、血中尿素窒素濃度、血中クレアチニン濃度、胎仔発育不良発生率の高値が認められた。なお、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹生存胎仔数、生存胎仔雄性比、肝臓相対重量、脾臓相対重量、総摂水量、血中尿酸濃度には影響は認められなかった。(14060)

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

2. 総合的判断(案)

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

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用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：メラミン

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	①Gao ら(2010) 評価未実施			
(2)生殖影響	抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用 ①Sun ら(2016a)	△	○P	○
	②Sun ら(2016b)	○	?	—
	抗アンドロゲン様作用 ③Chang ら(2014)	○	○P	○
	不明 ④Yin ら(2013)	○	?	—
(3)発達影響	①Chu ら(2015) 評価未実施			
	不明 ②An と Zhang (2014)	○	?	—
	③Kim ら(2011) 評価未実施			
	④Stine ら(2014) 評価未実施			
今後の対応案	動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用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

13268: Gao CQ, Wu SG, Yue HY, Ji F, Zhang HJ, Liu QS, Fan ZY, Liu FZ and Qi GH (2010) Toxicity of dietary melamine to laying ducks: biochemical and histopathological changes and residue in eggs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58 (8), 5199-5205.

14418: Sun J, Cao Y, Zhang X, Zhao Q, Bao E and Lv Y (2016a) Melamine negatively affects testosterone synthesis in mice. *Research Veterinary Sciences*, 109, 135-141.

14054: Sun J, Zhang X, Cao Y, Zhao Q, Bao E and Lv Y (2016b) Ovarian Toxicity in Female Rats after Oral Administration of Melamine or Melamine and Cyanuric Acid. *PloS One*, 11 (2), e0149063.

14059: Chang L, She R, Ma L, You H, Hu F, Wang T, Ding X, Guo Z and Soomro MH (2014) Acute testicular toxicity induced by melamine alone or a mixture of melamine and cyanuric acid in mice. *Reproductive Toxicology*, 46, 1-11.

13267: Yin RH, Wang XZ, Bai WL, Wu CD, Yin RL, Li C, Liu J, Liu BS and He JB (2013) The reproductive toxicity of melamine in the absence and presence of cyanuric acid in male mice. *Research in Veterinary Science*, 94 (3), 618-627.

14055: Chu CY, Tang LY, Li L, Shum AS, Fung KP and Wang CC (2015) Adverse reproductive effects of maternal low-dose melamine exposure during pregnancy in rats. *Environmental Toxicology*.

14058: An L and Zhang T (2014) Prenatal melamine exposure induces impairments of spatial cognition and hippocampal synaptic plasticity in male adolescent rats. *Reproductive Toxicology*, 49, 78-85.

14066: Kim SH, Lee IC, Lim JH, Shin IS, Moon C, Kim SH, Park SC, Kim HC and Kim JC (2011) Effects of melamine on pregnant dams and embryo-fetal development in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 31 (6), 506-514.

14060: Stine CB, Reimschuessel R, Keltner Z, Nochetto CB, Black T, Olejnik N, Scott M, Bandele O, Nemser SM, Tkachenko A, Evans ER, Crosby TC, Ceric O, Ferguson M, Yakes BJ and Sprando R (2014) Reproductive toxicity in rats with crystal nephropathy following high doses of oral melamine or cyanuric acid. *Food and Chemical Toxicology*, 68, 142-153.

VI. 2,4-ジクロロフェノール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2,4-ジクロロ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、発達影響、エストロゲン作用、エストロゲン関連受容体 γ に対する抑制作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、アンドロゲン作用に対する促進作用、抗アンドロゲン作用、プロゲステロン作用、抗プロゲステロン作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生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

①Ma ら(2012)によって、2,4-ジクロロフェノール 30、100、300 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、30 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中テストステロン濃度の高値、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣中 *CYP19A* mRNA 相対発現量、精巣中 *ptgs2* mRNA 相対発現量の低値、肝臓中 *VTG1* mRNA 相対発現量の高値、300 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣中 *ER β* mRNA 相対発現量の低値、血漿中 *17 β* エストラジオール濃度、精巣中 *ER α* mRNA 相対発現量、精巣中 *FSHR* mRNA 相対発現量、脳中 *FSH* mRNA 相対発現量、肝臓中 *VTG3* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ER α* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ER β* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、生殖腺体指数、肝臓体指数、脳中 *CYP19B* mRNA 相対発現量、精巣中 *3 β HSD* mRNA 相対発現量、精巣中 *CYP17* mRNA 相対発現量、精巣中 *17 β HSD* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。また、雌において、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中 *17 β* エストラジオール濃度の低値、卵巣中 *CYP17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17 β HSD* mRNA 相対発現量、卵巣中 *ER β* mRNA 相対発現量の高値、300 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生殖腺体指数の低値、脳中 *CYP19B* mRNA 相対発現量、脳中 *FSH* mRNA 相対発現量の高値、卵巣中 *3 β HSD* mRNA 相対発現量、卵巣中 *CYP19A* mRNA 相対発現量、卵巣中 *ER α* mRNA 相対発現量、卵巣中 *FSHR* mRNA 相対発現量、卵巣中 *ptgs2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *VTG1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *VTG3* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ER α* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、肝臓体指数、血漿中テストステロン濃度、卵巣中 *ER β* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。また、産卵において、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で孵化率の低値、300 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で日毎産卵数の低値が認められた。なお、卵中蛋白質重量、卵直径には影響は認められなかった。(14156)(評価結果の略号： 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、ステロイドホルモン合成への作用

②Zhang ら(2008)によって、2,4-ジクロロフェノール 100、300、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌雄チャイニーズレアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺体指数の低値、300 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肝臓体指数、肝臓中ピテロゲン mRNA 相対発現量、血漿中ピテロゲニン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、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺体指数、肝臓中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量の低値、肝臓中ビテロゲン mRNA 相対発現量の高値、300 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中ビテロゲニン相対発現量の高値が認められた。なお、肝臓体指数には影響は認められなかった。

また、2,4-ジクロロフェノール 30、300、3,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に3日間ばく露した成熟雌雄チャイニーズレアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、300 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体重、生殖腺体指数の低値、肝臓中エストロゲン受容体 mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、全長、肝臓体指数、肝臓中ビテロゲニン 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、30、300 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量の低値、300 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺体指数の低値が認められた。なお、体重、全長、肝臓体指数、肝臓中ビテロゲニン mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14160)($\Delta\times$)

想定される作用メカニズム：生殖毒性

③Li ら(2012a)によって、2,4-ジクロロフェノール 20、60、200、2,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に15日間ばく露した幼若キンギョ(*Carassius auratus*)(雌雄混合)への影響が検討されている。その結果として、200 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄血漿中ビテロゲン濃度の高値が認められた。(10534)(ΔOP)

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

①Aoyama ら(2005)によって、2,4-ジクロロフェノール 500、2,000、8,000ppm(餌中濃度)を交配10週間前(5週齢)から妊娠、出産、哺育終了まで(約17週間)混餌投与した Wistar-Hannover ラット F_0 への影響が検討されている。その結果として、 F_0 雄において、8,000ppm のばく露群で腎臓相対重量(絶対重量は有意差なし)、肉眼的病理所見率の高値が認められた。なお、体重、脳絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、組織病理学的病理所見率、精巣中精子数、精巣上体中精子数、運動精率、正常形態精子率には影響は認められなかった。また、 F_0 雌において、2,000ppm のばく露群で副腎絶対及び相対重量の低値、8,000ppm のばく露群で体重、卵巣絶対重量(相対重量は有意差なし)の低値、脳相対重量、肉眼的病理所見率(特に乳腺)の高値が認められた。なお、下垂体絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、組織病理学的病理所見率、正常発情周期発生率、発情周期所要日数には影響は認められなかった。また、 F_0 生殖において(新生仔とは F_1 を示す)、8,000ppm のばく露群で雌雄新生仔(7、14、21日齢)体重、雌雄新生仔(14日齢)眼瞼開裂率が認められた。なお、雌雄新生仔(3日齢)耳介展開率、雌雄新生仔(11日齢)歯牙萌出率、雌雄交尾率、受精率、出産率、妊娠期間、着床部位数、新生仔数、新生仔雄性比、新生仔(0、4、21日齢)生存率には影響は認められなかった。

また、更に2,4-ジクロロフェノール 500、2,000、8,000ppm(餌中濃度)を交配10週間前(離乳後)から妊娠、出産、哺育終了まで(約17週間)混餌投与した Wistar-Hannover ラット F_1 (上記 F_0 が出産)への影響が検討されている。その結果として、 F_1 雄において、500、8,000ppm のばく露群で下

垂体絶対及び相対重量の高値、8,000ppm のばく露群で体重の低値、肉眼的病理所見率、脳相対重量(絶対重量は有意差なし)、精巣相対重量(絶対重量は有意差なし)、腎臓相対重量(絶対重量は有意差なし)の高値が認められた。なお、肝臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精嚢絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、組織病理学的病理所見率、精巣中精子数、精巣上体中精子数、運動精率、正常形態精子率には影響は認められなかった。また、F₁雌において、500ppm 以上のばく露群で肉眼的病理所見率(特に乳腺)の高値、2,000ppm 以上のばく露群で肝臓絶対重量(相対重量は有意差なし)の低値、8,000ppm のばく露群で体重、下垂体絶対重量(相対重量は有意差なし)、脾臓絶対重量(相対重量は有意差なし)、腎臓絶対重量(相対重量は有意差なし)、卵巣絶対重量(相対重量は有意差なし)の低値、脳相対重量(相対重量は有意差なし)、子宮相対重量(絶対重量は有意差なし)の高値が認められた。なお、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、副腎絶対及び相対重量、組織病理学的病理所見率、正常発情周期発生率、発情周期所要日数には影響は認められなかった。また、F₁生殖において(新生仔とは F₂を示す)、8,000ppm のばく露群で雄新生仔(7、14日齢)体重、雌新生仔(7、14、21日齢)体重、雌雄新生仔(14日齢)眼瞼開裂率、着床部位数の低値、新生仔雄包皮分離日の遅延が認められた。なお、新生仔雌膈開口日、雌雄新生仔(3日齢)耳介展開率、雌雄新生仔(4日齢)肛門生殖突起間距離(AGD)、雌雄新生仔(11日齢)歯牙萌出率、雌雄交尾率、受精率、出産率、妊娠期間、原子卵胞数、新生仔数、新生仔雄性比、新生仔(0、4、21日齢)生存率には影響は認められなかった。(14161)(○○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

※参考 (3)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Rodwellら(1989)によって、2,4-ジクロロフェノール 200、375、750mg/kg/day を妊娠6日目から妊娠15日目まで経口投与した F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、750mg/kg/day のばく露群で母動物体重、母動物増加体重、母動物生存率の低値、胎仔骨格変化率(奇形率は有意差なし)の高値が認められた。なお、妊娠子宮重量、胎仔生存率、胎仔体重、胎仔頭臀長、胎仔雄性比、着床部位数、黄体数、着床後胚消失数、初期胚消失数、後期胚消失数、胎仔骨格奇形率、胎仔外表奇形又は変化率、胎仔内臓奇形又は変化率には影響は認められなかった。(2741)
- 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

(4)エストロゲン作用

- ①Terasakaら(2006)によって、2,4-ジクロロフェノール 10 μ M(=1,630 μ g/L)の濃度に3日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響(DNA マイクロアレイによる120エストロゲン応答遺伝子の発現状況)が検討されている。その結果として、増殖関連遺伝子群の相対発現量の高値が認められた。なお、酵素遺伝子群、シグナリング関連遺伝子群、転写関連遺伝子群、輸送関連遺伝子群、その他の遺伝子群、総遺伝子群の相対発現量には影響は認められなかった。(13157)(Δ ○N)
- ②Liら(2010)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.163、1.63、16.3、163、1,630、16,300 μ g/L)の濃度に2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)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現誘導は認められなかった。(12985)(Δ ○N)

③Ghisari ら(2009)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.0001~50 μ M(=0.00163~8,150 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN (ヒトエストロゲン受容体 α 及び β 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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(14159)(○○N)

(5)エストロゲン関連受容体 γ に対する抑制作用

①Li ら(2010)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.163、1.63、16.3、163、1,630、16,300 μ g/L)の濃度に2時間ばく露(4-ヒドロキシタモキシフェン 10 μ M 共存下)した酵母(ヒトエストロゲン関連受容体 γ 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、endogenous ligand が発見されていないため、4-ヒドロキシタモキシフェン共存下での inverse agonist activity を測定)が検討されている。その結果として、EC₂₀ 値 100 μ M(=16,300 μ g/L)の濃度で β ガラクトシダーゼ発現誘導(inverse agonist activity)が認められた。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.163、1.63、16.3、163、1,630、16,300 μ g/L)の濃度に2時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン関連受容体 γ 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)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現誘導は認められなかった。(14159)(Δ ○P)

(6)エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

①Li ら(2012b)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.5~40 μ M(=81.5~6,520 μ g/L)の濃度でヒトエストロゲン受容体への標識 17 β エストラジオール 7.2nM 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 7.85 μ M(=1,280 μ g/L)で濃度依存的な結合阻害が認められた。(14155)(Δ ○P)

(7)抗エストロゲン作用

①Ghisari ら(2009)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.0001~50 μ M(=0.00163~8,150 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(17 β エストラジオール 25pM 共存下)したヒト乳がん細胞 MVLN (ヒトエストロゲン受容体 α 及び β 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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(14159)(○○N)

②Li ら(2010)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.163、1.63、16.3、163、1,630、16,300 μ g/L)の濃度に2時間ばく露(17 β エストラジオール 0.2nM 共存下)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が、 β ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(12985)(○●N)

(8)アンドロゲン作用

①Kim ら(2005)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.005、0.05、0.5 μ M(=0.815、8.15、81.5 μ g/L)の濃度でヒトアンドロゲン受容体(アフリカミドリザル腎線維芽細胞 COS1 にて大量発現)への標識 5α -テストステロン 5 nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.5 μ M(=81.5 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.0000001、0.000001、0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0000163、0.000163、0.00163、0.0163、0.163、1.63、16.3、163、1,630 μ g/L)の濃度に 96 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 22Rv1(ヒトアンドロゲン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.0001 μ M(=0.0163 μ g/L)の濃度にばく露(24 時間と思われる)したヒト前立腺がん細胞 22Rv1(ヒトアンドロゲン受容体を発現)への影響が検討されているが、アンドロゲン受容体 mRNA 及び蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.163、1.63、16.3、163、1,630 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 22Rv1(ヒトアンドロゲン受容体を発現かつ遺伝子導入)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.01 μ M(=1.63 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 PC3 (ヒトアンドロゲン受容体非発現だが遺伝子導入)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.01 μ M(=1.63 μ g/L)の濃度に 10 分間ばく露したヒト前立腺がん細胞 PC3 (GFP-AR 融合蛋白質を遺伝子導入)への影響が検討されているが、GFP-AR 融合蛋白質の相対核内移動量には影響が認められなかった。(14162)(△○P)

注：GFP-AR は green fluorescent protein - androgen receptor の略

②Li ら(2010)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.163、1.63、16.3、163、1,630、16,300 μ g/L)の濃度に 2 時間ばく露した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた β ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現誘導は認められなかった。(12985)(○●N、p. 16~18)

③Krüger ら(2008)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.0001~100 μ M(=0.0163~16,300 μ g/L)の濃度にばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(14014)(△○N)

(9)アンドロゲン作用に対する促進作用

①Kim ら(2005)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.000001、0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1 μM (=0.000163、0.00163、0.0163、0.163、1.63、16.3、163 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(5 α -ジヒドロテストステロン 10nM 共存下)したヒト前立腺がん細胞 22Rv1(ヒトアンドロゲン受容体を発現かつ遺伝子導入)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、0.0001(=0.0163 $\mu\text{g/L}$)及び 0.001 μM (=0.163 $\mu\text{g/L}$)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の促進が認められた。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.0000001、0.000001、0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μM (=0.0000163、0.000163、0.00163、0.0163、0.163、1.63、16.3、163、1,630 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 96 時間ばく露(5 α -ジヒドロテストステロン 10nM 共存下)したヒト前立腺がん細胞 22Rv1(ヒトアンドロゲン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、0.001、0.01、0.1、1 μM (=0.163、1.63、16.3、163 $\mu\text{g/L}$)の濃度で細胞増殖誘導の促進が認められた。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.01 μM (=1.63 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(5 α -ジヒドロテストステロン 10nM 共存下)したヒト前立腺がん細胞 PC3 (ヒトアンドロゲン受容体非発現だが遺伝子導入)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、ルシフェラーゼ発現誘導の促進が認められた。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.01 μM (=1.63 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 10 分間ばく露(5 α -ジヒドロテストステロン 10nM 共存下)したヒト前立腺がん細胞 PC3 (GFP-AR 融合蛋白質を遺伝子導入)への影響が検討されている。その結果として、GFP-AR 融合蛋白質の相対核内移動量の高値(移動の促進)が認められた。

また、2,4-ジクロロフェノール 0.0001 μM (=0.0163 $\mu\text{g/L}$)の濃度にばく露(5 α -ジヒドロテストステロン 10nM 共存下、24 時間と思われる)したヒト前立腺がん細胞 22Rv1(ヒトアンドロゲン受容体を発現)への影響が検討されているが、アンドロゲン受容体 mRNA 及び蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。(14162)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：アンドロゲン受容体の核内移行促進

注：GFP-AR は green fluorescent protein - androgen receptor の略

(10)抗アンドロゲン作用

①Li ら(2010)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μM (=0.163、1.63、16.3、163、1,630、16,300 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 2 時間ばく露(5 α -ジヒドロテストステロン 50nM 共存下)した酵母(ヒトアンドロゲン受容体 α を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 10 μM (=1,630 $\mu\text{g/L}$)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害が認められた。(12985)($\circ\circ\text{P}$)

②Krüger ら(2008)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.0001~100 μM (=0.0163~16,300 $\mu\text{g/L}$)の濃度にばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 25pM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細

胞 CHO-KI (アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $12\mu\text{M}(=1,960\mu\text{g/L})$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。(14014)(Δ OP)

(11)プロゲステロン作用

①Liら(2010)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.001、0.01、0.1、1、10、 $100\mu\text{M}(=0.163、1.63、16.3、163、1,630、16,300\mu\text{g/L})$ の濃度に2時間ばく露した酵母(ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロ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)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現誘導は認められなかった。(12985)($\circ\circ\text{N}$)

(12)抗プロゲステロン作用

①Liら(2010)によって、2,4-ジクロロフェノール 0.001、0.01、0.1、1、10、 $100\mu\text{M}(=0.163、1.63、16.3、163、1,630、16,300\mu\text{g/L})$ の濃度に2時間ばく露(プロゲステロン 1nM 共存下)した酵母(ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロ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)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(12985)($\circ\circ\text{N}$)

(13)甲状腺ホルモン作用

①Ghisariら(2009)によって、2,4-ジクロロフェノール $0.0001\sim 50\mu\text{M}(=0.00163\sim 8,150\mu\text{g/L})$ の濃度に6日間ばく露したラット下垂体前葉腺腫細胞 GH3 による細胞増殖試験(T-スクリーンアッセイ)が検討されている。その結果として、 $10\mu\text{M}(=163\mu\text{g/L})$ 以上の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。(14159)($\circ\circ\text{P}$)

(14)抗甲状腺ホルモン作用

①Ghisariら(2009)によって、2,4-ジクロロフェノール $0.0001\sim 50\mu\text{M}(=0.00163\sim 8,150\mu\text{g/L})$ の濃度に6日間ばく露(トリヨードサイロイン 0.5nM 共存下)したラット下垂体前葉腺腫細胞 GH3 による細胞増殖試験(T-スクリーンアッセイ)が検討されているが、細胞増殖誘導の阻害は認められなかった。(14159)($\circ\circ\text{N}$)

(15)ステロイド産生影響

①Maら(2012)によって、2,4-ジクロロフェノール 100、300、 $1,000\mu\text{g/L}$ の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 295R への影響が検討されている。その結果として、 $100\mu\text{g/L}$ 以上の濃度区で *CYP19* mRNA 相対発現量の低値、 $300\mu\text{g/L}$ 以上の濃度区で 17β エストラジオール産生量の低値、*CYP11* mRNA 相対発現量、*CYP17* mRNA、*3\beta*-*HSD* mRNA の高値、 $1,000\mu\text{g/L}$ の濃度区で *StAR* mRNA 相対発現量、*17\beta*-*HSD* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、テストステロン産生量には影響は認められなかった。(14156)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン合成への影響

※参考 (16)疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

①Akerら(2016)によって、2,4-ジクロロフェノールについて、プエルトリコ北部にて2010年から2012年にかけて(PROTECT: Puerto Rico Testside for Exploring Contamination Threat)、14±2週目の妊娠106件(平均年齢27歳)を対象に、尿中ばく露バイオマーカー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、直線回帰分析において、妊娠期間中の尿中2,4-ジクロロフェノール濃度四分位範囲毎の血清中ホルモン(7β-エストラジオール、プロゲステロン、ステロイドホルモン結合蛋白質、甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシシン)濃度増減率に相関性は認められなかった。(14152)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

②Buttkeら(2012)によって、2,4-ジクロロフェノールについて、米国にて2003年から2008年にかけて(NHANES: National Health and Nutrition Examination Surveyの一環として)、思春期女子(年齢12~16歳、440名、初潮加重平均年齢12.0歳)を対象に、尿中フェノール類と初潮年齢との関連性について検討されているが、Cox比例ハザード分析において、補正ハザード比に相関性は認められなかった。(14154)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

2. 総合的判断(案)

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

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、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、ステロイドホルモン合成への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、エストロゲン関連受容体γに対する抑制作用、アンドロゲン作用、アンドロゲン作用への促進作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生影響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：2,4-ジクロロフェノール

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、ステロイドホルモン合成への作用	①Ma ら(2012)	△	○P	○
	生殖毒性	②Zhang ら(2008)	△	×	×
	エストロゲン作用	③Li ら(2012a)	△	○P	○
(2)生殖影響	エストロゲン様作用	①Aoyama ら(2005)	○	○P	○
(3)発達影響		①Rodwell ら(1989) 評価未実施			
(4)エストロゲン作用		①Terasaka ら(2006)	△	○N	×
		②Li ら(2010)	○	○N	×
		③Ghisari ら(2009)	○	○N	×
(5)エストロゲン関連受容体 γ に対する抑制作用		①Li ら(2010)	△	○P	○
(6)エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用		①Li ら(2012b)	△	○P	○
(7)抗エストロゲン作用		①Ghisari ら(2009)	○	○N	×
		②Li ら(2010)	○	○N	×
(8)アンドロゲン作用		①Kim ら(2005)	△	○P	○
		②Li ら(2010)	○	○N	×
		③Krüger ら(2008)	△	○N	×
(9)アンドロゲン作用に対する促進作用	アンドロゲン受容体の核内移行促進	①Kim ら(2005)	△	○P	○
(10)抗アンドロゲン作用		①Li ら(2010)	○	○P	○
		②Krüger ら(2008)	△	○P	○
(11)プロゲステロン作用		①Li ら(2010)	○	○N	×
(12)抗プロゲステロン作用		①Li ら(2010)	○	○N	×
(13)甲状腺ホルモン作用		①Ghisari ら(2009)	○	○P	○
(14)抗甲状腺ホルモン作用		①Ghisari ら(2009)	○	○N	×
(15)ステロイド産生影響		①Ma ら(2012)	△	○P	○
(16)疫学的調査		①Aker ら(2016) 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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
	②Buttkeら(2012) 評価未実施			
今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、ステロイドホルモン合成への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、エストロゲン関連受容体 γ に対する抑制作用、アンドロゲン作用、アンドロゲン作用に対する促進作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生影響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

- 14156: Ma Y, Han J, Guo Y, Lam PK, Wu RS, Giesy JP, Zhang X and Zhou B (2012) Disruption of endocrine function in *in vitro* H295R cell-based and in *in vivo* assay in zebrafish by 2,4-dichlorophenol. *Aquatic Toxicology*, 106-107, 173-181.
- 14160: Zhang X, Zha J, Li W, Yang L and Wang Z (2008) Effects of 2,4-dichlorophenol on the expression of vitellogenin and estrogen receptor genes and physiology impairments in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Environmental Toxicology*, 23 (6), 694-701.
- 10534: Li Z, Zhang H, Gibson M and Liu P (2012) An evaluation of the combined effects of phenolic endocrine disruptors on vitellogenin induction in goldfish *Carassius auratus*. *Ecotoxicology*, 21 (7), 1919-1927.
- 14161: Aoyama H, Hojo H, Takahashi KL, Shimizu N, Araki M, Harigae M, Tanaka N, Shirasaka N, Kuwahara M, Nakashima N, Yamamoto E, Saka M and Teramoto S (2005) A two-generation

reproductive toxicity study of 2,4-dichlorophenol in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 30 Spec No., 59-78.

2741: Rodwell DE, Wilson RD, Nemecek MD and Mercieca MD (1989) Teratogenic assessment of 2,4-dichlorophenol in Fischer 344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 13 (4), 635-640.

13157: Terasaka S, Inoue A, Tanji M and Kiyama R (2006) Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. *Toxicology Letters*, 163 (2), 130-141.

12985: Li J, Ma M and Wang Z (2010) *In vitro* profiling of endocrine disrupting effects of phenols. *Toxicology in Vitro*, 24 (1), 201-207.

14159: Ghisari M and Bonefeld-Jørgensen EC (2009) Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicology Letters*, 189 (1), 67-77.

14155: Li Z, Zhang H, Gibson M and Li J (2012) An evaluation on combination effects of phenolic endocrine disruptors by estrogen receptor binding assay. *Toxicology in Vitro*, 26 (6), 769-774.

14162: Kim HJ, Park YI and Dong MS (2005) Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicological Sciences*, 88 (1), 52-59.

14014: Krüger T, Long M and Bonefeld-Jørgensen EC (2008) Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology*, 246 (2-3), 112-123.

14152: Aker AM, Watkins DJ, Johns LE, Ferguson KK, Soldin OP, Anzalota Del Toro LV, Alshawabkeh AN, Cordero JF and Meeker JD (2016) Phenols and parabens in relation to reproductive and thyroid hormones in pregnant women. *Environmental Research*, 151, 30-37.

14154: Buttke DE, Sircar K and Martin C (2012) Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003-2008). *Environmental Health Perspectives*, 120 (11), 1613-1618.

7. モノブチルスズ

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

モノブチルスズの内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、ステロイドホルモン産生及びへの代謝影響、ステロイド代謝酵素への影響及び脂質代謝への影響の有無に関する報告がある。

※参考 (1)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Ema ら(1995)によって、モノブチルスズトリクロリド 1,000、1,500mg/kg/day を妊娠 7 日目から妊娠 8 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹、2,000mg/kg/day 群についても試験を実施しているが死亡率 100%)が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重、母動物補正増加体重の低値、1,500mg/kg/day のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、母動物死亡率の高値が認められた。なお、全胚吸収妊娠率、同腹着床部位数、同腹生存胎仔数、胎仔性比、着床後胚消失率、胎仔骨格奇形率、胎仔外表奇形率、胎仔内臓奇形率には影響は認められなかった。(1678)

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

(2)エストロゲン作用

①Nielsen と Rasmussen (2004)によって、モノブチルスズトリクロリド 0.00001、0.0001、0.0005、0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5 μ M(=0.00119、0.0119、0.0594、0.119、0.594、1.19、5.94、11.9、59.4 μ g-Sn/L)の濃度に 7 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)が検討されているが、影響は認められなかった。(14182)(評価結果の略号： Δ ○N)

(3)抗エストロゲン作用

①Nielsen と Rasmussen (2004)によって、モノブチルスズトリクロリド 0.00001、0.0001、0.0005、0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5 μ M(=0.00119、0.0119、0.0594、0.119、0.594、1.19、5.94、11.9、59.4 μ g-Sn/L)の濃度に 7 日間ばく露(17 β エストラジオール 10pM 又は 5 α テストステロン 1 μ M 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-Screen)が検討されているが、影響は認められなかった。(14182)(Δ ○N)

(4)ステロイドホルモン産生及び代謝への影響

①Nakanishi ら(2006)によって、モノブチルスズトリクロリド 0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.119、1.19、11.9、119、1,190 μ g-Sn/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=1.19 μ g-Sn/L)の濃度区で 17 β HSD I 比活性(48 時間)の高値が認められた。なお、モノブチルスズトリクロリド 0.1 μ M(=1.19 μ g-Sn/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されているが、17 β HSD I mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14170)(○●P)

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン合成経路への影響

②Hiromori ら(2016)によって、モノブチルスズトリクロリド $1\mu\text{M}(=119\mu\text{g-Sn/L})$ の濃度に 48 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されているが、 $17\beta\text{HSD I mRNA}$ 相対発現量には影響は認められなかった。

また、モノブチルスズトリクロリド $0.1、1、10\mu\text{M}(=11.9、119、1,190\mu\text{g-Sn/L})$ の濃度に 48 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されているが、プロゲステロン産生量には影響は認められなかった。(14175)(Δ ○N)

想定される作用メカニズム：プロゲステロン合成経路への影響

※参考 (4)ステロイドホルモン産生及び代謝への影響(今回評価対象としなかった文献)

③Hiromori ら(2009)によって、モノブチルスズトリクロリド $10\mu\text{M}(=1,190\mu\text{g-Sn/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されているが、ヒト絨毛性生殖腺刺激ホルモン分泌量には影響は認められなかった。(14168)

想定される作用メカニズム：影響が認められなかった報告のため

(5)ステロイド代謝酵素への影響

①Lo ら(2007)によって、モノブチルスズトリクロリド(濃度については below the toxic level とのみ記載)についてヒト前立腺組織サイトゾルによる 5α レダクターゼ活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。

また、モノブチルスズトリクロリド(濃度については below the toxic level とのみ記載)に 1 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP による 5α レダクターゼ活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。(12206)(Δ ○N)

想定される作用メカニズム：

②Cooke (2002)によって、モノブチルスズトリクロリド $2、10、20、100\mu\text{M}(=237、1,190、2,370、11,900\mu\text{g-Sn/L})$ の濃度でヒトアロマトラーゼ比活性阻害試験(標識 5α テストステロン 60nM を基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。(14172)(○●N)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン作用、アロマトラーゼ活性阻害

③Doering ら(2002)によって、モノブチルスズトリクロリド $200\mu\text{M}(=23,700\mu\text{g-Sn/L})$ までの濃度でヒト脳組織による 5α レダクターゼ 1 活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。

また、モノブチルスズトリクロリド $200\mu\text{M}(=23,700\mu\text{g-Sn/L})$ までの濃度でヒト前立腺組織による 5α レダクターゼ 2 活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。(14171)(Δ ○N)

想定される作用メカニズム：アンドロゲン代謝阻害

④Heidrich ら(2001)によって、モノブチルスズトリクロリド $5、10、15、20、25、50、100、200\mu\text{M}(=594、1,190、1,780、2,370、2,970、5,940、11,900、23,700\mu\text{g-Sn/L})$ の濃度でヒト胎盤ミクロソームによるアロマトラーゼ活性阻害試験(標識アンドロステンジオン $1\mu\text{M}$ を基質とする)が検討されている

が、阻害は認められなかった。

また、モノブチルスズトリクロリド 100 μ M(=11,900 μ g-Sn/L)までの濃度でヒト胎盤マイクロソームによる 17 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性阻害試験(標識デヒドロエピアンドロステロン 2 μ M を基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。(14173)(Δ ○N)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン作用、アロマトラーゼ活性阻害

(6)脂質代謝への影響

- ①Hiromoriら(2016)によって、モノブチルスズトリクロリド 0.1、1、10 μ M(=11.9、119、1,190 μ g-Sn/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 (ヒト PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ を発現)によるレポーターアッセイ(PPAR γ 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。(14175)(Δ ○N)

※参考 脂質代謝への影響(今回評価対象としなかった文献)

- ②Hiromoriら(2009)によって、モノブチルスズトリクロリド 0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.119、1.19、11.9、119、1,190 μ g-Sn/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 (ヒト PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ を発現)によるレポーターアッセイ(PPAR γ 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。

また、モノブチルスズトリクロリド 5 μ M(=594 μ g-Sn/L)の濃度で GST-PPAR γ 融合蛋白質への標識 rosiglitazone 50nM 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。(14168)

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、ステロイドホルモン産生及び代謝への影響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：モノブチルスズ

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)発達影響		①Ema ら(1995) 評価未実施			
(2)エストロゲン作用		①Nielsen と Rasmussen (2004)	△	○N	×
(3)(抗)エストロゲン作用		①Nielsen と Rasmussen (2004)	△	○N	×
(4)ステロイドホルモン産生及び代謝への影響	ステロイドホルモン合成経路への影響	①Nakanishi ら(2006)	○	○P	○
	プロゲステロン合成経路への影響	②Hiromori ら(2016)	△	○N	×
		③Hiromori ら(2009) 評価未実施			
(5)ステロイド代謝酵素への影響		①Lo ら(2007)	△	○N	×
	抗エストロゲン作用、アロマターゼ活性阻害	②Cooke (2002)	○	○N	×
	アンドロゲン代謝阻害	③Doering ら(2002)	△	○N	×
	抗エストロゲン作用、アロマターゼ活性阻害	④Heidrich ら(2001)	△	○N	×
(6)脂質代謝への影響		①Hiromori ら(2016)	△	○N	×
		②Hiromori ら(2009) 評価未実施			
今後の対応案		試験管内試験の報告において、ステロイドホルモン産生及び代謝への影響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

- 1678: Ema M, Kurosaka R, Amano H and Ogawa Y (1995) Comparative developmental toxicity of butyltin trichloride, dibutyltin dichloride and tributyltin chloride in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 15 (4), 297-302.
- 14182: Nielsen JB and Rasmussen TH (2004) Antiproliferative effect of butyltin in MCF-7 cells. *Environmental Research*, 96 (3), 305-310.
- 14170: Nakanishi T, Hiromori Y, Yokoyama H, Koyanagi M, Itoh N, Nishikawa J and Tanaka K (2006) Organotin compounds enhance 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I activity in human choriocarcinoma JAr cells: potential promotion of 17beta-estradiol biosynthesis in human placenta. *Biochemical Pharmacology*, 71 (9), 1349-1357.
- 14175: Hiromori Y, Yui H, Nishikawa J, Nagase H and Nakanishi T (2016) Organotin compounds cause structure-dependent induction of progesterone in human choriocarcinoma Jar cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 155 (Pt B), 190-198.
- 14168: Hiromori Y, Nishikawa J, Yoshida I, Nagase H and Nakanishi T (2009) Structure-dependent activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma by organotin compounds. *Chemico-Biological Interactions*, 180 (2), 238-244.
- 12206: Lo S, King I, Allera A and Klingmuller D (2007) Effects of various pesticides on human 5alpha-reductase activity in prostate and LNCaP cells. *Toxicology in Vitro*, 21 (3), 502-508.
- 14172: Cooke GM (2002) Effect of organotins on human aromatase activity *in vitro*. *Toxicology Letters*, 126 (2), 121-130.
- 14171: Doering DD, Steckelbroeck S, Doering T and Klingmuller D (2002) Effects of butyltins on human 5alpha-reductase type 1 and type 2 activity. *Steroids*, 67 (10), 859-867.
- 14173: Heidrich DD, Steckelbroeck S and Klingmuller D (2001) Inhibition of human cytochrome P450 aromatase activity by butyltins. *Steroids*, 66 (10), 763-769.

Ⅷ. ジブチルスズ

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジブチルスズ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、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、ステロイドホルモン産生及び代謝影響、ステロイド代謝酵素への影響、脂質代謝への影響、微小管への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生殖影響

①Harazono と Ema (2003)によって、ジブチルスズジクロリド 3.8、7.6、15.2mg/kg/day を偽妊娠 0 日目から偽妊娠 3 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(偽妊娠 4 日目に子宮管損傷による脱離膜細胞反応誘導、偽妊娠 9 日目に開腹)が検討されている。その結果として、7.6mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、摂餌量、子宮絶対重量、卵巣絶対重量の低値、15.2mg/kg/day のばく露群で血清中プロゲステロン濃度の低値が認められた。なお、血清中 17 β エストラジオール濃度、黄体数には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 3.8、7.6、15.2mg/kg/day を偽妊娠 4 日目から偽妊娠 7 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(偽妊娠 4 日目に子宮管損傷による脱離膜細胞反応誘導、偽妊娠 9 日目に開腹)が検討されている。その結果として、7.6mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、摂餌量、子宮絶対重量の低値、15.2mg/kg/day のばく露群で血清中プロゲステロン濃度の低値が認められた。なお、卵巣絶対重量、血清中 17 β エストラジオール濃度、黄体数には影響は認められなかった。(14184)(評価結果の略号：○×)

想定される作用メカニズム：毒性

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

②Nakagomi ら(2001)によって、ジブチルスズジクロリド 50mg/kg/day を 10 週齢から 14 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が、セルトリ細胞中微小管の形態(顕微鏡観察)、精子細胞中微小管の形態(顕微鏡観察)には影響は認められなかった。(3965)
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)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Ema ら(2007a)によって、ジブチルスズジクロリド 2.5、3.8mg/kg/day を妊娠 20 日目から妊娠 50 日目まで経口投与したカニクイザルへの影響(妊娠 51 日目に採血、妊娠 100 日目に開腹)が検討されている。その結果として、2.5mg/kg/day のばく露群で生存胎仔数、生存胎仔妊娠率の低値、胚又は胎仔消失妊娠率の高値、3.8mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重(妊娠 51 日目)の低値が認められた。なお、胎仔外表奇形又は変化率、胎仔内臓奇形又は変化率、胎仔骨格奇形又は変化率、胎仔性比、雄及び雌胎仔体重、雄及び雌胎仔肛門生殖突起間距離(AGD)、雄及び雌胎仔頭臀長、雄及び雌胎仔尾長、胎盤重量、母動物血漿中プロゲステロン濃度(妊娠 51 日目)、母動物血漿中 17 β -エストラジオール濃度(妊娠 51 日目)には影響は認められなかった。(14181)

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

- ②Noda ら(1992)によって、ジブチルスズジアセテート 1.7、5、10、15mg/kg/day を妊娠 7 日目から妊娠 17 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で母動物胸腺絶対重量の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で母動物体重、雄及び雌胎仔体重、生存胎仔妊娠率の低値、全胚消失妊娠率、胎仔骨格奇形又は変化率、胎仔外表奇形率の高値、15mg/kg/day のばく露群で同腹吸収胚数、同腹黄体数の高値が認められた。なお、同腹生存胎仔数、同腹着床部位数、胎仔性比、胎仔内臓奇形率には影響は認められなかった。(14190)

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

- ③Ema ら(1991)によって、ジブチルスズジクロリド 2.5、5、7.5、10mg/kg/day を妊娠 7 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で雄及び雌胎仔体重、胎盤重量の低値、胎仔外表奇形率、胎仔骨格奇形率の高値、7.5mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重、母動物補正増加体重、母動物摂餌量の低値、母動物死亡率の高値、7.5mg/kg/day のばく露群で同腹生存胎仔数の低値、同腹胚消失数、着床後同腹胚消失率の高値が認められた。なお、同腹着床部位数、胎仔性比、胎仔内臓奇形率には影響は認められなかった。(14192)

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

- ④Ema ら(2007b)によって、ジブチルスズジクロリド 7.6、15.2、30.4mg/kg/day を妊娠 0 日目から妊娠 3 日目まで経口投与した ICR マウスへの影響(血清中ホルモン濃度は妊娠 4 日目に最高用量群でのみ測定、妊娠 18 日目に開腹)が検討されている。その結果として、7.6mg/kg/day 以上のばく露群で雄胎仔体重の低値、15.2mg/kg/day 以上のばく露群で雌胎仔体重の低値、15.2mg/kg/day のばく露群で着床後同腹胚消失率の高値、30.4mg/kg/day のばく露群で妊娠継続率、母動物摂餌量、母動物血清中プロゲステロン濃度の低値が認められた。なお、母動物血清中 17 β エストラジオール濃度、母動物増加体重、母動物増加体重-妊娠子宮重量、胎盤重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前同腹胚消失率、同腹生存胎仔数、雄胎仔性比、胎仔外表奇形率には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 7.6、15.2、30.4mg/kg/day を妊娠 4 日目から妊娠 7 日目まで経口投与した ICR マウスへの影響(血清中ホルモン濃度は妊娠 8 日目に最高用量群でのみ測定、妊娠 18 日目に開腹)が検討されている。その結果として、7.6mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄胎仔体重、同腹生存胎仔数の低値、着床後同腹胚消失率の高値、15.2mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重、母動物増加体重-妊娠子宮重量、母動物摂餌量の低値、30.4mg/kg/day のばく露群で母動物血清中プロゲステロン濃度の低値が認められた。なお、母動物血清中 17 β エストラジオール濃度、妊娠継続率、胎盤重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前同腹胚消失率、雄胎仔性比、胎仔外表奇形率には影響は認められなかった。(14180)

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

- ⑤Ema と Harazono (2000)によって、ジブチルスズジクロリド 3.8、7.6、15.2mg/kg/day を妊娠 0 日目から妊娠 3 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。

その結果として、7.6mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠率、母動物増加体重、母動物補正増加体重、母動物摂餌量の低値が認められた。なお、同腹着床数、同腹黄体数、総胚吸収妊娠率、着床前胚消失率、着床後胚消失率、同腹初期胚吸収及び後期胎仔死亡数、同腹生存胎仔数、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 15.2mg/kg/day を妊娠 0 日目から妊娠 3 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹、摂餌量を 15.2mg/kg/day 投与群と等しくした pair-feed 群との比較)が検討されている。その結果として、母動物増加体重、母動物補正増加体重、妊娠率の低値が認められた。なお、同腹着床数、同腹黄体数、総胚吸収妊娠率、着床前胚消失率、着床後胚消失率、同腹初期胚吸収及び後期胎仔死亡数、同腹生存胎仔数、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 3.8、7.6、15.2mg/kg/day を妊娠 4 日目から妊娠 7 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、3.8mg/kg/day 以上のばく露群で着床後胚消失率の高値、7.6mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重、同腹生存胎仔数、雄及び雌胎仔体重の低値、同腹初期胚吸収数の高値、15.2mg/kg/day のばく露群で母動物補正増加体重、母動物摂餌量の低値、総胚吸収妊娠率の高値が認められた。なお、妊娠率、同腹着床数、同腹黄体数、着床前胚消失率、胎仔雄性比には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 15.2mg/kg/day を妊娠 4 日目から妊娠 7 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹、摂餌量を 15.2mg/kg/day 投与群と等しくした pair-feed 群との比較)が検討されている。その結果として、母動物増加体重、同腹生存胎仔数の低値、総胚吸収妊娠率、同腹初期胚吸収数、着床後胚消失率値の高値認められた。なお、母動物補正増加体重、妊娠率、同腹着床数、同腹黄体数、着床前胚消失率、胎仔雄性比、雄及び雌胎仔体重には影響は認められなかった。(14188)

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

⑥Ema ら(1995)によって、ジブチルスズジクロリド 10、15mg/kg/day を妊娠 7 日目から妊娠 8 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重、雌雄胎仔体重、同腹生存胎仔数の低値、全胚吸収妊娠率、着床後胚消失率、胎仔骨格奇形率、胎仔外表奇形率、胎仔内臓奇形率の高値が認められた。なお、母動物死亡率、母動物補正増加体重、同腹着床部位数、胎仔性比には影響は認められなかった。(1678)

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

⑦Ema ら(1992)によって、ジブチルスズジクロリド 20mg/kg/day を妊娠 7 日目から妊娠 9 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、雄及び雌胎仔体重、生存胎仔数の低値、胎仔外表奇形率、胎仔骨格奇形率、胎仔内臓奇形率、吸収又は死亡胚数、着床後胚死亡率の高値が認められた。なお、着床数、胎仔性比には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 20mg/kg/day を妊娠 10 日目から妊娠 12 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、雄及び雌胎仔体

重の低値が認められた。なお、胎仔外表奇形率、胎仔骨格奇形率、胎仔内臓奇形率、生存胎仔数、吸収又は死亡胚数、着床後胚死亡率、着床数、胎仔性比には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 20mg/kg/day を妊娠 13 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、雄及び雌胎仔体重の低値が認められた。なお、胎仔外表奇形率、胎仔骨格奇形率、胎仔内臓奇形率、生存胎仔数、吸収又は死亡胚数、着床後胚死亡率、着床数、胎仔性比には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 20、40mg/kg を妊娠 6 日目に単回経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、40mg/kg/day のばく露群で雌胎仔体重の低値(雄は有意差なし)、着床後胚死亡率の高値が認められた。なお、胎仔外表奇形率、胎仔骨格奇形率、胎仔内臓奇形率、生存胎仔数、吸収又は死亡胚数、着床数、胎仔性比には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 20、40mg/kg を妊娠 7 日目に単回経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で雌胎仔体重の低値(雄はこの群でのみ低値)、胎仔外表奇形率、胎仔骨格奇形率、胎仔内臓奇形率の高値、40mg/kg/day のばく露群で生存胎仔数の低値、吸収又は死亡胚数、着床後胚死亡率の高値が認められた。なお、着床数、胎仔性比には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 20、40mg/kg を妊娠 8 日目に単回経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄胎仔体重の低値、着床後胚死亡率、胎仔外表奇形率、胎仔骨格奇形率、胎仔内臓奇形率の高値、40mg/kg/day のばく露群で生存胎仔数の低値、吸収又は死亡胚数の高値が認められた。なお、着床数、胎仔性比には影響は認められなかった。

また、ジブチルスズジクロリド 20、40mg/kg を妊娠 9 日目に単回経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、40mg/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、胎仔外表奇形率、胎仔骨格奇形率、胎仔内臓奇形率、生存胎仔数、吸収又は死亡胚数、着床後胚死亡率、着床数、胎仔性比には影響は認められなかった。(14191) 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

- ⑧Ema ら(1996)によって、ジブチルスズジクロリド 50、100mg/kg/day を妊娠 13 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重、母動物補正増加体重、雄及び雌胎仔体重の低値が認められた。なお、着床部位数、生存胎仔数、胎仔性比、着床後胚消失率、胎仔骨格奇形率、胎仔外表奇形率、胎仔内臓奇形率には影響は認められなかった。(1665)

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

- ⑨Ema ら(2009)によって、ジブチルスズジクロリド 7.5mg/kg/day を妊娠 19 日目から妊娠 21 日目まで経口投与したカニクイザルへの影響(妊娠 100 日目に開腹)が検討されているが、生存胎仔妊娠率、死亡胎仔妊娠率、生存胎仔数、生存胎仔体重、胎仔頭臀長、胎仔尾長、胎仔性比、雄及び雌胎仔肛門生殖突起間距離(AGD)、胎仔外表奇形率、胎仔内臓奇形率、胎仔骨格奇形率、胎盤重量には影響は認められなかった。なお、妊娠 21～23、24～26、26～28、29～31、31～33、34～36 日目にか

けての投与についても同様に検討しているが、影響は認められなかった。(14177)
評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

(3)エストロゲン作用

①Nielsen と Rasmussen (2004)によって、ジブチルスズジクロリド 0.00001、0.0001、0.0005、0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5 μ M(=0.00119、0.0119、0.0594、0.119、0.594、1.19、5.94、11.9、59.4 μ g-Sn/L)の濃度に7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)が検討されているが、影響は認められなかった。(14182)(Δ ○N)

(4)抗エストロゲン作用

①Nielsen と Rasmussen (2004)によって、ジブチルスズジクロリド 0.00001、0.0001、0.0005、0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5 μ M(=0.00119、0.0119、0.0594、0.119、0.594、1.19、5.94、11.9、59.4 μ g-Sn/L)の濃度に7日間ばく露(17 β -エストラジオール 10pM 又は 5 α -テストステロン 1 μ M 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-Screen)が検討されている。その結果として、0.5 μ M(=59.4 μ g-Sn/L)の濃度区で細胞濃度の低値が認められた。(14182)(Δ ○P)

(5)ステロイドホルモン産生及び代謝への影響

①Hiromori ら(2016)によって、ジブチルスズジクロリド 0.001、0.01、0.1 μ M(=0.119、1.19、11.9 μ g-Sn/L)の濃度に48時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=1.19 μ g-Sn/L)の濃度区で17 β -HSD I mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ジブチルスズジクロリド 0.01、0.1、1 μ M(=1.19、11.9、119 μ g-Sn/L)の濃度に48時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=119 μ g-Sn/L)の濃度区でプロゲステロン産生量の高値が認められた。(14175)(Δ ○P)

想定される作用メカニズム：プロゲステロン合成経路

②Nakanishi ら(2006)によって、ジブチルスズジクロリド 0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.119、1.19、11.9、119、1,190 μ g-Sn/L)の濃度に48時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=1.19 μ g-Sn/L)の濃度区で17 β -HSD I 比活性(48時間)の高値が認められた。

なお、ジブチルスズジクロリド 0.1 μ M(=1.19 μ g-Sn/L)の濃度に48時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されているが、17 β -HSD I mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(14170)(○●P)

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン合成経路

※参考 ステロイドホルモン産生及び代謝への影響(今回評価対象としなかった文献)

③Hiromori ら(2009)によって、ジブチルスズジクロリド 100 μ M(=11,900 μ g-Sn/L)の濃度に24時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されているが、ヒト絨毛性生殖腺刺激ホルモ

ン分泌量には影響は認められなかった。(14168)

評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

(6)ステロイド代謝酵素への影響

①Loら(2007)によって、ジブチルスズジクロリド(濃度については below the toxic level とのみ記載)についてヒト前立腺組織サイトゾルによる 5α レダクターゼ活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $6.8\mu M (=807\mu g-Sn/L)$ の濃度で阻害が認められた。

また、ジブチルスズジクロリド(濃度については below the toxic level とのみ記載)に1時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP による 5α レダクターゼ活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $11.2\mu M (=1,329\mu g-Sn/L)$ の濃度で阻害が認められた。(12206)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：ジヒドロテストステロン合成経路阻害

注：本文献では、ヒト生検試料を使用するにあたってのインフォームドコンセントに関する記載がない点について不備とされた。

②Doeringら(2002)によって、ジブチルスズジクロリド $200\mu M (=23,700\mu g-Sn/L)$ までの濃度でヒト側頭葉組織による 5α レダクターゼ1活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $32.9\mu M (=3,910\mu g-Sn/L)$ の濃度で阻害が認められた。

なお、ジブチルスズジクロリド $200\mu M (=23,700\mu g-Sn/L)$ までの濃度でヒト前立腺組織による 5α レダクターゼ2活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。(14171)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：I型 5α レダクターゼ活性抑制

注：本文献では、ヒト生検試料を使用するにあたってのインフォームドコンセントに関する記載がない点について不備とされた。

③Cooke(2002)によって、ジブチルスズジブロミド2、7、15、 $74\mu M (=237, 831, 1,780, 8,780\mu g-Sn/L)$ の濃度でヒトアロマトターゼ活性阻害試験(標識 5α テストステロン $60nM$ を基質とする)が検討されている。その結果として、 $74\mu M (=8,780\mu g-Sn/L)$ の濃度で阻害が認められた。(14172)($\bigcirc\bigcirc P$ 、p. 14~16)

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン代謝阻害

④Heidrichら(2001)によって、ジブチルスズジクロリド5、10、15、20、25、50、100、 $200\mu M (=594, 1,190, 1,780, 2,370, 2,970, 5,940, 11,900, 23,700\mu g-Sn/L)$ の濃度でヒト胎盤ミクロソームによるアロマトターゼ活性阻害試験(標識アンドロステンジオン $1\mu M$ を基質とする)が検討されている。その結果として、 IC_{65} 値 $200\mu M (=23,700\mu g-Sn/L)$ の濃度で阻害が認められた。

なお、ジブチルスズジクロリド $100\mu M (=11,900\mu g-Sn/L)$ までの濃度でヒト胎盤ミクロソームによる 17β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性阻害試験(標識デヒドロエピアンドロステロン $2\mu M$ を基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。(14173)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン代謝阻害

(7)脂質代謝への影響

- ①Hiromori ら(2016)によって、ジブチルスズジクロリド 0.01、0.1、1 μM (=1.19、11.9、119 $\mu\text{g}\cdot\text{Sn/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 (ヒト PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ を発現)によるレポーターアッセイ(PPAR γ 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。(14175)(Δ ○N)

※参考 (7)脂質代謝への影響(今回評価対象としなかった文献)

- ②Hiromori ら(2009)によって、ジブチルスズジクロリド 0.001、0.01、0.1、1、10 μM (=0.119、1.19、11.9、119、1,190 $\mu\text{g}\cdot\text{Sn/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 (ヒト PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ を発現)によるレポーターアッセイ(PPAR γ 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。

また、ジブチルスズジクロリド 0.05~5 μM (=5.94~594 $\mu\text{g}\cdot\text{Sn/L}$)の濃度で GST-PPAR γ 融合蛋白質への標識 rosiglitazone 50nM 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。(14168)

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 (8)微小管への影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Nakagomi ら(2001)によって、ジブチルスズジクロリド 0.5~5 μM (=59.4~594 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 1 時間ばく露したチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 V79 への影響が検討されている。その結果として、EC₅₀ 値 0.692 μM (=82.1 $\mu\text{g}\cdot\text{Sn/L}$)の濃度で正常微小管ネットワークを有する細胞率の濃度依存的低値が認められた。(3965)

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

(9)疫学的調査

- ①Rantakokko ら(2013)によって、ジブチルスズ(DBT)について、デンマークにて 1997 年から 2001 年にかけて、症例群 39 件(母親平均年齢 29.5 歳)及び対照群 129 件(母親平均年齢 31.0 歳)を対象に、胎盤中有機スズ化合物類濃度(湿重量当 DBT 濃度三分位値は 0.10ng/g 及び 0.14ng/g)と小児停留精巢との関連性について検討(0、3、18 ヶ月齢にて検査診断、3 ヶ月齢にて採血)されている。その結果として、条件付ロジスティック回帰分析によるおいて、胎盤中 DBT 濃度の第 1 三分位群に対する第 2 及び 3 三分位群の補正オッズ比に正の相関性が認められた。なお、胎盤中 DBT 高濃度群(0.1ng/g 湿重量以上)と低濃度群(同未満)との比較において、血清中ホルモン(性ホルモン結合グロブリン、黄体形成ホルモン、テストステロン、卵胞刺激ホルモン、インヒビン B)濃度に有意差は認められなかった。

また、ジブチルスズ(DBT)について、フィンランドにて 1997 年から 2001 年にかけて、症例群

56 件(母親平均年齢 29.1 歳)及び対照群 56 件(母親平均年齢 28.1 歳)を対象に、胎盤中有機スズ化合物濃度(湿重量当 DBT 濃度三分位値は 0.10ng/g 及び 0.14ng/g)と小児停留精巣との関連性について検討(0、3、18 ヶ月齢にて検査診断、3 ヶ月齢にて採血)されている。その結果として、条件付ロジスティック回帰分析において、胎盤中 DBT 濃度の第 1 三分位群に対する第 2 又は 3 三分位群の補正オッズ比に明瞭な正の相関性は認められなかった(一部に認められた有意差については不安定な分析結果であると解釈)。また、胎盤中 DBT 高濃度群(0.1ng/g 湿重量以上)と低濃度群(同未満)との比較において、血清中黄体ホルモン濃度の低値が認められた。なお、その他の血清中ホルモン(性ホルモン結合グロブリン、テストステロン、卵胞刺激ホルモン、インヒビン B)濃度に有意差は認められなかった。(14167)(○?)

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が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、ステロイドホルモン産生及び代謝への影響、ステロイド代謝酵素への影響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：ジブチルスズ

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生殖影響	毒性	①Harazono と Ema (2003)	○	×	×
		②Nakagomi ら(2001) 評価未実施			
(2)発達影響		①Ema ら(2007a) 評価未実施			
		②Noda ら(1992) 評価未実施			
		③Ema ら(1991) 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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
		④Ema ら(2007b) 評価未実施			
		⑤Ema と Harazono (2000) 評価未実施			
		⑥Ema ら(1995) 評価未実施			
		⑦Ema ら(1992) 評価未実施			
		⑧Ema ら(1996) 評価未実施			
		⑨Ema ら(2009) 評価未実施			
(3)エストロゲン作用		①Nielsen と Rasmussen (2004)	△	○N	×
(4)抗エストロゲン作用		①Nielsen と Rasmussen (2004)	△	○P	○
(5)ステロイドホルモン産生及び代謝への影響	プロゲステロン合成経路	①Hiromori ら(2016)	△	○P	○
	ステロイドホルモン合成経路	②Nakanishi ら(2006)	○	○P	○
		Hiromori ら(2009) 評価未実施			
(6)ステロイド代謝酵素への影響	ジヒドロテストステロン合成経路阻害	①Lo ら(2007)	△	○P	○
	I型5 α レダクターゼ活性抑制	②Doering ら(2002)	△	○P	○
	ステロイドホルモン代謝阻害	③Cooke (2002)	○	○P	○
	ステロイドホルモン代謝阻害	④Heidrich ら(2001)	△	○P	○
(7)脂質代謝への影響		①Hiromori ら(2016)	△	○N	×
		②Hiromori ら(2009) 評価未実施			
(8)微小管への影響		①Nakagomi ら(2001) 評価未実施			
(9)疫学的調査		①Rantakokko ら(2013)	○	?	—

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
今後の対応案	試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、ステロイドホルモン産生及び代謝への影響、ステロイド代謝酵素への影響を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

- 14184: Harazono A and Ema M (2003) Suppression of decidual cell response induced by dibutyltin dichloride in pseudopregnant rats: as a cause of early embryonic loss. *Reproductive Toxicology*, 17 (4), 393-399.
- 3965: Nakagomi M, Suzuki E, Usumi K, Saitoh Y, Yoshimura S, Nagao T and Ono H (2001) Effects of endocrine disrupting chemicals on the microtubule network in Chinese hamster V79 cells in culture and in Sertoli cells in rats. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 21 (6), 453-462.
- 14181: Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E and Ihara T (2007a) Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reproductive Toxicology*, 23 (1), 12-19.
- 14190: Noda T, Nakamura T, Shimizu M, Yamano T and Morita S (1992) Critical gestational day of teratogenesis by di-*n*-butyltin diacetate in rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 49 (5), 715-722.
- 14192: Ema M, Itami T and Kawasaki H (1991) Teratogenicity of di-*n*-butyltin dichloride in rats.

- Toxicology Letters, 58 (3), 347-356.
- 14180: Ema M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A and Kamata E (2007b) Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environmental Toxicology*, 22 (1), 44-52.
- 14188: Ema M and Harazono A (2000) Adverse effects of dibutyltin dichloride on initiation and maintenance of rat pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 14 (5), 451-456.
- 1678: Ema M, Kurosaka R, Amano H and Ogawa Y (1995) Comparative developmental toxicity of butyltin trichloride, dibutyltin dichloride and tributyltin chloride in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 15 (4), 297-302.
- 14191: Ema M, Itami T and Kawasaki H (1992) Susceptible period for the teratogenicity of di-*n*-butyltin dichloride in rats. *Toxicology*, 73 (1), 81-92.
- 1665: Ema M, Kurosaka R, Amano H and Ogawa Y (1996) Comparative developmental toxicity of di-, tri- and tetrabutyltin compounds after administration during late organogenesis in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 16 (1), 71-76.
- 14177: Ema M, Arima A, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A and Ihara T (2009) Developmental toxicity of dibutyltin dichloride given on three consecutive days during organogenesis in cynomolgus monkeys. *Drug and Chemical Toxicology*, 32 (2), 150-157.
- 14182: Nielsen JB and Rasmussen TH (2004) Antiproliferative effect of butyltin in MCF-7 cells. *Environmental Research*, 96 (3), 305-310.
- 14175: Hiromori Y, Yui H, Nishikawa J, Nagase H and Nakanishi T (2016) Organotin compounds cause structure-dependent induction of progesterone in human choriocarcinoma Jar cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 155 (Pt B), 190-198.
- 14170: Nakanishi T, Hiromori Y, Yokoyama H, Koyanagi M, Itoh N, Nishikawa J and Tanaka K (2006) Organotin compounds enhance 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I activity in human choriocarcinoma JAr cells: potential promotion of 17beta-estradiol biosynthesis in human placenta. *Biochemical Pharmacology*, 71 (9), 1349-1357.
- 14168: Hiromori Y, Nishikawa J, Yoshida I, Nagase H and Nakanishi T (2009) Structure-dependent activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma by

organotin compounds. *Chemico-Biological Interactions*, 180 (2), 238-244.

12206: Lo S, King I, Allera A and Klingmuller D (2007) Effects of various pesticides on human 5alpha-reductase activity in prostate and LNCaP cells. *Toxicology in Vitro*, 21 (3), 502-508.

14171: Doering DD, Steckelbroeck S, Doering T and Klingmuller D (2002) Effects of butyltins on human 5alpha-reductase type 1 and type 2 activity. *Steroids*, 67 (10), 859-867.

14172: Cooke GM (2002) Effect of organotins on human aromatase activity *in vitro*. *Toxicology Letters*, 126 (2), 121-130.

14173: Heidrich DD, Steckelbroeck S and Klingmuller D (2001) Inhibition of human cytochrome P450 aromatase activity by butyltins. *Steroids*, 66 (10), 763-769.

14167: Rantakokko P, Main KM, Wohlfart-Veje C, Kiviranta H, Airaksinen R, Vartiainen T, Skakkebaek NE, Toppari J and Virtanen HE (2013) Association of placenta organotin concentrations with congenital cryptorchidism and reproductive hormone levels in 280 newborn boys from Denmark and Finland. *Human Reproduction*, 28 (6), 1647-1660.

IX. ピレン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ピレン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

①Heら(2012)によって、ピレン 0.5、5、50nM(=0.1、1.0、10 μ g/L)に原腸期から5日間ばく露したカサゴ(*Sebastes marmoratus*)胚への影響(全胚中)が検討されている。その結果として、0.5nM(=0.1 μ g/L)以上のばく露区でデオナーゼ *Deio 1* mRNA 相対発現量、甲状腺転写因子 *Nk2.1a* mRNA 相対発現量の低値、0.5、5 nM(=0.1、1.0 μ g/L)のばく露区で DNA 結合ドメイン *Pax2.1*mRNA 相対発現量の低値、5 nM(=1 μ g/L)以上のばく露区でトランスサイレチン *Ttr* mRNA 相対発現量、線維芽細胞増殖因子受容体 *Fgfr2* mRNA 相対発現量の低値、5nM(=1 μ g/L)のばく露区で *Hoxa3a* mRNA 相対発現量の低値、50nM(=10 μ g/L)のばく露区でトリヨードサイロニン濃度、甲状腺ホルモン受容体 *TRa* mRNA 相対発現量、甲状腺ホルモン受容体 *TRB* mRNA 相対発現量の低値、サイログロブリン *Tg* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、サイロキシン濃度には影響は認められなかった。(14201)(評価結果の略号：×ー)

想定される作用メカニズム：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

②Shirdelら(2016)によって、ピレン 10、50、100 μ g/L(設定濃度)に約1年齢から35日間ばく露したコイ(*Cyprinus carpio*)への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L 以上のばく露区で血漿中グルコース濃度、血漿中コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度の高値、50 μ g/L 以上のばく露区で血漿中アルカリホスファターゼ比活性の高値、100 μ g/L のばく露区で血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中サイロキシン濃度、血漿中総蛋白質濃度、血漿中アルブミン濃度の低値、血漿中アラントランスフェラーゼ比活性、血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ比活性の高値が認められた。(14194)(〇〇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

③Brown-Petersonら(2013)によって、ピレン 12.5、25、50 μ g/L(設定濃度)に28日間ばく露した成熟雌シープスヘッドミノー(*Cyprinodon variegatus*) F₀への影響が検討されている。その結果として、25 μ g/L 以上のばく露区で組織病理学的検査による未産卵及び非産卵個体率の高値が認められた。なお、体重、体長、生殖腺体指数、卵巣の一次成長期/卵黄形成期(PG/Vtg3)ステージ比には影響は認められなかった。

更に、ばく露終了後に非ばく露雄との14日間ペアリングにおいて(ばく露の継続なし)、25 μ g/L 以上のばく露区で累積産卵数の低値が認められた。

更に、孵化14日後のF₁において(ばく露の継続なし)、25 μ g/L のばく露区で孵化率の低値が認められた。なお、生存率、体重、体長には影響は認められなかった。(14200)(〇〇P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

⑤Marlattら(2016)によって、ピレン 100 μ g/L(設定濃度)に eyed-embryo 期(受精後24日目)から swim-up fry 期まで34日間ばく露したサケ属の一種カットスロートトラウト(*Oncorhynchus*

clarki clarki)への影響が検討されている。その結果として、奇形率、肝臓中エストロゲン受容体 *er1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、その他の遺伝子群(アンドロゲン受容体 *arb*、エストロゲン受容体 *b1* 及び *b2*、ビテロゲニン *vtg* 等) mRNA 相対発現量、生存率、体長、体重、ビテロゲニン蛋白質濃度(肝臓、頭部又は尾部中)、メタロチオネイン蛋白質濃度(肝臓、頭部又は尾部中)には影響は認められなかった。(14195)(△×)

想定される作用メカニズム：一般毒性

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

④Sugahara ら(2014)によって、ピレン 10、50、100µg/L(設定濃度)に受精後 24 時間から 8 日間ばく露したクサフグ(*Takifugu niphobles*)稚仔への影響が検討されている。その結果として、100µg/L のばく露区で、中脳サイズ、視蓋(optic tectum)原基体積、眼球サイズ、遊泳面積の低値が認められた。なお、体長、終脳サイズ、遊泳距離、心拍数、行動試験における body winging 角度には影響は認められなかった。(14197)

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

2. 総合的判断(案)

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

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用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：ピレン

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	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	①He ら(2012)	×	—	×

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	②Shirdel ら(2016)	○	○P	○
視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用	③Brown-Peterson ら(2013)	○	○P	○
	④Sugahara ら(2014) 評価未実施			
一般毒性	⑤Marlatt ら(2016)	△	×	×
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—生殖腺軸への作用、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

- 14201: He C, Zuo Z, Shi X, Sun L and Wang C (2012) Pyrene exposure influences the thyroid development of *Sebastiscus marmoratus* embryos. *Aquatic Toxicology*, 124-125, 28-33.
- 14194: Shirdel I, Kalbassi MR, Shokri M, Olyaei R and Sharifpour I (2016) The response of thyroid hormones, biochemical and enzymological biomarkers to pyrene exposure in common carp (*Cyprinus carpio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 130, 207-213.
- 14200: Brown-Peterson NJ, Manning CS, Brouwer M and Griffitt RJ (2013) Effects of pyrene exposure on sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*) reproduction. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 76 (14), 842-852.

14197: Sugahara Y, Kawaguchi M, Itoyama T, Kurokawa D, Tosa Y, Kitamura S, Handoh IC, Nakayama K and Murakami Y (2014) Pyrene induces a reduction in midbrain size and abnormal swimming behavior in early-hatched pufferfish larvae. *Marine Pollution Bulletin*, 85 (2), 479-486.

14195: Marlatt VL, Sherrard R, Kennedy CJ, Elphick JR and Martyniuk CJ (2016) Application of molecular endpoints in early life stage salmonid environmental biomonitoring. *Aquatic Toxicology*, 173, 178-191.

X. 1,3-ブタジエン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

1,3-ブタジエンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生殖影響

①Pacchierotti ら(1998)によって、1,3-ブタジエン 130、500、1,300ppm (チャンバー内空气中測定濃度)に 10~12 週齢から 5 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した雄(101/E1×C3H/E1)マウスへの影響(ばく露終了後、21 日間の非ばく露雌との交配期間後に試験)が検討されている。その結果として、130ppm 以上のばく露群で精巣絶対重量、精巣中円形精子細胞数の低値、500ppm のばく露群で非受精率の高値が認められた。なお、受精卵の DNA 異常率、交尾率、精巣中伸長精細胞数、精巣中二倍体細胞数、精巣中四倍体細胞数、精巣中 S 字型細胞数には影響は認められなかった。(14209)(評価結果の略号：×)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

(2)疫学的調査

①von Ehrenstein ら(2014)によって、1,3-ブタジエンについて、米国カリフォルニア州 Los Angeles County にて 1995 年から 2006 年にかけて、有害大気観測局から 5 km 圏内における出産 126,402 件(自閉症例 651 件、全妊娠期間中 1,3-ブタジエン大気中濃度は平均値 0.31 ± 0.17 ppbV 及び四分位間範囲 0.28ppbV)を対象に、都市部廃棄ガスへの周産期ばく露と自閉症発症リスクとの関連性について検討されている。その結果として、無条件(多変数)ロジスティック回帰分析において、妊娠期間中の大気中 1,3-ブタジエン濃度の四分位間範囲毎の自閉症発症リスク補正オッズ比に正の相関性が認められた。(14205)(○?)

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が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質としないと判断された。

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：1,3-ブタジエン

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生殖影響	精巣毒性	①Pacchierotti ら (1998)	×	—	×
(2)疫学的調査		①von Ehrenstein ら (2014)	○	?	—
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ため、現時点では試験対象物質としない。			

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

14209: Pacchierotti F, Tiveron C, Ranaldi R, Bassani B, Cordelli E, Leter G and Spano M (1998) Reproductive toxicity of 1,3-butadiene in the mouse: cytogenetic analysis of chromosome aberrations in first-cleavage embryos and flow cytometric evaluation of spermatogonial cell killing. *Mutation Research*, 397 (1), 55-66.

14205: von Ehrenstein OS, Aralis H, Cockburn M and Ritz B (2014) *In utero* exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. *Epidemiology*, 25 (6), 851-858.

X I. ノナブロモジフェニルエーテル類

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ノナブロモジフェニルエーテル類の内分泌かく乱作用に関連する報告として、2,2',3,3',4,4',5,5',6-ノナブロモジフェニルエーテル(BDE206)、2,2',3,3',4,4',5,6,6'-ノナブロモジフェニルエーテル(BDE-207)又は2,2',3,3',4,5,5',6,6'-ノナブロモジフェニルエーテル(BDE-208)について、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調査に関する報告がある。

(1)甲状腺ホルモン作用

①Schriks ら(2006)によって、BDE206 0.001、0.01、0.1、1 μ M(=0.88、8.80、88.0、880 μ g/L)の濃度に6日間ばく露したアフリカツメガエル幼生(Nieuwkoop-Faber Stage 53~54)尾先端組織による尾消失試験が検討されているが、影響は認められなかった。(7898)(評価結果の略号：○○N)

(2)抗甲状腺ホルモン作用

①Schriks ら(2006)によって、BDE206 0.001、0.01、0.1、1 μ M(=0.88、8.80、88.0、880 μ g/L)の濃度に6日間ばく露(トリヨードサイロニン 20nM 共存下)したアフリカツメガエル幼生(Nieuwkoop-Faber Stage 53~54)尾先端組織による尾消失試験が検討されている。その結果として、0.001 μ M(=0.88 μ g/L)以上の濃度区で尾消失の阻害が認められた。(7898)(○○P)

(3)疫学的調査

①Zheng ら(2017)によって、ノナブロモジフェニルエーテルについて、中国南部の中国有数の e-waste site (電気電子機器廃棄地、広東省貴嶼鎮地域と思われる)にて2011年にかけて、電気電子機器廃棄物リサイクル業に従事する男性(33名、平均年齢 42 \pm 2 歳)及び女性(36名、平均年齢 44 \pm 2 歳)を対象に、血中ポリブロモジフェニルエーテル類濃度と末梢血リンパ球中甲状腺ホルモン関連遺伝子発現量との関連性について検討されている。その結果として、多重線形回帰分析にて血中 BDE-207 濃度と α mRNA 相対発現量とに負の相関性が認められた。なお、 β mRNA 相対発現量とには相関性は認められなかった。また、血中 BDE-208 濃度と α 、 β mRNA 相対発現量とにも相関性は認められなかった。(14214)(○○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

2. 総合的判断(案)

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

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン作用を示すこと、疫学的調査の報告において、抗甲状腺様ホルモン作用、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 11 に示した。

表 11 信頼性評価のまとめ

物質名：ノナブロモジフェニルエーテル類

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)甲状腺ホルモン作用	①Schriks ら(2006)	○	○N	×
(2)抗甲状腺ホルモン作用	①Schriks ら(2006)	○	○P	○
(3)疫学的調査	抗甲状腺様ホルモン作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用 ①Zheng ら(2017)	○	○P	○
今後の対応案	試験管内試験の報告において、抗甲状腺ホルモン作用を示すこと、疫学的調査の報告において、抗甲状腺様ホルモン作用、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

7898: Schriks M, Zvinavashe E, Furlow JD and Murk AJ (2006) Disruption of thyroid hormone-mediated *Xenopus laevis* tadpole tail tip regression by hexabromocyclododecane (HBCD) and 2,2',3,3',4,4',5,5',6-nona brominated diphenyl ether (BDE206). *Chemosphere*, 65 (10), 1904-1908.

14214: Zheng J, He CT, Chen SJ, Yan X, Guo MN, Wang MH, Yu YJ, Yang ZY and Mai BX (2017) Disruption of thyroid hormone (TH) levels and TH-regulated gene expression by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and hydroxylated PCBs in e-waste recycling workers. *Environment International*, 102, 138-144.

X II. ジクワット

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジクワットの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響及び生殖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)

①Kashian ら(2002)によって、ジクワット(ChemService) 10~100µg/L(設定濃度)に6日間ばく露した成熟雌オオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されているが、新生仔雄性比、親及び仔生存率、同腹産仔数、休眠卵産卵の有無、親体長、親及び仔形態には影響は認められなかった。(5095)
評価未実施の理由：影響が認められなかった報告のため

②Xie ら(2005)によって、ジクワット(Syngenta、ジブロモ体) 2,070µg/L(測定濃度、カチオン濃度と思われる)に7日間ばく露した幼若ニジマス(学名の記載なし)への影響が検討されているが、血漿中ピテロゲニン濃度には影響は認められなかった。(12880)

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)生殖影響

①Zhang ら(2016)によって、ジクワット(Sigma) 8、12mg/kg/day を21日齢から4週間(週2回)腹腔内投与した雌 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、8 mg/kg/day 以上のばく露群で卵巣絶対重量、卵巣細胞に占める卵母細胞率、卵巣細胞に占める極体発現率、卵胞顆粒細胞中 Bcl-2/Bax mRNA 相対発現量、血清中 T-SOD 比活性、血清中 GSH-PX 比活性の低値、卵胞顆粒細胞アポトース発現率、卵胞顆粒細胞中活性酸素種発現率、卵胞顆粒細胞中 Caspase 3 mRNA 相対発現量、卵胞顆粒細胞中 Bim mRNA 相対発現量、卵胞顆粒細胞中活性酸素種濃度、卵母細胞中活性酸素種発現率、血清中過酸化脂質濃度の高値、12mg/kg/day のばく露群で血清中 CAT 比活性の低値が認められた。

また、ジクワット(Sigma) 8 mg/kg/day を21日齢から4週間(週2回)腹腔内投与した雌 ICR マウスへの影響(投与終了後非ばく露雄と交配)が検討されている。その結果として、同腹胎仔数(妊娠7.5日目)、同腹産仔数の低値が認められた。(14249)(評価結果の略号：△?)

想定される作用メカニズム：活性酸素種による毒性

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

②Chernoff ら(1990)によって、ジクワット(Chevron Chemical、ジブロモ体一水和物、カチオン濃度49.1%) 65mg/kg/day を妊娠6日目から妊娠15日まで経口投与したSDラットへの影響(妊娠20日目に開腹)が検討されている。その結果として、母動物胸腺絶対重量の低値が認められた。なお、母動物生存率、母動物増加体重、母動物脾臓絶対重量、母動物副腎絶対重量、胎仔死亡率、胎仔体重、胎仔過剰肋骨発現率、胎仔第四脳室異常所見率、胎仔側脳室異常所見率、胎仔右腎臓異常所見率、胎仔左腎臓異常所見率には影響は認められなかった。(5098)

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

2. 総合的判断(案)

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

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 12 に示した。

表 12 信頼性評価のまとめ

物質名：ジクワット

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	①Kashian ら(2002) 評価未実施			
	②Xie ら(2005) 評価未実施			
(2)生殖影響	活性酸素種による毒性	①Zhang ら(2016)	△	?
		②Chernoff ら(1990) 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ため、現時点では試験対象物質としない。		

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

5095: Kashian DR and Dodson SI (2002) Effects of common-use pesticides on developmental and reproductive processes in *Daphnia*. *Toxicology and Industrial Health*, 18 (5), 225-235.

- 12880: Xie L, Thrippleton K, Irwin MA, Siemering GS, Mekebri A, Crane D, Berry K and Schlenk D (2005) Evaluation of estrogenic activities of aquatic herbicides and surfactants using an rainbow trout vitellogenin assay. *Toxicological Sciences*, 87 (2), 391-398.
- 14249: Zhang JQ, Gao BW, Wang J, Wang XW, Ren QL, Chen JF, Ma Q and Xing BS (2016) Chronic Exposure to Diquat Causes Reproductive Toxicity in Female Mice. *PloS One*, 11 (1), e0147075.
- 5098: Chernoff N, Setzer RW, Miller DB, Rosen MB and Rogers JM (1990) Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. *Teratology*, 42 (6), 651-658.

XIII. トリクロピル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

トリクロピルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響及び発達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)

①Xieら(2005)によって、トリクロピル(Syngenta、ジブプロモ体) 1,250µg/L (測定濃度、アニオン濃度と思われる)に7日間ばく露した幼若ニジマス(学名の記載なし)への影響が検討されているが、血漿中ピテロゲニン濃度には影響は認められなかった。(12880)

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)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Hanleyら(1984)によって、トリクロピル(Dow Chemical、98.5%) 3、10、30mg/kg/day を交配期間8週間前から4世代に渡り混餌投与した雌雄SDラットへの影響(新生仔F₁、F₂、F₃)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21日齢雄及び雌体重の低値(F₂でのみ)、10mg/kg/dayのばく露群で4日齢生存率の低値(F₂でのみ)が認められた。なお、0日齢生存率、21日齢生存率、0日齢雄及び雌体重、4日齢雄及び雌体重には影響は認められなかった。

また、トリクロピル(Dow Chemical、98.5%) 50、100、200mg/kg/dayを妊娠6日目から妊娠15日目まで経口投与したSDラットへの影響(妊娠20日目)が検討されている。その結果として、100mg/kg/day以上のばく露群で21日齢雄及び雌体重の低値(F₂でのみ)、100mg/kg/dayのばく露群で投与期間中母動物摂餌量、母動物増加体重の低値、200mg/kg/dayのばく露群で胎仔頭蓋骨における骨化遅延発生率の高値が認められた。なお、胎仔体重、同腹胎仔数、同腹黄体数、同腹着床数、同腹吸収胚数、胎仔雄性比、胎仔奇形率、胎仔外表奇形率、胎仔骨格変化率、胎仔柔組織変化率には影響は認められなかった。

また、トリクロピル(Dow Chemical、98.5%) 10、25mg/kg/dayを妊娠6日目から妊娠18日目まで経口投与したNZWウサギへの影響(妊娠29日目)が検討されているが、母動物増加体重、胎仔体重、同腹胎仔数、同腹黄体数、同腹着床数、同腹吸収胚数、胎仔雄性比、胎仔奇形率、胎仔外表変化率、胎仔骨格変化率、胎仔柔組織変化率には影響は認められなかった。(14260)

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

②Carneyら(2007)によって、トリクロピル(Dow Chemical、トリエチルアミン塩、46.5%水溶液) 22、72、216mg/kg/day (酸換算濃度)を妊娠6日目から妊娠15日目まで経口投与したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、216mg/kg/dayのばく露群で胎仔体重の低値、胎仔胸骨分節における骨化遅延発生率の高値が認められた。なお、母動物増加体重、妊娠子宮重量、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存胎仔数、胎仔雄性比、初期胚吸収発生率、後期胚吸収発生率、胎仔骨格奇形率、胎仔内臓奇形率には影響は認められなかった。(14258)

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

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なかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質としないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 13 に示した。

表 13 信頼性評価のまとめ

物質名：トリクロピル

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)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響	①Xie ら(2005) 評価未実施			
(2)発達影響	①Hanley ら(1984) 評価未実施			
	②Carney ら(2007) 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ため、現時点では試験対象物質としない。			

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

12880: Xie L, Thrippleton K, Irwin MA, Siemering GS, Mekebri A, Crane D, Berry K and Schlenk D (2005) Evaluation of estrogenic activities of aquatic herbicides and surfactants using an rainbow trout vitellogenin assay. *Toxicological Sciences*, 87 (2), 391-398.

14260: Hanley TR, Jr., Thompson DJ, Palmer AK, Beliles RP and Schwetz BA (1984) *Teratology*

and reproduction studies with triclopyr in the rat and rabbit. *Fundamental and Applied Toxicology*, 4 (5), 872-882.

14258: Carney EW, Billington R and Barlow SM (2007) Developmental toxicity evaluation of triclopyr butoxyethyl ester and triclopyr triethylamine salt in the CD rat. *Reproductive Toxicology*, 23 (2), 165-174.