

平成 15 年度にリスク評価に着手する候補物質 の文献調査・信頼性評価の結果について（案）

文献調査・信頼性評価の結果

平成 15 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会（平成 15 年 11 月 14 日開催）において、20 物質* について物質ごとに文献検索データベースを利用して、文献検索を行い、人健康影響に関する文献、生態影響に関する文献及びレセプターバインディングアッセイや E-screen 法などの試験管内試験に関する文献について専門家による信頼性評価を実施することとなっている。

*2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、アトラジン、アラクロール、CAT、NAC、ケルセン、エンドスルファン、マラチオン、メソミル、トリフルラリン、ベノミル、マンゼブ、マンネブ、メトリブジン、シペルメトリン、エスフェンバレレート、フェンバレレート、ペルメトリン、ジネブ及びジラム

この 20 物質のうち、平成 15 年度に新たにリスク評価に取り組む物質である 3 物質の文献調査の実施状況を表 1 にまとめて示した。

表 1 平成 15 年度候補 6 物質の文献調査・信頼性評価の実施状況

物質名	ケルセン	マラチオン	ペルメトリン
検索条件	文献検索データベースとして情報源が比較的広い MEDLINE 及び TOXLINE を利用して、各検討物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、専門家により文献要旨の作成及び信頼性評価を行った。		
検索性数	23	36	18
実施状況	作用に関する 8 文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた 6 件についてまとめた。	作用に関する 15 文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた 10 件についてまとめた。	作用に関する 7 文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた 6 件についてまとめた。

1. ケルセンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

ケルセンの異性体のうち、内分泌攪乱化学物質に係る環境実態調査においては、*p,p'*-ケルセン(CAS No.115-32-2)について、測定が行われている。

ケルセンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用に関連した作用の有無、甲状腺ホルモン様作用に関連した作用の有無、エストロゲン生合成酵素に対する作用に関連した作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

(1) エストロゲン様作用

Du と Xu によって、*p,p'*-ケルセンについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 増殖試験 (E-Screen Assay) についての検討¹が行われている。*p,p'*-ケルセンは、 $1.08 \times 10^{-11} \sim 1.08 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 細胞の増殖を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Vinggaard らによって、ケルセン(異性体について未記載)について、エストロゲン受容体 応答性遺伝子を形質導入されたヒト乳がん細胞 MCF-7 での β -ガラクトシダーゼ活性誘導についての検討²が行われている。ケルセンは、 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ の濃度で β -ガラクトシダーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

(2) 甲状腺ホルモン様作用

Ishikawa らによって、*p,p'*-ケルセンについて、ウシガエル及びニワトリ甲状腺ホルモン受容体のリガンド結合部位蛋白質への T_3 の結合阻害についての検討³が行われている。*p,p'*-ケルセンは、 IC_{50} 値 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ でウシガエル及びニワトリ甲状腺ホルモン受容体リガンド結合部位への T_3 の結合を阻害した。また、*p,p'*-ケルセンについて、ウシガエル幼生、ニワトリ及びヒト成人男性血漿トランスサイレチンへの T_3 の結合阻害についての検討³が行われている。*p,p'*-ケルセンは、 $4 \times 10^{-6} \sim 4 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度でウシガエル幼生血漿トランスサイレチンへの T_3 の結合を阻害し、 $4 \times 10^{-10} \sim 4 \times 10^{-7} \text{M}$ の濃度では結合を促進し、 IC_{50} 値 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ でニワトリ血漿トランスサイレチンへの T_3 の結合を阻害し、 $8 \times 10^{-6} \text{M}$ の濃度でヒト成人男性トランスサイレチンへの T_3 の結合を阻害した。また、*p,p'*-ケルセンについて、ウシガエル幼生赤血球の T_3 の取り込み阻害についての検討³が行われている。*p,p'*-ケルセンは、血漿の共存及び非共存下において $5 \times 10^{-6} \text{M}$ の濃度でウシガエル幼生赤血球の T_3 の取り込みを阻害した。

これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

(3) エストロジェン生合成酵素に対する作用

Vinggaard らによって、ケルセン(異性体について未記載)について、ヒト胎盤ミクロソームのエストロジェン生合成酵素 CYP19 アロマターゼの活性阻害についての検討⁴が行われている。ケルセンは、 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度で CYP19 アロマターゼ活性を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

(4) 生態影響

MacLellan らによって、*o,p'*-ケルセン 5、20 mg/kg/day を繁殖期に 6 週間経口投与された 3 年雌アメリカチョウゲンボウへの影響が検討⁵されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上の投与群において児鳥雄未発達性腺中の始原生殖細胞数の高値、児鳥雌が産んだ卵の損失率の高値、児鳥雄がもうけた卵の孵化後死亡率の高値、20 mg/kg/day 投与群において母鳥が産んだ卵の卵殻厚の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

MacLellan らによって、*o,p'*-ケルセン 5、20 mg/kg/day を繁殖期に 6 週間経口投与された 3 年雌アメリカチョウゲンボウへの影響が検討⁶されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上の投与群において、児鳥雄の交尾頻度・交尾行動頻度・ランク保持能力の低値、児鳥雌の交尾外行動頻度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・ケルセンのエストロジェン様作用については、試験管内試験においてヒト乳がん細胞 MCF-7 細胞の増殖の誘導、エストロジェン受容体 応答性遺伝子を形質導入されたヒト乳がん細胞 MCF-7 での β -ガラクトシダーゼ活性の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・ケルセンの甲状腺ホルモン様作用については、試験管内試験においてウシガエル及びニワトリ甲状腺ホルモン受容体のリガンド結合部位蛋白質への T_3 の結合阻害、ウシガエル幼生血漿トランスサイレチンへの T_3 の結合の阻害と促進、ニワトリ及びヒト成人男性血漿トランスサイレチンへの T_3 の結合阻害、ウシガエル幼生赤血球の T_3 の取り込み阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・ケルセンのエストロジェン生合成酵素に対する作用については、試験管内試験においてヒト胎盤ミクロソームのエストロジェン生合成酵素 CYP19 アロ

マターゼの活性阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

- ・生態影響において児鳥雄未発達性腺中の始原生殖細胞数・児鳥雌が産んだ卵の損失率・児鳥雄がもうけた卵の孵化後死亡率・児鳥雌の交尾外行動頻度の高値、母鳥が産んだ卵の卵殻厚・児鳥雄の交尾頻度・児鳥雄の交尾行動頻度・児鳥雄のランク保持能力の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

生態影響が認められていることから、ケルセンをリスク評価の対象物質とする。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用の有無について確認を行うことが必要である。

参考文献

-
- 1 Du X and Xu X (2001). Dicofol stimulation of cell proliferation. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 67, 795-799.
 - 2 Vinggaard AM, Breinholt V, and Larsen JC (1999). Screening of selected pesticides for oestrogen receptor activation *in vitro*. *Food Additives and Contaminants*, 16, 533-542.
 - 3 Ishihara A, Sawatsubashi S, and Yamauchi K (2003) Endocrine disrupting chemicals: interference of thyroid hormone binding to transthyretins and to thyroid hormone receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 199, 105-117.
 - 4 Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V, and Larsen JC (2000). Screening of Selected Pesticides for Inhibition of CYP19 Aromatase Activity *In Vitro*. *Toxicology in Vitro*. 14, 227-234.
 - 5 MacLellan KN, Bird DM, Fry DM, and Cowles JL (1996) Reproductive and morphological effects of *o,p'*-dicofol on two generations of captive American kestrels. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 30, 364-372.
 - 6 MacLellan KN, Bird DM, Shutt LJ, and Fry DM (1997) Behavior of captive American kestrels hatched from *o,p'*-dicofol exposed females. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 32, 411-415.

2. マラチオンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

マラチオンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用に関連した作用の有無、甲状腺ホルモン様作用に関連した作用の有無、生殖毒性に関連した作用の有無、血清中ホルモン等の濃度に関連した作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

(1) エストロゲン様作用

Haney らによって、マラチオンについて、ブタ卵巢由来の顆粒細胞でのプロジェステロン産生誘導についての検討¹が行われている。マラチオンは、 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度でブタ卵巢顆粒細胞のプロジェステロン産生を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

(2) 甲状腺ホルモン様作用

Ishihara らによって、マラチオンについて、7月齢ニホンウズラ血清由来のトランスサイレチンへの T_3 の結合阻害についての検討²が行われている。マラチオンは、 IC_{50} 値 $1.4 \times 10^{-6} \text{M}$ 及び K_i 値 $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$ でニホンウズラ血清由来のトランスサイレチンへの T_3 の結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

(3) 生殖毒性

Akbarsha らによって、マラチオン 100 mg/kg/day を 48 日間強制経口投与された 3 カ月齢雄 Wistar ラットへの影響³が検討されている。その結果として、原形質小滴を有する精子発生率の高値、精子の運動性の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Prabhakaran らによって、マラチオン 500 mg/kg/day を妊娠 6、10、14 日目に経口投与された雌 SD ラットへの影響⁴が検討されている。その結果として、妊娠 20 日目の母動物の着床数・同腹生存胎児数・体重増加量・胎盤重量・羊水重量・脳アセチルコリンエステラーゼ活性・肝臓グルタチオンペルオキシダーゼ活性・肝臓グルタチオンレダクターゼ活性・腎臓グルタチオンペルオキシダーゼ活性・腎臓グルタチオンレダクターゼ活性・肝臓グルタチオン濃度及び胎児体重・頭臀長・尾長・臍帯長の低値、母動物の肝臓及び腎臓過酸化脂質濃度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

(4) 血清中ホルモン等の濃度への影響

Prakash らによって、マラチオン 1 mg/kg/day を発情開始時に単回強制経口投与された雌 Holstein 雑種ウシへの影響⁵が検討されている。その結

果として、発情6～18日目血清プロジェステロン濃度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Uluituらによって、マラチオン 247 mg/kg/day を2～3日間隔で16日間腹腔投与された成熟雌 Wistar ラットへの影響⁶が検討されている。その結果として、発情期及び発情前期・後期・間期での大脳セロトニン濃度の高値、発情後期・間期での視床下部・嗅脳・中脳セロトニン濃度の高値、発情期及び発情前期・後期・間期での下垂体黄体形成ホルモン濃度の低値、発情後期・間期での下垂体プロラクチン濃度の低値、発情後期・間期での血中黄体形成ホルモン濃度の低値、発情期及び発情前期での甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

(5) 生態影響

Nguyen と Janssen によって、マラチオン 0.3、0.63、1.25、2.5、5.0 mg/L に産卵直後から5日間曝露されたアフリカ産ナマズ類の胚への影響が検討⁷されている。その結果として、1.25 mg/L 異常の曝露区において奇形（体軸異常及び卵黄嚢水腫）発生率の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Singh と Singh によって、マラチオン 4.5、35 mg/L に繁殖期の28日間曝露されたナマズ類の雄への影響が検討⁸されている。その結果として、4.5 mg/L 以上の曝露区において筋肉注射された³²Pの精巣への取り込み率・下垂体中性腺刺激ホルモン濃度・血清中性腺刺激ホルモン濃度・精巣中総脂肪重量・精巣中総コレステロール濃度・肝臓中総コレステロール濃度・血清中総コレステロール濃度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみてある程度の信頼性が認められた。

Singh と Singh によって、マラチオン 5、20 mg/L に産卵の各 Phase において28日間曝露されたナマズ類の雌への影響が検討⁹されている。その結果として、5 mg/L 以上の曝露区において産卵準備期・産卵前期・産卵期の血漿エストロン及びテストステロン濃度の低値、産卵前期・産卵期における血漿 エストラジオール及び17-ヒドロキシプロジェステロン濃度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみてある程度の信頼性が認められた。

Yadav と Singh によって、マラチオン 10 mg/L に産卵の各 Phase において28日間曝露されたナマズ類の雌への影響が検討¹⁰されている。その結果として、産卵準備期・産卵期・休眠期の血漿 T₃ 濃度の高値、産卵準備期・休眠期の血漿 T₄ 濃度の低値、産卵準備期・産卵前期・産卵期・休眠期の血漿 T₃/

T₄濃度比の高値が認められた。この試験結果については文献上からみてもある程度の信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・マラチオンのエストロゲン様作用については、試験管内試験においてブタ卵巣顆粒細胞のプロジェステロン産生の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・マラチオンの甲状腺ホルモン様作用については、試験管内試験においてニホンウズラ血清由来のトランスサイレチンへのT₃の結合阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・動物実験において原形質小滴を有する精子発生率・母動物の肝臓及び腎臓過酸化脂質濃度・発情期及び発情前期・後期・間期での大脳セロトニン濃度・発情後期・間期での視床下部セロトニン濃度・嗅脳セロトニン濃度・中脳セロトニン濃度・発情期及び発情前期での甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、精子の運動性・母動物の着床数・同腹生存胎児数・体重増加量・胎盤重量・羊水重量・脳アセチルコリンエステラーゼ活性・肝臓グルタチオンペルオキシダーゼ活性・肝臓グルタチオンレダクターゼ活性・腎臓グルタチオンペルオキシダーゼ活性・腎臓グルタチオンレダクターゼ活性・肝臓グルタチオン濃度及び胎児体重・頭臀長・尾長・臍帯長並びに血清プロジェステロン濃度・発情期及び発情前期・後期・間期での下垂体黄体形成ホルモン濃度・発情後期・間期での血中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・生態影響において奇形（体軸異常及び卵黄嚢水腫）発生率の高値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、生殖への影響及び生態影響が認められていることからマラチオンをリスク評価の対象物質とする。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について確認を行うことが必要である。

参考文献

-
- ¹ Haney AF, Hughes SF, and Hughes CL Jr (1984) Screening of potential reproductive toxicants by use of porcine granulosa cell cultures. *Toxicology*, 30, 227-241.
 - ² Ishihara A, Nishiyama N, Sugiyama S, and Yamauchi K (2003) The effect of endocrine disrupting chemicals on thyroid hormone binding to Japanese quail transthyretin and thyroid hormone receptor. *General and Comparative Endocrinology*, 134, 36-43.

-
- 3 Akbarsha MA, Latha PN, and Murugaian P (2000) Retention of cytoplasmic droplet by rat cauda epididymal spermatozoa after treatment with cytotoxic and xenobiotic agents. *Journal of Reproduction and Fertility*, 120, 385-390.
 - 4 Prabhakaran S, Shameem F, and Devi KS (1993) Influence of protein deficiency on hexachlorocyclohexane and malathion toxicity in pregnant rats. *Veterinary and Human Toxicology*, 35, 429-433.
 - 5 Prakash N, Narayana K, Murthy GS, Moudgal NR, and Honnegowda (1992) The effect of malathion, an organophosphate, on the plasma FSH, 17 beta-estradiol and progesterone concentrations and acetylcholinesterase activity and conception in dairy cattle. *Veterinary and Human Toxicology*, 34, 116-119.
 - 6 Uluitu M, Boca A, Petec G, Chis R, and Catrinescu G (1981) The influence of malathion on the brain serotonin and reproductive function in rats. *Physiologie*, 18, 167-174.
 - 7 Nguyen LT & Janssen CR (2002) Embryo-larval toxicity tests with the African catfish (*Clarias gariepinus*): comparative sensitivity of endpoints. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 42, 256-262.
 - 8 Singh PB and Singh TP (1980) Effects of two pesticides on testicular ³²P uptake, gonadotrophic potency, lipid and cholesterol content of testis, liver and blood serum during spawning phase in *Heteropneustes fossilis* (Bloch). *Endokrinologie*, 76, 288-296.
 - 9 Singh PB and Singh TP (1992) Impact of malathion and γ -BHC on steroidogenesis in the freshwater catfish, *Heteropneustes fossilis*. *Aquatic Toxicology*, 22, 69-80.
 - 10 Yadav AK and Singh TP (1987) Pesticide-Induced changes in Peripheral Thyroid Hormone Levels during Different Reproductive Phases in *Heteropneustes fossilis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 13, 97-103.

3. ペルメトリンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

ペルメトリンには *cis*-ペルメトリン(CAS No.61949-76-6)、*trans*-ペルメトリン(CAS No.61949-77-7)などの異性体が知られているが、内分泌攪乱化学物質に係る環境実態調査においては、それらの総量であるペルメトリン(CAS No.52645-53-1)として測定が行われている。

ペルメトリンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用に関連した作用の有無、アンドロゲン様作用に関連した作用の有無、神経毒性に関連した作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

(1) エストロゲン様作用

Go らによって、ペルメトリンについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 増殖試験 (E-Screen Assay) についての検討¹が行われている。ペルメトリンは、 1×10^{-4} M の濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 細胞の増殖が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Kasat らによって、ペルメトリンについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 での乳がん原がん遺伝子 WNT10B の発現についての検討²が行われている。ペルメトリンは、 1×10^{-5} M の濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 での乳がん原がん遺伝子 WNT10B の mRNA 発現を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

(2) アンドロゲン様作用

Eil と Nisula によって、ペルメトリンについて、ヒト生殖器皮膚繊維芽細胞アンドロゲン受容体へのメチルトリエノロン R1881 の結合阻害についての検討³が行われている。ペルメトリンは、Ki 値 3.3×10^{-4} M でヒト生殖器皮膚繊維芽細胞アンドロゲン受容体へのメチルトリエノロン R1881 の結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

(3) 神経毒性

Hoy らによって、ペルメトリン異性体混合物(*cis/trans* = 35/65) 15、30、60 mg/kg/day を単回腹腔投与された成熟雄 SD ラットへの影響⁴が検討されている。その結果として、60 mg/kg/day の投与群において自発運動試験における運動速度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

van Haaren らによって、ペルメトリン異性体混合物(*cis/trans* = 35/65) 15、30、60 mg/kg/day を単回腹腔投与された 71 日齢雌雄 SD ラットへの

影響⁵が検討されている。その結果として、60 mg/kg/day の投与群においてオペラント条件付チャンバーにおける反応速度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみてある程度の信頼性が認められた。

(4) 生態影響

Gonzalez-Doncel らによって、ペルメトリン異性体混合物 (cis/trans = 73/26) 25、50、100、200、300 µg/L に最長 10 日間曝露されたメダカ桑実胚への影響が検討⁶されている。その結果として、25 µg/L 以上の曝露区において運動失調幼生発生率の高値、50 µg/L 以上の曝露区において浮袋が遊泳阻害的に膨張した幼生発生率の高値、刺激応答性が欠如した幼生発生率の高値、50 µg/L の曝露区において幼生死亡率の高値、100 µg/L 以上の曝露区において脊椎が湾曲した幼生発生率の高値、孵化の遅延、300 µg/L の曝露区において孵化率の低値、痙攣性・多動性をしめす幼生発生率の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・ペルメトリンのエストロゲン様作用については、試験管内試験においてヒト乳がん細胞 MCF-7 細胞の増殖・MCF-7 での乳がん原がん遺伝子 WNT10B の mRNA 発現誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・ペルメトリンのアンドロゲン様作用については、試験管内試験においてヒト生殖器皮膚繊維芽細胞アンドロゲン受容体へのメチルトリエノロン R1881 の結合阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・動物実験において自発運動試験における運動速度の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・生態影響において運動失調幼生発生率・浮袋が遊泳阻害的に膨張した幼生発生率・刺激応答性が欠如した幼生発生率・幼生死亡率・脊椎が湾曲した幼生発生率・痙攣性をしめす幼生発生率・多動性をしめす幼生発生率の高値、孵化の遅延、孵化率の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

生態影響が認められていることからペルメトリンをリスク評価の対象物質とする。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用の有無について確認を行うことが必要である。

参考文献

-
- 1 Go V, Garey J, Wolff MS, and Pogo BG (1999) Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental Health Perspective*, 107, 173-177
 - 2 Kasat K, Go V, and Pogo BG (2002). Effects of pyrethroid insecticides and estrogen on WNT10B proto-oncogene expression. *Environment International*, 28, 429-432.
 - 3 Eil C and Nisula BC (1990). The binding properties of pyrethroids to human skin fibroblast androgen receptors and to sex hormone binding globulin. *Journal of Steroid Biochemistry*, 35, 409-414.
 - 4 Hoy JB, Cornell JA, Karlix JL, Schmidt CJ, Tebbett IR, and van Haaren F (2000) Interactions of pyridostigmine bromide, DEET and permethrin alter locomotor behavior of rats. *Veterinary and Human Toxicology*, 42, 65-71.
 - 5 van Haaren F, Haworth SC, Bennett SM, Cody BA, Hoy JB, Karlix JL, and Tebbett IR (2001) The effects of pyridostigmine bromide, permethrin, and DEET alone, or in combination, on fixed-ratio and fixed-interval behavior in male and female rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 69, 23-33.
 - 6 Gonzalez-Doncel M, de la Pena E, Barrueco C, and Hinton DE (2003) Stage sensitivity of medaka (*Oryzias latipes*) eggs and embryos to permethrin. *Aquatic Toxicology*, 62, 255-268.