

平成 11 年度 厚生科学研究補助金 研究報告書

— 生活安全総合研究事業 —

課 題 名

内分泌攪乱化学物質等、生活環境中の化学物質による
健康リスクの評価における不確実性の解析に関する研究

主任研究者

国立医薬品食品衛生研究所 化学物質情報部 関澤 純

分担研究者

(財) 食品薬品安全センター 秦野研究所 副所長 今井 清

国立医薬品食品衛生研究所 大阪支所 生物試験部 江馬 眞

国立医薬品食品衛生研究所 病理部 西川 秋佳

国立医薬品食品衛生研究所 病理部 三森 国敏

(株) 三菱化学安全科学研究所 技術グループ 吉田 喜久雄

目 次

平成11年度厚生科学補助金総括研究報告書

内分泌攪乱化学物質等、生活環境中の化学物質による
健康リスクの評価における不確実性の解析に関する研究

関沢 純 1

平成11年度厚生科学補助金分担研究報告書

胎児暴露文献データベースの作成 関沢 純 7

ダイオキシンによる人と動物への生殖・発生毒性における不確実性の解析
関沢 純 23

新生児におけるダイオキシン類同族体の体内半減期の推定
吉田 喜久雄 33

植物エストロゲン物質によるリスク・ベネフィットと不確実性の解析
関沢 純 39

国際的な健康リスク評価ハーモニゼーションにおける不確実性分析研究の
動向調査と、胎児暴露文献から見たリスク評価における不確実性の事例研究
関沢 純 61

添付資料

(1) 人に対するリスク評価における安全域の想定に関するEU/RIVM共催
ワークショップに関する報告（抄訳）
今井 清 江馬 眞 吉田 喜久雄 77

(2) リスク評価におけるデータに基づく不確実性因子の導入についての
ガイドライン（抄訳）
西川 秋佳 三森 国敏 関沢 純 85

(3) 胎児暴露文献から見たリスク評価における不確実性の事例研究

西川 秋佳 三森 国敏 今井 清 江馬 眞 107

総括研究報告書

「内分泌攪乱化学物質等、生活環境中の化学物質による
健康リスクの評価における不確実性の解析に関する研究」

主任研究者 関澤 純 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨

- (1) 内分泌攪乱化学物質のリスク評価において、もっとも大きく不確実性に寄与する要因のひとつとして、曝露時期がある。本研究では内分泌攪乱作用の疑いについてこれまで関心を集めている化学物質について、胎児期曝露のどのような情報が得られているかを調査しデータベース化を進めている。一部の文献を基にリスク評価の不確実性要因の分析を行った。
- (2) ダイオキシンによる人へのリスクを評価するためには不確実な要因がさまざまある。事故により高濃度曝露された集団で見られた出生児の性比の偏りについて、そのような事象が起りうる確率と両親の血中ダイオキシン濃度との関係について統計的な解析を行った。わが国で耐容一日摂取量を評価する際に用いられた動物試験データについても、同様な解析を行った。新生児におけるダイオキシン類同族体の体内半減期を推定し、個体差に基づく不確実性について解析した。
- (3) 昨年度、多くの日本人が外界から摂取している化学物質のうち、もっとも広範に意味あるレベルでエストロゲン作用を及ぼしている可能性を持つ大豆中のエストロゲン物質について、その摂取による健康へのリスクとベネフィットを文献情報に基づいて解析した。本年度は日本人の間で実際にどのようなことが起きている可能性があるかを知るために、女子大生を対象としたアンケート調査を行った。その結果、大豆食品を多く摂取している学生はそうでない学生に比べて生理が順調である傾向が見られた。
- (4) 国際的な健康リスク評価のハーモニゼーションの一環として進められているリスク評価における不確実性係数の適用における改善のための討議資料を入手し、一部を翻訳し検討を加えた。

主任研究者

国立医薬品食品衛生研究所

化学物質情報部室長 関澤 純

分担研究者

(財)食品医薬品安全センター

秦野研究所副所長 今井 清

国立医薬品食品衛生研究所

大阪支所生物試験部室長 江馬真

国立医薬品食品衛生研究所

病理部室長 西川 秋佳

国立医薬品食品衛生研究所

病理部室長 三森 国敏

(株)三菱化学安全科学研究所

技術グループ部長 吉田 喜久雄

A 研究目的

(1) 健康リスク評価における不確実性には、(A) 未知の要因が介在するために不確かさを生ずる真の不確実性とも呼ばれる部分と、(B) 人(動物)および環境要因が一様でなく分布を持っているために生じる不確実性とがある。

(2) 内分泌攪乱化学物質のリスクを評価する上で、もっともクリティカルな要因のひとつと考えられた曝露時期の問題を解明するために、内分泌攪乱を疑われている物質について胎児期あるいは胚(母体の妊娠期間中)の曝露による影響の知見がどのようなものであるかを解析する。

(3) 関心を呼び膨大な知見があるダイオキシンについて、人および動物における生殖・発達影響リスクの不確実性分析を行う。

(4) 一般の日本人にとり外界から摂取するエストロゲン活性を持つ物質のうち、活性と摂取量から考え、もっとも影響の可能性の高い大豆中のエストロゲン物質について、若い女性の間で摂取レベルと生理など健康への影響を解明する。

(5) 健康リスク評価における不確実性係数の適用のあり方を見直す国際的な動きについて、最新の欧米でのワークショップのレポートを基に検討する。

B 研究方法

(1) 胎児期曝露情報の解析

Internet Grateful Med (NLM) のToxline を使用し、1985 年ー1999 年の文献を環境庁が内分泌攪乱の可能性を持つ化学物質としてリストした化合物に植物エストロゲン物質を追加し、CAS 登録番号と4つのキーワード(fetus, embryo, fetal exposure, reproduction)を組み合わせて検索した。

(2) ダイオキシンの生殖・発達影響についての不確実性分析

事故により高濃度曝露された集団で見られた出生児の性比の偏りについて、そのような事象が起りうる確率と両親の血中ダイオキシン濃度との関係について米国環境保護庁(EPA)が開発した

Benchmark Dose 推計ソフト(BMDS)を用い統計的な解析を行った。

わが国で耐容一日摂取量を評価する際に用いられたラット雌で見られた Vaginal thread の出現の確率についても、同様な解析を行った。

ポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン(PCDD)と、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)あわせて4種類の同族体の新生児における体内半減期を、胎児期の負荷量、出生後の体重、脂肪含量などの既報値を参考にして推定した。個人差によるバラツキの不確実性についても検討した。

(3) 大豆エストロゲン摂取の女性の健康への影響に関する調査

都内女子大学の学生 365 名を対象に 1999 年 11 月に日常生活、大豆製品の摂取量に力点を置いた食生活、健康状態の関連について、アンケート調査を行った。回収率 68.2%(実数 249 名)を得、生理の異常などの症状と、大豆製品の摂取量のほかに、食事の規則性、喫煙、睡眠時間などとの関係について解析した。

(4) 1999 年 4 月に欧州連合が、また 5 月に米国環境保護庁・カナダ厚生省が共催した健康リスク評価における不確実性係数の適用手法の検討に関するワークショップのレポートを入手し、検討を加えた。また IPCS (国際化学物質安全性計画)と協力して、健康リスク評価における不確実性解析の事例研究を行った。

C 研究結果

(1) 胎児期曝露情報の解析

91種類の物質についての検索結果を基に、物質特定、試験と影響の特定、文献特定のための項目を持つデータベースを作成した。

(2) ダイオキシンの生殖・発達影響についての不確実性分析

人のレベルでダイオキシン曝露により生じたことがほぼ確実である明瞭な影響で、曝露レベルも知られている事象として、曝露両親から生まれた子の性比をとりあげた。

イタリアのセベソで 1976 年におきたダイオキシンの大量放出事故後約 8 年間に生まれた 17 人の子供のうち、両親の血清脂肪中 TCDD 濃度が 100 ppt 以上の場合 12 人がすべて女兒であった。

このデータに log logistic model を適用しこのような事象の 10%発現確率のベンチマークドーズを推計すると約 60 ppt となった。

女兒ばかりが観察された母親グループのうち血漿中の濃度が最低の濃度(126 ppt)の母親から生まれた子供が偶然により女兒であった可能性が無視できないので、この子が男であったと仮定すると 10%発現確率のベンチマークドーズは 121 ppt となった。これらの値は最近のドイツ、米国、日本の成人の平均的な血清中ダイオキシン類濃度(TEQ:毒性等量)が 20 から 40 ppt であることと比べると、やや高いものであった。

他方、妊娠 8 日目のラットに TCDD を単回投与した時に観察された Vaginal

thread (わが国のダイオキシン耐容摂取量は、この現象をひとつのクリティカルな事象と考えると、4 pg/kg bw/日と決められた)について同様に 10%発現確率のベンチマークドーズを推計すると、309 ppt という値が得られた。

新生児体内半減期を推定した結果、個体差を考慮した結果、2,3,7,8-PCDD, 1,2,3,7,8-PCDD, 1,2,3,7,8,9-PCDD, 2,3,4,7,8-PCDF のについて、それぞれ 0.28-1.6, 0.25-0.89, 0.37-4.9, 0.28-4.6 年(95%信頼限界値の上限と下限で示す)と、推定された。

(3) 大豆エストロゲン摂取の女性の健康への影響に関する調査

大豆摂取が少ない人ほど、不正出血や経血量異常が多い傾向が見られた。大豆多食者と少食者の間で、貧血の有無に差が見られたが大豆製品摂取量と貧血の有無の間では明瞭な並行関係は見られなかった。貧血の有無に関しては、喫煙や睡眠時間が大きく影響していた。

(4) 健康リスク評価における不確実性要因を解析し、よりデータを重視した精密なものにしようとする気運があり、欧米では研究が重ねられてきた。この研究成果を踏まえて 1999 年に入り、欧州連合、米国・カナダでリスク評価への具体的な適用を目指したワークショップがあいついで開かれた。研究班ではこのレポートの部分和訳を行うとともに内容を検討した。

D 考察

(1) 内分泌攪乱化学物質は、リスク評価

における不確実性の問題を鮮明なカタチでクローズアップさせた。すなわち投与時期の違いによる影響の検出の可否、用量-反応関係評価におけるフィードバック制御への考慮、発生における不可逆過程のスイッチのオン・オフの結果が発達過程のある時期になって検出される可能性、内分泌系・神経系・免疫系相互の関連と複雑な制御機構の攪乱の可能性などである。

(2) 内分泌攪乱化学物質問題は、単にある化学物質の試験管内試験でレセプター結合活性の有無、あるいは卵巣・精巣切除ラットでのホルモン活性の有無といったことだけでなく、従来の毒性評価(毒作用の確認、用量-反応関係の評価)では、十分考察されていなかった事柄に目を向けさせた。

(3) 不確実性解析は、解析すべき具体的なテーマを一度に具体的に突きつけられたわけだが、本研究では予算、人員、時間の制約の中で、その典型例をいくつかとりあげて、検討と解析を進めている。

E 結論

(1) これまで国際的にも、内分泌攪乱影響の検出系の検討が進められてきているが、もっとも肝心なことのひとつである胎児期曝露による次世代への影響への考察と、これまでの研究の蓄積が少ない。したがってまず胎児期曝露による影響として、これまで懸念されてきた化合物について、何が知られているかを明確にし、逆に何がこれから知られなければならない

いかを示そうと考えた。次年度は今年度の検索結果を基に、胎児期曝露の文献のうちリスク評価にクリティカルと考えられる文献を解析し、結果を整理しデータベース化する。

(2) ダイオキシンによるリスクについては、いくつかの新しい手法をとり入れた耐容摂取量の評価がなされたが、その後さまざまな重要な新しい知見が輩出しており、またダイオキシン類としてPCBなどが一括して扱われたが、毒性影響のあり方や影響等量の評価にも問題が多くあり、検討が必要となっている。特に人における影響のあり方と、曝露の分布、影響の感受性の種差・個体差を考慮した不確実性解析をさらに進める。

(3) 日本人に食生活を通してもっとも影響を与えている可能性がある大豆中のエストロゲン物質については、昨年にひきつづき若い女性に加えて更年期前後の女性を対象としたアンケート調査を行うとともに、東京農業大学の渡邊昌教授、跡見学園女子大学石渡尚子講師と協力して、更年期前後の女性に大豆エストロゲンの本体であるイソフラボンを一定期間服用した際の生理的な変化について調査する。

(4) IPCS(国際化学物質安全性計画)に協力して5月にはベルリンで健康リスク評価における不確実性係数の適用の改善について、国際ワークショップを開催する。ここでは種差、個体差の要因として、キネティクスとダイナミクスのそれぞ

れについて、事例を用いて、どのようなデータが必要とされ、またどのような解析が適切かつ有用であるかについて検討する。本ワークショップの成果と昨年の欧米でのワークショップの成果を紹介し、また独自に適用した成果を紹介するための国内のワークショップ開催を予定している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 関沢 純,大屋幸江(1999)植物エストロゲン物質の日本人の健康への定量的リスク・ベネフィット解析、日本リスク研究学会誌、11(1) 75-82

2. 学会発表

- 1) Sekizawa J, Imai K, Ohya Y (1999) Uncertainty analysis of dioxin toxicity – its implication to human risk assessment, The 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs - DIOXIN '99, September 12-17, 1999, Venice
- 2) Sekizawa J (1999) Integrated approach for the risk assessment of chemicals – case studies on endocrine disruptors, The 2nd Pan-Pacific Conference on Pesticide Science, October 24-27, Hawaii
- 3) Sekizawa J (1999) An example of integrated approach for health and environmental risk assessment: case

of organic compounds, The 3rd
International Water Association
Specialized Conference on Hazard
Assessment and Control of
Environmental Contaminants –
ECOHAZARD '99-, December 5-8,
Otsu

- 4) Sekizawa J (1999) Benchmark dose
estimation for reproductive and
devel-
opmental effects of dioxins, Interna-
tional Symposium on Environmental
Endocrine Disruptors, December 9-10
- 5) 関澤 純(1999)内分泌攪乱化学物質
のリスク評価における総合的なリスク
評価のアプローチ, 日本リスク研究
学会第12回研究発表会講演論文
集、200－207

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. 実用新案登録 なし

分担研究報告書

「胎児曝露文献データベースの作成」

分担研究者 関澤 純 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨

- (1) 内分泌攪乱化学物質に関し関連情報は膨大に存在するが、リスク評価の観点から内容を精査・検討する必要がある。内分泌攪乱化学物質のリスク評価において、もっとも大きく不確実性に寄与する要因のひとつとして、曝露時期がある。ことに胚や胎児の発生過程における化学物質の曝露による不可逆的な影響を含む有害影響については未知の部分が多い。
- (2) 現在のところ、OECDなどが検討している内分泌攪乱化学物質による影響の試験法としては、成体を用いた成体における影響の検出が中心となっている。本研究では、内分泌攪乱化学物質によるリスクとして有害性の面から重要性が高く、より敏感と思われる、知識の不十分さによる不確実性が大きいと思われる胎児期の曝露による影響について、何が知られていて、何が知られていないかを整理し、不確実性要因の解明に寄与することを目指す。
- (3) 内分泌攪乱作用の疑いについてこれまで関心を集めている化学物質について、胎児期曝露のどのような情報が得られているかを検索した。
- (3) 検索結果を基に、内分泌攪乱化学物質としてのリスク評価の観点から、重要と考えられる文献を分類・整理し、データベース化しデータベース化を行った。一部の文献を基にリスク評価の不確実性要因の分析を行った。

A 研究目的

因が一樣でなく分布を持っているために生じる不確実性がある。

- (1) 健康リスク評価における不確実性には、(A) 未知の要因が介在するために不確かさを生ずる真の不確実性とも呼ばれる部分と、(B) 人(動物)および環境要

- (2) 内分泌攪乱化学物質のリスクを評価する上で、もっともクリティカルな要因のひとつと考えられた曝露時期の問題を解

明するために、内分泌攪乱を疑われている物質について胎児期あるいは胚(母体の妊娠期間中)の曝露による影響の知見がどのようなものであるかを解析する。

B 研究方法

Internet Grateful Med (NLM) の Toxline を使用し、1985 年ー1999 年の文献を環境庁が内分泌攪乱の可能性を持つ化学物質としてリストした化合物に植物エストロゲン物質を追加し、CAS 登録番号と4つのキーワード(fetus, embryo, fetal exposure, reproduction)を組み合わせて検索した(表1)。

C 研究結果

(1) 胎児期曝露情報の解析

91種類の物質についての検索結果(表2)を基に、物質特定、試験と影響の特定、文献特定のための項目を持つデータベースを作成した(表3)。

(2) この際に、検索により見つかった文献のすべてを入力するのではなく、文献の要旨を基にリスク評価に関連の深い文献のみを選択した。重要な文献については文献コピーを入手し、内容を精査し試験と影響に関する項目の内容を確認した。

(3) 表3は検索された膨大な文献を精査して、現在のところ 100 件余について、必要な事項を記入しつつある。これまで文献情報と物質情報はほぼ完成させた。今後これらについて影響情報を検討しデータベースとして完成させる。

文献については未入力のものもあるので、12 年度も引き続き作業を行い、完成させるとともに、本データベースの中から得られる重要な知見を取りまとめる予定である。

D 考察

(1) 内分泌攪乱化学物質は、リスク評価における不確実性の問題を鮮明なかたちでクローズアップさせた。すなわち投与時期の違いによる影響の検出の可否、用量ー反応関係評価におけるフィードバック制御への考慮、発生における不可逆過程のスイッチのオン・オフの結果が発達過程のある時期になって検出される問題、内分泌系・神経系・免疫系相互の関連と複雑な制御機構の攪乱の問題などである。

(2) 内分泌攪乱化学物質問題は、単にある化学物質の試験管内試験でレセプター結合活性の有無や関連遺伝子の発現誘導、あるいは卵巣・精巣切除ラットでのホルモン活性の有無ではとらえきれない問題を内包しており、不確実性が大きい。また従来の毒性評価(毒作用の確認、用量ー反応関係の評価)では、十分考察されていなかった事柄に目を向けさせた。

(3) 本文献データベースも参考にしつつ、重要性が高いと考えられる物質については、典型例についてリスク評価関連文献を集中的に入手し、リスク評価における不確実性の解析を進めている。

E 結論

(1) 国際的に内分泌攪乱影響の検出系の検討が進められてきているが、もっとも肝心なことのひとつである胎児期曝露による次世代への影響への考察と、これまでの研究の蓄積が少ない。したがってまず胎児期曝露による影響として、これまで懸念されてきた化合物について、何が知られているかを明確にし、逆に何がこれから知られなければならないかを示し、内分泌攪乱化学物質のリスク評価における不確実性要因の解明の寄与することを企図した。

(2) 現在のところ 100 件余について、文献情報と物質情報はほぼ完成させた。今後これらについて影響情報を検討しデータベースとして完成させる。文献については未入力のものもあるので、12 年度も引き続き作業を行い、完成させるとともに、本データベースの中から得られる重要な知見を取りまとめる予定である。

(3) 次年度は今年度の検索結果を基に、胎児期曝露の文献のうちリスク評価にクリティカルと考えられる文献を解析し、結果を整理しデータベース化する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Sekizawa J (1999) Integrated

approach for the risk assessment of chemicals – case studies on endocrine disruptors, The 2nd Pan-Pacific Conference on Pesticide Science, October 24-27, Hawaii

2) Sekizawa J (1999) An example of integrated approach for health and environmental risk assessment: case of organic compounds, The 3rd International Water Association Specialized Conference on Hazard Assessment and Control of Environmental Contaminants – ECOHAZARD '99-, December 5-8, Otsu

G. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. 実用新案登録 | なし |

表1 検索結果 (化合物の配列は50音順)

アルキルフェノール類	キ ー ワ ー ド			
	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction
4-n-オクチルフェノール	2	1	5	19
4-t-オクチルフェノール	1	1	1	27
ノニルフェノール (CAS 25154-52-3)	1	2	8	50
ノニルフェノール (CAS 104-40-5)	2	2	5	45
4-t-ブチルフェノール	1	1	1	11
4-n-ヘキシルフェノール	0	0	0	1
4-ヘブチルフェノール	0	1	0	1
4-n-ペンチルフェノール	0	0	0	1

スチレンオリゴマー	キ ー ワ ー ド			
	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction
スチレン2量体	0	0	0	0
スチレン3量体	0	0	0	0

フタル酸エステル類	キ ー ワ ー ド			
	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction
フタル酸ジ-n-ペンチル	0	1	0	22
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	36	71	38	211
フタル酸ジ-n-ブチル	15	40	19	109
フタル酸ジエチル	4	15	9	33
フタル酸ジシクロヘキシル	0	0	0	0
フタル酸ジプロピル	0	0	0	6
フタル酸ジヘキシル	1	1	0	17
フタル酸ブチルベンジル	15	25	8	69

分類できないもの	キ ー ワ ー ド			
	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction
アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル	3	3	3	15
PCB	21	63	32	233
ゲニステイン*	5	22	8	81
ダイオキシン*	263	559	370	1297
ダイゼイン*	1	3	2	43
ビスフェノールA	4	10	14	77
ブチルベンゼン n-	1	1	2	4
ベンゾ(a)ピレン	147	459	128	612
ベンゾフェノン	1	2	1	4
ポリ臭化ビフェニール	0	2	1	1
有機スズ**	20	42	22	176

* 名称で検索したもの

** いくつかの化合物をCAS登録番号で検索した結果をまとめた。

農薬と有機塩素化合物	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction
o, p, - DDD	0	0	0	0
p, p, - DDD	12	63	19	296
o, p, - DDE	5	9	4	73
p, p, - DDE	30	126	44	734
o, p, - DDT	8	27	18	191
p, p, - DDT	42	181	68	1038
アトラジン	13	30	15	280
アミトロール	6	24	5	44
アラクロール	5	9	2	109
アルドリン	10	37	9	198
エスフェンバレレート	1	5	6	59
エンドスルファン	8	32	16	355
エンドリン	10	40	15	142
オキシクロルデン	0	0	0	0
オキシクロルデン	5	31	10	144
オクタクロロスチレン	2	4	4	29
カルバリル	21	75	23	331
クロルデン	13	20	10	49
ケボン (クロルデコン)	12	39	25	195
ケルセン (ジコホル)	2	16	7	87
2,4-ジクロロフェノール	4	12	8	39
2,4-ジクロロフェノキシ酢酸	21	67	32	363
ジネブ	5	19	7	87
1,2-ジブromo-3-クロロプロパン	13	38	31	233
シペルメトリン	7	45	13	300
シマジン (CAT)	4	7	2	93
ジラム	2	10	5	43
ディルドリン	28	99	48	464
トキサフェン	12	32	13	141
トランス-ノナクロル	4	24	9	118
2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸	29	59	27	149
トリフルラリン	6	13	6	117
ニトロフェン	38	37	40	85
ピンクロゾリン	6	6	14	98
フェンバレレート	10	35	12	285
α -ヘキサクロロシクロヘキサン	5	28	9	192
β -ヘキサクロロシクロヘキサン	7	29	11	230
γ -ヘキサクロロシクロヘキサン	41	129	58	754
δ -ヘキサクロロシクロヘキサン	2	9	3	37
ヘキサクロロシクロヘキサン類	2	1	3	6
ヘキサクロロベンゼン	35	110	44	484
ベノミル	18	32	25	418
ヘプタクロル	6	30	17	171
ヘプタクロルエポキシド	7	45	15	210
ペルメトリン	6	32	15	302
ペンタクロロフェノール	17	54	29	168
マイレックス	11	38	19	169
マラチオン	30	79	28	412
マンゼブ	5	14	10	239
マンネブ	11	22	7	93
メソミル	5	16	8	152
メチラム	1	3	2	25
メトキシクロル	22	59	28	224
メトリブジン	3	3	2	80

表2 胎児曝露に関する文献の分類と整理手法

- (1) リスク評価に有用な次の項目について分類、整理する。
- (2) レビューも登録するが、内容の分類は原著論文のみについて行う。

物質特定に関する項目

化合物名

CAS登録番号

試験内容に関する項目 (研究の進行に合わせて改編をしてゆく)

動物種(系統)、性(1群の数)

曝露期間(開始時期:妊娠開始前後の日数、終了時期:授乳期曝露の有無、屠殺期)

用量

曝露経路(媒体)

母親とその生殖への影響

仔(子)への影響(子の性別に)の有無、種類と、曝露時期との関連

L(N)OAEL, 標的器官濃度

メカニズム(Toxicokinetics/Toxicodynamics/High risk subpopulation)の指摘、考察

文献特定

発行年

著者

タイトル

書誌事項

レビュー文献か、否かの区別

表3 胎児曝露に関する文献リスト (作成中)

影響の種類: In Vitro = V, 生殖毒性 = R, 発達毒性 = D, 免疫毒性 = I, 分析 = A, メカニズム = M, その他 = O

Species (strain): sex (Number)	Exposure duration	Dose mg/kg/day	Route (media)	影響の 種類	化合物名称	CAS番号	発行年	著者	タイトル	書誌事項
					all-trans-retinoic acid		1995	Ikemi N, Kawata M, Yasuda M	All-trans-Retinoic Acid-Induced Variant Patterns of Palatal Rugae in CRJ:SD Rat Fetuses and Their Potential as Indicators for Teratogenicity	Reproductive Toxicology 9(4): 369- 377
	GD 10.5 - 12.5, GD 12.5, GD 12.5, GD 10.0 - 12.5	0.08 - 160mg/kg, 10 - 40µg/kg, 25 - 800µg/kg, 0.32 - 0.80ml/kg		D	all-trans-retinoic acid TCDD, 3,3',4,4',5- pentachlorobiphenyl, methoxyacetic acid		1998	Yasuda M, Horie S, Matsui K.A, Takagi TN, Yamashita K	Variant Patterns of Palatal Rugae Induced by Chemicals in Mouse Fetuses	Cong. Anom. 38: 87-95
in vitro		1,2,5,10 mM		D	alachlor		1992	Torres C, Xamena G.R.N., Crous A., Marcos R.	Genotoxicity of four herbicides in the drosophila wing spot test	
			Review		alachlor		1993	Colborn T, vom Saal F.S., Soto A.M.	Developmental effects of endocrine- disrupting chemicals in wildlife and humans	
Human			oral	R, D	alachlor		1994	Heindel J.J., Chapin R.E., Gulati D.K., George J.D., Price C.J., Marr M.C., Myers C.B., Barnes L.H., Fall P.A., Grizzle T.B., Schwetz B.A., Yang R.S.H.	Assessment of the reproductive and developmental toxicity of pesticide/fertilizer mixtures based on confirmed pesticide contamination in California and Iowa groundwater	
Human(13-75)			oral	R	alachlor		1997	Munger R., Isacson P., Hu S., Burns T., Hanson J., Lynch C.F., Cherryholmes K., Van Dorpe P., Hausler Jr. W.J.	Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide- contaminated drinking water supplies	Environ. Health Perspect. 105: 308-314
Rana pipiens, Bufo americanus, Onchodryachas mykiss, Ictalurus punctatus	24 h, 96 h			O	alachlor		1998	Howe G.E., Gillis R., Mowbray R.C.,	Effect of chemical synergy and larval stage on the toxicity of atrazine and alachlor to amphibian larvae	Environ. Toxicol. Chem. 17 (3): 519- 525
Rat (Long Evans): M			gavage (corn oil)		aroclor		1999	Burgin DE, DilibertoH JJ, Kodavanti PR, BirnbaumH LS	Differential Toxicities of Two Lots of Aroclor 1254	DIOXIN 99

Rat (CDF), Mice (CD-1)F	G100	160, 320, 640, 1280, and 500, 750, 1000, 1250	Gavage (corn oil)	D	bisphenol A	80-05-7	1987	Morrissey RE, George JD, Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Kimmel CA, Tsuetsui T, Tamura Y, Yagi E, Hasegawa K, Takahashi M, Matsumi N, Yamaguchi E, Colborn T, Smolen MI, Rolland R	The development toxicity of bisphenol A in rats and mice	Fundamental and Applied Toxicology 8: 571-582
SHE cell		25, 50, 100, 200 μ M	incubation	I	bisphenol-A	80-05-7	1998	Yagi E, Hasegawa K, Takahashi M, Matsumi N, Yamaguchi E, Colborn T, Smolen MI, Rolland R	Bisphenol-A induces cellular transformation, aneuploidy and DNA- adduct formation in cultured syrian hamster embryo cells	Int J Cancer 75: 290-294
			Review	D	bisphenol-A	80-05-7	1998	Gray LE, Ostby J	Environmental neurotoxic effects: the search for new protocols in functional teratology	Toxicology and Industrial Health 14(1/2): 9-23
			Review	R.D	bisphenol-A	80-05-7	1998	Bishop JB, Teaf CM, Bhooshan B	Effects of Pesticides and Toxic Substances on Behavioral and Morphological Reproductive Assessment of fetal death rate among in utero progeny of B6C3F1 and CD-1 mice after subcutaneous injections of males with butyl benzyl phthalate (BBP)	Toxicology and Industrial Health 14(1/2): 159-184
Mice (B6C3F1, CD-1) M		400-600, 1280- 1840, 3200-4560	SC injection	A	butyl benzyl phthalate (BBP)	85-68-7	1987	Emma M, Murai T, Itami T, Kawasaki H	Embryotoxicity of plasticizer butyl benzyl phthalate in rats	Environ. Mutagen., 9 (Suppl. 8) Abstracts 34: 15
Rat (Wistar);	0-20 pregnancy	185, 375, 654, 974	in feed	D	butyl benzyl phthalate	85-68-7	1990	Price CJ, Field EA, Marr MC, Myers CB, Morrissey RE, Schwetz BA	Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (BBP) in mice and rats.	Teratology 42(6): 42A
			Review	D	butyl benzyl phthalate	85-68-7	1992	CIR Expert Panel Anonymous	Final report on the safety assessment of butyl benzyl phthalate	Journal of the American College of Toxicology 11(1): 1-23
				D	butyl benzyl phthalate	85-68-7	1992	Emma M, Itami T, Kawasaki H	Teratogenic Evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation	Toxicology Letters 61: 1-7
Rat (Wistar)	Days 7-15 of pregnancy	0.5, 0.75, 1.0 g/kg	gastric intubation	D	butyl benzyl phthalate	85-68-7	1992	Emma M, Itami T, Kawasaki H	Effect of Period of Exposure on the Developmental toxicity of Butyl Benzyl Phthalate in Rats	J. Appl. Toxicol. 12(1): 57-62
				D	butyl benzyl phthalate	85-68-7	1995	Emma M, Kurosaka R, Amiano H, Ogawa Y	Comparative Developmental Toxicity of n-Butyl Benzyl Phthalate and Di-n- butyl Phthalate in Rats	Ach. Environ. Contam. Toxicol. 28: 223-228
				D	butyl benzyl phthalate	85-68-7	1996	Emma M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y	Characterization of developmental toxicity of Mono-n-Benzyl phthalate in rats	Reproductive Toxicology 10(5): 365- 372
				D	butyl benzyl phthalate	85-68-7	1996	Emma M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y	Developmental toxicity of mono-n- benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl	Toxicology Letters 86: 19-25
				D	butyl benzyl phthalate	85-68-7	1997	Ashby J, Tiwell H, Lefevre PA, Odum J, Paton D, Millward SW, Tittensor S, Brooks AN	Normal Sexual Development of Rats Exposed to Butyl Benzyl Phthalate from conception to Weaning	Regul. Toxicol. Pharmacol. 26: 102- 118

					D	butyltin trichloride, dibutyltin dichloride, tributyltin chloride				1995b	Enna M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y	Comparative Developmental Toxicity of Butyltin Trichloride, Dibutyltin Dichloride and Tributyltin Chloride in Rats	J. Appl. Toxicol. 15(4): 297-302
Rat (Wistar): F				0.75, 1.0, 1.25 g/kg	D	gavage intubation				1996	Enna M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y	Comparative Developmental Toxicity of Di-, Tri-, and Tetra-butyltin Compounds after Administration during Late Organogenesis in Rats	J. Appl. Toxicol. 16(1): 71-76
					O	chlorinated substances.				1999	Muir T.	A Retrospective Socioeconomic Overview of Control Measures for Chlorinated Substances.	DIOXIN 99
					D	n-dibutyl phthalate			84-74-2	1986	Thomas JA, Wienckowski DB, Gilles BA, Thomas MI, Youkilis EJ	Effects of Phthalic Acid Esters (PAEs) on the Neonate and Aspects of Teratogenic Actions	Environmental Health Perspectives 65: 243-248
Rat (Holzman) F				250, 500, 1000, 2000	R	Gavage (sesame oil)			84-74-2	1987	Cummings AM, Gray LE Jr	Dibutyl phthalate: maternal effects versus fetotoxicity	Toxicology Letters 39, ISS 1: 43-50
					V,	n-dibutyl phthalate			84-74-2	1990	Gray LE JR, Laskey J, Ostby J, Signon ER	Correlation of Phthalate-Induced Embryotoxicity with Maternal in-vivo and in-vitro Ovarian Function	Teratology 41(5): 561-562
					D	n-dibutyl phthalate			84-74-2	1993	Enna M, Amano H, Isumi T, Kawasaki H	Teratogenic Evaluation of Di-n-butyl Phthalate in Rats	Toxicology Letters 69(2): 197-203
Rat (Wistar)				0.75, 1.0, 1.5 g/kg	D	Oral			84-74-2	1994	Enna M, Amano H, Ogawa Y	Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats	Toxicology 86(3): 163-174
					R	n-dibutyl phthalate			84-74-2	1995	Kersemaekers WM, Roelvelid N, Zielhuis GA	Reproductive disorders due to chemical exposure among hairdressers	Scandinavian Journal of Work Environment & Health 21(5): 325-334
Rat (Wistar): F (10)				1500	D	Gavage (olive oil)			84-74-2	1997	Enna M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y	Developmental Effects of Di-n-butyl Phthalate after a Single Administration in Rats	Journal of Applied Toxicology 17(4): 223-229
Rat (Wistar): F (10)				2.0% in diet	D	Feeding ad libitum			84-74-2	1997	Enna M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y	Embryolethality following Maternal Exposure to Dibutyl Phthalate during Early Pregnancy in Rats	Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 58(4): 636-643
					R	n-dibutyl phthalate			84-74-2	1997	Mylchreest E & Foster P MD	Reproductive Tract Malformations in Rats Following in Utero and Lactational Exposure to Di-n-butyl Phthalate	Teratology 55(1): 65
Rat (Wistar): F (10)				1.25, 2.5, 5.0% in diet	D	Feeding ad libitum			84-74-2	1997	Enna M, Miyawaki E, Harazono A, Kawasaki K	Developmental toxicity evaluation of phthalic acid, one of the metabolites of phthalic acid esters, in rats	Toxicology Letters 93: 109-115
Rat (CD Sprague-Dawley)				0.1, 0.5, 1.0, 2.0% (w/w)	R	via Feed			84-74-2	1997	Wine RN, Li L-H, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE	Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats	Environmental Health Perspectives 105(1): 102-107

Rat (CD): F (10)	From GD3 to PND20	0.250, 500, 750	Gavage (corn oil)	R	n-dibutyl phthalate	84-74-2	1998	Mychreest E, Catley RC, Foster PM	Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism	Toxicol. Sci. 43(1): 47-60
Rat(SD)	GD12-21	100, 250, 500	Gavage	D	n-dibutyl phthalate	84-74-2	1999	Mychreest E, Catley RC, Foster PM	Disruption of androgen-regulated reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide	Toxicol. Appl. Pharmacol. 156: 81-95
Rat (Wistar):		0.5, 1.0, 2.0% in diet	Feeding ad libitum	D	n-dibutyl phthalate	84-74-2	1998	Ena M, Miyawaki E, Kawashima K	Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats	Toxicology Letters 98, ISS 1-2: 87-93
Wister rats: M			oral	I	2,4-dichloro-phenoxycetic acid		1999	Katounova D, Katounov F, Susal C	Toxicity of Dimethylammonium Salt of 2,4-Dichloro-Phenoxycetic Acid in Rats after Oral Administration	DIOXIN 99
in vitro	24, 48 h	0.01 to 100 μ M	culture	V	dieldrin		1998	Sanchez-Ramos J., Facca A., Basit A., Song S.	Toxicity of Dieldrin for Dopaminergic Neurons in Mesencephalic Cultures	Experimental Neurology 150: 263-271
				R	diethyl phthalate	84-66-2	1987	Lamb J C IV, Chapin RE, Teague J, Lawton AD	Reproductive Effects of Four Phthalic Acid Esters in the Mouse	Toxicol. Appl. Pharmacol. 88: 255-269
				D	diethyl phthalate	84-66-2	1993	Field EA, Price CI, Sleet RB, George JD, Nair MC, Myers CB, Schwetz BA, Morrissey RE	Developmental Toxicity Evaluation of Diethyl and Dimethyl Phthalate in Rats	Teratology 48: 33-44
Rat (Sprague-Dawley) M	GD17	25 μ C/kg	injection into the tail veins	A	di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA)	103-23-1	1987	Bergman K & Albanus L	Di-(2-ethylhexyl) adipate: absorption, autoradiographic distribution and elimination in mice and rats	Fd Chem Toxic 25(4): 309-316
Mice (NMRI)			Review	D	di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA)	103-23-1	1993	Olshan AF & Faustman EM	Male-mediated developmental toxicity	Reproductive Toxicology 7: 191-202
P and NP C57BL/6J mice	GD15	12.5ml/kg body weight	intraperitoneal injection	R	di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA)	103-23-1	1987	Lambert GH, Lietz H, Hassinger N, Micheals J	The effect of diethylhexyl adipate (DEHA) on cytochrome P-450 (P-450) in nonpregnant (NP) and pregnant (P) Eoostrogens and embryos- is there a scientific basis for concern?	Dev. Pharm., 237-A 382
			Review		di-2-ethylhexyl phthalate	117-81-7	1996	Guillette LJ, Arnold SF, McLachlan JA	Antifertility and mutagenic effects in mice from parental administration of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)	Animal Reproduction Science 42: 13-24
Mice (ICR) 8-10 week of age		1.2.5, 10 ml/kg	SC Administration	R	di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)	117-81-7	1985	Agarwal DK, Lawrence WH, Autian J	Teratogenicity of Di(2-ethylhexyl) Phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic Acid, and Valproic Acid, and Potentiation by Caffeine	J of Toxicology and Environmental Health 16: 71-84
				D	di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)	117-81-7	1987	Ritter EJ, Scott WJ Jr, Randall JL, Ritter JM		Teratology 35: 41-46

Rat (Fischer 344), Mice (CD-1)	GD0-20, GD0-17	0.5, 1.0, 1.5, 2.0%, 0.025, 0.05, 0.10, 0.15%	in feed	D	di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)	117-81-7	1988	Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA	Developmental toxicity evaluation of dietary di-2-ethylhexylphthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice	Fundamental and Applied Toxicology 10: 395-412
Rat (Wistar): M, F	GD6-15	0.01, 0.05, 0.3 mg/l	head/nose inhalation	D	di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)	117-81-7	1988	Merkle J., Klimisch H.-J., Juhn R.	Developmental toxicity in rats after inhalation exposure of di-2-ethylphthalate (DEHP)	Toxicology Letters 42: 215-223
Rat (Fischer 344)	GD6-19	1125, 1500	Gavage	D	di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)	117-81-7	1995	Narotsky MG & Kavlock RJ	A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity	J of Toxicology and Environmental Health 45:145-171
Mice (F4/C57BL/6N x Sv129) F	GD8,9,10	1000mg/kg	Gavage (corn oil)	D	di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)	117-81-7	1997	Peters JM, Taubeneck MW, Keen CL, Gonzalez FJ	Di (2-Ethylhexyl) Phthalate Induces a Functional Zinc Deficiency During Pregnancy and Teratogenesis That Is Independent of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α	Teratology 56: 311-316
				M	di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)	117-81-7	1999	Gray LE JR, Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J	Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlorzoxinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles	Toxicol Ind Health 15, ISS 1-2: 94-118
Guinea Pig (Dunkin-Hartley origin): (30)	GD60.65	23.0 Cl/mol	infusion	M	diethylhexylphthalate	117-81-7	1985	Kihlstrom I	Differences in placental transfer of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl and diethylhexylphthalate in the guinea pig	Ambio 14(1): 36-38
Mice(CD-1)F	GD10-13 GD11-13	20.40 10.20		D	dinocap, all-trans retinoic acid			Hassett-Sipple B.M., Rogers J.M., Francis B.M., Logsdon T.R., Chernoff N.	The role of maternal variation in the assessment of developmental toxicity	Teratology Society
				R	diphenyltin dichloride		1999	Ena M, Miyawaki E, Kawashima K	Adverse effects of diphenyltin dichloride on initiation and maintenance of pregnancy in rats	Toxicology Letters 108: 17-25
				D	di-n-butyltin diacetate n-butyltin trichloride		1992	Noda T, Yamano T, Shimizu M, Saich M, Nakamura T, Yamada A, Morita S	Comparative Teratogenicity of Di-n-butyltin Diacetate with n-Butyltin Trichloride in Rats	Arch. Environ. Contam. Toxicol. 23: 216-222
				D	di-n-butyltin dichloride		1991b	Ena M, Itami T, Kawasaki H	Teratogenicity of di-n-butyltin dichloride in rats	Toxicology Letters 58: 347-356
				D	di-n-butyltin dichloride		1992	Ena M, Itami T, Kawasaki H	Susceptible period for the teratogenicity of di-n-butyltin dichloride in rats	Toxicology 73: 81-92
				D	di-n-butyltin dichloride		1995	Ena M, Iwase T, Iwase Y, Ogawa Y	Dysmorphogenic Effects of Di-n-Butyltin Dichloride in Cultured Rat	Toxic. in Vitro 9(5): 703-709
				D	di-n-butyltin dichloride		1996	Ena M, Iwase T, Iwase Y, Ohlyama N, Ogawa Y	Change of embryotoxic susceptibility to di-n-butyltin dichloride in cultured rat embryos	Arch. Toxicol. 70: 742-748
					genistein		1990	Jones J, Schultz RM	Perussis toxin-catalyzed ADP-ribosylation of a G protein in mouse oocytes, eggs, and preimplantation embryos: Developmental changes and	Dev. Biol., 139(2): 250-262