

試験結果の概要 (9)

世 代		親 : F 0				児 : F 1		備考	
投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)		0	15	150	1500	15000	600 mg/kg		
動物数		12	12	11	12	12	11		
雌									
生後70日雌	病理所見	卵巣							
		黄体面積率(%)	43.4 ± 12.9	43.2 ± 10.2	43.3 ± 8.7	49.1 ± 8.1	47.5 ± 11.5	52.6 ± 11.2	
		黄体数/ mm^2	1.20 ± 0.21	1.15 ± 0.30	1.15 ± 0.40	1.17 ± 0.20	1.34 ± 0.24	1.22 ± 0.31	
		子宮							
		厚み(mm)	1.134 ± 0.215	1.112 ± 0.242	1.150 ± 0.250	1.192 ± 0.179	1.175 ± 0.192	1.219 ± 0.109	
		内膜の厚み(mm)	0.679 ± 0.170	0.672 ± 0.194	0.699 ± 0.177	0.733 ± 0.136	0.709 ± 0.139	0.730 ± 0.102	
		上皮細胞の高さ (μm)	27.6 ± 4.7	29.7 ± 7.5	27.1 ± 3.7	30.0 ± 4.7	29.5 ± 4.3	27.6 ± 4.4	
		Estradiol:pg/mL	68.9 ± 28.4	58.1 ± 28.7	56.3 ± 36.5	70.2 ± 30.7	68.1 ± 24.0	73.6 ± 36.7	
		Estrogen receptor α mRNA	0.0137 ± 0.0115	0.0087 ± 0.0032	0.0099 ± 0.0027	0.0099 ± 0.0033	0.0088 ± 0.0021	0.0076 ± 0.0026	
		Estrogen receptor β mRNA	0.0154 ± 0.0064	0.0112 ± 0.0062	0.0165 ± 0.0068	0.0139 ± 0.0047	0.0139 ± 0.0064	0.0129 ± 0.0051	

△および▲：統計学的に有意な高値（それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$ ）。

▽および▼：統計学的に有意な低値（それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$ ）。

-：変化 なし，↑：高値傾向，↓：低値傾向。

試験結果の概要 (10)

世 代		親 : F 0				児 : F 1		備考
投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)		0	15	150	1500	15000	600 mg/kg	
雌	動物数	24	22	22	23	24	19	
	交尾率(%)	100.0	95.5	100.0	100.0	95.8	89.5	
	交尾日数	3.0 ± 1.8	2.6 ± 1.2	2.8 ± 1.1	2.6 ± 1.0	2.6 ± 1.2	2.4 ± 1.5	
	受胎率(%)	100.0	100.0	95.5	95.7	100.0	100.0	
雄	動物数	24	22	22	23	24	19	
	剖検所見 腎臓 腎盂拡張	2/24	0/22	0/22	0/23	0/24	0/19	
	精巢 大型	0/24	1/22	0/22	0/23	0/24	0/19	
	小型	1/24	0/22	0/22	1/23	1/24	0/19	
	精巢上体 小型	1/24	1/22	0/22	1/23	1/24	0/19	
	運動精子率(%)	82.8 ± 7.3	77.6 ± 12.9	80.3 ± 8.1	83.0 ± 7.7	80.9 ± 5.9	79.7 ± 8.8	
	前進精子率(%)	15.5 ± 10.2	13.1 ± 10.3	14.2 ± 12.1	19.0 ± 11.8	16.0 ± 11.5	15.3 ± 10.7	
	総移動速度($\mu\text{m}/\text{s}$)	297.3 ± 34.1	287.9 ± 36.2	287.3 ± 41.0	305.7 ± 33.1	298.3 ± 34.7	298.8 ± 28.8	
	総奇形精子率(%)	5.8 ± 2.5	8.0 ± 12.3	4.8 ± 2.1	5.2 ± 3.1	5.5 ± 3.5	3.7▼ ± 2.9	
	頭部奇形精子率(%)	5.5 ± 2.4	7.7 ± 12.4	4.3 ± 1.8	4.8 ± 2.9	5.2 ± 3.3	3.3▼ ± 2.5	
	尾部奇形精子率(%)	0.3 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.7	0.4 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.7	
	精子数($\times 10^4$)	208.0 ± 65.4	212.4 ± 39.6	212.6 ± 34.9	212.4 ± 57.3	223.3 ± 38.3	192.1 ± 50.2	
	精子数/g 精巢上体 ($\times 10^4$)	897.8 ± 252.9	932.9 ± 136.8	926.2 ± 94.0	906.2 ± 171.6	949.1 ± 125.5	878.7 ± 148.0	
	雌	動物数	24	21	21	22	23	17
剖検所見 異常		0/24	0/21	0/21	0/22	0/23	0/17	
黄体数		14.4 ± 2.4	14.6 ± 2.2	14.3 ± 1.9	14.8 ± 2.8	14.2 ± 1.5	13.9 ± 1.8	
着床数		12.6 ± 2.7	13.2 ± 2.5	13.0 ± 2.2	12.6 ± 3.3	12.7 ± 2.1	12.2 ± 2.2	
着床前死亡率		12.9 ± 11.1	9.3 ± 11.2	9.7 ± 9.2	15.6 ± 14.1	10.7 ± 10.5	12.2 ± 12.1	
着床後死亡率		6.7 ± 10.0	10.8 ± 11.1	6.4 ± 8.5	4.8 ± 5.3	6.9 ± 6.4	6.3 ± 8.0	
生存胚数		11.7 ± 2.8	11.7 ± 2.2	12.1 ± 2.2	12.0 ± 3.2	11.8 ± 1.9	11.5 ± 2.3	

△および▲：統計学的に有意な高値（それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$ ）。

▽および▼：統計学的に有意な低値（それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$ ）。

—：変化なし，↑：高値傾向，↓：低値傾向。

Table Body weight gain of dams during lactation in one-generation reproductive study (pilot study) of DEHA by oral administration

Group	Control	DEHA					600 (mg/kg)
		0	15	150	1500	15000	
Number of dams	12	12	11	12	12	11	
Days after delivery							
4	21 ± 19	20 ± 16	13 ± 22	13 ± 15	18 ± 14	16 ± 9	
7	29 ± 22	27 ± 25	14 ± 19	24 ± 17	25 ± 20	29 ± 10	
11	42 ± 21	37 ± 18	20 ± 15*	36 ± 18	38 ± 26	40 ± 16	
14	43 ± 27	38 ± 19	25 ± 25	39 ± 23	40 ± 31	46 ± 12	
18	56 ± 21	48 ± 23	44 ± 21	48 ± 20	51 ± 23	46 ± 10	
22	60 ± 24	63 ± 17	51 ± 15	59 ± 15	51 ± 25	56 ± 12	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Calculation of body weight gain is based on the body weight on day 0 after delivery.
Significantly different from control group (*: P<0.05).

トリブチルスズ (塩化トリブチルスズ)

プロトコール概要 (塩化トリブチルスズ)

被験物質	被験動物	使用動物数	投与方法	用量設定	投与量	試験方法の形式	母動物の観察項目	児動物の観察項目	備考
塩化トリブチルスズ	ラット Wistar Imamichi	雄 50 匹 雌 90 匹 各群 (雌) 15 匹 × 6 群	湿餌 EtOH に 溶解	0 0.15 0.45 1.5 4.5 30.0 mg/L ラット 4 週 間湿餌試験 で 25mg/L で 免疫毒性。	自由摂取	妊娠 0 日目から 哺育 21 日目まで の期間投与を維 続。 哺育 4 日目に各 腹雄雌各 4 匹と なるよう哺育児 を無作為選抜。 3 : 5 匹も可。	○一般状態観察、体重測定、摂餌量 測定、摂食効率算出 ○分娩・哺育行動観察 (分娩状態観 察、分娩終了確認、受胎率、出生 率、妊娠期間、着床数、出生率) ○妊娠 20 日目剖検 (各群 3 例) お よび哺育 22 日目剖検 (各群 3 例) を除く生存全例)、器官重量測定 (相対および絶対重)、保存 ☆重量測定は、脳 (大脳と小脳)、 下垂体、胸腺、甲状腺 (上皮小体 含、左右)、副腎 (左右)、肝臓、 脾臓、腎臓 (左右)、卵巣 (左右)、 子宮 (左右角部と頸部)。剖検お よび保存は、これらに心臓、膀胱、 臍、乳腺 (原則として右腹部)、 肉眼的異常部位を追加。	○全例の一般状態観察、体重測定、算出 (産児 数、性比、生存率)、AGD 測定 (哺育 0 およ び 4 日目) ○雌雄 (各腹各 1 例) の反射反応検査、学習試 験 (シヤトルボックス) ○雌 (1 例を除く全例) の性周期 ○10 週齢 (雄雌各 1 例) のホルモンレベル測定、 mRNA (ER α 、ER β 、AR) 測定 ○雄 (生存全例) の精巣状態中精子の数、運動 能、形態 ○22 日齢および 10 週齢 (雌雄生存例のそれぞ れ半数) の部検、器官重量測定、組織学的検 査、病理学的検査、保存 ☆重量測定は、母動物と同項目に加え、精巢 (左右)、精巢上体 (左右)、精囊 (凝固腺 と分泌物含)、前立腺 (膿液) を追加。病理 組織学的検査は、これらに臍、乳腺、胸骨、 腸管膜リンパ節、下顎リンパ節を追加。剖 検および保存は、更に眼球、ハマーダー腺な ど細目に及ぶ。	

試験結果のまとめ表 (案)
トリブチルスズ (塩化トリブチルスズ)

(1) 生体内 (in vivo) 試験

実施機関	試験区分	μg/kg/day			mg/kg/day			備考
		10	30	100	2	20	200	
環境省	1世代試験	0.15	0.45	1.5	30	300	3,000	ppm
		D	D	C	A*			
経済産業省	子宮増殖テスト							混餌 42日間 皮下 3日間

注) A: 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 付近で有意な所見が認められた。

B: 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 未満で有意な反応が認められた。

C: 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 未満で有意な反応が認められたが、生理的変動の範囲内であると考えられた。

D: 有意な反応は認められなかった。

S: 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 未満で有意な反応が認められ、追加試験を実施中。

P: 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 未満で有意な反応が認められたが、その意義については今後の検討課題とする。

経済産業省が行った試験結果 (—: 陰性, +: 陽性)

< * Aで認められた所見 >

* F0 母動物: 体重・胸腺 (絶対・相対) 重量・脾臓 (絶対・相対) 重量・卵巣 (絶対・相対) 重量・子宮 (絶対・相対) 重量の低値

* F1 雄: 脾臓 (絶対・相対) 重量の低値

* F1 雌: 体重・胸腺 (絶対・相対) 重量の低値

(下線部は、報告例の得られた所見)

(2) 試験管内 (in vitro) 試験

実施機関	試験区分	試験結果	試験濃度範囲	備考
環境省	ER α 結合阻害	IC ₅₀ =4.0 × 10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	毒性影響と区別することが困難であった
	ER β 結合阻害	IC ₅₀ =6.3 × 10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁹ ~2.2 × 10 ⁻⁶ M	毒性影響と区別することが困難であった
	E-screen	10 ⁻¹² M において E2 の 8%	10 ⁻¹⁴ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁴ M において細胞毒性
	AR Vβ ₁ -リポソーム (75:25)	—	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M において細胞毒性
	AR Vβ ₂ -リポソーム (75:25)	—	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M において細胞毒性
	AR 親和性	IC ₅₀ =4.1 × 10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ M	毒性影響と区別することが困難であった
	TR α	—	<2 × 10 ⁻⁵ M	
	TR β	—	<2 × 10 ⁻⁵ M	

注) IC₅₀ 値 (標識されたホルモンと受容体との結合を 50%阻害する濃度)、PC₅₀ 値 (E2 等が誘導する化学発光強度の 50%の活性を誘導する濃度)、EC₅₀ 値 (バックグラウンド値の 10 倍の化学発光強度比を示す濃度) 等が得られた場合はその値を記載し、得られなかった場合は最大反応値とその濃度を示した。ただし、有意差検定を行い、有意な反応が認められなかった場合は、一とした。

表 1. 試験結果の概要 雌親動物 (F0) -1

世 代		親 : F 0					児 : F 1		
投与量 (ppm)		0	0.15	0.45	1.5	4.5	30.0		
動物数		15	15	15	15	15	15		
死亡		0	0	0	0	0	0		
雌 親 動 物	妊娠期間	一般状態		—	—	—	—	—	—
		体重 (g)	0 日	239.7 ±10.2	239.6 ±12.0	239.8 ±12.3	239.5 ±11.7	239.3 ±14.2	239.5 ±12.5
			7 日	277.4 ±13.1	278.9 ±14.3	274.3 ±14.5	272.5 ±14.3	275.3 ±17.4	272.3 ±15.8
			14 日	313.9 ±14.5	315.9 ±16.9	310.4 ±18.0	307.7 ±16.8	310.5 ±19.6	307.9 ±19.0
			20 日	388.5 ±16.4	392.9 ±18.8	386.7 ±18.7	383.3 ±19.2	384.3 ±26.0	372.9 ±19.5
			剖検日	387.0 ±15.6	391.0 ±23.3	381.3 ±19.9	384.0 ±43.3	382.7 ±38.2	376.0 ±26.0
		体重増加量 (g)	0-7 日	37.7 ±6.3	39.3 ±4.4	34.5 ±6.9	33.0 ±6.5	36.3 ±5.4	32.8 ±9.4
			7-20 日	111.1 ±12.8	114.1 ±9.7	112.3 ±8.8	110.8 ±12.0	109.8 ±15.7	100.6 ±14.3
		摂餌量 (g)	0-7 日	20.95 ±2.66	21.49 ±2.19	21.03 ±3.17	20.13 ±1.82	20.95 ±2.18	20.71 ±2.79
			7-14 日	22.87 ±2.11	23.47 ±1.63	23.61 ±2.04	22.85 ±1.41	23.49 ±2.62	22.29 ±3.53
			14-20 日	24.27 ±2.09	24.61 ±1.74	24.79 ±1.17	23.57 ±1.58	23.62 ±2.36	24.53 ±2.16
		摂餌効率	0-7 日	1.81 ±0.27	1.84 ±0.19	1.68 ±0.43	1.64 ±0.27	1.74 ±0.28	1.63 ±0.52
			7-14 日	1.60 ±0.26	1.57 ±0.20	1.53 ±0.18	1.54 ±0.19	1.51 ±0.22	1.61 ±0.20
			14-20 日	3.09 ±0.36	3.14 ±0.32	3.08 ±0.33	3.21 ±0.29	3.13 ±0.47	2.66 ±0.66
		被験物質摂 取量 (µg/kg)	0-20 日	0.00 ±0.00	10.77 ±0.59	32.75 ±2.16	105.47 ±3.47	322.22 ±22.35	2153.89 ±158.11

△および▲ : 統計学的に有意な高値 (それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)。

▽および▼ : 統計学的に有意な低値 (それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)。

— : 変化なし。

表 2. 試験結果の概要 雌親動物 (F0) -2

世 代		親 : F 0			児 : F 1			
投与量 (ppm)		0	0.15	0.45	1.5	4.5	30.0	
動物数		3	3	3	3	3	3	
雌 器 官 重 量 動 物	絶対重量	脳 (g)	1.940 ±0.069	1.920 ±0.040	1.967 ±0.012	1.967 ±0.090	1.953 ±0.040	1.933 ±0.071
		下垂体 (mg)	11.40 ±0.50	10.40 ±0.78	12.20 ±1.93	11.93 ±1.43	10.60 ±1.47	9.50 ±0.20
		甲状腺 (mg)	20.50 ±1.35	18.30 ±1.83	20.73 ±3.09	20.87 ±2.50	17.77 ±2.67	17.77 ±1.42
		胸腺 (mg)	355.3 ±150.6	319.3 ±90.5	258.7 ±114.0	298.3 ±91.1	280.0 ±52.0	216.0 ±12.2
		肝臓 (g)	16.020 ±1.326	16.023 ±0.255	15.773 ±0.750	15.850 ±2.298	16.343 ±2.823	16.860 ±2.212
		脾臓 (g)	0.803 ±0.050	0.753 ±0.131	0.763 ±0.087	0.757 ±0.232	0.687 ±0.051	0.727 ±0.110
		腎臓 (g)	1.930 ±0.111	1.883 ±0.081	1.903 ±0.178	1.900 ±0.252	1.927 ±0.257	1.820 ±0.190
		副腎 (mg)	62.0 ±9.5	65.0 ±10.8	56.3 ±4.0	59.0 ±12.1	67.3 ±6.7	57.3 ±9.2
		卵巣 (mg)	146.0 ±17.3	130.7 ±9.0	145.7 ±17.5	139.0 ±15.1	136.3 ±18.5	136.0 ±28.2
		子宮 (g)	4.567 ±0.327	4.350 ±0.130	4.580 ±0.267	4.493 ±0.525	4.427 ±0.468	4.347 ±0.397
	相対重量	脳 (%)	0.500 ±0.000	0.493 ±0.021	0.517 ±0.025	0.517 ±0.032	0.513 ±0.042	0.513 ±0.025
		下垂体 (10 ⁻³ %)	2.947 ±0.065	2.660 ±0.072	3.197 ±0.484	3.107 ±0.105	2.767 ±0.237	2.533 ±0.138
		甲状腺 (10 ⁻³ %)	5.293 ±0.150	4.680 ±0.429	5.430 ±0.718	5.517 ±1.152	4.717 ±1.198	4.573 ±0.351
		胸腺 (10 ⁻³ %)	91.883 ±38.077	81.263 ±21.136	66.947 ±26.392	77.670 ±23.534	72.760 ±7.322	57.703 ±6.260
		肝臓 (%)	4.140 ±0.339	4.103 ±0.178	4.143 ±0.327	4.123 ±0.341	4.250 ±0.368	4.470 ±0.301
		脾臓 (%)	0.203 ±0.006	0.190 ±0.020	0.200 ±0.010	0.197 ±0.040	0.180 ±0.010	0.190 ±0.017
		腎臓 (%)	0.500 ±0.035	0.480 ±0.035	0.497 ±0.045	0.493 ±0.021	0.507 ±0.065	0.483 ±0.035
		副腎 (10 ⁻³ %)	16.093 ±3.059	16.560 ±1.943	14.780 ±0.940	15.447 ±3.465	17.627 ±1.111	15.240 ±2.053
		卵巣 (10 ⁻³ %)	37.677 ±3.463	33.403 ±0.376	38.113 ±2.698	36.240 ±1.930	35.547 ±1.810	36.023 ±5.799
		子宮 (%)	1.183 ±0.120	1.117 ±0.055	1.203 ±0.059	1.173 ±0.087	1.157 ±0.012	1.157 ±0.081
帝王切開成績	黄体数	16.0 ±1.7	16.3 ±2.1	17.7 ±1.5	16.7 ±1.5	17.0 ±1.0	16.3 ±2.3	
	着床数	15.7 ±1.5	16.3 ±2.1	17.0 ±1.0	16.3 ±1.5	16.3 ±0.6	16.0 ±1.7	
	着床率 (%)	98.04 ±3.40	100.00 ±0.00	96.39 ±3.13	98.04 ±3.40	96.19 ±3.31	98.25 ±3.04	
	胎児死亡率 (%)	6.13 ±6.25	3.81 ±3.31	9.95 ±9.43	10.37 ±10.02	6.25 ±6.25	10.00 ±5.77	

△および▲ : 統計学的に有意な高値 (それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)。

▽および▼ : 統計学的に有意な低値 (それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)。

- : 変化 なし。