

既存化学物質の人健康影響に関する情報(第一種特定化学物質審議関係)

(平成 20 年 12 月 19 日)

No.5 1,2,5,6,9,10-ヘキサブロモシクロドデカン p.1

表題：1, 2, 5, 6, 9, 10-ヘキサブロモシクロドデカンのラットにおける2世代繁殖毒性試験

試験番号：SR04222

試験目的：この試験は、1, 2, 5, 6, 9, 10-ヘキサブロモシクロドデカンのラットの繁殖能力に及ぼす影響の有無を2世代にわたって評価するために行われた。

試験実施基準 (GLP) および試験法ガイドライン

試験実施基準 (GLP)：「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」
(平成15年11月21日薬食発第1121003号・平成15・11・17製局第3号・
環保企発第031121004号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業
局長・環境省総合環境政策局長連名通知) および『「新規化学物質等に係
る試験を実施する試験施設に関する基準について」の一部改正について』
(平成17年4月1日 薬食発第0401003号・平成17・03・04製局第1号・
環保企発第050401003号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業
局長・環境省総合環境政策局長連名通知)。

試験法ガイドライン：経済協力開発機構の「OECD Guideline for Testing of Chemicals;
Two-Generation Reproduction Toxicity Study (416)」(22nd January
2001)。

試験委託者

名称：国立医薬品食品衛生研究所
所在地：東京都世田谷区上用賀1-18-1 (〒158-8501)
委託責任者：江馬 眞

試験施設

名称：株式会社 化合物安全性研究所
所在地：札幌市清田区真栄363番24 (〒004-0839)
運営管理者：一花 次夫 (2006年4月19日まで)
木口 雅夫 (2006年4月20日以降)

要 約

1, 2, 5, 6, 9, 10-ヘキサブプロモシクロドデカン (HBCD) を 0、150、1500 および 15000 ppm (F0 雄 ; 0、10.2、101、1008 mg/kg/day : F0 雌 ; 0、14.0、141、1363 mg/kg/day : F1 雄 ; 0、11.4、115、1142 mg/kg/day : F1 雌 ; 0、14.3、138、1363 mg/kg/day 相当) の濃度で基礎飼料に混合して、1 群当たり雌雄各 24 匹の Cr1:CD(SD) ラットに 2 世代にわたって摂取させ、親動物の繁殖能力と児動物の発生・発育に及ぼす影響を検討した。

親動物に対する被験物質投与の一般毒性的影響については、150 ppm 群ではいずれの検査項目においても認められなかった。

1500 ppm 群では、血液化学的検査において総蛋白およびグロブリン量が F0 雄で有意に増加し、ホルモンレベルでは TSH 濃度が F0 および F1 世代の雌で有意に増加した。器官重量では、肝臓の絶対重量および相対重量に F0 雄で有意な高値がみられた。甲状腺の病理組織学的検査では、濾胞の小型化が F0 雌雄および F1 雌において有意に高い頻度でみられ、有意な発生頻度ではなかったが濾胞細胞の肥大が F0 雌雄にみられた。さらに、F1 雌の原始卵胞数に有意な低値がみられた。

15000 ppm 群では、一般状態に変化はみられなかった。体重、体重増加量および摂餌量については、F0 世代における変化は僅かであったが、F1 世代では雌雄とも有意な低値が認められた。血液化学的検査では、総蛋白およびグロブリン量が F0 雌雄および F1 雄において有意に増加した。ホルモンレベルでは、T4 濃度が F0 雌雄および F1 雌で有意な低値または低値傾向がみられた。TSH 濃度は F0 および F1 世代の雌で有意な高値であった。器官重量では、肝臓の絶対重量および相対重量に F0 および F1 世代の雌雄とも有意な高値がみられた。しかし、肝臓の病理組織学的検査では HBCD 投与に関連する変化は認められなかった。甲状腺の絶対重量および相対重量に F0 および F1 世代の雌雄とも有意な高値または高値傾向がみられた。甲状腺の病理組織学的検査では、濾胞細胞の肥大が F0 雄で 1 例に、濾胞の小型化が F0 および F1 世代の雌雄ともに有意に高い頻度でみられ、甲状腺に対する影響が示唆された。また、F1 雌の原始卵胞数に有意な低値がみられた。

繁殖能力に対する影響は、いずれの被験物質投与群においても認められなかった。

児動物に対する被験物質投与の影響は、150 ppm 群ではいずれの検査項目においても認められなかった。

1500 ppm 群では、離乳児の肝臓重量の増加が認められ、F1 雌雄で絶対重量および相対重量ともに、F2 雄で相対重量に有意な高値がみられた。また、眼瞼開裂の完成率の有意な低値が F2 雌にみられた。

15000 ppm 群では、F2 児の生後 5-21 日における死亡の発生頻度が増加し、哺育児の生存率に生後 4 日および 21 日において有意な低値がみられた。児動物の体重増加も抑制され、F2 児において F1 児よりも強く影響された。この変化に関連して F2 児に身体発達・分化の遅延が観察され、

空中正向反射の成功率の低値が雌に、眼瞼開裂の完成率の低値が雌雄にみられた。離乳児の肝臓重量では、F1 雌雄で絶対重量および相対重量とも、F2 雌雄で相対重量に有意な高値がみられた。しかし、肝臓の病理組織学的検査では HBCD 投与に関連する変化は認められなかった。甲状腺の病理組織学的検査では変化は何も観察されなかった。

以上の結果から、HBCD を 2 世代にわたってラットに投与した場合、本試験条件下における無毒性量は 150 ppm (10.2 mg/kg/day 相当) であると考えられる。

成 績

1. F0 および F1 親動物に対する影響

(1) 一般状態 (Table 1 および 2; INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-4-4)

雄では、ケージ内事故に起因すると考えられる不正咬合、顔面の変形、口蓋からの出血、上切歯破折、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が、対照群の F0 世代で 1 例；150 ppm 群の F0 世代で 1 例、F1 世代で 2 例；1500 ppm 群の F0 世代で 3 例、F1 世代で 3 例；15000 ppm 群の F0 世代で 2 例みられた。これらの動物のうち、1500 ppm 群の F1 世代の 1 例は事故の翌週（投与第 12 週）に死亡し、15000 ppm 群の F0 世代の 1 例は上顎部の骨折により出血が著しく、症状が重篤であったため予後不良と判断して安楽死させた（投与第 13 週）。このほかの一般状態の変化では、15000 ppm 群の F0 または F1 世代で皮下腫瘍、痂皮形成、眼球膨大、角膜外傷、眼球混濁、腫瘍または血尿がそれぞれ 1 例に観察された。

試験途中の雄動物の死亡は、交配前投与期間に 1500 ppm 群の F1 世代の 1 例（投与第 7 週）および 15000 ppm 群の F0 世代の 1 例（投与第 5 週）に認められたが、いずれも死亡前に一般状態の変化は認められなかった。

雌の対照群および 150 ppm 群ではいずれの動物にも異常所見は観察されなかった。1500 ppm 群では、F0 世代の投与第 9 週から剖検日まで眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が 1 例に観察された。同群では、ケージ内事故に起因すると考えられる不正咬合、顔面の変形、鼻出血、外尿道口周囲被毛汚染、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が、F0 世代で 1 例（不妊）、F1 世代で 2 例みられた。15000 ppm 群では、F0 世代の妊娠および哺育期間に脱毛が 1 例に、F1 世代では口角部の腫瘍が不妊の 1 例に観察された。

試験途中の雌動物の死亡あるいは安楽死は、15000 ppm 群の F0 世代で 2 例みられた。1 例は交配前投与期間に外尿道口周囲被毛汚染および眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が観察され、一般状態が悪化して瀕死状態になったため安楽死させた。他の 1 例は難産がみられ妊娠 21 日から児の娩出を開始したが、その翌日全児を娩出する前に死亡した。

被験物質投与群でみられた所見の発生頻度は、いずれにも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2) 体重 (Figure 2~5; Table 3 および 4; INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-4-4)

雄の体重は、150 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週から剖検日まで有意な高値または高値傾向がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週、3 週および 5 週に有意な高値がみられ、F1 世代の投与第 3 週から 6 週に有意な低値がみられた。

雌の体重は、150 および 1500 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週に有意な高値がみられたが、F1 世代では投与第 3 週以降剖検日まで対照群より低い値で推移し投与第 3 週および投与第 6 週から哺育 14 日に有意な低値がみられた。

(3) 体重増加量 (Table 5 および 6; INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-4-4)

雄の体重増加量は、150 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代の投与 0-1 週から剖検日まで有意な高値または高値傾向がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与 0-1 週から 0-4 週に有意な高値がみられ、F1 世代では投与 0-1 週および 0-3 週から 0-6 週に有意な低値がみられた。

雌の体重増加量は、150 ppm 群では F0 世代の哺育 0-4 日に対照群と比較して有意な高値がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。1500 ppm 群ではいずれの世代にも有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与 0-1 週、0-2 週および 0-3 週に有意な高値、妊娠 0-14 日に有意な低値がみられ、F1 世代では投与 0-3 週から 0-10 週まで対照群と比較して低く推移し投与 0-3 週および 0-10 週に有意な低値がみられた。

(4) 摂餌量 (Figure 6~9; Table 7 および 8; INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-4-4)

雄の摂餌量は、150 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週および 3 週に対照群と比較して有意な高値がみられ、F1 世代の投与第 7 週に有意な低値がみられた。1500 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週から 4 週までおよび 6 週から 8 週まで対照群と比較して有意な高値がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週および 3 週に対照群と比較して有意な高値がみられた。一方、F1 世代では投与第 1 週、3 週および 4 週に有意な低値がみられた。

雌の摂餌量は、150 および 1500 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代では有意な差はみられなかったが、F1 世代の投与第 1 週から 5 週まで有意な低値がみられた。さらに、哺育期間中の摂餌量が低値で推移し哺育 7-14 日に有意な差がみられた。

(5) 被験物質摂取量 (Table 9 および 10)

投与期間中の各投与群の平均被験物質摂取量 (mg/kg/day) は、F0 雄、F1 雄、F0 雌および F1 雌の順にそれぞれ次のような結果であった。150 ppm 群で 10.2、11.4、14.0 および 14.3、1500 ppm 群で 101、115、141 および 138、15000 ppm 群で 1008、1142、1363 および 1363 であった。

(6) 繁殖能力

1) 性周期 (Table 11; INDIVIDUAL DATA 5-1-1~5-2-4)

雌の正常性周期出現率および発情期間隔には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

2) 交尾率、受胎率、出産率、着床数および分娩率 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

雌雄の交尾率および受胎率ならびに雌の出産率、着床数および分娩率には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

3) 交尾までの所要日数 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

交尾までの所要日数には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

4) 妊娠期間 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

雌の妊娠期間に 1500 ppm 群の F0 世代においてのみ有意な延長がみられた。しかし、F1 世代では被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(7) 精巣の精子頭部数、精巣上体の精子の数、運動能および形態 (Table 13 および 14;

INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-2-4 および 8-1-1~8-2-4)

精巣の精子頭部数、精子運動率、良好精子率、遊泳速度ならびに精巣上体における異常形態精子率には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

精巣上体の精子数に、150 ppm 群の F0 世代で有意な低値がみられた。また、遊泳パターンのうち精子頭部の振幅 (ALH) に 15000 ppm 群の F0 世代で有意な高値がみられた。しかし、F1 世代ではこれらの項目を含むいずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(8) 性成熟に関する身体発育分化 (Table 15; INDIVIDUAL DATA 9-1~9-4)

F1 世代の雄の包皮分離完了および雌の膈開口完了の平均日齢および完了日の体重には、被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(9) 自発運動量 (Table 16 および 17; INDIVIDUAL DATA 10-1-1~10-2-4)

F1 世代の雌雄とも、いずれのデータの収集間隔においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(10) 水迷路試験 (Table 18 および 19; INDIVIDUAL DATA 11-1-1~11-2-8)

F1 世代の雄では、1500 および 15000 ppm 群で試行 3 日目 (T型水迷路 2 日目) の目標地点

への到達時間に有意な短縮がみられた。15000 ppm 群では同日の過誤回数にも有意な低値がみられた。その他の試行日の各項目には被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

F1 世代の雌ではいずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(11) 血液学的検査 (Table 20 および 21; INDIVIDUAL DATA 12-1-1~12-4-4)

雄では、F0 および F1 世代のいずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

雌の 150 ppm 群では、F0 世代においてのみ桿状核好中球および分葉核好中球の割合が有意に低下し、リンパ球の割合は有意に増加した。1500 および 15000 ppm 群では F0 および F1 世代のいずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。

(12) 血液化学的検査 (Table 22 および 23; INDIVIDUAL DATA 13-1-1~13-4-4)

雄の 150 ppm 群ではいずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代においてのみグロブリン量が対照群と比較して有意に増加した。15000 ppm 群では F0 および F1 世代ともグロブリン量が有意に増加した。この変化を反映して、これらの投与群では総蛋白量が有意に増加した。一方、アルブミン量には変化はみられなかった。

雌の 150 および 15000 ppm 群では F0 世代においてのみ総蛋白およびグロブリンの量が有意に増加した。1500 ppm 群では F0 および F1 世代のいずれの項目にも変化はみられなかった。

(13) ホルモンレベル (Table 24 および 25; INDIVIDUAL DATA 14-1-1~14-4-4)

雄の 150 ppm 群ではいずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代において FSH 濃度に有意な低値がみられ、F1 世代では DHT 濃度に有意な高値がみられた。15000 ppm 群では F0 世代において T4 濃度に有意な低値がみられたが、F1 世代ではいずれの項目にも変化はみられなかった。

雌の 150 ppm 群では F0 世代において TSH 濃度に有意な高値がみられた。1500 および 15000 ppm 群では F0 および F1 世代とも TSH 濃度に有意な高値がみられた。15000 ppm 群ではこの他に、F0 世代で FSH 濃度に有意な高値、T4 濃度に有意な低値ならびに F1 世代で T4 濃度に低値傾向がみられた。

(14) 病理学的検査成績

1) 剖検所見 (Table 26 および 27; INDIVIDUAL DATA 15-1-1~15-4-4)

交尾不成立または交配相手雌が妊娠不成立であった雄では、F0 または F1 世代の対照群を含む各群で腎盂拡張、腎盂内微細白色顆粒、回腸の憩室、精巣および精巣上体の小型、上切