IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.73　Mono- and Disubstituted Methyltin, Butyltin, and Octyltin Compounds

(2006)

(一置換および二置換のメチルスズ、ブチルスズ、およびオクチルスズ化合物)

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2009

目　次

序　言
1. 要　約 ---------- 2
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---------- 2
3. 分析方法 ----------10
4. ヒトおよび環境の暴露源 ----------12
4.1　一および二置換有機スズの PVC への使用
4.2　一および二置換有機スズの触媒としての使用
4.2.1　電　着
4.2.2　シリコン
4.2.3　エステル化および粉体塗装
4.2.4　ポリウレタン
4.3　モノブチルスズトリクロリドのガラスコーティングでの使用
5. 環境中の移動・分布・変換 ----------19
6. 環境中の濃度とヒトの暴露源 ----------22
6.1　環境中の濃度
6.1.1　測定濃度
6.1.2　予測環境濃度 PEC の予測
6.2　ヒトの暴露量
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ----------28
8. 実験哺乳類および in vitro 試験系への影響 ----------32
8.1　単回暴露
8.2　刺激と感作
8.3　短期および中期暴露
8.3.1　神経毒性
8.3.2　生殖および発生毒性
8.3.4　内分泌かく乱
8.4　長期暴露と発がん性
8.5　遺伝毒性および関連エンドポイント
8.6　他の毒性
8.7　作用機序
9. ヒトへの影響 ----------45
10. 実験室および自然界の生物への影響 ----------46
10.1 水生環境
10.2　陸生環境

11. 影響評価 ----------47
11.1 健康への影響評価
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価
11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準
11.1.3 リスクの総合判定例
11.2 環境への影響評価
11.2.1 危険有害性の特定
11.2.2 淡水中の PNEC 導出
11.2.3 海洋生物のための PNEC 導出
11.2.4 リスク判定
11.3 リスク判定における不確実性
12. 国際機関によるこれまでの評価 ----------56

参考文献 ----------

APPENDIX 1 ACRONYMS AND ABBREVIATION
APPENDIX 2 SOURCE DOCUMENTS
APPENDIX 3 CICAD PEER REVIEW
APPENDIX 4 CICAD FINAL REVIEW BOARD

国際化学物質安全性カード ジブチルスズオキシド(ICSC0256)
ジラウリン酸ジブチルスズ (ICSC1171)

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.73　Mono- and Disubstituted Methyltin, Butyltin, and Octyltin Compounds (2006)

(一置換および二置換のメチルスズ、ブチルスズ、およびオクチルスズ化合物)

序　言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.htmlを参照

1. 要　約

一置換および二置換のメチルスズ、ブチルスズ、およびオクチルスズ化合物を取り上げた本 CICAD[1]は、英国の Centre for Ecology & Hydrology および Risk & Policy Analysts Limited によって準備された。欧州委員会(事業総局)に提出された有機スズ化合物の使用(防汚塗料中の殺生物剤としての使用を除外)にかかわる健康および環境へのリスク評価報告に基づいている。原資料報告に含まれていない文献に対処するため、2005 年 4 月に数種のオンラインデータベースの包括的検索を行った。原資料およびそのピアレビューに関する情報を Appendix 2 に示す。本 CICAD のピアレビューについての情報は、Appendix 3 に示す。本 CICAD はインドの Nagpur で 2005 年 10 月 31 日～11 月 3 日に開催された最終検討委員会で、国際評価として認められた。最終検討委員会の会議参加者を Appendix 4 に示す。ジブチルスズオキシドおよびジラウリン酸ジブチルスズ(dibutyltin dilaurate)の国際化学物質安全性カードを本 CICAD に転載する(IPCS, 1999c, 2005)。トリフェニルスズ化合物およびトリブチルスズオキシドは、すでに以前の CICAD でレビューした(IPCS, 1999a,b)。

有機スズ化合物は、スズ-炭素結合を特性とし、一般式は $R_xSn(L)_{(4-x)}$である。"R"は有機アルキル基あるいはアリール基を示し、"L"は有機(時には無機)リガンドを示す。有機スズの構成成分は毒性学的に重要である。アニオン性リガンドは物理化学的性質に影響するが、一般的に毒性にはほとんど、あるいはまったく影響しない。

有機スズの場合、リガンドの影響によって、物理化学的性質およびそれから導出されるモデリングは不確実な場合が多い。

---

[1] 本報告に使用した記号および略語のリストは Appendix 1 を参照のこと。

有機スズは全般的に水への溶解度が低い。しかし反応性リガンドの加水分解および／あるいは環境中あるいは生物組織中でのリガンド交換によって、溶解度の高い種が形成されることがあり、モデリングデータの妥当性に疑問が生じることもある。

メチルスズは、ブチルスズおよびオクチルスズよりも、底質、土壌、および有機炭素への分配の可能性が低い。*K*oc のモデリングデータが示唆する有機炭素との結合能の値は、測定値よりはるかに低く、しばしば数桁も低くなる。有機スズ化合物の環境中運命のモデル化に、測定値データが優先的に用いられる。粘土鉱物、とくにモンモリロナイトにも強力に結合する。

有機スズは広範囲の用途があるが、それぞれの有機スズに特異的な用途である。たとえば、一および二置換の有機スズは殺生物剤には適さず、三置換の有機スズは PVC 安定剤に適さない。

ここで考察する一および二置換の有機スズは、PVC 安定剤として、あるいは電着被覆(主として自動車の下塗り)用、シリコンラバー用、エステル化および粉体塗装用、ポリウレタン用の触媒として、さらにはガラスコーティングに使用される。

有機スズ化合物を用いた標準試験では、易生分解性を示す。しかし、これが完全分解を反映しているか、あるいはリガンド解離を反映しているかについて多少の疑問が残る。運命モデリングおよびリスク評価の目的では、有機スズ化合物は“本来的に”生分解すると想定され、デフォルト半減期は 150 日となる。実験室の試験によるジアルキルスズの土壌中の測定半減期は、ほぼ 120～150 日である。森林土壌中のメチルスズおよびブチルスズは、6 ヵ月～15 年の半減期であった。

環境中の有機スズ濃度の測定値はほとんど存在しない。ブチルスズ (安定剤や触媒として製造または使用されるブチルスズとは関係なく、広範囲に使用されるトリブチルスズが分解物として環境中ブチルスズ濃度となる)、およびメチルスズ(環境中で細菌の作用で生成される)の測定値は、現行の有機スズの工業的使用量の信頼できる指標ではない。多大なモニタリングの試みにもかかわらず、オクチルスズは広大な環境中で測定されたことはない。下水処理施設で測定されたオクチルスズ濃度のデータによると、モノオクチルスズトリクロリドおよびジオクチルスズジクロリドの最高濃度は、汚泥中でそれぞれ 715 および 560 µg/kg 乾燥重量であり、排水中ではそれぞれ 0.12 および 0.008 µg/L であった。モノ-およびジブチルスズの最高濃度は、スズとして水中でそれぞれ 76 および 810 ng/L、底質中で 3360 および 8510 µg/kg 乾燥重量であった。同様のモノ-およびジメチルスズの最高濃度はそれぞれスズとして、1200 および 400 ng/L、 170 および 0.27 µg/kg 乾燥重量

であった。埋立地からの PVC 添加剤の滲出を調査した 2 件の報告では、滲出液中に若干の有機スズがスズとして最高 2 µg/L まで認められた。

リスク評価を行う手段としてさまざまな場面(製造、製剤、使用)で PEC が算出された。

有機スズは、広範囲の消費者製品中から検出されている。これらの測定値が、消費者(成人および小児)の最悪の場合の暴露を算出するために用いられている。

実験哺乳類における有機スズ化合物の動態や代謝については非常に限られたデータしかない。有機スズは、全身にわたって広範囲に分布することが観察されている。経胎盤移行すると考えられているが､脳内濃度は通常低く､血液脳関門を越える移行は限られている。代謝物に関するデータが入手できる化合物はジブチルスズのみで、主たる代謝産物はブチル(3-ヒドロキシブチル)スズである。きわめて速い代謝と消失が、限られた情報から示唆され、半減期は数日である。ジオクチルスズの経口用量の大部分は糞便中、残りは尿中に排泄された。

本評価文書で取り上げる有機スズは、実験哺乳類への急性毒性は低く、大多数の試験では、LD_{50} が 100 mg/kg 体重を超え、1000 mg/kg 体重を超えるものも多い。これは消化管からの吸収が低いことを反映していると考えられる。刺激についての試験結果は非常にばらつきが多く、同じ化合物についての報告が、非刺激性から重度の刺激性までに及ぶ。有機スズ化合物は皮膚および眼に対する刺激性を有するとみなすべきである。同様のばらつきが感作試験でもみられ、データベースははっきりした結論をだすには不十分とみるべきである。しかし、いくつかの有機スズ化合物が試験によっては強い感作性を示しており、有機スズ全体として感作性物質と予防的にみなすべきであろう。

短期～中期暴露は、神経毒性、発生毒性、免疫毒性、内分泌かく乱性が妥当なエンドポイントであることを示した。しかし各毒性エンドポイントの程度は、化合物のグループごとに異なる。

神経毒性は、メチルスズのおもなエンドポイントで、ジメチルスズの神経病理学に基づく NOAEL は約 0.6 mg/kg 体重である。モノメチルスズではデータが限られているため NOAEL は導出できない。ジブチルスズ、モノ-およびジオクチルスズでは神経毒性はみとめられなかった。モノブチルスズに関しては情報がない。

発生毒性は、二置換のメチル-、ブチル-、オクチルスズにみられたが、対応する一置換の化合物には発生毒性はない。もっとも重要な報告は、催奇形性で、多くの場合母体毒性

を示す用量に近い用量で胎仔に影響を及ぼす。ジメチルスズ、ジブチルスズ、ジオクチルスズの催奇形性の NOAEL は、それぞれ 10(10)、2.5(1.0)、45(30) mg/kg 体重/日である(括弧内は母体毒性の NOAEL)。

胸腺重量に一貫して影響し、免疫機能への毒性の尺度でもある免疫毒性は、ジブチルスズ、モノ-およびジオクチルスズで認められた。ジブチルスズの NOAEL は決められなかったが、作用を生じた最低用量は 2.5 mg/kg 体重/日(ジブチルスズジクロリドとして)と報告されている。モノ-およびジオクチルスズの NOAEL は、それぞれ 0.87 および 0.23 mg/kg 体重/日であるが、モノオクチルスズの試験は混合物を使用しており、その値は推定値である。他の情報からは、ジオクチルスズのほうが、モノオクチルスズより免疫毒性が強いと示唆される。

トリブチルスズはアロマターゼ阻害性で知られており、ジブチルスズもある程度阻害性があるとみられる(ジブチルスズにはトリブチルスズが不純物として存在し、単独の内分泌かく乱能の正確な特性の解析は難しい)。モノブチルスズ、モノ-およびジオクチルスズは *in vitro* 試験によるとアロマターゼ阻害能は有しない。このエンドポイントについてメチルスズのデータはない。

大多数の *in vivo* 試験で、モノ-およびジアルキルスズには遺伝毒性はみられない。*in vitro* 試験の結果にはばらつきがあるが、DNA 反応性はほとんど示していない。しかし、*in vitro* 染色体異常誘発性および有糸分裂における紡錘体形成への影響が指摘されている。

検討中の有機スズ化合物の一部について、公表されていない長期試験の簡単なサマリーが入手可能である。これらの大部分の試験では、モノメチルスズとジメチルスズの混合物はラットに対する発がん性がなく、モノオクチルスズあるいはジオクチルスズは、ラットあるいはイヌに対する発がん性がないことが示された。モノ-とジオクチルスズの混合物を与えた 1 件の試験が例外で、唯一 150 mg/kg 食餌群の雌ラットで胸腺リンパ腫の発生率が有意に上昇した。雄の 50 および 150 mg/kg 食餌群で、全身性悪性リンパ腫の発生率が有意に上昇したが、雌では最高用量群のみで上昇した。

有機スズ化合物のヒトへの影響についてのデータは、非常に少ない。偶然おきた職業暴露の報告では、いずれの場合も暴露濃度の推定がなされていない。暴露経路はほとんどが吸入で、一部は経皮暴露の可能性がある。もっとも一般的に報告されているのは、神経学的影響で、長期に持続する可能性がある。

適切な用量と適切な種で行った長期試験が入手できないため、信頼のおける生涯 TDI

の導出は不可能である。リスク推定のための中期暴露の TDI は、モノメチルスズおよびジメチルスズの神経毒性に基づき 0.0012 mg/kg 体重(塩化物として)、ジブチルスズの免疫毒性に基づき 0.003 mg/kg 体重、ジオクチルスズの免疫毒性に基づき 0.002 mg/kg 体重と推定された。モノブチルスズおよびモノオクチルスズの信頼のおける TDI は導出不可能であった。

消費者(成人および小児)の最悪の場合の推定暴露の比較から、シリコンベーキングペーパーでの有機スズの使用に懸念がもたれるが、産業界から、この用途の有機スズ使用は世界中で中止されたとの情報が示された。環境からのヒトの暴露の計算では、安定剤として使用される PVC 製造工場近辺で生産された農産物の摂取によるジオクチルスズへの暴露が懸念される。暴露量が TDI の 3.6 倍にもなる小児への懸念のほうが成人への懸念より大きい。多くの暴露推定値はモデリングに基づいており、本化合物の物理化学的特性に大きく依存している。多くの場合、最低限のモニタリングしか実際には行われていない。

有機スズの毒性についてのデータセットは、化合物によってかなり異なり、飛びぬけて研究されているのはジブチルスズである。重要なエンドポイントおよび種は以下のとおりである。モノメチルスズの緑藻スケネデスムス *Scenedesmus subspicatus* に対する長期 NOEC(成長率)は 0.007 mg/L、ジメチルスズのミジンコ *Daphnia* に対する長期 NOEC(生殖)は 0.2 mg/L、モノブチルスズの *Daphnia* に対する急性 EC_{50}(不動)は 25 mg/L、ジブチルスズの *Daphnia* に対する長期 NOEC(生殖)は 0.015 mg/L、モノオクチルスズの *Scenedesmus subspicatus* に対する長期 NOEC(成長率)は 0.003 mg/L、ジオクチルスズの *Scenedesmus subspicatus* に対する長期 NOEC(成長率)は 0.02 mg/L である。比較のため、すべての値は塩化物塩に換算してある。確率的分析を行うにはデータセットが不十分であり、PNEC は不確実係数を適用して導出した。

地域 PEC/PNEC 比はすべて 1 よりかなり低く、これらの有機スズの全般的な環境レベルからのリスクが低いことを示している。一部の局所 PEC/PNEC 比は 1 を超え、とくにモノオクチルスズは有機スズ製造に関して、モノメチルスズはカレンダ加工工場に関して 1 を超えている。これら 2 つの値はモデリングに最悪の場合のデフォルト値を用いて導出された。現実の濃度に基づいたリスクレベルを決定するためには、実際の濃度の局所モニタリングが必要である。

陸生環境のリスク評価をするには情報が不十分である。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

Table 1: Chemical identity of organotins (as chloride).[a]

	Monomethyltin trichloride	Dimethyltin dichloride	Monobutyltin trichloride	Dibutyltin dichloride	Monooctyltin trichloride	Dioctyltin dichloride
Synonyms	MMTC	DMTC	MBTC	DBTC	MOTC	DOTC
Chemical formula	CH_3Cl_3Sn	$(CH_3)_2Cl_2Sn$	$C_4H_9Cl_3Sn$	$(C_4H_9)_2Cl_2Sn$	$C_8H_{17}Cl_3Sn$	$(C_8H_{17})_2Cl_2Sn$
CAS No.	993-16-8	753-73-1	1118-46-3	683-18-1	3091-25-6	3542-36-7
Molecular weight	240.8	219.7	282.2	303.8	338.3	416
Melting point (°C)	47	105	−63	40	10	47
Boiling point (°C)	173	189	250	250	250	250
Solubility (g/l)	1×10^5	1×10^5	8.2	36	0.1	1.0
Vapour pressure at 25 °C (Pa)	33.3	30.0	5.84	0.15	0.55	1.35×10^{-4}
Log K_{ow}	−2.15	−2.18 to −3.1	0.18	1.89	2.14	5.82
K_{oc} (l/kg)	0.2	0.2; 21 537[b]	1.76; 75 354[c]	42.8; 61 664[b]; 223 867[c]	68.2	65 200; 292 556[b]
Henry's law constant ($Pa \cdot m^3/mol$)	0.08	0.066	201	1.27	1420	0.056
Air/water partition coefficient	3.38×10^{-5}	2.78×10^{-5}	8.48×10^{-2}	5.34×10^{-4}	5.98×10^{-1}	2.37×10^{-5}

[a] As most organotins decompose, boiling points of 250 °C were assumed in the absence of a "true" boiling point. The values for Henry's law constant and organic carbon/water partition coefficient were all derived from EUSES unless otherwise indicated. The chlorides were chosen as soluble salts in this table; toxicity is independent of salt (see section 8), and soluble salts maximize likely environmental exposure, giving worst case in modelling environmental fate.

[b] Terytze et al. (2000) undertook various tests on soils; the values in the table are not presented in their report but have been provided by the authors.

[c] Berg et al. (2001) derived K_{oc} values from measurements in sediments.

有機スズ化合物は、特性として炭素-スズ結合が存在し、下記の一般式で表される：

$$R_xSn(L)_{(4-x)}$$

“R”は有機アルキル基あるいはアリール基を示し、“L”は有機(時には無機)リガンドを示す。炭素－スズ結合は強力で、一方アニオン性リガンドとの結びつきはそれほどでもなく、使用によってあるいは環境中で分離する傾向がある。このため、製造可能で市販に供される有機スズ化合物は広範囲である。有機スズの性質は、とくに“R”基の数や性質によって著しく異なり、リガンド(“L”)のタイプによっても異なる。

Table 1 は本 CICAD で検討する有機スズのおもな物理化学的性質をまとめたものである。トリブチルスズについては、すでに CICAD(IPCS, 1999b)で評価されているためここでは取り扱わない。

一部の有機スズ化合物の水への溶解度に関しては、かなりの不確実性が存在することに留意が必要である。全般的に水への溶解度は低い。しかし、反応性リガンドの加水分解あるいはリガンドの変換によって、溶解度が高いスズ化合物が生成される可能性もあり、Table 中のデータには疑わしいものもある。

有機スズの環境中挙動は分配係数に強く影響される。水への溶解度および蒸気圧のデータに基づき、欧州化学物質影響評価システム EUSES(European Union System for the Evaluation of Substances)は無次元ヘンリー定数(気／水分配係数)を推定している。Table 1 に示されている 6 化合物の気／水分配係数には大きな相違がある。

EUSES モデルは、オクタノール／水分配係数(*K*ow)に基づき、有機炭素／水分配係数(*K*oc)の推定値を提示している。これらのデータから、メチルスズは、ブチル - およびオクチルスズ化合物よりも分配係数が低く、水への溶解度が高いため、有機炭素(底質、土壌、生物相中の)へ分配する可能性が低いと考えられる。したがって、*K*oc 値を用い、懸濁物、底質、土壌中の一般的な有機炭素含有量それぞれ 10%、5%、2%という値から、それぞれにおける固相／水分配係数を算出することができる。

水への溶解度のデータの場合と同様に、IUCLID データセットで報告されている log *K*ow 値の一部にはかなりの不確実性が存在する。化合物中の不純物によって水への溶解度が高くなる可能性があり、そのため分配係数は予測された値より低くなる。

入手可能な *K*oc 測定値には、log *K*ow 値から導出された *K*oc のモデル値よりかなり高い値のものがある(Terytze et al., 2000; Berg et al.,2001)。log *K*ow および予測された log *K*oc 値に対してプロットされた測定値(*K*oc として)を Figure 1 に示す。比較を容易にするため、有機スズは log *K*ow 値を低い順から示し、トリブチルスズの数値も参考のため含めた。*K*oc 測定値は、EUSES を用いて予測された値より全般的に何桁も高く、log *K*ow 値への疑いを強める。さらなるモデリングには、明らかに不確実ではあるが測定値の使用が優先されている。測定されたデータが存在しないモノメチルスズクロリド(MMTC)およびモノオクチルスズトリクロリド(MOTC)では、*K*oc 値として 10000(log *K*oc=4)が想定された。複数の測定値が存在する場合、さらなるモデリングには幾何平均が用いられた。

3. 分析方法

有機スズ化合物の分析は、通常 4 段階からなる。抽出、揮発性誘導体の生成、分離、検出／定量である。分離には、高解析能および検出器の汎用性からガスクロマトグラフィーが望ましい。生物由来物質では、不純物の除去が必要となる。誘導体化法には、グリニャール試薬を用いたアルキル(メチルあるいはペンチル)誘導体の生成、テトラエチルホウ酸ナトリウム(sodium tetraethylborate)を用いたエチル誘導体の生成、あるいは水素化ホウ素ナトリウム(sodium borohydride)を用いた水化物の生成がある。検出および定量には、炎光光度検出器、原子吸光分析法、あるいは質量分析法を用いて(IPCS, 1990; Prange &

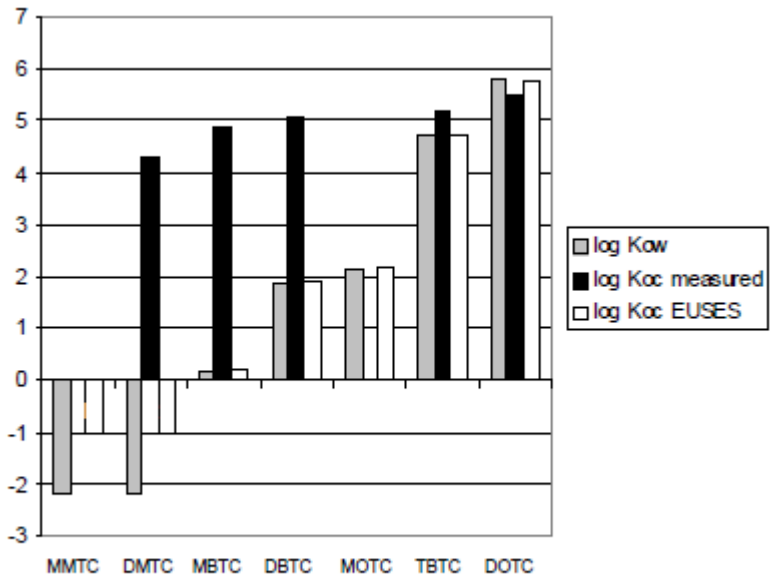


Fig. 1: Plot of measured/predicted partition coefficients.
(TBTC = tributyltin chloride)

Jantzen, 1995; Jiang et al., 1999; Takeuchi et al., 2000; Liu et al., 2001; Boraiko et al.,2004)、あるいはマイクロ波誘導および誘導的に結合されたプラズマ原子発光分光分析法 (Tutschku et al., 1994; Minganti et al., 1995)を用いて行う。

誘導結合プラズマ質量分析は、6 つの有機スズ化合物(ジメチル-、ジブチル-、トリメチル-、トリブチル-、ジフェニル-、トリフェニルスズの塩化物)の分析に用いる。これら 6 つの有機スズ化合物の検出限界は、スズとして 24～51pg、ダイナミック・レンジは 10^4 を超え、1 µg/L～10 mg/L である(Inoue & Kawabata, 1993)。

高速液体クロマトグラフィーも、誘導体化の段階を必要としない利点があり用いられている。分離のほとんどは、イオン交換あるいは逆相勾配溶離法に基づいている。原子吸光分析法、誘導結合プラズマ質量分析法、蛍光検出法も使用できる。有機スズ化合物の化学種別分析には、一般的に原子吸光分析と高速液体クロマトグラフィーを合わせて用いる(Takeuchi et al., 2000)。

より詳細な分析方法のレビューは ATSDR(2003)に記載されている。一般的な検出限界は、生物由来物質試料で 1～5 µg/kg、環境試料で 1 µg/L 未満(水中では 0.1 µg/L)である。

現在のところ、水中希釈液中の有機スズ化合物および関係するリガンドすべてに定量可能な分析方法は存在しないと報告されている(Parametrix, 2002g)が、水中のすべての有機

スズ化合物を測定することができる実験手順を開発中である(e.g. Yoder, 2003)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

EU では、2001 年に無機スズ 12799 トンが、さまざまな有機および無機スズ化合物製造に使用された。上記トン数は、ブチルスズおよびオクチルスズ化合物のみに当てはまる数値であって、メチルスズ化合物は EU で使用されるが、EU 圏外でのみ製造され輸入されていることに注目すべきである。

さまざまな有機スズ化合物が製造され、市販されている。工業用に利用されている有機スズは、化合物中の有機置換基数によって特徴づけられる。四置換の化合物は他の有機化合物の合成中間体としてのみ利用され、本 CICAD では取り上げない。三有機置換基のスズは殺虫剤および殺生物剤(非農業用の殺虫剤)として、あるいは他の化合物(トリブチル-およびトリフェニルスズは別の CICAD で取り上げられた)の製造中間体として使用される。一および二有機置換基のスズは一般的にひとまとめに考えられており、PVC 安定剤、触媒、ガラスコーティングに使用される。

有機スズ化合物の製造法は、通常二つのおもな段階からなり、第一段階は R_4Sn などの化合物から適切な試薬への四塩化スズの反応によって直接スズ-炭素結合を作り、さまざまなテトラアルキルスズを生成することで、第二段階は、R_4 を四塩化スズと反応させ、R_3SnCl、R_2SnCl_2、$RSnCl_3$ を合成するコプロポーシオネーション(コチェシュコフの再分配)である。他の誘導体は、工業用途としてこれらの塩化物から容易に合成することができる。有機スズは直接合成することもできる。$Sn + 2RI \rightarrow R_2SnI_2$(“R”はアルキル基、“I”は陰イオン)。メチルスズ安定剤は、米国では直接合成する。ジブチルスズジクロリド(DBTC)は、粗製テトラブチルスズおよび四塩化スズ(tin tetrachloride)から通常三塩化アルミニウム(aluminium trichloride)を触媒にして製造される(Blunden & Evans, 1989; Gaver, 1997; Thoonen et al.,2001)。

Table 2 は EU における有機スズのおもな用途および 2002 年における EU 市場での販売量の概略である。

日本における 1996～1998 年の有機スズ PVC 安定剤生産量は年間 6983～8649 トンであった(Chemical Daily Co., Ltd, 1999, as communicated to the Final Review Board by Dr J. Sekizawa)。

Table 2: Organotin uses and quantities sold in the EU (estimates for 2002).[a]

Organotin	Applications	Quantity (tonnes/year)
Tetrasubstituted	Intermediate in synthesis	N/A
Trisubstituted	Biocide[b]	<100
	Pesticide	100
	Synthesis	<150
Mono- and disubstituted	PVC stabilizers	15 610
	Catalysts	1300–1650
	Glass coating	760–800
Total (maximum)	**All uses (except tetrasubstituted)**	**18 410**

[a] Data from ORTEPA (2002) (biocides, pesticides, synthesis, and glass coating), ESPA (2002) (PVC stabilizers), and ETICA (2002) (catalysts), as updated by ETINSA (2003).
[b] Excludes use as a biocide in antifouling paints, which was estimated at over 1250 tonnes per year (but is rapidly declining as the international ban is implemented).

Table 3: Use of organotin stabilizer types in rigid and flexible PVC in Europe (2001).[a]

Organotin	Rigid PVC	Flexible PVC	Total
Methyltin	1 141	91	1 232
Butyltin	4 105	729	4 834
Octyltin	9 275	273	9 548
Total	**14 521**	**1 093**	**15 614**

[a] From ESPA (2002).

Table 4: Applications for rigid and flexible PVC containing organotin stabilizers.[a]

Applications	Tonnage
Rigid	
Packaging, including food contact; credit cards	12 343
Rigid construction, including formed sheeting	1 016
Thin rigid film	290
Bottles	290
Pipes and mouldings	290
Profile extrusions (e.g. windows)	290
Flexible	
Flooring	312
Wall coverings	312
Steel coating	312
Miscellaneous (e.g. T-shirt printing)	156

[a] From ESPA (2002). Note that figures are based on percentages and have not been rounded.

Table 5: Photodegradation of organotins.[a]

Organo-tin	Photodegradation constant (cm^3/molecule per second at 25 °C)	Half-life (days)
MMTC	2.5×10^{-13}	64
DMTC	1.8×10^{-12}	8.9
MBTC	1.42×10^{-11}	1.1
DBTC	2.84×10^{-11}	0.6
MOTC	1.99×10^{-11}	0.8
DOTC	3.97×10^{-11}	0.4

[a] Data drawn from Parametrix (2002a,c,e,g,i,k).

三置換の有機スズと、一あるいは二置換のスズとは用途が違うことに留意が必要である。たとえば、一あるいは二置換のスズは殺生物剤としての使用は適切ではなく、三置換のスズは PVC 安定剤として適していない。

市販される有機スズ製品には、かならずその本来の物質に関連する物質が少量含まれている。ある場合には、これらの製品の性能は複数の関連物質の存在(たとえば、一置換あるいは二置換のオクチルスズ安定剤)に依存しているが、一方関連する物質は避けることができない不純物である場合もある。たとえば、トリブチルスズクロリド(TBTC)はモノ-、ジ-、テトラブチルスズ、および四塩化スズなどの不純物を含んでいる(Parametrix, 2002a,b)。

同様に、PVC 安定剤として使用されるおもな製品は、一および二置換の有機スズで、製造にかかわる化学反応のため、三有機置換スズは、総使用量のほんのわずかを占めるのみである。この事実は有機スズの毒性評価において重要である(下記参照)。

しかし、有機スズ化合物中の不純物の大部分における“R”(アルキルあるいはアリール)基は、主要構成成分と同じであり、トリブチルスズは、他のブチルスズを含むが、たとえばオクチルスズは含まないことに留意が必要である。

4.1　一および二置換有機スズの PVC への使用

スズ化合物の最大の用途は PVC 安定剤である。安定剤は、すべての PVC 製品に加工中の熱による分解の防止、および紫外線への暴露や風化作用による劣化の低減のために使用される(EVC, 1996)。欧州におけるスズ安定剤の消費量は年ほぼ 15000 トンで、その 60%は食品(および医療用)包装用、40%は工業用の利用である(ESPA, 2002)。北米ではほとんどすべての硬質 PVC にスズ安定剤が使用されているが、欧州では厳しい加工条件によって高い安定性が必要とされる透明な硬質 PVC におもに使用される。最近の消費量はほとんど一定している。関係するスズ化合物は、メチル-、ブチル-、およびオクチル-スズで、軟性および硬性の PVC 製品に使用される

安定剤は主として 2 つのカテゴリー、カルボン酸スズ(tin carboxylate)(スズ-酸素結合型安定剤)およびスズメルカプチド(tin mercaptide)(スズ-硫黄結合型安定剤)に分類される。カルボン酸スズの安定剤は、光および風化作用に対する安定性があるため、一般に野外用に使用される。たとえば、透明パネルや温室の半透明の二重パネルなどである。スズメルカプチド安定剤は、厳しい加工条件下であっても透明な硬質ビニール製品の製造を可能にする。もっとも一般的な安定剤は、モノ-およびジアルキルスズ塩化物とメルカプトエステルの反応によって製造される。

PVC は一般的に“硬性”(非可塑化 PVC)あるいは“軟性”に分類され、後者はフタル酸塩やアジピン酸塩などの可塑剤を組み込んで柔軟性を出している。EU で使用される PVC の約 3 分の 1 は“軟性”である。PVC は、カレンダ加工、射出成形、押出し成形の技法で製造される。**カレンダ加工**(calendaring)は、大量の材料を並行した一連の対のロールに連続的に通してシートやフィルムに加工する方法である。この製造過程は、一般に熱可塑性プラスチック、ゴム、繊維製品、紙、不織布などの産業で使われる。**射出成形**(injection moulding)は、熱可塑性プラスチックおよび熱硬化性材料を最終製品に仕上げる方法である。この製造方法で、PVC の小型パーツを製造できる。さらに、**押出し成形**(extrusion)は、冷却後の断面を決定する押抜き機に、熱で軟化させたプラスチックを通す製造方法で

ある。

さらに、プラスチゾル(ペースト)タイプの PVC 化合物は、高粘度のペースト状で、コーティング、ディップ成形、回転成形などの技法で使用することができる。

有機スズ安定剤の 90%以上が硬質 PVC に使用されている。Table 3 は、硬質･軟質 PVC に使用されるメチル-、ブチル-、オクチルスズの安定剤の推定量を示し、Table 4 は、PVC 製品が使用されている応用分野を示す。

産業用用途については、二つの主要用途、すなわち包装および硬性構造物で 85%を超えると推定され、これらの製品は、EU では 55 の PVC 加工工場で作られている。すべての用途に関しては、130 を超える主要加工工場と、製品を利用する 250 の小規模工場が、EU 全域にかなり均等に分散していると推定される(ESPA, 2002)。

PVC は安定剤に有機スズが使用されている唯一のプラスチックである。全欧州の PVC 市場は、PVC 樹脂で 550 万トンを少し超え、最終製品では 830 万トンである。

硬質 PVC 中の有機スズ濃度は 1～1.5%である。軟質 PVC への使用は少量で、可塑剤が存在するためおそらく 0.8～1.2%の範囲であると推定される(personal communication to IPCS, 2006)。

4.2　一および二置換有機スズの触媒としての使用

完成したポリマーの触媒スズ濃度は 0.001%～0.5%である。完成後も触媒はポリマー中に残留(均一触媒)するため、最終製品中に存在する(ETICA, 2002)が、製造過程で使用される高熱で有機スズの一部が分解されているケースもある。

触媒として使用される有機スズには、いくつかのおもな領域があり、以後のセクションで、下流市場を含めて、それぞれに考察する。

4.2.1　電　着

ジブチルスズオキシドは、電着被覆の際の陰極硬化の触媒として使用する。これは EU においてこの目的に使用される唯一の有機スズである。ジブチルスズオキシドを含む電着被覆の主な用途は、自動車のさび止めのための下塗りである。電着処理は、まず負に帯電したコーティングしていない車体を､電着被覆樹脂系の水分散液の入ったタンクに沈める。

電着溶剤の樹脂を金属表面に沈着させ、洗浄し、炉で焼き付ける(Environment Agency, 1997; ETICA, 2002)。EU では 2000 年に、700～800 トンの有機スズ触媒が電着被覆に使用された。完成した電着被覆中の有機スズ触媒レベルが推奨最高濃度である 0.5%と推定すると、被覆には総量約 16 万トン存在することになる。

4.2.2　シリコン

有機スズは、縮合反応で“室温加硫”する場合の触媒として用いられる。この用途で、もっとも一般的に使用される有機スズ触媒はラウリン酸ジブチルスズ(dibutyltin laurate)である。一般に重さにして 0.01%～0.1%使用する。EU では 2000 年にシリコン製造に 50～100 トンの有機スズ触媒が使用された(ETICA, 2002)。

有機スズ触媒を使用するシリコンの一般的用途は：

- 消費者(日曜大工)用の一液型シーラント
- 工業用の二成分系シーラント、および
- ポリエチレン・ケーブル絶縁などのシリコングラフト化ポリオレフィンの縮合架橋結合

EU 市場には多様なシリコン製品があり、その一部には有機スズ化合物が触媒として含まれている。ガスケット、接着剤、潤滑油、燃料添加剤、塗料、シーラント、防護皮膜、シャンプー／コンディショナー、脱臭剤、クリームおよびジェル、スポーツ衣料の防水剤、繊維・紙加工仕上げ、家庭用器具、コンピュータなどである(CES, 2002a)。しかし、EU では、上記の一部に有機スズの触媒は使用されていない。欧州のスズ安定剤協会(European Tin Stabilisers Association)は、一般論として消費者との接触が生じる製品には有機スズ触媒の使用を最低限にすることを推奨しているが、他の触媒使用において十分に守られているわけではない。EU では、パーソナルケア製品、繊維、スポーツ用品は有機スズ触媒を含んでいない(ETICA, 2003)。

消費者の使用に関係する本 CICAD の懸念として、Women’s Environmental Network のデータによると、赤ん坊のオムツのトップシートに使用されている不織布のポリプロピレンからブチルスズ安定剤が検出されている。これは上述した主要な用途の 3 番目に関係し、オムツのトップシートがシリコングラフト化ポリプロピレンであった可能性がある(あるいは以下で考察するが、ブチルスズはポリオレフィン・フィルムの酸化防止剤の製造に使用した触媒からのものかもしれない)。

有機スズ触媒のシリコンは、さらに、ベーキングシート(食品調理用)のコーティングな

どの製品に使用されており、これについては消費者の暴露評価(§6)でさらに詳しく述べる。Centre Européen des Silicones の情報(CES, 2002b)によれば、有機スズ触媒のシリコンは、EU ではほんの一部のベーキングシートにしか使用されていない。

- 欧州のベーキングシート市場は、ほぼ 95%が耐油性ペーパーで、その半分はコーティングされておらず、10%がステアリン酸クロム(chromium stearate)のコーティングで、残りがシリコンコーティングである。
- シリコンコーティングのベーキングシートで、有機スズ化合物によって触媒されたシリコンと関連があるのはほぼ 1.5%のみである。

関連するベーキングシートは 2 社から供給され、ジオクチルスズ系の安定剤のみを使用している。したがって、ジオクチルスズ触媒のシリコンでコーティングされたベーキングシートは、EU の総ベーキングシート市場の 0.6%を占めるのみである。しかし、Centre Européen des Silicones は、スズ系触媒のシリコンによってコーティングされたベーキングシートは 2002 年末に供給を中止したと通知している(CES, 2003)。EU 圏外からベーキングシート製造のためのシリコンを輸入することは有り得ないことと考えられる。EU 以外の国では、ブチルスズなどといった他の有機スズ系触媒がベーキングシート用のシリコンに使用されている。米国では、これらがシリコンコーティングのベーキングシートの 5～10%を占めると考えられる(これらの使用は FDA によって規制されている)。日本では、ブチルスズ触媒のシリコンベーキングシートは、過去に使用されていたが(Kannan et al., 1999)、現在では有機スズ系触媒の製品は使用されていない。

4.2.3　エステル化および粉体塗装

有機スズ化合物で、おもに使用されており消費の 70%を占めるモノブチルスズオキシド、ならびにジブチルスズオキシド、モノオクチルスズオキシド、ジオクチルスズオキシドは、0.001%～0.5%(重量)の濃度でエステル化やエステル交換に用いられる。これらの物質は、フタル酸エステル、ポリエステル、アルキド樹脂、脂肪酸エステル、アジピン酸などの製造、およびエステル交換に用いられ、さらには可塑剤、合成潤滑油として、あるいはコーティングなどにも使用される。有機スズは不要な副産物の形成を低減する触媒として、また必要な色彩特性を得るために使用される(ETICA, 2002)。

粉体塗装(この分野で使用される有機スズの 50%以上にあたる)に用いられるポリエステル樹脂の製造には、濃度約 0.3%の有機スズが使用される。製造過程では、一般にモノブチル-、あるいはジブチルスズオキシドを触媒にしたエステル化反応が使われる。最終コーティング剤は硬化剤および他の添加剤とポリエステル樹脂からなる。静電スプレーガンで

乾燥粉末を吹きつけ、次にコーティング層を加熱して硬化コーティングを形成する。一般的な用途は：

・家庭電化製品（洗濯機、冷蔵庫など）
・オフィス用家具
・建築資材(アルミ製窓枠など)
・自動車用部品(装備品、車体下塗り、ホイールなど)
・芝生や庭仕事用具
・暖房および空調設備(ETICA, 2002)

4.2.4 ポリウレタン

有機スズ触媒は多様なウレタンの接着に使用され、ウレタン結合の形成をうながす：

- 印刷インク、接着剤、表面コーティングのための変性ウレタン樹脂(アルキド、アクリル、アクリルエステル)
- 種々の用途のための二成分系のポリウレタンエラストマー
- 工業用および自動車用の二成分系コーティング剤
- 軟性クッション剤および硬性発泡断熱材(ポリウレタンの主要用途) (ETICA, 2002)

触媒は、最終ポリウレタン製品との高い適合性があると報告されており、ポリエステルベースのウレタンに使用されたポリマー骨格に化学的に結合すると考えられる。

4.3 モノブチルスズトリクロリドのガラスコーティングでの使用

モノブチルスズトリクロリド(MBTC)は年に約 700 トンがガラス瓶のホットエンドコーティングに使用され、さらに年に 60～100 トンが板ガラスのコーティングに使用される。この方法は、四塩化スズによるコーティングの代替法として開発された。ホットガラス製品は、MBTC 液を含む熱気と蒸気に曝される。ガラスの表面で、噴霧された液体と蒸気が反応しスズオキシド／酸化スズを形成し、“微細なひび”を埋めてガラスを強化する(Atofina, 2002)。

上記の処理は約 35 年前に導入され、確立されて、ガラス工業で広く行われていると報告されている。これによってスクラッチや亀裂に対するガラス表面の耐久性が増す(Pechiney, 2002)。この方法では、ガラス表面の有機スズはすべて 400℃を超える高温でスズオキシド／酸化スズに変換しているため、残渣がないことに注目する必要がある。

ガラス瓶を MBTC でコーティングする製造ラインは約 500 存在し、世界中では 2000

の製造ラインがあると推定される。EU 内の施設では、年平均 1 トンを若干超える MBTC が使用されていると考えられる。

5. 環境中の移動・分布・変換

セクション 2 で考察したように、有機スズ化合物の構成成分であるアルキルスズは、加水分解といった環境中の分解過程に対して、関係するリガンド(メルカプト酢酸イソオクチルなど)との結びつきに比べて安定している。したがって、水中では誘導体の大部分が、構成成分のアルキルスズ(ほとんどが塩化物あるいは酸化物)および関連する陰イオンに分離すると報告されている(KemI, 2000)。

Huang と Matzner (2004a)は、研究室でのバッチ実験で、有機および鉱質土壌中のメチルスズおよびブチルスズの吸着と脱着を調べた。吸着力は、土壌の有機炭素含有量および陽イオン交換容量とよく相関した。有機スズの吸着力は、モノ- ≥ ジ- > トリ-置換の順で強く、ブチルスズはメチルスズよりも強く吸着した。吸着係数は鉱質土壌よりも有機土壌(Kd > 104 L/kg)のほうがはるかに高かった。ジメチルスズおよびジブチルスズは、鉱質土壌の場合のみ可逆吸着(吸着鉱質の 4～33%)をみせた。一置換の有機スズはすべての土壌でほとんど不加逆性に吸着した。

水中底質環境についての研究は、ブチルスズと河口環境に限られている。Hoch ら(2003)は、ジブチルスズの天然の粘土質底質 4 種への吸着／脱着を調査した。もっとも親和性が高かったのは、モンモリロナイトが豊かな底質に対してで、調査した底質のうちで比表面積および陽イオン交換容量がもっとも高かった。*K*d 値は模擬海洋条件下(pH 8; 塩分 32‰)で 12～40 L/kg であった。吸着は pH および塩分が低下するにつれ増大した。脱着(吸着力と逆相関関係)は、底質がブチルスズの存在しない水と接触している場合、調査した pH 範囲(4～8)のいずれでも生じた。モンモリロナイトも、模擬河口条件下でモノブチルスズとの強い結合親和性を示した(Hermosin et al., 1993)。Dai ら(2003)も、中国の Haithe 川の底質を用いて類似の結果を得た。彼らは、吸着定数がモノ- > ジ- >トリブチルスズの順に低下することを見出し、pH および塩分の低下とともに吸着が増大することを示した。彼らはモノブチルスズおよびジブチルスズの吸着は、その陽イオンの性質に大きく支配されるという結論に達した。

EUSES プログラムを用いた環境モデリングには、Table 5 に示したように有機スズの光分解に関するデータが入手可能である。

Table 6: Results of biodegradation according to respiration inhibition test OECD 301F.

Substance	Biodegradation results	Biodegradation category	Reference
Monomethyltin (EHMA)	95% degradation in 28 days	Readily biodegradable	Parametrix (2002b,d,h,j,l,m)
Dimethyltin (EHMA)	45% degradation in 28 days; 58% in 39 days	Readily, but failing 10-day window	
Monobutyltin (EHMA)	69% degradation in 28 days	Readily biodegradable	
Dibutyltin (EHMA)	35% degradation in 28 days; 56% in 74 days	Readily, but failing 10-day window	
Monooctyltin (EHMA)	37% degradation in 28 days; 55% in 39 days	Readily, but failing 10-day window	
Dioctyltin (EHMA)	36% degradation in 28 days; 49% in 74 days	Readily, but failing 10-day window	
Monomethyltin trichloride	7% degradation in 35 days	Not readily biodegradable	Hanstveit (2003a,b,c,d,e,f, g)
Dimethyltin dichloride	3% degradation in 35 days	Not readily biodegradable	
Dibutyltin laurate	23% degradation in 39 days	Not readily biodegradable	
Dibutyltin oxide	0% degradation in 28 days	No biodegradation observed	
Monooctyltin chloride	0.2% degradation in 39 days	Not readily biodegradable	
Dioctyltin dichloride	0% degradation in 39 days	No biodegradation observed	
Dioctyltin oxide	2% degradation in 31 days	Not readily biodegradable	

生分解(表層水における)についてのデータは、OECD 301F(呼吸阻害)に準拠して行われた試験が入手可能である。データの概要を Table 6 に示す。

生分解の半減期は、淡水より海水や土壌／底質中でのほうが長いとされている(CEC, 2003)。上記に報告されている測定された生分解率は、リガンドの分離を反映するとされるが、環境毒性の見地からは残っている炭素-スズ結合のほうが重大である。このため、これに続くモデリングでは、考察されたすべての化合物の生分解が“本来的に生分解可能”(すなわち半減期を 150 日と想定)とされている。

さらに、ジメチル-、ジブチル-、ジオクチルスズ塩化物の土壌中分解についての研究データも存在する(Terytze et al., 2000)。分解の研究結果が二置換の有機スズ化合物は対応する一置換の化合物に部分的に分解することを示していることは注目すべきである。たとえば、ジオクチルスズ濃度は、3 ヵ月で 40 ng/L から 12 ng/L まで低下することが観察されているが、モノオクチルスズ濃度は、ほぼ 2 ng/L で比較的安定している。したがって、ジオクチルスズのごく一部のみがモノオクチルスズになるか、あるいは分解率はモノオクチルスズのほうがジオクチルスズよりかなり大きい可能性がある。6 ヵ月間のライシメータによるサンプリングから決定した最悪のケースの半減期(アニオン性リガンドではなくアルキル基の分解による)を Table 7 に示す。

最近の、有機および鉱物質の森林土壌中のメチルスズおよびブチルスズの現地調査では、半減期は 0.5～15 年と測定された。分解率は、一般に高いほうからモノ- ≥ジ- >トリ-置換有機スズの順である。分解率は、有機森林土壌でのほうが、湿地や鉱物質土壌でより高かった(Huang & Matzner, 2004b)。ジブチルスズの海洋底質での測定でも類似した半減期で

Table 7: Measured half-lives of dialkyltin compounds in soils.*

Organotin	Half-life (days)
Dimethyltin	152
Dibutyltin	122
Dioctyltin	152

* From Terytze et al. (2000).

Table 8: Biodegradation half-lives in fresh water, soils, and sediments.

Parameter	MMTC	DMTC	MBTC	DBTC	TBTC	MOTC	DOTC
EUSES prediction of half-life (days):							
- fresh water	150	150	150	150	150	150	150
- soil	3 000	3 000	30 000	30 000	30 000	3 000	30 000
- sediment	3 000	30 000	30 000	30 000	30 000	3 000	300 000
Measured half-life in soil (days)		~150		~120			~150
Half-life values used for soil and sediment in EUSES modelling (days)	150	150	150	120	150	150	150

あった(Almeida et al., 2004)。

“本来的に生分解可能”という分類および *K*oc 値やその他の物理的性質から、水、土壌、および底質中の生分解半減期を EUSES によって推定することが可能になった。土壌および底質中の半減期は、Table 8 で示すように Terytze ら(2000)の結果との矛盾が少なくなった。

研究室で回分式活性汚泥反応槽を用いたブチルスズの分解調査(Stasinakis et al., 2005)では、ジブチルスズの半減期は、非順化汚泥および順化汚泥で、それぞれ 5.1 日および 3.6 日であった。1990 年 7 月～1991 年 1 月までにカナダの 5 都市から毎月採取した処理場流入水および汚泥のサンプルでは、モノブチルスズはすべての流入サンプルから、ジブチルスズおよびトリブチルスズはまれに、検出されたが、オクチルスズ種はまったく検出されなかった。モノブチルスズ濃度は、下水処理過程で分解および汚泥への吸着によってかなり低下(平均 40%)した。流出水中で検出されるモノブチルスズは PVC 安定剤としての使用や殺粘菌剤として使用されたトリブチルスズの分解によるものと考えられる。カナダのオンタリオ州南部の 5 ヵ所の、同時期における埋立地滲出液からは、ブチルスズあるいはオクチルスズ種は検出されなかった。

スウェーデンで、下水処理場からの流出水を調査した最近の結果では、下水汚泥から少

Table 9: Bioconcentration factors.*

Organotin	BCF measured	BCF predicted by EUSES
MMTC	No data	1.41
DMTC	No data	1.41
MBTC	126	1.41
DBTC	136	8.06
MOTC	No data	13.2
DOTC	1	18 000

* Value for dioctyltin dichloride drawn from Japanese Ministry of International Trade and Industry (1992); values for butyltins are from Tsuda et al. (1986, 1988).

Table 10: Measured concentrations of octyltins at wastewater treatment plants.*

Survey	Measured concentrations
Sweden (1993)	Maximum 0.6 mg/kg dry weight (0.2 mg/kg as tin)
Sweden (1996–1998)	Up to 0.49 mg monooctyltin/kg; 0.14 mg dioctyltin/kg (0.25 and 0.05 mg/kg as tin) in sludge
	<10–80 ng monooctyltin/l in effluent (<5–40 ng/l as tin)
Denmark (1993–1994)	Up to 1.3 mg/kg dry weight as tin
Canada (1997)	89 µg tin/kg (for monooctyltin); 82 µg tin/kg (for dioctyltin)
	8 ng dioctyltin/l in effluent (4 ng/l as tin)

* From Keml (2000).

量のジオクチルスズ化合物が検出されることもあったが、水相からは検出されなかった(Walterson et al., 1993)。

淡水魚の BCF 測定値は限られたデータしかない。測定値および EUSES による予測値が Table 9 にまとめられている。

ニゴロブナ(*Carassius carassius grandoculis*)の筋肉、脊椎、肝臓、腎臓の組織中で認められた DBTC の BCF 値は、それぞれ 12、46、135、61 であった(Tsuda et al., 1986)。

生物蓄積は、脂肪中の溶解の標準モデルを想定し、水／有機溶媒分配係数に基づいて予測される。研究が進んでいるトリブチルスズでは脂肪中の溶解ではなく、たんぱく質への結合にもとづいた分配が示されているが、このことが観測と予測 BCF の不一致の原因かと考えられる。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

6.1.1 測定濃度

オクチルスズ化合物では、これらの化合物の唯一の発生源は PVC 製品の安定剤としての使用(製造時などのライフサイクルの諸段階も含めて)とかかわっている。したがって、環境中の測定値は、当然この用途にかかわっているとみなしてよいと考えられる。

Table 11: Sampling in Swedish wastewater treatment plant water and sludge.*

	Results from 1997				Results from 1998			
	Water (µg/l)		Sludge (µg/kg)		Water (µg/l)		Sludge (µg/kg)	
Location	MOTC	DOTC	MOTC	DOTC	MOTC	DOTC	MOTC	DOTC
Björklinge	<0.015	<0.012	394	181	<0.015	<0.012	540	<12
Kungsängen	<0.015	<0.012	423	157	<0.015	<0.012	292	76
Kungsängen	0.029	<0.012	496	<12	<0.015	<0.012	335	99
Gässlösa	0.12	<0.012	656	<12	<0.015	<0.012	350	89
Linköping	<0.015	<0.012	715	<12	<0.015	<0.012	350	<12
Storvreta	<0.015	<0.012	598	133	<0.015	<0.012	467	111

* Data from Nowak (1998). All values converted to chlorides.

一方、ブチルスズ化合物は、すべて人為的に製造される。本 CICAD で取り上げる利用以外に、ブチルスズ化合物が利用されており、環境中にはそれらによる重大な発生源存在すると考えられる。とくに、トリブチルスズの防汚コーティングとしての利用は、海洋および淡水環境でのかなりの発生源となっている。報告された測定濃度の多くは、おもにこれらの使用にかかわっている。

メチルスズ化合物は、PVC 製品の安定剤としての使用のほかに、環境中での自然過程で形成される。したがって、ブチルスズ化合物と同様に、環境中のメチルスズ化合物の発生源を正確に捉えることは不可能である。

有機スズ化合物についての数多くのモニター調査(GC, 1993; KemI, 2000; Summer et al., 2003)があるにもかかわらず、環境中の水や底質中にオクチルスズの存在を示唆するデータがないと、複数の詳細なレビューが結論付けている。他にも追加的データは見当たらなかった。

欧州の埋立地滲出液中の有機スズ化合物のスクリーニング試験(Mersiowsky et al., 2001)では、最高濃度はモノオクチルスズの約 4 µg/L であった。

複数の調査で、下水処理後の下水汚泥中からオクチルスズ化合物が検出されている。Keml (2000)は、スウェーデン、デンマーク、カナダの下水処理施設の下水汚泥で検出された濃度を詳細に報告しており、Table 10 にまとめた。

工業界からのデータは、Table 11 に示すように、スウェーデンの 6 ヵ所の下水処理施設の 1997 年および 1998 年のサンプルについてのさらなる情報を提供している。

下水汚泥中のジオクチルスズのより高い濃度が、塩化物として 0.56 mg/kg を、Summer

ら(2003)によって報告されている。報告された個々の有機スズ化合物の最高濃度は次のとおりである。

- 汚泥中のモノオクチルスズトリクロリド(MOTC)およびジオクチルスズジクロリド(DOTC)は、それぞれ 715 および 560 µg/kg 乾燥重量
- 廃水中の MOTC および DOTC は、それぞれ 0.12 および 0.008 µg/L

下水汚泥中の測定濃度は、モノオクチルスズがつねにジオクチルスズより高値であることがわかる。ちなみに、EUSES によって算出された値は、同じライフサイクル段階において、DOTC の値は MOTC のほぼ 2 倍である。EUSES による MOTC および DOTC の乾燥下水汚泥中の濃度は、製造の場合はそれぞれ 43 および 116 µg/kg、触媒製剤の場合は 2740 および 5080 µg/kg、製品の触媒加工の場合は 1190 および 2200 µg/kg と算出されている。これは、モデルに使用された物理化学的パラメータ（*K*oc など)に関するいくつかの不確実性の結果であると考えられる。

Summer ら(2003)は、入手可能なデータのレビュー中、モノ-、およびジブチルスズ化合物の測定濃度に言及しており、最高濃度は以下の通りである：

- 淡水中のモノブチルスズおよびジブチルスズでは、それぞれ 1.9 および 15.7 µg/L(スズとして)、しかしカナダの淡水表面のミクロ層では最高 2600 µg/L
- 沿岸水域のモノブチルスズおよびジブチルスズでは、それぞれ 2.8 および 1.3 µg/L (スズとして)
- 底質中のモノブチルスズおよびジブチルスズでは、それぞれ 6.8 および 9.6 mg/kg

モノブチルスズおよびジブチルスズの水中および底質中の最高濃度は、主として船舶防汚塗料として使用されたトリブチルスズの分解によるものと考えられる。

Hoch(2001)は、環境中にみられる種々の有機スズ化合物濃度のレビューを提供している。モノ-、およびジブチルスズのおもな結果を Table 12 にまとめた。

下水処理施設の下水汚泥中のブチルスズ化合物の濃度も測定された。モノ-およびジブチルスズの濃度は、それぞれ最高 0.77 および 2.22 mg/kg 乾燥重量と報告されている (Summer et al., 2003)。

Summer ら(2003)は環境中のメチルスズ化合物の濃度についてもレビューした(Table 13)。これ以上高い値はこの後の文献には見当たらなかった。前述したように、環境中では、メチルスズ化合物は微生物によって自然に生成されることもある(Maguire, 1991)。

Table 12: Concentrations of butyltins in water and sediment.[a,b]

	Monobutyltin	Dibutyltin
Maximum concentration in water (ng/l as tin)	76	810
Maximum concentration in sediment (µg/kg dry weight as tin)	3360	8510

[a] From Hoch (2001).
[b] Includes river, lake, marine, and harbour sediments.

Table 13: Concentrations of methyltins in water and sediment.[a,b]

	Monomethyltin	Dimethyltin
Maximum concentration in water (ng/l as tin)	1200	400
Maximum concentration in sediment (µg/kg dry weight as tin)	170	0.27

[a] Summer et al. (2003).
[b] Includes river, lake, marine, and harbour sediments.

メチルスズ化合物が下水汚泥に結合するというある程度の証拠がある。メチルスズクロリドの活性汚泥と水との分配を確認するための産業研究では、活性汚泥スラリー中に濃度11946～92642 µg/kg が観察された。一方、以前の調査では、Donnard ら(1993)は、Table 14 に示すようにボルドーの大規模の排水処理施設で、メチルスズ化合物が次第に除去されるのを観察した。しかし、著者らはデータが確実ではないと報告している。

実験室規模での実験や埋立地の滲出液での有機スズ濃度の測定など、埋立地からの有機スズ化合物の排出の可能性に関する情報が存在する。

欧州委員会のために、埋立地の PVC 製品の挙動についての研究が行われた(ARGUS, 2000)。この研究で、硬性および軟性タイプ、寿命が短期および長期タイプの PVC についてライシメータを用いた模擬埋立地調査が行われた。埋立地における PVC 分解に関しては有酸素高熱条件下でもっとも強力であるとの結論を得た。しかし、模擬埋立地で、重量配分の変化が生じるのは薄い可塑性の PVC のみであることが観察された。

PVC 添加剤に関しては、重金属添加剤は、(たとえば、埋立地造成で嫌気性のメタン生成相でおもに放出される可塑剤と比較して)酸生成条件下で放出される可能性が高い。埋立地からの有機スズ排出に関して、埋立地の PVC の存在に直接帰することはできないと結論された。

他の研究(Mersiowsky et al., 1999)も、実験室規模の PVC 製品の埋立地シミュレーションを行い、滲出水／液、埋立地ガス、PVC 分解を分析した。可塑性 PVC 製品は添加剤の一部が滲出して失われることが明らかになった。さらに、Mersiowsky ら(2000)は、有機スズ化合物をはじめ、種々の添加剤の滲出を多くの実際の埋立地でモニターした。報告された最大濃度の詳細を Table 15 に示す。

Table 14: Concentrations of mono- and dimethyltins in a wastewater treatment plant.[a,b]

	Monomethyltin	Dimethyltin
Influent concentration (ng/l as tin)	106	132
Activated sludge concentration (ng/l as tin)	30	40
Effluent concentration (ng/l as tin)	70	22

[a] From Donard et al. (1993).
[b] Much lower concentrations of mono- and dimethyltin were also measured.

Table 15: Concentrations of organotins in landfill leachates (Sweden, Germany, and Italy).[a]

Organotin species	Cation (µg/l)	As tin (µg/l)	As chloride (µg/l)
Monomethyltin	0.57	0.33	0.67
Dimethyltin	0.47	0.30	0.56
Monobutyltin	4.11	1.98	4.70
Dibutyltin	0.92	0.41	1.04
Monooctyltin	1.72	0.67	1.92
Dioctyltin	0.8	0.25	0.87

[a] From Mersiowsky et al. (2000).

Table 16: Regional PECs (aquatic).

Regional PEC in surface water (ng/l dissolved)					
MMTC	DMTC	MBTC	DBTC	MOTC	DOTC
0.3	0.4	1.0	2.1	0.1	0.6

滲出液で認められた濃度が広域環境の濃度を代表しているとは必ずしもいえない。埋立地滲出液は現場の水処理施設で処理される、自治体の下水に直接廃棄される、あるいは古い設備等では埋立地から直接環境中に滲出することもあると考えられる。最後のケースでも、埋立地滲出液が環境中に入るとかなり薄められる。したがって、環境中濃度は上記の報告よりかなり低いと考えられる。

6.1.2　予測環境濃度 PEC の予測

本 CICAD で取り上げている有機スズについては EUSES モデリングが実施されている。個々の化合物について、適切な排出係数(上記データに基づいた)、個々の化合物の性質のデータとともに“使用パターン”を作成する。分析の基本となるのは、個々の化合物の用途別の使用)に関するデータである。この方法については原資料(EC, 2003)に詳しく記載されている。淡水についての地域 PEC は Table 16 に挙げる。

これらの濃度は、環境中での測定値より低い場合もあるが、大規模なモニタリングデータが欠落しているため、確固とした結論を出すのは難しい。

個々の有機スズ化合物群の淡水の局所 PEC は、4 つのシナリオ(以下の諸施設に近接していること)から導出された。

・ 主要な有機スズ製造施設
・ 有機スズ安定剤使用の主要 PVC 製造・加工施設
・ 有機スズ触媒使用の主要製剤施設(塗料、シーラント等)
・ シーラント(あるいは類似物質)の主要利用サイト

業界から提供されたすべての施設の情報から、施設別のデータを用いて導出した局所 PEC は、2 製造施設(コード“V”および“W”)で最高値を示した。導出には：
・ 報告された排出総濃度に基づいた個々の有機スズ排水濃度を推定
・ 局所 PEC 値の一次推定値を求めるため排水濃度に希釈係数(河川流量の排水流量に対する比)を適用
・EU リスク評価のための技術指針(Technical Guidance Document [CEC, 2003]) Equation45 を用いて浮遊固体の補正係数(および関連分配係数)を適用

カレンダ加工およびスプレッドコーティング加工の二つの仮想 PVC 加工施設を用いて局所 PEC 値を算出した。PVC 加工処理は一般的に排水を伴わない“乾いた”処理とみなされているが、大気中への排出の 50%(最悪の場合)が排水中に達すると推定される(すなわち、局所沈着しても雨水によって地表水中に流入する)。工業施設で PVC 加工処理され排水が下水処理施設に接続している場合などにあてはまるシナリオである。

モノ-、ジメチルスズ化合物およびモノ-、ジオクチル化合物についても同様の計算が行われた。すべての計算およびインプットされたデータ(施設における使用量、大気中への排出、排水中への割合などに関して)は同じである。安定剤には、メチルスズの場合、モノメチルスズトリクロリド(MMTC)およびジメチルスズジクロリド(DMTC)がそれぞれ 50%、オクチルスズ化合物の場合、MOTC および DOTC がそれぞれ 50%含まれていると推定された。

局所 PEC 算出には、ブチルスズベースの製品を使用するポリウレタン工場およびブチルスズあるいはオクチルスズベースの製品を使用する塗料製剤工場といったふたつの仮想施設も用いられた。

触媒を含有するシーラント(あるいは同様の製品)の使用については、局所 PEC 値の目安が決められている。

上記によって導出された PEC 値を Table 17 に示す。EU リスク評価のための技術指針(CEC, 2003)による施設別の計算では、EUSES を用いた値より著しく高い結果が出ていることがわかる。このおもな理由は、大気への局所排出が下水へ入ることを想定しており、

Table 17: Local PEC values.*

Activity	Local PEC in surface water (ng/l)					
	MMTC	DMTC	MBTC	DBTC	MOTC	DOTC
Organotin production						
Plant V (using TGD)	–	–	49	99	105	125
Plant W (using TGD)	–	–	187	**227**	**241**	**285**
Generic plant (EUSES)	–	–	44	5	0.3	0.9
PVC processing sites (using stabilizers)						
Large calendering plant (using TGD)	**134**	**117**	40	63	29	49
Small spread coating plant (using TGD)	81	71	24	38	14	21
Generic plant (EUSES)	0.3	0.4	1.0	2.1	0.1	0.6
Product manufacture (catalysts)						
Polyurethane plant (using TGD)	–	–	n/a	2.6	n/a	n/a
Paint formulator (using TGD)	–	–	**810**	120	71	76
Generic formulation (EUSES)	–	–	130	33	11	13
Product application (sealant with catalysts)						
Generic application (EUSES)	–	–	4.8	4.7	0.5	1.0
Maximum local PEC	**134**	**117**	**810**	**227**	**241**	**285**

* Site-specific modelling used the Technical Guidance Document (CEC, 2003); generic modelling used the EUSES model.

これは EUSES の計算では想定されていないためである。

前述の測定データと比較すると、局所 PEC は一般的に水生環境中の最大値より低いか、ほぼ同程度であることがわかる。例外として、安定剤製造時のメチルスズ、とくに DMTC の値として、EU 技術指針(CEC,2003)Equation によって報告された値は、環境中で測定された最高値として報告された値より著しく高い。

6.2 ヒトの暴露量

有機スズは、広範囲の消費者製品から検出されている。Table 18 は、一覧表に入れた個々の研究の報告最高値をまとめたものである。

これらのデータは、成人の消費者および小児の最悪の暴露のモデルに用いられた。その方法および想定の詳細は原資料(EC, 2003)にある。Table 19 は成人の、Table 20 は小児の推定暴露量である。

市販物のジブチルスズの汚染によって生じる暴露経路の Table には、成人・小児のケースともトリブチルスズも含めてある。トリブチルスズの意図的な使用による直接暴露は該当する CICAD で取り扱っている(IPCS, 1999b)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

0.07 mol/L の塩酸溶液にモノメチルスズ EHMA、ジブチルスズの塩 3 種(ジブチルスズマレイン酸塩、ジブチルスズジラウリン酸塩、ジブチルスズオキシド)、モノオクチルスズ EHMA をいれ、胃中加水分解を推定した。加水分解による半減期は、それぞれ 0.27、3.5、<0.5、<0.5、および 0.3 時間であった。

有機スズの吸収については、きわめて限られた調査しかない。Noland ら(183)は、妊娠ラットに DMTC 0.025 mg/kg 体重を胃内投与し、ジメチルスズの最高血中濃度を得たが、血中濃度の数値は記載されていない。胎仔の血中最高濃度は、母ラットに投与後 6 時間で生じた。ラットに MOTC 25 mg/kg 体重を経口投与した 1 件の産業調査では、投与後 4.3 時間で最高血中濃度 62 ng/mL を認めた。吸収量は投与量の 0.03%と推定された。Penninks ら(1987)は、ラットに ^{14}C 標識 DOTC 6.3 mg/kg 体重を経口投与し、投与量の 20%の吸収を記録した。放射線は、肝臓および腎臓で最高値、副腎、下垂体、甲状腺で高値、血中および脳で最低値であった。選択的な蓄積は観察されなかった。

ラットおよびヒトの表皮から吸収される DOTC およびジオクチルスズ EHMA の *in vitro* 試験(閉塞および開放)が Ward(2003)によって行われた。用量はジクロリドとして 1000 µg/cm^2、スズとして 17007 µg/cm^2 相当であった。DOTC について回収されたスズから計算すると、24 時間後の平均吸収量は、ヒトの皮膚で 0.035 µg/cm^2(開放)および 0.039 µg/cm^2(閉塞)、ラットの皮膚で 1.04 µg/cm^2(開放)および 4.14 µg/cm^2(閉塞)であった。対応するジオクチルスズ EHMA の平均吸収量は、ヒトの皮膚で 0.010 µg/cm^2(開放)、および 0.011 µg/cm^2(閉塞)、 ラットの皮膚で 0.641 µg/cm^2(開放)および 0.547 µg/cm^2(閉塞)であった。

ラットへ妊娠第 8 日目にジブチルスズジアセタート 22 mg/kg 体重を単回経口投与後、ジブチルスズおよびモノブチルスズが胎仔から検出され、胎盤通過が示唆された(Noda et al., 1994)。Nakamura ら(1993)も、母ラットに妊娠第 7 日～17 日に経口投与後、胎仔からジブチルスズを検出した。

Penninks と Seinen(1980)は、ラットに[^{14}C]DOTC 8 mg/kg 体重を経口投与し、2 日後に臓器中の相対分布を測定した。結果は、肝臓 3.37%、腎臓 0.79%、副腎 0.69%、下垂体 0.51%、脾臓 0.37%、リンパ節 0.26%、胸腺 0.12%、血液 0.12%、脳 0.04%であった。2 mg/kg 単回静脈内投与後では、肝臓 10.07%、腎臓 4.22%、副腎 2.46%、脾臓 1.29%、下垂体 1.10%、リンパ節 0.08%、胸腺 0.46%、血液 0.20%、脳 0.17%であった。Penninks ら(1987)は、6.3 mg/kg 体重の経口投与、および 1.2 mg/kg 体重の静脈内投与でふたたび

Table 18: Organotin compounds in consumer products.

Product	Concentration (mg/kg)							Substance measured	Reference
	MMT	DMT	MBT	DBT	TBT	MOT	DOT		
Sanitary pads							5.2	Organotin cation	RIVM (2000)
Sanitary pantiliners							33.1	Organotin cation	RIVM (2000)
Tampons				1.3				Organotin cation	RIVM (2000)
Maternity sanitary pads							2.2	Organotin cation	RIVM (2000)
Nappies/diapers (tape system)							47	Organotin cation	RIVM (2000)
Pilches (tape system)				20				Organotin cation	RIVM (2000)
Clothing				0.1	9.9		13.3	Organotin cation	RIVM (2000)
Shower curtains			0.26	2.5				Organotin cation	DEPA (2001)
Gloves			18	240	48	65	24	Organotin cation	DEPA (2001)
Vinyl flooring			0.03	0.04	0.56			Organotin cation	DEPA (2001)
Vinyl wallpaper			15	270	2.5	0.004	0.69	Organotin cation	DEPA (2001)
Bags			2.8	6.6				Organotin cation	DEPA (2001)
Nappies/diapers			0.004	0.016	0.003			Organotin cation	DEPA (2002)
Swimming pool/ beach ball			2.3	14	0.1			Organotin cation	DEPA (2002)
Dummies			0.009					Organotin cation	DEPA (2002)
Sponges			0.016	0.016				Organotin cation	DEPA (2002)
Sportsware			0.004	0.009				Organotin cation	DEPA (2002)
Flooring			446	279	3	6.7	5.1	Tin	Fabes (2000)
Flooring			48.8	589	17.94	0.98	10.2	Organotin cation	Greenpeace (2000)
Carpets (treated)			1.14	7.2	47.5			Organotin cation	Greenpeace (2001)
PVC print of soccer jersey			2.7	7.5	0.0021	0.134	1.1	Organotin cation	FRG (2001)
PVC flooring					3.2			Organotin cation	FRG (2001)
Nappies/diapers			0.0057	0.0347	0.0086			Organotin cation	FRG (2001)
Garden hoses					0.737			Organotin cation	FRG (2001)
Indoor wall paints			0.0654	1.85	0.0147			Organotin cation	FRG (2001)
Inflatable whale (toy)				6.253				Organotin cation	DTI (2002)
Inflatable dinosaur (toy)				20.33				Organotin cation	DTI (2002)
Flooring				603				Organotin cation	DTI (2002)
Nappy/diaper covers (polyester)				33.7				Organotin cation	Kannan et al. (1999)
Sanitary napkins (nylon/poly-urethane)				5.5				Organotin cation	Kannan et al. (1999)
Silicone-soaked baking paper			130	140	0.8			Organotin cation	Kannan et al. (1999)
Cookies prepared on above paper			260	720	15			Organotin cation	Kannan et al. (1999)
Nappies/diapers			0.0033	0.0071	0.0086			Organotin cation	PG (2000)
Nappies/diapers				<0.01	0.024			Organotin cation	WEN (2000)
Children's face masks	0.041 –0.23	0.22– 1.45		0.53– 0.99		0.075– 0.92	0.47– 3.96		Ohno et al. (2003)

MMT, monomethyltin; DMT, dimethyltin; MBT, monobutyltin; DBT, dibutyltin; TBT, tributyltin; MOT, monooctyltin; DOT, dioctyltin

Table 19: Worst-case consumer exposure to organotin compounds (adults).

	Exposure (µg/kg body weight per day, as tin)						
	MMT	DMT	MBT	DBT	TBT	MOT	DOT
Food wrapped in PVC	0.07	0.07				0.1	0.06
PVC gloves			0.128	0.033	0.000 44		
Sanitary pantiliners							0.062
Cookies (from baking paper)			0.29	0.61	0.01		
Indoor air*	0.004	0.009	0.024	0.008	0.001	0.002	0.004
Dental mouldings				0.046			
Earplugs			0.000 6	0.000 2	<0.000 1		
Via the environment (worst-case local)	0.000 3	0.000 5	0.012	0.003 3		0.000 6	0.53

MMT, monomethyltin; DMT, dimethyltin; MBT, monobutyltin; DBT, dibutyltin; TBT, tributyltin; MOT, monooctyltin; DOT, dioctyltin

* Exposure via house dust (which has been measured as containing organotins) was also considered; it is likely that inhalation exposure indoors includes house dust, which picks up leached organotins from vinyl flooring.

Table 20: Worst-case consumer exposure to organotin compounds (children).

	Exposure (µg/kg body weight per day, as tin)						
	MMT	DMT	MBT	DBT	TBT	MOT	DOT
Nappies/diapers			0.0029	0.013	0.007		
Cookies (from baking paper)			1.10	2.29	0.038		
Paddling pool water			0.012	0.003	<0.001		
Food wrapper in PVC	0.28	0.28				0.41	0.23
T-shirt (printed)				0.0019	0.015		0.17
Indoor air	0.010	0.021	0.059	0.019	0.008	0.017	0.010
PVC toys	negligible	negligible	negligible	negligible	negligible	negligible	negligible
Via the environment (worst-case local)*	0.0012	0.0018	0.049	0.013		0.0026	2.13

MMT, monomethyltin; DMT, dimethyltin; MBT, monobutyltin; DBT, dibutyltin; TBT, tributyltin; MOT, monooctyltin; DOT, dioctyltin

* The uptake via the environment is derived from the adult figures multiplied by four to account for a higher food intake per unit body weight.

調査を行った。組織中の放射線は静脈内投与後のほうが経口投与後より 3〜4 倍高かったが、組織間の相対分布は同じであった。続く 7 日にわたる全組織からの放射線消失は、すべての組織でほぼ同じであったが、腎臓、脂肪組織、胸腺、脳は例外で、これらの組織の相対蓄積指標はわずかな上昇を示した。これらの研究は、有機スズ自体ではなく、[^{14}C]標識の分布を追跡したものであることを重視しなければならない。

ラットへの DBTC 腹腔内投与によって、ブチル(3-ヒドロキシブチル)スズ、ブチル(4-ヒドロキシブチル)スズ、モノブチルスズが形成された。主要代謝物(ブチル[3-ヒドロキシブチル]スズ)は、他の代謝物と比較して相対的に高濃度で腎臓へ分布し、時間経過とともに濃度が上昇した。ブチル(4-ヒドロキシブチル)スズは、尿からのみ検出された。親化合物および他の代謝物は脳で検出された(Ishizaka et al., 1989)。マウスへ単回経口投与したジブチルスズジアセート 1.1 mg/kg 体重は、90 時間以内に 14%が脱スタニル化され、肝臓

あるいは糞便中に数種のブチルスズ誘導体が検出された(Boyer, 1989)。

Arakawa ら(1983)は、ジブチルスズジクロリド(DBTC) 100mg/kg 食餌を 1 週間続けたところ、中止後の腎臓、肝臓、脾臓、および胸腺からのジブチルスズ排泄は速く、各器官での半減期は数日であったと報告している。Merkord ら(1982)は、胆汁血漿比を 151：1 として、ジブチルスズの胆汁への能動輸送を示唆した。

Penninks ら(1987)は、DOTC 2 mg/kg 体重の単回経口投与では、2 日以内に 80%が糞便中に排泄されたと報告した。3 日後、放射能の排泄は一次キネティクスに従っており、半減期は 8.9 日であった。静脈内投与後では、放射能の 66%が糞便中に排泄され、半減期は 8.3 日であり、経口投与の場合とおおよそ同様であった。静脈内および経口投与後の放射能の尿中への排泄は、それぞれ 11%および 22%であった。

ヒトにおけるキネティクスや代謝に関するデータがないため、これらの化合物の動物によるデータとヒトの代謝の関連性について結論を出すことはできない。

Penninks と Seinen (1980)は、ラットの肝臓および胸腺細胞でのジブチルスズの細胞内分布を *in vitro* で調べた。ミトコンドリアの放射能が非常に低い肝細胞とは対照的に、胸腺細胞では、放射能はミトコンドリアに集中し、細胞質では低濃度であった。胸腺への選択的影響の理由として、細胞内分布の相違が示唆されている。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

有機スズ化合物の急性毒性値を Table 21 に示す。

症状は、通常非特異的であり、脱力、自発運動の低下、被毛粗剛、呼吸困難、振戦、鎮静などを含む。剖検所見は、胃腸管出血、臓器うっ血、肝臓・脾臓・腎臓の変色、限局性腹膜炎、腸炎であった。吸入暴露後には、さらに肺出血、肺気腫、水腫が観察された(Summer et al., 2003)。

8.2 刺激と感作

ラットへの DMTC 80 mg/kg 体重の経皮暴露では、皮膚壊死が生じ、黒い瘢痕が形成さ

Table 21: Acute toxicity of organotin compounds.

Compound	Species	Route	LD_{50}[a]	Reference
Monomethyltin	Rat	Oral	2150 mg/kg body weight	Hill-Top Toxicology (1978)
	Rat	Oral	2300–3300 mg/kg body weight	Cannon Laboratories (1979)
	Rat	Oral	566–1355 mg/kg body weight	Walterson et al. (1993)
	Rat	Oral	1370 mg/kg body weight	Mesch & Kugele (1992)
	Rat	Inhalation	600 mg/l for 1 h (aerosol)	Wells Laboratories (1973)
	Rabbit	Dermal	~200 mg/kg body weight[b]	Ciba-Geigy Ltd (1973)
Dimethyltin	Rat	Oral	73.9 mg/kg body weight	Klimmer (1971)
	Rat	Oral	141.4 mg/kg body weight	AME (1971)
	Rat	Oral	160–190 mg/kg body weight	Cannon Laboratories (1979)
	Rat	Oral	80–160 mg/kg body weight	Figge & Koch (1973)
	Rat	Inhalation	125 mg/l for 1 h (aerosol)	Wells Laboratories (1973)
	Rat	Inhalation	139 µg/l for 4 h (aerosol)	Sterner & Grahwit (1976)
Monobutyltin	Rat	Oral	2200 mg/kg body weight	Schering AG (1969a)
	Rat	Oral	2300 mg/kg body weight	Mesch & Kugele (1992)
	Rat	Oral	2140–3200 mg/kg body weight	Elf Atochem NA (1991)
	Rat	Oral	357–642 mg/kg body weight	Walterson et al. (1993)
	Mouse	Oral	1400 mg/kg body weight	NIOSH (1976)
Dibutyltin	Rat	Oral	58 mg/kg body weight	Klimmer (1971)
	Rat	Oral	219 mg/kg body weight	Schering (1969b)
	Rat	Oral	100 mg/kg body weight	Figge & Koch (1973)
	Rat	Oral	126 mg/kg body weight	Mesch & Kugele (1992)
	Rat	Inhalation	59 mg/m^3 for 4 h (aerosol)	Ciba-Geigy Ltd (1980)
	Rat	Inhalation	2.76 µl/l for 4 h (aerosol)	Sterner & Chibanguza (1976)
Monooctyltin	Rat	Oral	2400 mg/kg body weight	Hess & Schweinfurt (1989)
	Rat	Oral	2200 mg/kg body weight	Witco (1992)
	Rat	Oral	3100 mg/kg body weight	Ciba-Geigy Ltd (1982a)
	Rat	Oral	3800 mg/kg body weight	Mesch & Kugele (1992)
Dioctyltin	Rat	Oral	5.0–6.8 mg/kg body weight	Hill-Top Toxicology (1978)
	Rat	Oral	3300–4700 mg/kg body weight	Cannon Laboratories (1979)
	Rat	Oral	7000 mg/kg body weight	Mesch & Kugele (1992)
	Rat	Oral	>5000 mg/kg body weight	Ciba-Geigy Ltd (1982b)

[a] LC_{50} for inhalation studies.
[b] LD_{100}.

れた。同量の DBTC ではわずかな表層の損傷と皮下浮腫が生じた。DOTC では皮膚の障害は生じなかった(Barnes & Stoner, 1958)。産業界での未発表の多くの研究が Summer ら(2003)によってまとめられている：モノメチルスズは非常に軽度な紅斑が生じるか、あるいは影響がない(致死量であっても)が、ジメチルスズおよびモノ-、ジメチルスズの混合物は軽微から軽度の刺激(1 例は中等度)が生じた。モノブチルスズの 2 件の調査では、一方は軽度、他方は重度の刺激という矛盾した結果であった。ジブチルスズはほとんどの試験できわめて刺激が強く、重度の壊死につながった。モノ-、ジブチルスズの混合物は、著しく、きわめて刺激が強かった。ジオクチルスズおよびモノ-、ジオクチルスズの混合物は、試験によって陰性から著しい刺激までばらつきがあった。

眼の刺激についても Summer ら(2003)がまとめている：ある単一試験ではモノメチルスズは刺激がなかったが、ジメチルスズは中等度から重度の刺激性を示し、紅斑、浮腫、結

膜炎が生じた。モノ-、ジメチルスズ混合物は無刺激あるいは軽微な作用であった。モノブチルスズ、ジブチルスズ、および両者の混合物は軽微から重度の刺激を生じた。ジオクチルスズおよびモノ-、ジオクチルスズ混合物は軽微から中等度の刺激を生じた。

ジメチルスズの感作試験の結果は、陽性、陰性、各 1 例で、モノ-、ジメチルスズの混合物が陰性であった。ジブチルスズに感作性はないが、モノ-、ジブチルスズの混合物は軽度から重度の感作性を示した(混合物中のモノ-とジブチルスズは、イソオクチルチオグリコール酸[isooctylthioglycolate]として感作反応を増大した)。モノ-、ジオクチルスズ混合物は軽度から強度の感作性を示した(ジオクチルスズの占める割合がより高いと、エチルヘキシルチオグリコール酸[ethylhexylthioglycolate]として感作率を上昇させた)(Summer et al., 2003)。

要約すると、刺激と感作試験の結果は、ばらつきが大きく、同じ化合物に対して無刺激～重度の刺激性を示した。有機スズ化合物は皮膚および眼に対する刺激性を有すると考えるべきである。同様のばらつきが感作試験でも生じ、データベースは確かな結論を出すには不十分と考えるべきである。しかし、有機スズ化合物を感作性があるとみなすほうが賢明で予防的である。

8.3 短期および中期暴露

顕著な毒性エンドポイントは、各有機スズによって異なるが、神経毒性、生殖・発生毒性、免疫毒性、内分泌かく乱などがある。したがって、短期および中期試験は、これらのエンドポイントに沿って配列した。

8.3.1 神経毒性

MMTC と DMTC の混合物を用いた 2 件の 90 日間反復経口毒性試験(Elf Atochem NA, 1996; Rohm & Haas, 1999)が行われている。この 2 試験は補完的であり、両試験の用量からは、中期致死性が示唆された。飲水投与試験は、混餌投与試験の mg/kg 体重による最高用量とその下の用量間の大きな間隔を埋め、NOAEL 決定に信頼性を加えた。両試験では、異なる比率で 2 物質を混合した。DMTC と MMTC の比率の異なる過去の一連の産業研究(summarized in Summer et al., 2003)に基づき、2 物質中では、DMTC がより強力であると予測された。

Rohm と Haas(1999)の試験は、Sprague-Dawley ラット(雌雄、n=60)に DMTC(90%)と MMTC(10%)の混合物を、13 週間毎日飲水投与した。濃度は 0、25、 75、 200 mg/L

である。200 mg/L 群では、すべてのラットが、振戦や痙攣、触られると攻撃性や過敏性などの兆候を示した。間隔をおいたすべてのサンプリング時において、体重および摂餌量は著しく低下していた。同様の兆候は 75 mg/L 群でも報告されたが、より軽度であった。25 mg/L 群では体重の変化は著しくなく、はっきりとした臨床的異常の兆候は報告されていない。すべての用量群で飲水摂取量が減少した。75 mg/L 群での目立つ所見は、雌の低体温と立ち上がりの減少のみであった。25 mg/L 群では投与に関係する所見は報告されていない。200 mg/L 群では、絶対および相対胸腺重量が有意に減少したが、他の臓器への作用は一過性であるか、あるいは決定的ではなかった。組織病理学的変化は明らかで、投与に関係しており、軽微から軽度の心室拡張、軽度から中等度の神経細胞壊死、軽微から軽度の白質空胞化などが特徴であった。75 mg/L ではこれらの作用の頻度および重症度が 200 mg/L 群より低かった。NOAEL は＜25 mg/L と考えられた。

Elf Atochem NA (1996)の研究は、Wistar ラットに OECD Test Guideline 408 に準拠し、0、1、6、15、200 mg/kg 食餌を 13 週間与えた。試験物質(DMTC: 66.5%、MMTC:33.5%)の平均摂取量は、雄 0、0.06、0.39、0.98、16.81 mg/kg 体重/日、雌 0、0.07、0.41、1.02、17.31 mg/kg 体重/日であった。広範囲の臓器の組織病理学的検査では、200 mg/kg 食餌群の脳、腎臓、胸腺に投与に関連した変化がみられたが、15 mg/kg 食餌群ではそういった変化は観察されなかった。200 mg/kg 食餌群では、痙攣、振戦、眼瞼痙攣、前屈位の兆候を示した。これらの兆候はほかの用量群ではみられなかった。脳の顕微鏡検査では、海馬、および周囲の皮質領域(内嗅・鼻周囲皮質)、扁桃・嗅覚構造(嗅核および梨状皮質)、梁上回の顕著な病変がみられた。最高濃度群では、脊髄に腫大軸策がみられた。15 mg/kg 食餌群および対照群では神経病理学的所見はなかった。NOAEL は 15 mg/kg 食餌と決定した。これは、雄で 0.98 mg/kg 体重/日、雌では 1.02 mg/kg 体重/日の試験混合物に相当し、混合物中の DMTC 成分では、雄 0.62 mg/kg 体重/日、雌 0.65 mg/kg 体重/日に相当する。

神経病理学的総合 NOAEL は、混合物中の DMTC 成分では 0.6 mg/kg 体重(混餌試験)と考えられた。飲水試験では、1.4 および 2 mg/kg 体重(雄および雌)でわずかな影響がみられ、4.6 および 6 mg/kg 体重(雄および雌)で明らかな影響がみられた。

8.3.2 生殖・発生毒性

妊娠期暴露による発生試験で、Wistar ラットの妊娠 7～17 日に、毎日 DMTC 0、5、10、15、20 mg/kg 体重/日を強制経口投与した。15 および 20 mg/kg 体重/日群で母体毒性(死亡、振戦、体重増の低下、胸腺重量の減少)が生じた。15 mg/kg 体重/日群では、胎仔体重の減少がみられたが、20 mg/kg 体重/日群では胎仔死亡、胎仔体重の減少、解剖学的欠陥が報告されている。解剖学的欠陥は、口蓋裂(妊娠 20 日の生存胎仔をもつ妊娠ラット 7 匹

中 5 匹の 21 胎仔)であった。母体胸腺重量の減少は用量依存性で、15 および 20 mg/kg 体重/日群で、有意であった。著者らは、母体および胎仔への影響の LOAEL は 15 mg/kg 体重/日(体重増の低下、母ラットの胸腺重量の減少、胎仔重量の減少)と結論した。母体および胎仔への DMTC の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日である(Noda, 2001)。同報告の第 2 の実験において、Noda(2001)は、DMTC を別の妊娠期間に短期間投与して影響を調べた。ラットに 20 あるいは 40 mg/kg 体重/日を 3 日間、妊娠 7～9、10～12、13～15、あるいは 16～17 日に投与した。どの暴露期の後でも、どの用量でも口蓋裂はみられなかった。骨格異常、頚肋、あるいは第一頚椎弓分離を有する胎仔数の有意な増加が、妊娠 7～9 日、あるいは 13～15 日に 40 mg/kg 体重/日を投与された群にみられた。

生殖／発生スクリーニング試験(OECD Test Guideline 421)が、MMTC 0、30、150、750 mg/kg 食餌を用いて 8 週間にわたって行われた。受胎能、発生への影響、および母体毒性の NOAEL は 150 mg/kg 食餌であった(Appel & Waalkens-Berendsen, 2004a)。同様の、MOTC 0、10、100、500 mg/kg 食餌を用いた試験の NOAEL は、受胎能および発生への影響では 100 mg/kg 食餌、母体毒性では 10 mg/kg 食餌であった(Appel & Waalkens-Berendsen, 2004b)。

Noda ら(1992a,b)および Ema ら(1995)によって、MBTC(DBTC の主たる代謝物のひとつ)および DBTC の比較発生毒性が、全妊娠期間および一部妊娠期間暴露による一連の研究によって報告されている。Noda ら(1992a)は、全妊娠期間試験では Wistar ラットに MBTC(0、50、100、200、400 mg/kg 体重/日)を妊娠 7～17 日に経口投与した。妊娠 20 日目に帝王切開を行った。母体毒性、あるいは胸腺萎縮は報告されておらず、用量依存性の発生毒性の証拠もなかった。一部妊娠期間暴露試験では、Ema(1995)は、Wistar ラットに MBTC(0、1000、1500、2000 mg/kg 体重)を、妊娠 7 および 8 日に胃管投与した。1500 および 2000 mg/kg 体重群で、母体死亡が有意に増加し、1000 および 1500 mg/kg 体重群で母体の体重増加が有意に減少した。しかし、胎仔の外観に奇形はみられなかった。著者らは、モノブチルスズは母体に毒性を生じる用量のみで影響がみられるため、発生毒性物質ではないと結論した。

動物のデータは、胎仔死亡、先天異常、胎仔重量の低下など、DBTC の用量依存性の発生毒性を一貫して示している。

Ema ら(1995)は、妊娠ラットに、7 日目と 8 日目のみに 10 あるいは 15 mg/kg 体重を投与した。外観的異常および骨格異常の発生が両群で上昇したが、母体重量増は減少した。Ema ら(1992)は、催奇形性に影響を受けやすい妊娠期間を調査するため、一定期間(7～9、10～12、13～15 日に、20 mg/kg 体重)、および一定日(6、7、8、あるいは 9 日目に、20

あるいは 40 mg/kg 体重)に DBTC を胃管投与した。7～9 日目に投与した DBTC は催奇形性を生じた。しかし、10～12、あるいは 13～15 日に投与した場合は影響がみられなかった。7 あるいは 8 日目に投与した場合に限って奇形が増加したが、6 あるいは 9 日目では増加しなかった。後の研究では、Ema ら(1996)は、ジブチルスズを妊娠後期(13～15 日目)にラットに投与し、母体に毒性を与える量であっても、器官形成後期では催奇形性がみられないことを示した。

Ema ら(1991)は、妊娠ラットに、8 日間(7～15 日目)DBTC、0、2.5、5.0、7.5、あるいは 10 mg/kg 体重を 1 日 1 回強制経口投与した。ラットは 20 日目に屠殺した。7.5 および 10 mg/kg 体重群では母体死亡が生じたが、生存ラットにも体重増および摂餌量の減少がみられた。それ以下の用量では、母体毒性は生じなかった。7.5 mg/kg 体重群では、胚吸収数、死亡胎仔数、着床後胚損失、同腹あたり生存胎仔数、生存胎仔の体重、胎盤重量などすべてが対照とは有意に相違していた。同様の結果が 10 mg/kg 体重群でもみられたが、一貫性がなく、これらは統計的に有意ではなかった。著者らは、この群では母体死亡率が高く、同腹仔数が統計分析には少なすぎるためと考えている。外観および骨格異常の胎仔発生率は用量依存的に著しく上昇したが、2.5 mg/kg 体重群ではそのような異常は観察されなかった。

ラットの妊娠 6～15 日目に DBTC 0、1.0、2.5、5.0、10 mg/kg 体重を投与する 20 日間の試験が行われた(ORTEPA, 1994)。体重増の減少、摂餌量の減少、および胸腺萎縮に示唆される母体毒性が 10 mg/kg 体重の用量レベルで生じた。5.0 mg/kg 体重では軽微の母体毒性(体重増の軽度の低下、および胸腺萎縮の可能性)が生じたが、胎仔への催奇形性作用はなかった。2.5 mg/kg 体重では発生毒性はみられなかった。

著者らは、母体毒性の NOAEL は 1.0 mg/kg 体重(ORTEPA, 1994)とみなし、Ema ら(1991)は 5.0 mg/kg 体重とした。ピア・レビューアーおよび最終検討委員会のメンバーは、ORTEPA によって認められた 5.0 mg/kg 体重の影響は生物学的重要性が考えられないとし、5.0 mg/kg 体重を両試験での NOAEL とした。催奇形性の NOAEL は、ORTEPA(1994)の試験で 5.0 mg/kg 体重、Ema ら(1991)の試験では 2.5 mg/kg 体重であった。

Farr ら(2001)の Wistar ラットによる試験では、DBTC 用量 5 mg/kg 体重まで母体毒性は示されなかった。母体毒性の兆候―体重増の減少、摂餌量および胸腺重量の減少―は 10 mg/kg 体重で観察された。10 mg/kg 体重では、奇形のわずかな増加(対照群 1/269：投与群 4/262)のほかには催奇形性はみられなかった。

さまざまな陰イオンをもつ各種ジブチルスズの催奇形性作用について Noda ら(1992a,b,

1993)が調査した。ジブチルスズジアセートは、妊娠 8 日目に経口投与した母ラットの胎仔に下顎裂溝、舌小帯短縮、融合肋骨などといった奇形をもたらすことが示された(Noda et al., 1992b)。Noda ら(1993)は、異なった陰イオンを比較するため、妊娠 8 日目の Wistar ラットにマレイン酸ジブチルスズを単回経口投与した。強制経口投与した用量は、0、あるいは～28 mg/kg 体重である。母体体重増あるいは摂餌量に目立つ変化はなく、投与群で母体毒性は観察されなかった。胚吸収あるいは生存胎仔の重量に相違は観察されなかった。外観異常および骨格異常の発生率は、投与群 12.5%、対照群 9.3%であった。マレイン酸ジブチルスズは、下顎奇形(下顎裂溝、下唇裂溝、舌小帯短縮、舌裂)および異常(下顎固着、頭蓋低形成)を有意に増大させた。骨格変異はおもに頚肋であった。別の試験では、ジブチルスズオキシド 0、～20 mg/kg 体重、あるいはジラウリン酸ジブチルスズ 0、～50 mg/kg 体重を、やはり妊娠 8 日目に強制経口投与した。母体毒性は報告されていない。外観異常および骨格異常の発生率は、ジブチルスズオキシドでは対照群 20.7%、投与群 26.2%、ジラウリン酸ジブチルスズでは対照群 28.1%、投与群 30.6%であった。奇形、異常、および変異は、マレイン酸ジブチルスズの場合と同様であった。マレイン酸ジブチルスズ、 ジブチルスズオキシド、 およびジラウリン酸ジブチルスズのモル濃度はまったく同じで 80 µmol/kg 体重であった。

Ema ら(2003)および Harazono と Ema(2003)は、ジブチルスズ化合物でみられる胚損失は子宮の脱落膜細胞反応の抑制とプロゲステロン(プロゲステロンはラットの生殖毒性の状況に対して保護的である)レベルの低下によると示唆している。ジブチルスズは、妊娠 0～3 日目に 7.6 mg/kg 体重以上の DBTC に、あるいは 4～7 日目に 3.8 mg/kg 体重以上に暴露した妊娠ラットに着床不全を引き起こした(Harazono & Ema, 2003)。ジブチルスズによって催奇形性作用を受けやすい時期、および奇形のタイプは、テトラ-、トリ-、モノ-置換スズによって引き起こされるものとは異なる。DBTC への *in vitro* 暴露では、器官形成の 3 つの異なる段階で胚の正常な発生が妨げられ、DBTC の形態異常発生作用を含む胚毒性作用への感受性は発生段階によって異なる(Hirose et al., 2004)。

Faqi ら(2001)は、オクチルスズ安定剤 ZK 30.434(ジオクチルスズジイソチオグリコール酸[dioctyltin diisooctylthioglycolate] 80%、モノオクチルスズトリイソオクチルチオグリコール酸[monooctyltin triisooctylthioglycolate] 20%の混合物)について NMRI マウスを用いて発生毒性を調査した。母マウスに、妊娠中 12 日間(6～17 日目)毎日 1 回、この混合物、0、20、30、45、67、100 mg/kg 体重を強制経口投与した。20、30、45 mg/kg 体重群では、母体体重増の減少あるいは毒性の臨床兆候はみられなかったが、100 mg/kg 体重群では母体体重増の有意な減少が観察された。母体の平均胸腺･肝臓重量は、45 および 100 mg/kg 体重群で減少した。胚吸収率は 67 および 100 mg/kg 体重群で上昇し、胎仔重量は低下した。外観の奇形は、20、30、45 mg/kg 体重群では報告されていない。67 およ

び 100 mg/kg 体重群では胎仔の口蓋裂発生率の有意な上昇が報告されている。前肢湾曲や脳脱出の発生率は 100 mg/kg 体重群で有意に上昇した。骨格異常は 67 および 100 mg/kg 体重群で有意に増加した。著者らは、母体毒性が生じる用量は、体重増および肝臓重量に基づくと 100 mg/kg 体重/日、胸腺重量に基づくと 45 mg/kg 体重/日と結論した。母体毒性の NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と確認された。胎仔の奇形に対する NOAEL は、67 mg/kg 体重/日暴露された母マウスの胎仔の口蓋裂増加に基づいて 45 mg/kg 体重/日と報告された。

ラットに妊娠 6～15 日に上記と同じジオクチルスズとモノオクチルスズの 80：20 の混合物を投与した試験では、5 mg/kg 体重までの用量では、影響はみられなかったが、25 mg/kg 体重で重大な胚毒性が観察された(Schering AG, 1991)。ウサギへの同様の試験(妊娠 6～18 日に投与)では、1 mg/kg 体重では投与に関係する影響はみられず、10 mg/kg 体重で胎仔発達への軽微な影響があり、100 mg/kg 体重では重大な胚毒性／胚死亡がみられた(Schering AG, 1992)。混合物中のジオクチルスズを減らすと、胎仔への影響の軽減が観察された(Summer et al., 2003)。

Ciba-Geigy Ltd (1983)は、モノ-、ジオクチルスズチオグリコール酸の混合物(67:33)を、ラットの妊娠 6～15 日に 0、20、60、120 mg/kg 体重/日を強制経口投与したが、投与に関連する胚毒性あるいは催奇形性作用はみられなかった。

8.3.3 免疫毒性

Arakawa と Wada (1993) は、ラットに MMTC あるいは DMTC 5 mg/kg 体重/日を 10 日間投与し、胸腺への影響がないことを報告した。この試験は、メチルスズの免疫毒性をエンドポイントとした唯一の試験である。

Seinen と Willems(1976)は、雌雄の Wistar ラットに濃度が 0、50、150 mg/kg 食餌の DOTC を 6 週間与えた。雌雄の相対胸腺重量が極めて有意に用量依存的に減少した。雄の膝窩リンパ節重量も用量依存的に減少した。150 mg/kg 食餌群 の胸腺皮質からはほとんどすべてのリンパ球が枯渇し 50 mg/kg 体重群でも、ある程度の枯渇が認められた。リンパ球破壊の証拠はなかった。対照に比較して、脾臓の動脈周囲リンパ鞘は小さく、リンパ球集団の密度は低かった。リンパ球枯渇は、末梢リンパ節の胸腺依存性傍皮質領域でも明らかであった。処置に関係した組織病理学的変化は、検査した他の臓器ではみられなかった。投与した 2 用量レベルで影響がみられたことから、NOAEL は決められなかった。

Penninks と Seinen (1982)は、ラットに DOTC 50 および 150 mg/kg 食餌(2.5 および 7.5 mg/kg 体重に相当)を 14 日間投与し、両用量レベルで、胸腺および脾臓の重量の減少

を報告している。

DBTC を用量約 7 mg/kg 体重/日で 2 週間混餌投与した Wistar ラットは、相対胸腺重量が 50%減少し、相対脾臓重量および膝窩リンパ節が、50%以下ではあるが有意に減少した。すべての処置ラットに、胸腺、とくに皮質の著しいリンパ球枯渇が生じたが、細胞破壊は(トリブチルスズによる作用とは明らかに対照的に)報告されていない。23 mg/kg 体重/日投与されたラットではリンパ球がほとんど完全に枯渇した(Seinen et al., 1977a)。DOTC でも同様の結果が得られた。4 週間の混餌投与後、8 週間の通常餌による飼育では、胸腺への影響は約 2 週間後に回復した(Seinen et al.,1977a)。

妊娠および／あるいは授乳中の 3～16 週齢の Fischer 344 ラットへの強制経口投与によって、出生前および出生後、あるいは出生後のみ DOTC を暴露した試験では、出生後早期に直接出生仔に投与した場合が、DOTC による免疫抑制を誘発するもっとも有効な方法であることが判明した。この結果から、免疫系が十分に発達した場合に比べて、発達中の免疫系は、既知の免疫毒性物質への感受性が高いという証拠も得られた(Smialowicz et al., 1988)。

同様の DMTC および MOTC の試験では、リンパ系器官への影響がみられなかった(Seinen et al., 1977a)。

Rohm と Haas(1976)は、ラットに MOTC 0、30、100、300、1000 mg/kg 食餌/日を 90 日間投与し食餌毒性を調査した。30 mg/kg 以上の投与では、胸腺の相対重量が用量依存的に減少した。相対脾臓重量は、すべての投与群で低かったが、用量依存性はなかった。Appel と Waalkens-Berendsen (2004b)は、同様の 90 日間試験を、ラットに DOTC 0、10、100、300 mg/kg 食餌を与えて行った。10 mg/kg 食餌で絶対および相対胸腺重量が減少したため、NOAEL は決められなかった。LOAEL は 10 mg/kg 食餌で、0.7 mg/kg 体重/日に相当する。

免疫系の機能変化も報告されている。DBTC を 4～6 週間投与したところ、約 2.5 mg/kg 体重/日ではヒツジ赤血球を用いた体液性免疫反応の抑制および同種移植片反応の著しい遅延、7.5 mg/kg 体重/日では同種移植片反応の著しい遅延が生じた(Seinen et al., 1977b)。同じ著者らは、免疫系の発達期のラットに暴露した場合、免疫系への影響が強くなることを示した。同試験で、DOTC 5 mg/kg 体重/日を暴露したラットは、細胞性免疫反応であるツベルクリンへの遅延型過敏反応を呈した。

副腎を摘出しても胸腺萎縮の発生は抑えられなかったため、有機スズ化合物の免疫毒性

には、ストレスによって誘発・放出されるグルココルチコイドは介在していない(Seinen & Willems, 1976)。これらの試験では、副腎重量にも影響はなかった。

マウスもジブチルスズおよびジオクチルスズ投与に対して免疫反応を示したが、ラットよりかなり高いレベル(約 300 mg/kg 食餌)であり、モルモットは 50 mg/kg 食餌では免疫反応に変化はなかった(Seinen et al., 1977a,b; Miller et al., 1986)。ラットおよびマウスへの 78 週間の投与(それぞれ最高 6.7 および 19.8 mg/kg 体重/日まで)では、リンパ組織に病理組織学的影響は認められなかった。

Miller と Scott(1985)は、ラットに DOTC を 75 mg/kg 食餌で 8 あるいは 12 週間投与したところ胸腺重量が著しく減少したと報告している。処置ラットのリンパ球および T 細胞亜集団の数が減少したが、ヒツジ赤血球への *in vivo* 抗体反応に変化はなかった。DOTC の血中リンパ球に対する *in vitro* 殺細胞作用の証拠はみつからなかった。Evans ら(1986)が、妊娠および非妊娠ラットに 3 週間 75 mg/kg 食餌を与えたところ、妊娠ラットのみに重度の胸腺萎縮および網内系細胞の広範囲の空胞化が生じたと報告している。

MOTC と DOTC の混合物(65:35)0、3、10、30、100 mg/kg 食餌を 3 ヵ月間与えたラットの試験では、摂餌および成長に関して、投与に関係する影響はみられなかった。100 mg/kg 食餌群では胸腺重量が著しく減少し、30 mg/kg 食餌群ではわずかに減少した。胸腺組織に病理組織学的変化はみられなかった。NOAEL は、MOTC で 0.87 mg/kg 体重/日、DOTC で 0.23 mg/kg 体重/日に相当する、3 mg/kg 食餌と考えられた (Ciba- Geigy Ltd, 1981)。MOTC と DOTC の混合物(94:6) の 0、30、100、300、1000 mg/kg 食餌を 90 日間与えたラットの試験では、すべての用量レベルで胸腺重量が減少した(TNO, 1976)。

成人の男性および女性ドナーから得たヒトナチュラルキラー(NK)細胞に *in vitro* で、モノ-、ジ-、トリブチルスズを環境的に意味のある網羅的なさまざまな濃度で暴露した試験では、すべてのドナーで検出可能な濃度のブチルスズの存在が明らかになり、血中ブチルスズに NK 細胞が暴露している可能性が示唆された。この試験は、ブチルスズ化合物が、ヒトの NK 細胞の機能、および NK 細胞が介在する潜在力(の可能性)を著しく抑制している証拠を提供した(Whalen et al., 1999)。

8.3.4 内分泌かく乱

メチルスズの内分泌に関係する影響についてのデータは見当たらない。

トリブチルスズがアロマターゼを阻害することはよく知られている(IPCS, 1990)。他の

有機スズ化合物については、包括的な *in vitro* 試験が行われていないため、アロマターゼ阻害作用を定量的に比較することはできない。

最近の *in vitro* 試験で、ヒト胎盤ミクロソーム画分へのアロマターゼ阻害作用が TBTC および DBTC で示された(Heidrich et al., 2001; Cooke, 2002)。試験した DBTC は軽度のアロマターゼ阻害作用を有するようであるが、TBTC よりその作用は弱い(トリブチルスズが不純物として存在していた可能性があることに注目すべきである)。しかし、トリブチルスズとジブチルスズのアロマターゼ阻害作用の差(ほぼ 10 倍)は、ジブチルスズ単独でも軽度の阻害作用をもつことを示唆している。MBTC はアロマターゼ阻害作用を有していない。

in vitro 試験におけるアロマターゼ阻害作用の調査では、モノ-、ジ-、トリオクチルスズとインキュベート後、内分泌反応の兆候はみられなかった(Cooke, 2002)。

8.4 長期暴露と発がん性

検討中の有機スズ化合物の発がん性についての試験は、1 件しか公表されていない。ラットおよびマウスに対するジブチルスズジアセートの長期影響を調べたものである。雌雄の Fischer 344 ラットに、0、3.33、6.65 mg/kg 体重/日を 78 週間にわたって混餌投与し、続く 26 週間は通常の餌を与えた。B6C3F1 マウスに、0、9.9、19.8 mg/kg 体重/日をやはり 78 週間混餌投与後、14 週間は通常の餌を与えた(NCI, 1978)。どちらの試験でも、対照に比較して、統計的に有意な腫瘍発生率の上昇はなかった。高用量群の雌 17 匹の子宮組織は誤って紛失した。そのため、子宮組織中の腫瘍発生を完全に否定することはできない。しかし、ジブチルスズが、ラットあるいはマウスへの発がん物質ではないというおおまかな結論を得た。非腫瘍性作用については、肺、心臓、内分泌腺、リンパ組織、胃腸管、肝臓、あるいは腎臓に、組織病理学的影響がみつからなかった。体重に対して目立つ影響はなかった。脳への影響は肉眼あるいは顕微鏡でも観察されなかった。

他の有機スズについて、公表されていない長期試験の簡単なサマリーが入手可能である。これらの大部分の試験では、モノメチルスズとジメチルスズの混合物はラットに対する発がん性がなく、モノオクチルスズあるいはジオクチルスズはラットあるいはイヌに対する発がん性がない(Summer et al., 2003)。MOTC と DOTC の混合物(65:35) 0、5、15、50、150 mg/kg 食餌をラットに 2 年間与えた試験では、150 mg/kg 食餌群のみで雌ラットの胸腺リンパ腫の発生率が有意に上昇(2/57 に比較して 13/55)した。雄の 50 および 150 mg/kg 食餌群で、全身性悪性リンパ腫の発生率が有意に上昇したが、雌では最高用量群のみで上昇した(Ciba-Geigy Ltd, 1986)。

.

アルキルスズ、とくにジブチルスズでは抗腫瘍活性が報告されている。マウス皮膚イニシエーション／プロモーションの試験では、ジブチルスズがプロモーション段階を阻害した(Arakawa & Wada, 1993)。

セクション 8.3 および 8.4 で取り上げた毒性試験を Table 22 にまとめた。中期暴露の TDI 導出に用いた試験(§ 11.1.2 参照)も示した。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

in vivo 試験の大部分がモノ-およびジアルキルスズの遺伝毒性を示していない。*in vitro* 試験の結果にはばらつきがあり、DNA 反応性はほとんど示されていない。しかし、*in vitro* 染色体異常誘発性および有糸分裂の紡錘体形成への影響は指摘されている。

Hamasaki ら(1993)は、一連の有機スズ化合物を *Salmonella typhimurium* の 2 株(TA98 および TA100）を用いて代謝活性化せずに試験した。結果は、TA98 株では DBTC のみが陽性であった。TA100 株では、モノブチルスズオキシド、MBTC、DBTC、DMTC が陽性であった。Summer ら(2003)は、ジブチルスズおよびオクチルスズと酵母の試験をレビューした。試験された最高濃度(10 mg/mL)であった DOTC の単独試験を除いて、すべての試験結果は陰性であった。

Hamasaki ら(1992)は、モノブチルスズオキシド、MBTC、DBTC が、大腸菌 *Escherichia coli* PQ 37 との SOS 染色体試験で高い SOS 誘導能を示すことを報告した。DBTC および DMTC も、枯草菌 *Bacillus subtilis* H 17(Rec^+) および M45(Rec^-)による REC アッセイで DNA 損傷を起こすことが認められた。Li ら(1982)は、DBTC が Chinese ハムスター卵巣細胞の突然変異を誘発することを以前に報告している。

種々の有機スズ化合物の異数性誘発能の直接および間接評価が Jensen ら(1991a)によって報告されている。ヒト末梢血リンパ球培養液中の 10^{-3}～10^{-9} mol/L の DMTC、ジフェニルスズジクロリド(DPTC)、トリメチルスズクロリド(TMTC)、TBTC、トリフェニルスズクロリド (TPTC) の染色体収縮に対する作用が調べられた。DPTC、TMTC、TBTC、TPTC は染色体超収縮の強力な誘発能を有すると考えられ、これらの化合物が、おそらく紡錘体機能に作用し異数性を誘発することを示唆した。DMTC、TMTC、DBTC、TBTC、DPTC、TPTC による V79 Chinese ハムスター細胞、および *in vitro* ウシ脳微小管の会合能の追加試験では、すべての化合物が微小管会合を濃度依存性に抑制した(Jensen et al., 1991b)。

Summer ら(2003)は、一連の有機スズ単独あるいは混合物の遺伝毒性についての 16 件

Table 22: Summary of toxicological data for the critical toxic effects (studies used to derive TDIs in bold type).

Tin compound	Species	Test material	Exposure period and dose	Effects	NOAEL/LOAEL (mg/kg body weight per day)	Reference
Immunotoxicity						
Monomethyltin	Rat	MMTC	10 days at 5 mg/kg body weight	Thymus weight	No effect reported at 5	Arakawa & Wada (1993)
Dimethyltin	Rat	DMTC	10 days at 5 mg/kg body weight	Thymus atrophy	No effect reported at 5	Arakawa & Wada (1993)
Dibutyltin	Rat	DBTC	14 days at 0, 50, and 150 mg/kg diet ≡ 0, 2.5, and 7.5 mg/kg body weight	Decreased weight of thymus	**Lowest dose at which effect was reported = 2.5**	**Penninks & Seinen (1982)**
	Rat	DBTC	4–6 weeks at 0, 50, and 150 mg/kg diet ≡ 0, 2.5, and 7.5 mg/kg body weight	Decrease in cellular and humoral immune response, in haemagglutination and haemolysin titres; suppression of primary antibody response against sheep red blood cells	**Lowest dose at which effects were reported = 2.5**	**Seinen et al. (1977b)**
	Rat	DBTC	Day 2 of pregnancy to 34 days postpartum at 0, 50, or 150 mg/kg diet ≡ 0, 2.5, and 7.5 mg/kg body weight	Decreased number of antibody-producing cells in spleen	**Lowest dose at which effect was reported = 2.5**	**Seinen et al. (1977b)**
				Suppression of primary antibody response against sheep red blood cells	Lowest dose at which effect was reported = 7.5	
	Rat	DBTC	Gestation days 4–7 at 3.8 mg/kg body weight and above	Implantation failure	LOAEL = 3.8	Harazono and Ema (2003)
Dioctyltin	Rat	DOTC	14 days at 0, 50, or 150 mg/kg diet ≡ 0, 2.5, and 7.5 mg/kg body weight	Decreased weight of thymus and spleen	Lowest dose at which effects were reported = 2.5	Penninks & Seinen (1982)
	Rat	DOTC	6 weeks (males), 1–28 days (females) at 0, 50, or 150 mg/kg diet ≡ 0, 2.5, and 7.5 mg/kg body weight	Decreased weight of thymus; lymphocyte depletion in thymus and thymus-dependent areas of spleen and lymph nodes; decrease of number and viability of nucleated thymocytes	Lowest dose at which effects were reported = 2.5	Seinen & Willems (1976)

Table 22 (Contd)

Tin compound	Species	Test material	Exposure period and dose	Effects	NOAEL/LOAEL (mg/kg body weight per day)	Reference
Dioctyltin (contd)	Rat	DOTC	3 weeks at 75 mg/kg diet ≡ 3.75 mg/kg body weight	Severe thymic atrophy; extensive vacuolation of the reticuloepithelial cells in pregnant animals only	Effects reported at 3.75	Evans et al. (1986)
	Rat	DOTC	6 weeks at 0, 50, or 150 mg/kg diet ≡ 0, 2.5, and 7.5 mg/kg body weight	Decreased cellular immune response, decreased haemolysin titres	Lowest dose at which effect was reported = 2.5	Seinen et al. (1977b)
	Rat	DOTC	8 or 12 weeks at 75 mg/kg diet ≡ 3.75 mg/kg body weight	Decreased thymus weight; histopathology of the thymus: depletion of small thymocytes, septal thickness, loss of cortico-medullary boundaries; loss of circulating leukocytes; impaired ability to respond to mitogenic stimulation; depressed responsiveness to alloantigenic stimulation; humoral response to sheep red blood cells not affected	Effects reported at 3.75	Miller & Scott (1985)
Monooctyltin/ dioctyltin	Rat	MOTC: DOTC (65:35)	3 months at 0, 3, 10, 30, and 100 mg/kg diet ≡ 0, 1.5, 5, 15, and 50 mg/kg body weight	Decreased weight of thymus	NOAEL = 0.87 (males), 0.88 (females)	Ciba-Geigy Ltd (1981)
	Rat	MOTC: DOTC (65:35)	2 years at 0, 5, 15, 50, and 150 mg/kg diet ≡ 0, 0.25, 0.75, 2.5, and 7.5 mg/kg body weight	Thymic lymphoma	**NOAEL = 0.75 (0.23 as DOTC)**	**Ciba-Geigy Ltd (1986)**
	Rat	MOTC: DOTC (94:6)	90 days at 0, 30, 100, 300, and 1000 mg/kg diet ≡ 0, 1.5, 5, 15, and 50 mg/kg body weight	Decreased weight of thymus	LOAEL = 1.5 (females); 5 (males)	TNO (1976)
Neurotoxicity						
Monomethyltin/ dimethyltin	Rat	MMTC: DMTC (11:89)	90-day drinking-water at 0, 25, 75, and 200 mg/l ≡ 0, 2, 6, and 16 mg/kg body weight	Neuropathology	**LOAEL = 2 mg/kg body weight = 1.42 (males), 1.96 (females) as DMTC**	**Rohm & Haas (1999)**

Table 22 (Contd)

Tin compound	Species	Test material	Exposure period and dose	Effects	NOAEL/LOAEL (mg/kg body weight per day)	Reference
Monomethyltin/ dimethyltin (contd)	Rat	MMTC: DMTC (33.5:66.5)	90-day feeding at 0, 1, 6, and 15 mg/kg diet ≡ 0, 0.1, 0.6, and 1 mg/kg body weight	Neuropathology	**NOAEL = 1 mg/kg body weight = 0.62 (males), 0.65 (females) as DMTC**	**Elf Atochem NA (1996)**
Developmental toxicity						
Monomethyltin	Rat	MMTC	8 weeks at 0, 30, 150, and 750 mg/kg diet ≡ 0, 1.5, 7.5, and 37.5 mg/kg body weight	Fertility, developmental toxicity, and maternal toxicity (screening)	NOAEL = 7.5	Appel & Waalkens-Berendsen (2004a)
Dimethyltin	Rat	DMTC	Gestation days 7–17 at 0, 5, 10, 15, and 20 mg/kg body weight	Maternal toxicity; reduction in fetal body weight; reduced thymus weight in dams	LOAEL = 15 NOAEL = 10	Noda (2001)
Monobutyltin	Rat	MBTC	Gestation days 7–17 at 0, 50, 100, 200, and 400 mg/kg body weight	Maternal toxicity; thymic atrophy; dose-dependent developmental toxicity; fetuses with visceral or skeletal abnormalities	NOAEL >400	Noda et al. (1992)
	Rat	MBTC	Gestation days 7–8 at 0, 1000, 1500, and 2000 mg/kg body weight	Maternal body weight Fetal body weight reduced Significant incidence of fetal malformations	LOAEL = 1000 LOAEL = 2000 NOAEL = 2000	Ema et al. (1995)
Dibutyltin	Rat	DBTC	Gestation days 7–15 at 0, 2.5, 5, 7.5, and 10 mg/kg body weight	Maternal toxicity: body weight gain Teratogenicity	LOAEL = 7.5 NOAEL = 5 LOAEL = 5 NOAEL = 2.5	Ema et al. (1991)
	Rat	DBTC	Gestation days 6–15 at 0, 1, 2.5, 5, and 10 mg/kg body weight	Slightly increased incidence of maternal thymic atrophy Incidence of fetuses with malformations slightly increased	LOAEL = 2.5 NOAEL = 1 LOAEL = 10 NOAEL = 5	ORTEPA (1994)
	Rat	DBTC	Gestation days 6–17 at 0, 1, 2.5, 5, and 10 mg/kg body weight	Maternal toxicity; embryotoxicity; malformations	NOAEL = 5	Farr et al. (2001)
Monooctyltin/ dioctyltin	Mouse	DOT stabilizer mix (DOT(IOMA): MOT(IOMA) 80:20)	Gestation days 6–17 at 0, 20, 30, 45, 67, and 100 mg/kg body weight	Embryo/fetal malformations Maternal: thymus weight	LOAEL = 67 NOAEL = 45 LOAEL = 45 NOAEL = 30	Faqi et al. (2001)
	Rat	MOT:DOT thio-glycolates (67:33)	Gestation days 6–15 at 0, 20, 60, and 120 mg/kg body weight	No adverse effects	NOAEL = 120	Ciba-Geigy Ltd (1983)

Table 22 (Contd)

Tin compound	Species	Test material	Exposure period and dose	Effects	NOAEL/LOAEL (mg/kg body weight per day)	Reference
Monooctyltin/ dioctyltin (contd)	Rat	DOT stabilizer mix (DOT(IOMA): MOT(IOMA) 80:20)	Gestation days 6–15 at 0, 1, 5, and 25 mg/kg body weight	Marginal maternal toxicity; marginal but significant embryo-fetal lethal effect	LOAEL = 25 NOAEL = 5	Schering AG (1991)
	Rabbit	DOT stabilizer mix (DOT(IOMA): MOT(IOMA) 80:20)	Gestation days 6–18 at 0, 1, 10, and 100 mg/kg body weight	Marginal retardation of fetal development; marginal maternal toxicity at 100 mg/kg body weight per day	LOAEL = 10 NOAEL = 1	Schering AG (1992)
Monooctyltin	Rat	MOTC	8 weeks at 0, 10, 100, and 500 mg/kg diet ≡ 0, 0.5, 5, and 25 mg/kg body weight	Fertility, developmental toxicity, and maternal toxicity (screening)	NOAEL (maternal) = 5 NOAEL (developmental) = 0.5	Appel & Waalkens-Berendsen (2004b)

MMTC, monomethyltin trichloride; DMTC, dimethyltin dichloride; MBTC, monobutyltin trichloride; DBTC, dibutyltin dichloride; MOT, monooctyltin; MOTC, monooctyltin trichloride; MOT(IOMA), monooctyltin bis(isooctyl mercaptoacetate); DOT, dioctyltin; DOTC, dioctyltin dichloride; DOT(IOMA), dioctyltin bis(isooctyl mercaptoacetate)

の *in vivo* 試験をレビューした。マウスおよびラットの 11 件の小核試験中 DBTC を用いた 1 件が陽性で、50 mg/kg 体重で選択的に雌の小核発生率の有意な上昇が 48 および 72 時間後にみられた(Life Sciences Research Ltd, 1991)。他の試験では陰性であった。さらに、最近のラットの DOTC およびジオクチルスズオキシドによる小核試験でも陰性であった(Krul, 2003a; de Vogel, 2004)。最近の MMTC を用いた 1 件の小核試験では陽性であり(Krul, 2003b)、37、333、1000 mg/kg 体重群で小核多染性赤血球がみられたが、111 mg/kg 体重ではみられなかった。この線形傾向は作用の有意性が低いことを示していた。MMTC は軽度の遺伝毒性物質であると考えられた。他の *in vivo* 試験(不定期 DNA 合成、宿主媒介試験／マウスリンパ腫細胞、姉妹染色分体交換、DNA 共有結合アッセイ)はすべて陰性であった(Summer et al., 2003)。

8.6 その他の毒性

DBTC はラットに、用量(6 および 8 mg/kg 体重、静脈内投与)および期間(1～24 週間)に依存して膵臓および胆管に急性の病変を誘発した(Merkord & Hennighausen, 1989; Merkord et al., 1997, 1999; Sparmann et al., 2001)。膵臓の病変は膵臓線維症に進行し、肝臓病変は肝硬変に進んだ。DBTC 4 mg/kg 体重の単回静脈内投与で、2～4 日後に軽度の間質性膵炎を引き起こした(Merkord et al., 2001)。ラットへの DBTC の 3 週間ごとの反復投与(4 mg/kg 体重、静脈内)は、急性の間質性膵炎、9～12 週間後の膵臓線維症および肝臓病変(肝内胆管腫大)を誘発した(Merkord et al., 2001)。

8.7　作用機序

有機スズ、とくにジブチルスズ(Seinen et al., 1977a; Snoeij et al., 1988)、ジオクチルスズ (Seinen & Willems, 1976; Seinen et al., 1977b)、トリブチルスズ (IPCS, 1990)は、小型のげっ歯類の胸腺重量の減少および細胞密度の低下を招く(§8.3.3 参照)。有機スズに誘発される胸腺萎縮およびその結果阻害されるT細胞依存性免疫反応の考えうるいくつかの作用機序が示唆されている(Snoeij et al., 1988; Pieters et al., 1994a,b,c, 1995)。ジアルキルスズ、とくにDBTCは、ジチオール類と強い親和性を示し、胸腺内細胞間の受容体依存性コミュニケーションを妨げると考えられる(Penninks & Seinen, 1983; Pieters et al., 1994a)。

種々の所見をまとめると、有機スズは細胞膜および／あるいは細胞骨格レベルで作用し、その結果胸腺細胞の成熟にきわめて重要な細胞間および細胞内コミュニケーションが乱されることを示唆している(Pieters et al., 1994a)。

未成熟ラットの胸腺サブセットの分化および増殖についての*in vivo*および*in vitro*試験は、DBTCがCD4⁻CD8＋生成および成熟シングルポジティブ(SP)胸腺細胞の増殖を減衰させるが、これらの細胞の分化能には影響しないことを示し、胸腺細胞の増殖と分化は独立して調節が行われるプロセスであることを示唆している(Pieters et al., 1993,1994a,b, 1995)。

さらに、有機スズの免疫抑制の作用機序は、増殖停止に対するアポトーシスの役割にも集中している。DBTCおよびTBTCといった有機スズ化合物を高用量で投与し追跡したアポトーシス経路は、細胞内 Ca^{2+}濃度の上昇で開始され、ミトコンドリアの反応性酸素種およびシトクロム Cの放出、ラット胸腺細胞のカスパーゼの活性化(*in vitro*)と続き、DNA断片化に至る(Gennari et al., 2000)。TBTCは、これらの細胞内変化の誘発能がDBTCよりはるかに高い。Gennariら(2002)は、DBTC誘発のアポトーシスに関与する遺伝子発現を、cDNAマクロアレイで明らかにする目的の更なる研究で、nur-77は未成熟T細胞中のT細胞受容体媒介性のアポトーシスに応えて発現する転写因子であることをみつけた。アンチセンスオリゴヌクレオチドによるnur-77発現の抑制が、DBTCに誘発されたアポトーシスを阻害しており、有機スズ誘発性アポトーシス細胞死における nur-77 の役割を裏付けている。

9. ヒトへの影響

ドイツの化学工場で、1981 年に大釜の清掃中に DMTC と TMTC(50:50)の混合物に暴露した作業員 6 人中 1 人が 12 日後に死亡した。最大暴露時間は 3 日間で 1.5 時間であった。暴露濃度の推定は行われなかった。死亡前の症状は、尿中への高濃度のスズ排泄、呼吸抑制、および昏睡であった(Rey et al, 1984)。生き残った作業員中 2 人は神経障害(6 年後にも明らかな)を発症したが、呼吸障害は持続しなかった。残りの生存者は記憶障害を体験した。Fortemps ら(1978)は、ベルギーの小規模の DMTC 合成パイロットプラントで、断続的に約 3 ヵ月間 DMTC と TMTC 蒸気に暴露した化学技術者 2 人が発症した症状を報告している。両者とも全身性の癲癇性発作を伴う突然の精神錯乱に陥った。発作前、2 人は頭痛、さまざまな臓器の痛み、精神的混乱(記憶障害、注意力の欠如、不眠症、食欲不振、見当識障害)などを訴えていた。暴露がなくなると 2 人の症状は消滅した。Ross ら(1981)は、1978 年米国で漏洩を起こした工場で、TMTC に暴露(吸入および皮膚暴露と推定される)した 22 人の男性化学技術者を調査した。暴露の高低で各人の症状を比較した。高暴露群は、忘れやすさ、疲労、脱力感、意欲喪失などの不特異的症状、うつ病の発作、怒りの発作といった特異的症状(症状によっては 3 年後まで続く)の発生率が有意に高かった。Yanofsky ら(1991)および Feldman ら(1993)は、トリメチルスズの蒸気に偶然暴露した 23 歳の化学専攻の男性大学生の症状を報告している。暴露後 72 時間で発生した症状は、精神錯乱、空間見当識失調、記憶喪失であった。5 ヵ月後、男性は複雑部分発作を発症し、7 年間抗けいれん薬を必要とした。暴露 4 年後の検査では、記憶障害、認知障害、情動不安が持続していた。漏洩後のこれらすべての報告された症状は、げっ歯類およびヒトに神経病理学的所見を生じさせることがわかっているトリメチルスズに関係しており、したがってこれらの結果をほかの有機スズに当てはめることができるとは限らない。

Witco(1994)の調査は、作業員 83 人で行われた。臨床的異常は T ヘルパー／インデューサ細胞比の軽度の低下が 6/83 サンプル、T サプレッサ／細胞毒性細胞比の軽度の低下が 9/83 サンプルであった。T ヘルパー細胞および T サプレッサ細胞数と職業性有機スズ暴露年数に相関関係は認められなかった。有機スズ化合物の特定はなされていなかった。暴露群の尿中スズの報告はなかった。Atochem(Baaijens, 1992)の調査では、有機スズ化合物(非特定)製造工場の作業員 46 人と対照群 44 人で行われたが、暴露群の T リンパ球、T ヘルパー細胞、T サプレッサ細胞のパーセンテージが上昇していた。統計的有意性の調査は報告されていない。暴露群の尿中スズは 5.5μg/mL で、対照群(2.8 μg/mL)より有意に高かった。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

環境影響の評価のため、大量の情報がレビューされている。その多くは公表されているが､産業界によって未公表の種々の追加的情報も寄せられた｡環境影響の評価目的のため、淡水環境に焦点を当てた。

種々の有機スズ化合物の水生生物への毒性データを Table 23 にまとめた。

10.2 陸生環境

陸生生物への影響は、モノ-、ジメチルスズの混合物(50:50 および 25:75)のみについて報告されており、ミミズ *Eisenia foetida* の 14 日 LC_{50} は 320 および＞1000 mg/kg(塩化物として)で、それぞれの NOEC は 100 および 1000 mg/kg(塩化物として)であった(Wilbury, 1995a,b, 1996)。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

本評価で取り上げられた有機スズの、実験哺乳類に対する急性毒性は低く、大部分の実験の LD_{50} は 100 mg/kg 体重を超えており、多くは 1000 mg/kg 体重を超えていた。

感作試験では、ジメチルスズが陽性１、陰性１の結果であり、ジ-、モノメチルスズの混合物が陰性であった。ジブチルスズは感作性を示さないが、モノ-、ジブチルスズの混合物は軽度から強度の感作性を示した(混合物中のジ-とモノブチルスズはイソオクチルチオグリコール酸として感作反応を増大させる)。モノ-、ジオクチルスズ混合物は軽度から強度の感作性を示した(ジオクチルスズの比率が高いほどエチルヘキシルチオグリコール酸として感作率が上昇した)。

刺激についての試験は、ばらつきがきわめて高く、同一化合物での結果に無刺激から重度の刺激まで報告されている。有機スズ化合物は皮膚および眼に対する刺激性を有すると認識すべきである。同様のばらつきが感作試験でも起きており、データベースは正確な結論を得るには不適切とみなすべきである。しかし本 CICAD で評価した有機スズ化合物を

感作物質であるとみなすほうが賢明で予防的である。

短期～中期暴露から、妥当なエンドポイントは神経毒性、発生毒性、免疫毒性、内分泌かく乱であることが示された。Table 24 に各化合物の重要な研究のまとめおよび確認された NOAEL あるいは LOAEL を示した。各毒性エンドポイントの程度は、全体としてグループごとに異なっている。たとえば、トリブチルスズはアロマターゼ阻害能が確認されており、ジブチルスズにもある程度の作用があると考えられる(ジブチルスズ単独の内分泌かく乱能は、不純物としてのトリブチルスズの存在によって正確に把握できない)。モノブチルスズ、およびモノ-、ジオクチルスズは、*in vitro* 試験ではアロマターゼ阻害能はない。メチルスズに関しては、このエンドポイントのデータは入手できなかった。

in vivo 試験の大多数は、モノ-およびジアルキルスズが遺伝毒性を有さないことを示している。*in vitro* 試験の結果はまちまちで、DNA 反応性はあまり指摘されていない。しかし、*in vitro* 有糸分裂の際の染色体異常誘発性および紡錘体形成への影響は指摘されている。

本 CICAD で取り上げた有機スズ化合物中の一部について、公表されていない長期試験の簡単な要約が入手可能である。これらによると、モノ-とジメチルスズの混合物はラットへの発がん性を示さず、モノ-あるいはジオクチルスズは、MOTC と DOTC 混合物による単一試験を除いて、ラットあるいはイヌへの発がん性を示さなかった。この例外では、雌ラットの胸腺リンパ腫の頻度は 150 mg/kg 食餌でのみ有意な増加を示した。雄ラットでは、50 および 150 mg/kg 群で全身性悪性リンパ腫の発生率が有意に上昇したが、雌ラットでは最高濃度でのみであった。

11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

毒性データのレビューに基づくと、適切な用量を用いた適切な種への長期試験が入手できないため、検討した有機スズ化合物の信頼できる生涯 TDI(1 日耐容摂取量)を導出することはできない。したがって、予備的リスク判定には、中期暴露の結果を用いて TDI を導出している。ジメチルスズには、神経毒性のエンドポイントに対する TDI 設定のベースとして信頼できる NOAEL がある。ほかの化合物の予備的なリスク判定のための中期暴露 TDI の最適推定値は、入手可能な試験から導出された(Table 25)。

適用された不確実係数は、予防的なものである。種内および種間のばらつきのため、それぞれ 10 の不確実係数のほか、メチルスズには神経毒性以外のデータが欠けていたり、不十分なための追加的係数 5 を適用した。ジブチルスズには、種内および種間のための 100

Table 23: Toxicity of organotin compounds to aquatic organisms.

Species	Test compound	End-point	Concentration (mg/l)	Concentration (mg organotin chloride/l)	Reference
Monomethyltin					
Freshwater					
Green alga (*Ankistrodesmus falcatus*)	MMTC	24-h EC_{50} (primary productivity)	46.5	46.5	Wong et al. (1982)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	MMTC	72-h EC_{50} (growth rate)	0.03	0.03	Oldersma et al. (2003a)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	MMTC	72-h NOEC (growth rate)	0.007	0.007	Oldersma et al. (2003a)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	MMT(EHMA)	72-h EC_{50} (growth rate)	>1.84	>0.6	Oldersma et al. (2004a)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	MMT(EHMA)	72-h NOEC (growth rate)	0.6	0.19	Oldersma et al. (2004a)
Daphnid (*Daphnia magna*)	MMTC	24-h EC_{50} (immobilization)	90	90	Vighi & Calamari (1985)
Daphnid (*Daphnia magna*)	MMTC	48-h EC_{50} (immobilization)	>101	>101	Hooftman & de Wolf (2003a)
Daphnid (*Daphnia magna*)	MMT(IOMA)	48-h EC_{50} (immobilization)	2.9	0.9	Steinhäuser et al. (1985)
Daphnid (*Daphnia magna*)	MMT(EHMA)	21-day NOEC (reproduction and mortality)	0.14	0.05	de Roode & de Haan (2004a)
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	MMTC	96-h LC_{50}	320	320	Ward et al. (1996a)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	MMTC	96-h LC_{50}	>102	>102	Hooftman & de Wolf (2003b)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	MMT(EHMA)	96-h LC_{50}	>6	>1.9	Migchielsen (2004a)
Marine					
Diatom (*Skeletonema costatum*)	MMTC	72-h EC_{50} (growth rate)	0.16	0.16	Walsh et al. (1985)
Diatom (*Skeletonema costatum*)	MMTC	96-h EC_{50} (growth rate)	5.8	5.8	Morton International, Inc. (1996a)
Diatom (*Skeletonema costatum*)	MMTC	96-h NOEC (growth rate)	1.0	1.0	Morton International, Inc. (1996a)
Diatom (*Thalassiosira pseudonana*)	MMTC	72-h EC_{50} (growth rate)	0.69	0.69	Walsh et al. (1985)
Dimethyltin					
Freshwater					
Green alga (*Scenedesmus obliquus*)	DMTC	96-h EC_{50} (growth rate)	1.1	1.1	Huang et al. (1993)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DMTC	96-h EC_{50} (growth rate)	37	37	Oldersma et al. (2003b)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DMTC	96-h NOEC (growth rate)	1.1	1.1	Oldersma et al. (2003b)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DMT(IOMA)	96-h EC_{50} (growth rate)	>0.07	>0.03	Steinhäuser et al. (1985)
Green alga (*Selenastrum capricornutum*)	DMT(EHMA)	96-h EC_{50} (growth rate)	260	103	Ward et al. (1995a)
Green alga (*Selenastrum capricornutum*)	DMT(EHMA)	96-h NOEC (growth rate)	100	39.6	Ward et al. (1995a)
Green alga (*Scenedesmus quadricauda*)	DMTC	24-h EC_{50} (primary productivity)	7.6	7.6	Wong et al. (1982)

Table 23 (Contd)

Species	Test compound	End-point	Concentration (mg/l)	Concentration (mg organotin chloride/l)	Reference
Green alga (*Ankistrodesmus falcatus*)	DMTC	24-h EC_{50} (primary productivity)	38.9	38.9	Wong et al. (1982)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DMTC	24-h EC_{50} (immobilization)	88	88	Vighi & Calamari (1985)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DMTC	48-h EC_{50} (immobilization)	17	17	Hooftman & de Wolf (2003c)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DMT(IOMA)	48-h EC_{50} (immobilization)	>0.13	>0.05	Steinhäuser et al. (1985)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DMT(EHMA)	48-h EC_{50} (immobilization)	32	12.1	Ward et al. (1995b)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DMT(EHMA)	21-day NOEC (reproduction)	0.5	0.2	de Roode & de Haan (2004a)
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	DMTC	96-h LC_{50}	320	320	Ward et al. (1996a)
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	DMT(EHMA)	96-h LC_{50}	>1000	>1000	Ward et al. (1995c)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	DMTC	96-h LC_{50}	>100	>100	Hooftman & de Wolf (2003d)
Marine					
Diatom (*Skeletonema costatum*)	DMTC	72-h EC_{50} (growth rate)	>0.93	>0.93	Walsh et al. (1985)
Diatom (*Skeletonema costatum*)	DMTC	96-h EC_{50} (growth rate)	>9.8	>9.8	Morton International, Inc. (1996b)
Diatom (*Skeletonema costatum*)	DMTC	96-h NOEC (growth rate)	4.9	4.9	Morton International, Inc. (1996b)
Diatom (*Thalassiosira pseudonana*)	DMTC	72-h EC_{50} (growth rate)	>0.93	>0.93	Walsh et al. (1985)
Mysid shrimp (*Mysidopsis bahia*)	DMTC	96-h LC_{50}	170	170	Ward et al. (1996b)
Brine shrimp (*Artemia franciscana*)	DMTC	24-h LC_{50}	148	148	Hadjispyrou et al. (2001)
Sheepshead minnow (*Cyprinodon variegates*)	DMTC	96-h LC_{50}	>1000	>1000	Boeri et al. (1995)
Monobutyltin					
Freshwater green alga (*Ankistrodesmus falcatus*)	MBTC	24-h EC_{50} (primary productivity)	59.4	59.4	Wong et al. (1982)
Daphnid (*Daphnia magna*)	MBTC	24-h EC_{50} (immobilization)	49	49	Vighi & Calamari (1985)
Daphnid (*Daphnia magna*)	MBTC	48-h EC_{50} (immobilization)	25	25	ACIMA AG (1992)
Medaka (*Oryzias latipes*)	MBTC	48-h LC_{50}	38	38	Nagase et al. (1991)
Dibutyltin					
Freshwater					
Green alga (*Ankistrodesmus falcatus*)	DBTC	24-h EC_{50} (primary productivity)	17.4	17.4	Wong et al. (1982)
Green alga (*Scenedesmus obliquus*)	DBTC	96-h EC_{50} (growth rate)	0.04	0.04	Huang et al. (1993)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DBTL	72-h EC_{50} (growth rate)	>saturated solution (~3 mg/l)	>saturated solution (~1.4 mg/l)	Schering AG (1999a)

Table 23 (Contd)

Species	Test compound	End-point	Concentration (mg/l)	Concentration (mg organotin chloride/l)	Reference
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DBTO	72-h EC_{50} (growth rate)	>saturated solution (~1.6 mg/l)	>saturated solution (~2 mg/l)	Schering AG (1999b)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DBTM	72-h EC_{50} (growth rate)	4.1	3.6	Oldersma et al. (2003c)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DBTM	72-h NOEC (growth rate)	0.9	0.8	Oldersma et al. (2003c)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DBTC	48-h EC_{50} (immobilization)	1.4	1.4	ABC (1990a)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DBTC	24-h EC_{50} (immobilization)	0.9	0.9	Vighi & Calamari (1985)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DBTL	24-h EC_{50} (immobilization)	0.7	0.3	Steinhäuser et al. (1985)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DBTL	48-h EC_{50} (immobilization)	<1	<0.5	Schering AG (1999c)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DBTO	48-h EC_{50} (immobilization)	1.5	1.8	Schering AG (1998a)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DBTM	48-h EC_{50} (immobilization)	0.21	0.18	Hooftman & de Wolf (2003e)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DBT(EHMA)	48-h EC_{50} (immobilization)	>saturated solution (~1.5 mg/l)	>saturated solution (~0.7 mg/l)	Schering AG (1998b)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DBT(EHMA)	48-h EC_{50} (immobilization)	0.04	0.02	Ciba-Geigy Ltd (1993a)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DBTC	21-day NOEC (survival and reproduction)	0.015 = highest concentration tested	0.015	ABC (1990b)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	DBTL	96-h LC_{50}	>saturated solution (~2 mg/l)	>saturated solution (~1 mg/l)	Schering AG (1998c)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	DBTO	96-h LC_{50}	>saturated solution (~3 mg/l)	>saturated solution (~3.7 mg/l)	Schering AG (1998d)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	DBTM	96-h LC_{50}	>5.7	>5.7	Hooftman & de Wolf (2003f)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	DBT(EHMA)	96-h LC_{50}	>saturated solution (~10 mg/l)	>saturated solution (~5 mg/l)	Schering AG (1998e)
Medaka (*Oryzias latipes*)	DBTC	48-h LC_{50}	5.8	5.8	Nagase et al. (1991)
Medaka (*Oryzias latipes*)	DBTO	48-h LC_{50}	0.8	1.0	Nagase et al. (1991)
Medaka (*Oryzias latipes*)	DBTM	48-h LC_{50}	13	11	Nagase et al. (1991)
Medaka (*Oryzias latipes*)	DBTL	48-h LC_{50}	2	0.9	Nagase et al. (1991)
Golden orfe (*Leuciscus idus*)	DBTC	48-h LC_{50}	0.6	0.6	Steinhäuser et al. (1985)
Golden orfe (*Leuciscus idus*)	DBTL	48-h LC_{50}	2	0.9	Steinhäuser et al. (1985)
Medaka (*Oryzias latipes*)	DBTC	28-day NOEC (mortality, growth, and behaviour)	1.8	1.8	Wester & Canton (1987)
Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)	DBTC	110-day NOEC (survival and growth)	0.04	0.04	de Vries et al. (1991)
Marine					
Diatom (*Skeletonema costatum*)	DBTC	72-h EC_{50} (growth rate)	0.1	0.1	Walsh et al. (1985)

Table 23 (Contd)

Species	Test compound	End-point	Concentration (mg/l)	Concentration (mg organotin chloride/l)	Reference
Diatom (*Thalassiosira pseudonana*)	DBTC	72-h EC_{50} (growth rate)	0.46	0.46	Walsh et al. (1985)
Diatom (*Skeletonema costatum*)	DBTA	72-h EC_{50} (growth rate)	0.1	0.09	Walsh et al. (1985)
Diatom (*Thalassiosira pseudonana*)	DBTA	72-h EC_{50} (growth rate)	0.38	0.32	Walsh et al. (1985)
Brine shrimp (*Artemia franciscana*)	DBTA	24-h LC_{50}	264	229	Hadjispyrou et al. (2001)
Sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*)	DBTC	191-day NOEC (survival, growth, and fecundity)	0.45	0.45	Elf Atochem NA (1992)
Monooctyltin					
Freshwater					
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	MOTC	72-h EC_{50} (growth rate)	0.22	0.22	Oldersma et al. (2003d)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	MOTC	72-h NOEC (growth rate)	0.05	0.05	Oldersma et al. (2003d)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	MOT(EHMA)	72-h EC_{50} (growth rate)	>0.5	>0.2	Oldersma et al. (2004b)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	MOT(EHMA)	72-h NOEC (growth rate)	0.007	0.003	Oldersma et al. (2004b)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	MOT(EHMA)	72-h EC_{50} (growth rate)	0.71	0.3	Ciba-Geigy Ltd (1993b)
Daphnid (*Daphnia magna*)	MOTC	48-h EC_{50} (immobilization)	>solubility limit (0.3 mg/l)	>solubility limit (0.3 mg/l)	Schering AG (1998f)
Daphnid (*Daphnia magna*)	MOT(EHMA)	48-h EC_{50} (immobilization)	1	0.4	Ciba-Geigy Ltd (1993c)
Daphnid (*Daphnia magna*)	MOT(EHMA)	21-day NOEC (reproduction)	0.04	0.016	de Roode & de Haan (2004b)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	MOTC	96-h LC_{50}	>solubility limit (0.3 mg/l)	>solubility limit (0.3 mg/l)	Schering AG (1998g)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	MOT(EHMA)	96-h LC_{50}	>2.3	>0.9	Migchielsen (2004b)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	MOT(EHMA)	96-h LC_{50}	73	29.4	Ciba-Geigy Ltd (1993d)
Dioctyltin					
Freshwater					
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DOTC	72-h EC_{50} (growth rate)	>saturated solution (~0.002 mg/l)	>saturated solution (~0.002 mg/l)	Ciba-Geigy Ltd (1988a)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DOTO	72-h EC_{50} (growth rate)	>saturated solution (~0.002 mg/l)	>saturated solution (~0.002 mg/l)	Ciba-Geigy Ltd (1988b)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DOT(EHMA)	72-h EC_{50} (growth rate)	>solubility (~0.07 mg/l)	>solubility (~0.07 mg/l)	Ciba-Geigy Ltd (1988c)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DOT(EHMA)	72-h EC_{50} (growth rate)	0.17	0.09	Ciba-Geigy Ltd (1993e)
Green alga (*Scenedesmus subspicatus*)	DOT(EHMA)	72-h NOEC (growth rate)	0.04	0.02	Ciba-Geigy Ltd (1993e)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DOTC	24-h EC_{50} (immobilization)	>saturated solution (~0.0045 mg/l)	>saturated solution (~0.0045 mg/l)	Ciba-Geigy Ltd (1988d)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DOTC	48-h EC_{50} (immobilization)	>0.28	>0.28	Hooftman & de Wolf (2003g)

Table 23 (Contd)

Species	Test compound	End-point	Concentration (mg/l)	Concentration (mg organotin chloride/l)	Reference
Daphnid (*Daphnia magna*)	DOTO	24-h EC_{50} (immobilization)	>saturated solution	>saturated solution	Ciba-Geigy Ltd (1988e)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DOTO	48-h EC_{50} (immobilization)	>solubility (0.21 mg/l)	>solubility (0.26 mg/l)	Hooftman & de Wolf (2004a)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DOT(EHMA)	24-h EC_{50} (immobilization)	>solubility (~0.07 mg/l)	>solubility (~0.04 mg/l)	Ciba-Geigy Ltd (1988f)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DOT(EHMA)	48-h EC_{50} (immobilization)	0.17	0.09	Ciba-Geigy Ltd (1993f)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DOTC	21-day NOEC (survival and growth)	0.4	0.4	Schering AG (1999d)
Daphnid (*Daphnia magna*)	DOT(EHMA)	21-day NOEC (growth and reproduction)	0.3	0.17	de Roode & de Haan (2004b)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	DOTC	96-h LC_{50}	>0.24	>0.24	Hooftman & de Wolf (2003h)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	DOTO	96-h LC_{50}	>0.09	>0.1	Hooftman & de Wolf (2004b)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	DOT(EHMA)	96-h LC_{50}	>24.8	>13.6	Migchielsen (2004c)
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	DOT(EHMA)	96-h LC_{50}	>5.8	>3.2	Ciba-Geigy Ltd (1993g)

MMTC, monomethyltin trichloride; MMT(EHMA), monomethyltin tris(2-ethylhexylmercaptoacetate); MMT(IOMA), monomethyltin bis(isooctyl mercaptoacetate); DMTC, dimethyltin dichloride; DMT(EHMA), dimethyltin bis(2-ethylhexylmercaptoacetate); DMT(IOMA), dimethyltin bis(isooctyl mercaptoacetate); MBTC, monobutyltin trichloride; DBTC, dibutyltin dichloride; DBTA, dibutyltin diacetate; DBTL, dibutyltin dilaurate; DBTO, dibutyltin oxide; DBTM, dibutyltin maleate; DBT(EHMA), dibutyltin bis(2-ethylhexylmercaptoacetate); MOTC, monooctyltin trichloride; MOT(EHMA), monooctyltin tris(2-ethylhexylmercaptoacetate); DOTC, dioctyltin dichloride; DOTO, dioctyltin oxide; DOT(EHMA), dioctyltin bis(2-ethylhexylmercaptoacetate); DOT(IOMA), dioctyltin bis(isooctyl mercaptoacetate)

に加え、重要なエンドポイントはトリブチルスズと同様であるが、免疫毒性研究のデータベースがかなり小さいため、さらに係数 10 を適用した。これらは、暫定的なリスク算定およびリスク管理の優先順位決定のための作業用 TDI 推定値であることを重視するべきである。

11.1.3　リスクの総合判定例

有機スズ化合物への成人消費者のさまざまな暴露源(§6)、および上記に導出した TDI 値に基づくと、種々の有機スズ化合物からの相対的暴露量を TDI 値のパーセンテージで推定することができる。セクション 6 の暴露量の算出は、現実的な最悪の事態の暴露評価に基づいていた。Table 26 はこのリスク判定の結果を示している。

Table 26 の情報に基づくと、各有機スズ化合物は、調査した消費者製品のいずれにおいても TDI を超えていないことがわかる。ジブチルスズは、ベーキングペーパーへの使用について懸念が示されており、トリブチルスズ(業務用ジブチルスズの不純物)のリスク因子を加えると、すべてのブチルスズをまとめた TDI(71%)に迫るものと考えられる。この懸念から、有機スズのベーキングペーパーへの使用が中止されたのも肯けることである。

Table 24: Summary of critical toxicological data in laboratory mammals.[a]

Organotin	Neurotoxicity	Developmental toxicity	Endocrine disruption	Immunotoxicity
Monomethyltin	Limited information (based on DMTC NOAEL >0.6 mg/kg body weight per day[b])	No data available	No data available	Limited data; thymus weight unaffected at 5 mg/kg body weight per day (as MMTC)
Dimethyltin	Yes. NOAEL = 0.6 (neuropathology) mg/kg body weight per day (as DMTC)	Yes. NOAEL = 10 (maternal and fetal toxicity) mg/kg body weight per day (as DMTC)	No data available	Limited data; thymus weight unaffected at 5 mg/kg body weight per day (as DMTC)
Monobutyltin	No data available	No. NOAELs >400–2000 mg/kg body weight per day (as MBTC)	No aromatase inhibition in vitro	No data available
Dibutyltin	No significant neurotoxicity reported	Yes. NOAEL = 2.5 (teratogenicity) and 1.0/5.0 (maternal toxicity) mg/kg body weight per day (as DBTC)	Aromatase inhibition present (at least 10 times less potent than tributyltin); no imposex in vivo in invertebrates	Yes. NOAEL could not be determined; lowest dose reported to cause immunological effects = 2.5 mg/kg body weight per day (as DBTC)
Monooctyltin	No neurotoxicity reported in 90-day studies	Teratogenicity appears to be low (NOAEL = 120 mg/kg body weight per day) based on one study on a monooctyltin/dioctyltin mixture at 67:33	No aromatase inhibition in vitro	NOAEL = 0.87 (decreased thymus weight) mg/kg body weight per day (as MOTC/DOTC mixture 65:35[c])
Dioctyltin	No neurotoxicity reported in 90-day studies	Yes. NOAEL = 45 (teratogenicity) and 30 (maternal toxicity: thymus weight) mg/kg body weight per day (as dioctyltin diisooctylthioglycolate:monooctyltin triisooctylthioglycolate mixture 80:20)	No aromatase inhibition in vitro	NOAEL = 0.23 (thymus lymphoma) mg/kg body weight per day (as DOTC calculated from MOTC:DOTC mixture)

[a] The individual studies from which these critical NOAELs are derived are indicated in Table 22 in section 8 in bold type.
[b] The database for monomethyltin is not conclusive for neurotoxic effects, and, therefore, a NOAEL could not be determined. However, on the basis of 90-day studies on monomethyltin/dimethyltin mixtures detailing histopathology, dose comparisons between studies on different mixtures suggest that dimethyltin is the predominant active ingredient, and, taking into account structure–activity relationships, it would be expected that the neurotoxicity of monomethyltin is lower than that of dimethyltin.
[c] Since the immunotoxicity of monooctyltin is likely to be lower than that for dioctyltin, it is difficult to extrapolate from this study on a monooctyltin:dioctyltin mixture to a critical end-point concentration for monooctyltin alone. With monooctyltin compounds alone, immunotoxicity appears to play a subordinate role. Significant effects on thymus weight appeared only at 150 mg/kg body weight for monooctyltin tris(2-ethylhexylmercaptoacetate) (20 mg of tin per kilogram body weight) in a subchronic (90-day) toxicity study on rats (Seinen & Penninks, 1979; Boyer, 1989).

Table 25: Estimates of TDI for use in the risk assessment on the basis of medium-term exposure.

	TDI (µg/kg body weight)			
Organotin	as chloride	as tin	Toxicity	Uncertainty factor
Monomethyltin	1.2	0.6	Neurotoxicity[a]	500
Dimethyltin	1.1	0.6	Neurotoxicity[a]	500
Monobutyltin			No available data	
Dibutyltin	2.6	1.0	Immunotoxicity	1000
Monooctyltin			Insufficient data to establish a TDI; indications that MOT less immunotoxic than DOT	
Dioctyltin	2.1	0.6	Immunotoxicity	100

[a] Dimethyltin/monomethyltin neurotoxicity studies (2 × 90 day; one drinking-water, one food) were performed using mixtures. The NOAEL is based on measured dimethyltin intake. Dimethyltin is assumed to be the more neurotoxic of the two. The suggested TDI for monomethyltin is therefore highly conservative.

Table 26: Worst-case adult consumer risk characterization as percentage of TDI.

	Percentage of TDI				
	Monomethyltin	Dimethyltin	Dibutyltin	Tributyltin[a]	Dioctyltin
Food wrapped in PVC	12	12			9.4
PVC gloves			3.3	0.4	
Sanitary pantiliners					10
Cookies (from baking paper)[b]			61	10	
Indoor air[c]	0.7	1.5	0.8	1.0	0.7
Dental mouldings			4.6		
Earplugs			<0.1	<0.1	
Via the environment (worst-case local)[d]	0.1	0.1	0.3		89

[a] Tributyltin risk calculations are based on a reliable TDI at 0.27 µg/kg body weight per day as chloride (IPCS, 1999a); tributyltin is included here as a contaminant of commercial dibutyltin.
[b] Information from industry indicates that this use of organotins has been discontinued worldwide (personal communication to IPCS, 2006).
[c] Exposure via house dust (which has been measured as containing organotins) was also considered; it is likely that inhalation exposure indoors includes house dust, which picks up leached organotins from vinyl flooring.
[d] "Via the environment" relates to the consumption of local produce close to a PVC processing plant and largely derives from default values on release to the environment

Table 27: Worst-case child consumer risk characterization as percentage of TDI.

	Percentage of TDI				
	Monomethyltin	Dimethyltin	Dibutyltin	Tributyltin[a]	Dioctyltin
Nappies/diapers			1.3	7.4	
Cookies (from baking paper)[b]			229	38	
Paddling pool water			0.3	0	
Food wrapped in PVC	47	47			38
T-shirt (printed)			0.2	15	170
Indoor air[c]	1.6	3.5	1.9	7.8	1.6
PVC toys	negligible	negligible	negligible	negligible	negligible
Via the environment (worst-case local)[d]	0.2	0.3	1.3		356

[a] Tributyltin risk calculations are based on a reliable TDI at 0.27 µg/kg body weight per day as chloride (IPCS, 1999a); tributyltin is included here as a contaminant of commercial dibutyltin.
[b] Information from industry indicates that this use of organotins has been discontinued worldwide (personal communication to IPCS, 2006).
[c] Exposure via house dust (which has been measured as containing organotins) was also considered; it is likely that inhalation exposure indoors includes house dust, which picks up leached organotins from vinyl flooring.
[d] "Via the environment" relates to the consumption of local produce close to a PVC processing plant and largely derives from default values on release to the environment; the uptake via the environment is derived from the adult figures multiplied by four to account for a higher food intake per unit body weight.

ジオクチルスズの値は、おもに PVC 加工におけるオクチルスズ安定剤の使用によるものである。

Table 27 は、成人と同様のシナリオで、小児が消費者として暴露する結果を示している。やはり各暴露源からの暴露量は TDI に関連して示してある。

両 Table の情報に基づくと、クッキーの場合を除いて、いずれの消費者製品についても、各有機スズ化合物の TDI を超えていないことがわかる。クッキーの場合では、ジブチルス

ズの TDI を超えているが、この目的での使用は世界中で中止されている(personal communication to IPCS, 2006)。

環境からのジオクチルスズへの小児の暴露が、基準値を超えている(TDI の 356%)のは、PVC 加工工場に隣接する場所からの農産物の摂取に関係しており、環境への放出についてのデフォルト値によるところが大きい。現在この暴露評価のさらなる精緻化が進められている。これが明確になるまで、小児へのこの経路によるジオクチルスズ暴露は懸念材料である。

11.2 環境への影響評価

11.2.1 危険有害性の特定

有機スズ化合物は、水に溶けにくく、とくに市販の製品にアニオン性リガンドが存在すると難溶である。これらは環境中では加水分解して塩基性有機スズ部分を形成し、これが本化合物の毒性学的に重要な部分である。モデリングは生物蓄積能を過大評価し、最初の加水分解の結果の有機炭素、底質、土壌への結合を過小評価しがちである。有機炭素結合の測定から、この重要性およびこれが環境中運命のおもな決定要素であることが示唆される。BCF 測定値から、*K*ow から想定されるよりはるかに低い蓄積の可能性が確認できる。すべての市販有機スズ化合物は、標準 OECD 試験で易生分解性を示す。しかし、試験プロトコルで、どの程度まで生分解が進むかについては不確実であり、暴露モデリングは、有機スズ化合物が本来的に分解可能(半減期 150 日と設定)であるという予防的想定のもとに行われている。

水生生物への毒性に関するデータセットは、各化合物によってかなりのばらつきがあり、ジブチルスズがもっともよく研究されている。すべての化合物の毒性試験結果を Figure 2 にまとめた。溶解度未満では毒性が観察されなかったため、オクチルスズの 1 試験を除いて、すべての値は当該化合物の溶解度に設定している。したがって、オクチルスズの導出 PNEC 値は、他の化合物の値よりも予防的意味合いが強い。

11.2.2 淡水中の PNEC 導出

Table 28 は有機スズ化合物の重要なエンドポイントおよび適切な不確実係数を用いて導出した予測無影響濃度 PNEC をまとめている。比較のため、すべての値は塩化物塩に換算してある。

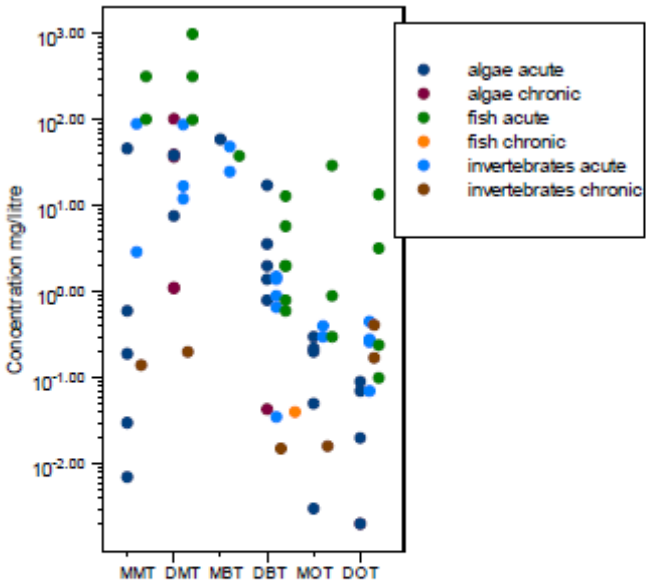


Fig. 2. Acute toxicity of organotin compounds to freshwater aquatic organisms.

Table 28: Predicted no-effect concentrations (PNECs).

Organotin	End-point	Uncertainty factor	Estimated PNEC (µg/l)
MMTC	0.007 mg/l chronic NOEC for *Scenedesmus subspicatus* (Oldersma et al., 2003a)	50	0.1
DMTC	0.2 mg/l chronic NOEC for *Daphnia* (de Roode & de Haan, 2004a)	50	4
MBTC	25 mg/l acute EC_{50} for *Daphnia* (ACIMA AG, 1992)	1000	25
DBTC	0.015 mg/l chronic NOEC for *Daphnia* (ABC, 1990b)	10	1.5
MOTC	0.003 mg/l chronic NOEC for *Scenedesmus subspicatus* (Oldersma et al., 2004b)	50	0.06
DOTC	0.02 mg/l chronic NOEC for *Scenedesmus subspicatus* (Ciba-Geigy Ltd, 1993a)	50	0.4

無影響濃度の確率論的推定を行うにはデータが不十分である。各有機スズ化合物については、下記に試験の選択および不確実係数適用の根拠の概略を示す。

・モノメチルスズ：藻類、無脊椎動物、および魚に)対するモノメチルスズの毒性試験が確認されている。長期 NOEC は藻類および無脊椎動物について入手可能である。報告されたもっとも低い NOEC は、MMTC の緑藻セネデスムス *Scenedesmus subspicatus* に対する 0.007 mg/L である。魚への長期試験の結果は入手できないため、重要な試験に不確実係数

50 を適用する必要があった。

・ジメチルスズ：ジメチルスズの藻類、無脊椎動物、および魚についての急性毒性試験が確認されている。長期 NOEC は藻類および無脊椎動物について入手可能である。報告さ

れたもっとも低い長期 NOEC は、DMTC のオオミジンコ *Daphnia magna* に対する 0.2 mg/L である。結果は大多数の試験結果と比較するため塩化物塩に訂正してある。魚への長期試験の結果は入手できないため、重要な試験に不確実係数 50 を適用する必要があった。

・モノブチルスズ：MBTC による急性毒性試験 4 件が確認された。重要な試験はオオミジンコの不動化に基づいた EC_{50} の 25 mg/L である。4 件とも急性毒性試験であり、長期試験がないため、不確実係数として 1000 の適用が決定された。

・ジブチルスズ：ジブチルスズには、急性および長期試験の結果を含むより大きいデータセットが存在する。確認されたもっとも低い長期 NOEC は、DBTC のオオミジンコに対する 0.015 mg/L であった。長期試験の結果は 3 栄養段階で存在するため、不確実係数は 10 が適切と考えられた。

・モノオクチルスズ：MOTC の無脊椎動物および魚に対する急性毒性試験が確認されている。藻類および無脊椎動物の長期慢性 NOEC が入手できる。MOTC の緑藻セネデスムス *Scenedesmus subspicatus* に対する長期 NOEC の 0.003 mg/L が報告された最低値である。大多数の試験結果との比較のため、結果は塩化物塩に換算されている。魚への長期試験の結果は入手できないため、重要な試験に不確実係数 50 を適用する必要があった。

・ジオクチルスズ：ジオクチルスズの無脊椎動物および魚に対する急性毒性試験が確認されている。藻類および無脊椎動物に対する長期慢性 NOEC が入手できる。DOTC の緑藻スケネデスムスに対する長期 NOEC 0.02 mg/L が報告された最低値である。大多数の試験結果との比較のため、結果は塩化物塩に換算されている。魚への長期試験の結果は入手できないため、重要な試験に不確実係数 50 を適用した。

11.2.3 海洋生物のための PNEC 導出

海洋生物については、さらに限られたデータしかない。ここでの考察は有機スズ化合物

Table 29: Local PEC/PNEC ratios for the various uses of organotins.

Activity	MMTC	DMTC	MBTC	DBTC	MOTC	DOTC
Organotin production						
Plant V (using TGD)	–	–	0.002	0.07	2	0.3
Plant W (using TGD)	–	–	0.007	**0.2**	**4**	**0.7**
Generic plant (EUSES)	–	–	0.002	0.003	0.005	0.002
PVC processing sites (using stabilizers)						
Large calendering plant (using TGD)	**1**	**0.03**	0.002	0.04	0.5	0.1
Small spread coating plant (using TGD)	0.8	0.02	0.001	0.03	0.23	0.05
Generic plant (EUSES)	0.003	0.0001	0.00004	0.001	0.002	0.002
Product manufacture (catalysts)						
Polyurethane plant (using TGD)	–	–	n/a	0.002	n/a	n/a
Paint formulator (using TGD)	–	–	**0.03**	0.08	1	0.2
Generic formulation (EUSES)	–	–	0.005	0.02	0.2	0.03
Product application (sealant with catalysts)						
Generic application (EUSES)	–	–	0.0002	0.003	0.008	0.003
Maximum PEC/PNEC ratio	**1**	**0.03**	**0.03**	**0.2**	**4**	**0.7**

3 種のみである。モノメチルスズについては、唯一珪藻の試験が行われ、生長の最低 EC_{50} は 0.16 mg/L である。不確実係数 10000 をこのデータに適用すると、PNEC は 0.016 µg/L となる。しかし、この数値はモノメチルスズの指針値としてはきわめて非現実的である。ジメチルスズの急性毒性については、藻類、無脊椎動物、および魚のデータがある。試験の最低値(珪藻の生長に対する NOEC 4.9 mg/L)に不確実係数 1000 を適用すると、PNEC は. 4.9 µg/L となる。ジブチルスズには、藻類および無脊椎動物についての急性毒性データ、および魚の慢性毒性データがある。報告された試験最低値(珪藻の生長に対する EC_{50} 0.09 mg/L)に不確実係数 1000 を適用すると PNEC は 0.09 µg/L となる。

11.2.4　リスク判定

それぞれ塩化有機スズから得たセクション 6 の PEC および上記 PNEC(Table 28)を用いて、各有機スズの確認されている使用・用途に関してリスク比(PEC/PNEC)を導出できる。これらを Table 29 にまとめた。地域 PEC/PNEC は Table 30 にあげた。

地域 PEC/PNEC 比は 1 よりかなり低く、これらの有機スズ化合物の一般的環境レベルのリスクが低いことを示している。一部の局所 PEC/PNEC 比は、とくに有機スズ製造およびモノオクチルスズに関係した塗料製剤製造、モノメチルスズの大規模なカレンダ加工工場などでは 1 を超えている。これら 3 つの値はモデリングに最悪の場合のデフォルト値を用いて算出してある。現実の濃度に基づいたリスクレベルを決定するためには、実際の濃度の局所モニタリングが必要なことを示している。

海洋生物については、ほとんどの有機スズへの暴露データがないこと、および毒性情報

Table 30: Regional PEC/PNEC ratios.

	MMTC	DMTC	MBTC	DBTC	MOTC	DOTC
PEC/PNEC ratio	0.003	0.0001	0.00004	0.001	0.002	0.002

が限られていることから、海洋環境のリスク因子の算出は不可能である。海水中のジブチルスズ測定濃度は、プラスチックへのジブチルスズ使用よりも、むしろ海洋防汚剤としてのトリブチルスズの使用を反映している。したがって、現在の使用状況について信頼できるリスク評価を行うことは不可能である。

11.3　リスク判定における不確実性

暴露推定値の多くはモデリングに基づいており、当該化合物の物理化学的性質に大きく依存し、実際のモニタリングは最低限しか行っていないケースが多い。

水への溶解度、生物蓄積能、環境媒体、たとえば有機炭素および底質との結合などについては不確実である。これらは環境運命の結果に大きく影響する可能性があり、したがって消費者や環境中の生物への暴露の影響も大きい。感受性試験はモデリングで行われた。溶解度および分解度の入力データに一連の報告値とモデリング値にわたってばらつきがあっても感受性の差は非常に小さかった。

消費者および生物の環境中の暴露は、製造および使用の正確な値に大きく依存している。ここで示す結果は、初期のリスク判定の草案に続き産業界から提供された精緻な情報に基づいている。可能な限り正確であると考えられる。

12.　国際機関によるこれまでの評価

WHO(2004)は、“PVC 送水管から設置後短期間で浸出する一および二置換の化合物は、主として免疫毒性物質である。一般的に毒性が低いと思われるが、一部はげっ歯類に発生毒性を及ぼす。入手できるデータは、各ジアルキルスズあるいはモノ誘導体の指針値を提案するには不十分である。しかし、飲料水中の濃度は、ラットやマウスに発生への影響を引き起こすと報告された濃度より数桁低い”と結論をだしている。

REFERENCES

ABC (1990a) *Acute toxicity of dibutyltin dichloride to* Daphnia magna. Sponsored by the Consortium of Tributyltin Manufacturers (M&T Chemicals, Inc., Woodbridge, NJ, and Sherex Chemicals Co., Inc., Dublin, OH). Study conducted by Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Columbia, MO, 6 June (ABC Final Report No. 38309).

ABC (1990b) *Chronic toxicity of dibutyltin dichloride to* Daphnia magna. Sponsored by the Consortium of Tributyltin Manufacturers (Administrator: M&T Chemicals, Inc., Woodbridge, NJ). Study conducted by Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Columbia, MO, 11 October (ABC Final Report No. 38311).

ACIMA AG (1992) *Acute toxicity to* Daphnia. Daphnia magna, *acute immobilisation test. Test substance: Monobutyltin trichloride*. Buchs, ACIMA AG, 7 June (Code No. D9215).

Almeida AC, Wagener ADR, Maia CB, Miekeley N (2004) Speciation of organotin compounds in sediment cores from Guanabara Bay, Rio de Janeiro (Brazil) by gas chromatography–pulsed flame photometric detection. *Applied Organometallic Chemistry*, 18(12):694–704.

AME (1971) *Acute oral toxicity in rats using dimethyltin dichloride (DM-8121). Final report.* Affiliated Medical Enterprises, Inc., 25 March (Contract No. 120-697-12-70).

Appel MJ, Waalkens-Berendsen DH (2004a) *Trichlormethylstannane [CAS # 993-16-8]: Sub-chronic (13 week) oral toxicity study in rats, including a reproduction/developmental screening study*. Zeist, TNO Nutrition and Food Research Institute, July (TNO Report No. V4929).

Appel MJ, Waalkens-Berendsen DH (2004b) *Trichlorooctyltin [CAS # 3093-25-6]: Sub-chronic (13 week) oral toxicity study in rats, including a reproduction/developmental screening study*. Zeist, TNO Nutrition and Food Research Institute, July (TNO Report No. V3963).

Arakawa Y, Wada O (1993) Biological properties of alkyltin compounds. In: Sigel H, Sigel A, eds. *Metal ions in biological systems. Vol. 9*. New York, NY, Marcel Dekker, pp. 101–136.

Arakawa Y, Wada O, Manabe M (1983) Extraction and fluorometric determination of organotin compounds with Morin. *Analytical Chemistry*, 55:1901–1904.

ARGUS (2000) *The behaviour of PVC in landfill. Final report February 2000*. Report prepared for the European Commission Environment Directorate (DGXI.E.3) by ARGUS (Germany) in association with Professor Spillmann (University of Rostock, Germany), Carl Bro (Denmark), and Sigma Plan (Greece) (http://ec.europa.eu/environment/waste/studies/pvc/landfill.pdf).

Atofina (2002) *Glass coating with organotin*. Communication from J.G. Blok, Atofina, Vlissingen, 14 February.

ATSDR (2003) *Toxicological profile for tin and compounds (update). Draft for public comment*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Baaijens PA (1992) *Stichting Gezamenlijke Bedrifsgezondheidsdienst Zeeland*. Immunologisch Onderzoek Atochem BV, Vlissingen, March.

Barnes JM, Stoner HB (1958) Toxic properties of some dialkyl and trialkyl tin salts. *British Journal of Industrial Medicine*, 15:15–22.

Berg M, Arnold CG, Muller SR, Muhlemann J, Schwarzenbach RP (2001) Sorption and desorption behavior of organotin compounds in sediment–pore water systems. *Environmental Science and Technology*, 35(15):3151–3157.

Blunden SJ, Evans CJ (1989) Organotin compounds. In: Hutzinger O, ed. *The handbook of environmental chemistry. Vol. 3, Part E — Anthropogenic compounds*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 1–44.

Boeri RL, Kowalski PL, Ward TJ (1995) Acute toxicity of the water accommodated fraction (WAF) of alkyltin MA to the sheepshead minnow, *Cyprinodon variegatus*. T.R. Wilbury Laboratories, Inc., Marblehead, MA, 10 November (Study No. 863-MO).

Boraiko C, Yoder R, Cooper J, Lieckfield R Jr, Remski M (2004) Sampling and analysis of butyltin compounds in air using gas chromatography and flame photometric detection. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 1(1):50–56.

Boyer IJ (1989) Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals. *Toxicology*, 55:253–298.

Cannon Laboratories (1979) *Acute oral toxicity of: 1185-13 (dioctyltin dichloride), 28GO82, 28HO47, 1185-114, 1219-21 (dimethyltin dichloride), 1185-150, 1185-119 and 1185-138 in weanling Sprague-Dawley rats*. Reading, PA, Cannon Laboratories Inc., 21 March.

CEC (2003) *Technical guidance document on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market*. Luxembourg, European Commission, Office for Official Publications of the European Communities.

CES (2002a) *Silicones industry information*. Brussels, Centre Europeén des Silicones (http://www.silicones-europe.com; downloaded 2003).

CES (2002b) *Comments on near final risk assessment report*. Letter from Centre Européen des Silicones, Brussels, 9 July.

CES (2003) *Tin catalysed silicone coatings for baking paper*. Letter from Centre Européen des Silicones, Brussels, 21 November.

Chau YK, Zhang S, Maguire RJ (1992) Occurrence of butyltin species in sewage and sludge in Canada. *Science of the Total Environment*, 121:271–281.

Ciba-Geigy Ltd (1973) *Skin irritation in the rabbit after single application of TK-11387*. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 15 May (Project No. Siss 2842).

Ciba-Geigy Ltd (1980) *Report on acute aerosol inhalation toxicity in the rat of TK 10777*. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 4 October (Project No. 801469).

Ciba-Geigy Ltd (1981) *3 month study in rats. Final report. TK 12700*. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 14 August (Project No. 800887).

Ciba-Geigy Ltd (1982a) *Acute oral LD_{50} in the rat*. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 22 June (GU Project No. 820514).

Ciba-Geigy Ltd (1982b) *Acute oral LD_{50} in the rat*. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 21 June (Report No. 11339; GU Project No. 820546).

Ciba-Geigy Ltd (1983) *Report on Irgastab T 265 (TK12152) teratology study in rats*. Basel, Ciba-Geigy Ltd (Test No. 820465.2.1983).

Ciba-Geigy Ltd (1986) *24 month carcinogenicity study in rats. Final report TK 12700/1*. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 2 January (GU Project No. 800218).

Ciba-Geigy Ltd (1988a) *Report on the alga growth inhibition test with TK 11339*. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 15 March (Project No. 884110).

Ciba-Geigy Ltd (1988b) *Report on the alga growth inhibition test with TK 10975*. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 17 March (Project No. 884106).

Ciba-Geigy Ltd (1988c) *Report on the alga growth inhibition test with TK 10974*. Basel, Ciba-Geigy Ltd (Project No. 884104).

Ciba-Geigy Ltd (1988d) *Report on the test for acute toxicity of TK 11339 to* Daphnia magna. Basel, Ciba-Geigy Ltd (Project No. 884109).

Ciba-Geigy Ltd (1988e) *Report on the test for acute toxicity of TK 10975 to* Daphnia magna. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 17 March (Project No. 884105).

Ciba-Geigy Ltd (1988f) *Report on the test for acute toxicity of TK 10974 to* Daphnia magna. Basel, Ciba-Geigy Ltd, 14 March (Project No. 884103).

Ciba-Geigy Ltd (1993a) *Report of the acute toxicity test of Irgastab T 22 M (TK 11638) on* Daphnia (Daphnia magna *Straus 1820*). Basel, Ciba-Geigy Ltd (Study No. CG 928293).

Ciba-Geigy Ltd (1993b) *Report on the growth inhibition test of Irgastab 17 MOK-S to green algae* (Scenedesmus subspicatus). Basel, Ciba-Geigy Ltd, 27 July (Test No. 928313).

Ciba-Geigy Ltd (1993c) *Report on the acute toxicity test of Irgastab 17 MOK-S on* Daphnia (Daphnia magna *Straus 1820*). Basel, Ciba-Geigy Ltd, 16 August (Test No. 928314).

Ciba-Geigy Ltd (1993d) *Report on the acute toxicity test of Irgastab 17 MOK-S to zebra-fish* (Brachydanio rerio). Basel, Ciba-Geigy Ltd, 27 July (Test No. 928312).

Ciba-Geigy Ltd (1993e) *Report on the growth inhibition test of Irgastab 17 MOK-A to green algae* (Scenedesmus subspicatus). Basel, Ciba-Geigy Ltd, 21 April (Test No. 928318).

Ciba-Geigy Ltd (1993f) *Report on the acute toxicity test of Irgastab 17 MOK-A on* Daphnia (Daphnia magna *Straus 1820*). Basel, Ciba-Geigy Ltd, 21 April (Test No. 928319).

Ciba-Geigy Ltd (1993g) *Report on the acute toxicity test of Irgastab 17 MOK to zebra-fish* (Brachydanio rerio). Basel, Ciba-Geigy Ltd, 14 January (Test No. 928323).

Cooke CM (2002) Effect of organotins on human aromatase activity in vitro. *Toxicology Letters*, 126:121–130.

Dai SG, Sun HW, Wang YQ, Chen WP, Li N (2003) Biogeochemistry of butyltin compounds in estuarine environments of the Haihe River, China. *ACS Symposium Series*, 835:370–387.

DEPA (2000a) [*Investigation of migration of TBT, DBT and MBT in consumer products.*] Copenhagen, Danish Environmental Protection Agency, 6 September (Journal No. M 7041-0270) (in Danish).

DEPA (2000b) [*Analysis of consumer products.*] Copenhagen, Danish Environmental Protection Agency, 7 July (in Danish).

DEPA (2001) *Phthalates and organotin compounds in PVC products*. Copenhagen, Danish Environmental Protection Agency, 16 August (Journal No. M 7041-0367).

DEPA (2002) *Organic tin compounds in consumer products*. Summary in English of DEPA (2000a) and DEPA (2000b), personal communication received 14 February 2002 from Danish Environmental Protection Agency.

de Roode DF, de Haan HPM (2004a) *8-Oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoic acid, 10-ethyl-4-[[2-(2-ethylhexyl)oxy]-2-oxoethyl]thio]-4-methyl-7-oxo-, 2-ethylhexyl ester [Methyltin tris(2-ethylhexylmercaptoacetate), CAS No. 57583-34-3]*: Daphnia magna, *reproduction test (semi-static)*. 's-Hertogenbosch, NOTOX B.V., 3 December (NOTOX Project 375031).

de Roode DF, de Haan HPM (2004b) *8-Oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoic acid, 10-ethyl-4-[[2-(2-ethylhexyl)oxy]-2-oxoethyl]thio]-4-octyl-7-oxo-, 2-ethylhexyl ester [Monooctyltin tris(2-ethylhexylmercaptoacetate), CAS No. 27107-89-7]*: Daphnia magna, *reproduction test (semi-static)*. 's-Hertogenbosch, NOTOX B.V., 3 December (NOTOX Project 375075).

de Vogel N (2004) *Dioctyloxostannane [CAS # 870-08-6]: Micronucleus test with mice bone marrow cells*. Zeist, TNO Chemistry, Physiological Science Department, 19 February (TNO Report No. V5004/02).

de Vries H, Penninks AH, Snoeij NJ, Seinen W (1991) Comparative toxicity of organotin compounds to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) yolk sac fry. *Science of the Total Environment*, 103:229–243.

Donard OFX, Quevauviller P, Bruchet A (1993) Tin and organotin speciation during wastewater and sludge treatment processes. *Water Research*, 27(6):1085–1089.

DTI (2002) *Tributyltin in consumer products*. Report prepared by the Laboratory of the Government Chemist for the United Kingdom Department of Trade and Industry, by letter dated 8 March 2002.

EC (2002) *Assessment of the risks to health and the environment posed by the use of organostannic compounds (excluding use as a biocide in antifouling paints) and a description of the economic profile of the industry*. Final report prepared for the European Commission (Enterprise Directorate-General), July (Contract No. ETD/FIF.20010617).

EC (2003) *Revised assessment of the risks to health and the environment associated with the use of organostannic compounds (excluding use as a biocide in antifouling paints)*. Final report prepared for the European Commission (Enterprise Directorate-General), December.

Elf Atochem NA (1991) *Monobutyltin trichloride. Data sheet*. Homer, NY, Elf Atochem North America, 14 October.

Elf Atochem NA (1992) *Life-cycle toxicity of dibutyltin dichloride to the sheepshead minnow in a flow-through system*. Sponsored by the Consortium of Tributyltin Manufacturers (Atochem North America, Inc., King of Prussia, PA, and Sherex Chemical Co., Inc., Dublin, OH). Study conducted by Gulf Coast Research Laboratories, Ocean Springs, MS, 27 October (Contract No. ES-7339, Subtask 2D).

Elf Atochem NA (1996) *Toxicity of a methyltin chloride mixture in rats*. Homer, NY, ClinTrials BioResearch (CTBR), for Elf Atochem North America (Project No. 97307).

Ema M, Itami T, Kawaaski H (1991) Teratogenicity of di-*n*-butyltin dichloride in rats. *Toxicology Letters*, 58:347–356.

Ema M, Itami T, Kawasaki H (1992) Susceptible period for the teratogenicity of di-normal-butyltin dichloride in rats. *Toxicology*, 73(1):81–92.

Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1995) Comparative developmental toxicity of butyltin trichloride, dibutyltin dichloride and tributyltin chloride in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 15(4):297–302.

Ema M, Kurosaka R, Amano H, 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.

Ema M, Harazono A, Hirose A, Kamata E (2003) Protective effects of progesterone on implantation failure induced by dibutyltin dichloride in rats. *Toxicology Letters*, 143(2):233–238.

Environment Agency (1997) *Use category document — metal finishing*. Report prepared by the Building Research Establishment, Watford, for the Environment Agency for England and Wales.

ESPA (2002) *Use, exposure and loss data for the use of mono/di- tin compounds as PVC stabilisers*. Communication from the European Stabilisers Producers Association, received 25 February.

ETICA (2002) *Organotin compounds used as catalysts.* Communication from the European Tin Catalysts Association, a subgroup of the European Stabilisers Producers Association, received 18 February.

ETICA (2003) *Catalyst chart 26 November.* Spreadsheet provided to Risk & Policy Analysts Ltd by the European Tin Catalysts Association, a subgroup of the European Stabilisers Producers Association, November.

ETINSA (2003) *Tins input to EUSES — Levels of TBT found in the environment.* Summary report of relevant studies provided to Risk & Policy Analysts Ltd by the European Tin Stabilisers Association, October.

Evans JG, Scott MP, Miller K (1986) The effect of pregnancy on dioctyltin dichloride–induced thymic injury. *Thymus*, 8:319–320.

EVC (1996) *PVC for window systems — The specifier's choice.* European Vinyls Corporation.

Fabes (2000) [*Migration of organotin compounds from PVC flooring.*] Munich, Fabes Forschungs-GmbH für Analytik und Bewertung von Stoffübergängen, October (in German with English translation).

Faqi AS, Schweinfurth H, Chahoud I (2001) Developmental toxicity of an octyltin stabilizer in NMRI mice. *Reproductive Toxicology*, 15:117–122.

Farr CH, Reinisch K, Holson JF, Neubert D (2001) Potential teratogenicity of di-*n*-butyltin dichloride and other dibutyltin compounds. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 21(6):405–415.

Feldman RG, White RF, Eriator II (1993) Trimethyltin encephalopathy. *Archives of Neurology*, 50(12):1320–1324.

Figge K, Koch J (1973) *Migration of the methyltin stabilizer Advastab TM-181-FS from rigid PVC in the fat stimulant HB 307.* NATEC, Gesellschaft für naturwissenschaftliche dienste mbH, April.

Fortemps E, Amand G, Bomboir A, Lauwerys R, Laterre EC (1978) Trimethyltin poisoning. Report of two cases. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 41:1–6.

FRG (2001) *Notification of a draft Order amending Chemicals Orders (organotin compounds) pursuant to Article 95(5) of the EC Treaty.* Communication from the Government of the Federal Republic of Germany to the European Commission, 9 January.

Gaver CC (1997) Tin and tin alloys. In Kroschwitz JI, Howe-Grant M, eds. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. Vol. 24. Thioglycolic acid to vinyl polymers.* New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 105–122.

GC (1993) *Non-pesticidal organotin compounds. Priority substances list assessment report.* Ottawa, Ontario, Government of Canada.

Gennari A, Viviani B, Galli CL, Marinovich M, Pieters R, Corsini E (2000) Organotins induce apoptosis by disturbance of [Ca^{2+}] and mitochondrial activity, causing oxidative stress and activation of caspases in rat thymocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 169:185–190.

Gennari A, Bleumink R, Viviani B (2002) Identification by DNA macroarray of nur77 as a gene induced by di-*n*-butyltin dichloride: Its role in organotin-induced apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 181(1):27–31.

Greenpeace (2000) *Hazardous chemicals in PVC flooring.* Exeter, Greenpeace Research Laboratories, 29 November (Technical Note No. 14/00).

Greenpeace (2001) *Hazardous chemicals in carpets.* Exeter, Greenpeace Research Laboratories, January (Technical Note No. 01/2001).

Hadjispyrou S, Kungolos A, Anagnostopoulos A (2001) Toxicity, bioaccumulation, and interactive effects of organotin, cadmium, and chromium on *Artemia franciscana*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 49:179–186.

Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H (1992) The genotoxicity of organotin compounds in SOS chromotest and rec-assay. *Mutation Research*, 280(3):195–203.

Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H (1993) The mutagenicity of organotin compounds as environmental pollutants. *Mutation Research*, 300(3–4):265–271.

Hanstveit R (2003a) *Trichloromethylstannane (CAS # 993-16-8): Determination of the ready biodegradability in a manometric respiration test.* Delft, TNO, September (Report No. V2492/01).

Hanstveit R (2003b) *Determination of the ready biodegradability of dichlorodimethylstannane in a manometric respiration test.* Delft, TNO, June (TNO Report No. V2493/01).

Hanstveit R (2003c) *Dibutylbis[(1-oxododecyl)oxy]stannane (CAS # 77-58-7): Determination of the ready biodegradability in a manometric respiration test.* Delft, TNO, June (TNO Report No. V4015/01).

Hanstveit R (2003d) *Dibutyloxostannane (Dibutyltin oxide, CAS # 818-08-6): Determination of the ready biodegradability in a manometric respiration test.* Delft, TNO, September (TNO Report No. V4016/01).

Hanstveit R (2003e) *Trichlorooctylstannane (CAS # 3091-25-6): Determination of the ready biodegradability in a manometric respiration test.* Delft, TNO, July (TNO Report No. V2496/01).

Hanstveit R (2003f) *Determination of the ready biodegradability of dichlorodioctylstannane in a manometric respiration test.* Delft, TNO, June (TNO Report No. V2497/01).

Hanstveit R (2003g) *Dioctyloxostannane (CAS # 870-08-6): Determination of the ready biodegradability in a manometric respiration test.* Delft, TNO, October (TNO Report No. V4019/01).

Harazono A, 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.

Heidrich DD, Steckelbroek S, Klingmueller D (2001) Inhibition of human cytochrome P450 aromatase activity by butyltins. *Steroids*, 66:763–769.

Hermosin MC, Martin P, Cornejo J (1993) Adsorption mechanisms of monobutyltin in clay minerals. *Environmental Science and Technology*, 27(12):2606–2611.

Hess R, Schweinfurt H (1989) *Safety evaluation of octyltin stabilizers.* Ciba-Geigy Ltd/Schering AG, 8 August.

Hill-Top Toxicology (1978) *Extended acute oral LD_{50} studies of nine samples.* Hill-Top Toxicology, 26 May (Reference 77-1094-21).

Hirose A, Takagi A, Nishimura T, Ema M (2004) Review of reproductive and developmental toxicity induced by organotins in aquatic organisms and experimental animals. *Organohalogen Compounds*, 66:3042–3047.

Hoch M (2001) Organotin compounds in the environment — An overview. *Applied Geochemistry*, 16:719–743.

Hoch M, Alonso-Azcarate J, Lischick M (2003) Assessment of adsorption behaviour of dibutyltin (DBT) to clay-rich sediments in comparison to the highly toxic tributyltin (TBT). *Environmental Pollution*, 123(2):217–227.

Hooftman RN, de Wolf JM (2003a) *Trichloromethylstannane (CAS# 993-16-8): Static acute toxicity test with the crustacean species* Daphnia magna. Zeist, TNO, May (Report No. V2492/02).

Hooftman RN, de Wolf JM (2003b) *Trichloromethylstannane (CAS# 993-16-8): Semi-static acute toxicity test with the zebra fish* Brachydanio rerio. Zeist, TNO, May (Report No. V2492/03).

Hooftman RN, de Wolf JM (2003c) *Dichlorodimethylstannane (CAS# 753-73-1): Static acute toxicity test with the crustacean species* Daphnia magna. Zeist, TNO, September (Report No. V2493/02).

Hooftman RN, de Wolf JM (2003d) *Dichlorodimethylstannane (CAS# 753-73-1): Semi-static acute toxicity test with the zebra fish* Brachydanio rerio. Zeist, TNO, September (Report No. V2493/03).

Hooftman RN, de Wolf JM (2003e) *1,3,2-Dioxastannepin-4,7-dione, 2,2-dibutyl- (dibutyltin maleate, CAS# 78-04-6): Static acute toxicity test with the crustacean species* Daphnia magna. Zeist, TNO, September (Report No. V4017/04).

Hooftman RN, de Wolf JM (2003f) *1,3,2-Dioxastannepin-4,7-dione, 2,2-dibutyl- (dibutyltin maleate, CAS# 78-04-6): Semi-static acute toxicity test with the zebra fish* Brachydanio rerio. Zeist, TNO, September (Report No. V4017/03).

Hooftman RN, de Wolf JM (2003g) *Dichlorodioctylstannane (CAS# 3542-36-7): Semi-static acute toxicity test with the crustacean species* Daphnia magna. Zeist, TNO, August (Report No. V2497/02).

Hooftman RN, de Wolf JM (2003h) *Dichlorodioctylstannane (CAS# 3542-36-7): Semi-static acute toxicity test with the zebra fish* Brachydanio rerio. Zeist, TNO, September (Report No. V2497/03).

Hooftman RN, de Wolf JM (2004a) *Dioctyloxostannane (CAS# 870-08-6): Semi-static acute toxicity test with the crustacean species* Daphnia magna. Zeist, TNO Chemistry, 26 August (Report No. V4019/04).

Hooftman RN, de Wolf JM (2004b) *Dioctyloxostannane (CAS# 870-08-6): Semi-static acute toxicity test with the zebra fish* Brachydanio rerio. Zeist, TNO Chemistry, 26 August (Report No. V4019/03).

Huang G, Bai Z, Dai S, Xie Q (1993) Accumulation and toxic effects of organometallic compounds on algae. *Applied Organometallic Chemistry*, 7:265–271.

Huang JH, Matzner E (2004a) Adsorption and desorption of organotin compounds in organic and mineral soils. *European Journal of Soil Science*, 55(4):693–698.

Huang JH, Matzner E (2004b) Degradation of organotin compounds in organic and mineral forest soils. *Zeitschrift für Pflanzenernahrung und Bodenkunde*, 167(1):33–38.

Inoue Y, Kawabata K (1993) Speciation of organotin compounds by inductively coupled plasma mass spectrometry combined with liquid chromatography. *Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan*, 41(4):245–251.

IPCS (1990) *Tributyltin compounds*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 116).

IPCS (1999a) *Triphenyltin compounds*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document 13).

IPCS (1999b) *Tributyltin oxide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document 14).

IPCS (1999c) *International Chemical Safety Card — Dibutyltin dilaurate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1171; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc11/icsc1171.htm).

IPCS (2005) *International Chemical Safety Card — Di-n-butyltin oxide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0256; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc02/icsc0256.htm).

Ishizaka T, Suzuki T, Saito Y (1989) Metabolism of dibutyltin dichloride in male rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 37:1096–1101.

Japanese Ministry of International Trade and Industry (1992) *Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan*. Report by the Chemical Products Safety Division, October.

Jensen KG, Andersen O, Ronne M (1991a) Direct and indirect assessment of the aneuploidy-inducing potency of organotin compounds. *Alternatives to Laboratory Animals*, 19(2):214–218.

Jensen KG, Onfelt A, Wallin M (1991b) Effects of organotin compounds on mitosis, spindle structure, toxicity and in vitro microtubule assembly. *Mutagenesis*, 6(5):409–416.

Jiang GB, Xu FZ, Zhang FJ (1999) Dioctyltin and tributyltin detection at trace levels in water and beverages by capillary gas chromatography with flame photometric detection. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 363(3):256–260.

Kannan K, Kurunthachalam S, Giesy J (1999) Occurrence of butyltin compounds in human blood. *Environmental Science and Technology*, 33(10):1776–1779.

Keml (2000) *Organotin stabilisers in PVC — Assessment of risks and proposals for risk reduction measures*. Stockholm, National Chemicals Inspectorate (Report No. 6/00).

Klimmer OR (1971) *Prüfungsbericht über die akuten fütterungsversuche mit dimethyl-zinndichlorid an ratten*. Bonn, Pharmakologisches Institute der Rheinischen Friedrich-Willhelms-Universität, 11 November.

Krul CAM (2003a) *Dichlorodioctylstannane [CAS # 3542-36-7]: Micronucleus test in rat bone marrow cells*. Zeist, TNO Chemistry, Department of Biomolecular Science, 4 March (TNO Report No. V3404/14).

Krul CAM (2003b) *Trichloromethylstannane [CAS # 993-16-8]: Micronucleus test in rat bone marrow cells*. Zeist, TNO Food and Nutrition Research, Department of Biomolecular Science, 14 January (TNO Report No. V3404/13).

Li IC, Fu JL, Hung YT (1982) Evaluation of methods for the estimation of mutation rates in cultured mammalian cell populations. *American Journal of Human Genetics*, 34(6):A172.

Life Sciences Research Ltd (1991) *Dibutyltinchloride: Assessment of clastogenic action in bone marrow erythrocytes in the micronucleus test*. May (Final Report No. 91/1357).

Liu JM, Jiang GB, Zhou QF (2001) Comprehensive trace-level determination of methyltin compounds in aqueous samples by cryogenic purge-and-trap gas chromatography with flame photometric detection. *Analytical Sciences*, 7(11):1279–1283.

Maguire RJ (1991) Aquatic environmental aspects of non-pesticidal organotin compounds. *Water Pollution Research Journal of Canada*, 26(3):243–360.

Merkord J, Henningshausen G (1989) Acute pancreatitis and bile duct lesions in rat induced by dibutyltin dichloride. *Experimental Pathology*, 36:59–62.

Merkord J, Hennighausen G, Karnstedt U, Lange P (1982) Die biliäre exkretion von organozinn bei der narkotisierten ratte nach gabe von di-n-alkylzinndichloriden mit unterschiedlicher länge der alkylketten. *Pharmazie*, 37:146.

Merkord J, Jonas L, Weber H, Kroning G, Nizze H, Henningshausen G (1997) Acute interstitial pancreatitis in rats induced by dibutyltin dichloride (DBTC): pathogenesis and natural course of lesion. *Pancreas*, 15:392–410.

Merkord J, Weber H, Sparmann G, Jonas L, Henningshausen G (1999) The course of pancreatic fibrosis induced by dibutyltin dichloride (DBTC). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 880:231–237.

Merkord J, Weber H, Kroning G, Henningshausen G (2001) Repeated administration of a mild acute toxic dose of *di-n*-butyltin dichloride at intervals of 3 weeks induces severe lesions in pancreas and liver of rats. *Human and Experimental Toxicology*, 20(8):386–392.

Mersiowsky I, Ejlertsson J, Stegmann R, Svensson B, Hjertberg T (1999) *Long term behaviour of PVC products under soil buried landfill conditions*, 2nd rev. ed. Final report of the research project, Technical University of Hamburg-Harburg, Hamburg, and Environmental Studies, Linköping University, Linköping, July.

Mersiowsky I, Ejlertsson J, Fredriksson A, Stegmann R, Svensson B (2000) *Long term behaviour of organotin stabilised PVC products under landfill conditions*. Executive summary for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) and Vinyl Institute, Technical University of Hamburg-Harburg, Hamburg, and Environmental Studies, Linköping University, Linköping, 4 July.

Mersiowsky I, Brandsch R, Ejlertsson J (2001) Screening for organotin compounds in European landfill leachates. *Journal of Environmental Quality*, 30:1604–1611.

Mesch KA, Kugele TG (1992) Use of organotin stabilizers — Risk assessment analysis. *Journal of Vinyl Technology*, 14:131–134.

Migchielsen MHJ (2004a) *8-Oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoic acid, 10-ethyl-4-[[2-(2-ethylhexyl)oxy]-2-oxoethyl]thio]-4-methyl-7-oxo-, 2-ethylhexyl ester [Methyltin tris(2-ethylhexylmercaptoacetate), CAS No. 57583-34-3]: 96-hour acute toxicity in zebra-fish with MMT(EHMA) (semi-static)*. TNO, Delft, for NOTOX, 's-Hertogenbosch, 3 September (NOTOX Project 374952; TNO Study No. 5307/01).

Migchielsen MHJ (2004b) *8-Oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoic acid, 10-ethyl-4-[[2-(2-ethylhexyl)oxy]-2-oxoethyl]thio]-4-octyl-7-oxo-, 2-ethylhexyl ester [Mono-octyltin tris(2-ethylhexylmercaptoacetate), CAS No. 27107-89-7]: 96-hour acute toxicity in zebra-fish with MOT(EHMA) (semi-static)*. TNO, Delft, for NOTOX, 's-Hertogenbosch, 3 September (NOTOX Project 374985; TNO Study No. 5311/01).

Migchielsen MHJ (2004c) *8-Oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoic acid, 10-ethyl-4,4-dioctyl-7-oxo-, 2-ethylhexyl ester [Dioctyltin bis(2-ethylhexylmercaptoacetate), CAS No. 15571-58-1]: 96-hour acute toxicity in zebra-fish with DOT(EHMA) (semi-static)*. TNO, Delft, for NOTOX, 's-Hertogenbosch, 3 September (NOTOX Project 374996; TNO Study No. 5312/01).

Miller K, Scott MP (1985) Immunological consequences of dioctyltin dichloride (DOTC) — Induced thymic injury. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 78:395–403.

Miller K, Maisey J, Nicklin S (1986) Effect of orally-administered dioctyltin dichloride on murine immunocompetence. *Environmental Research*, 39(2):434–441.

Minganti V, Capelli R, Depellegrini R (1995) Evaluation of different derivatization methods for the multielement detection of Hg, Pb and Sn compounds by gas chromatography–microwave induced plasma–atomic emission spectrometry in environmental samples. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 351(4–5):471–477.

Morton International, Inc. (1996a) *Acute toxicity of monomethyltin trichloride to the marine alga*, Skeletonema costatum. Study conducted by T.R. Wilbury Laboratories, Inc., Marblehead, MA, 3 December (Study No. 997-MO).

Morton International, Inc. (1996b) *Acute toxicity of dimethyltin dichloride to the marine alga*, Skeletonema costatum. Study conducted by T.R. Wilbury Laboratories, Inc., Marblehead, MA, 3 December (Study No. 998-MO).

Nagase H, Hamasaki T, Sato T, Kito H, Yoshioka Y, Ose Y (1991) Structure–activity relationships for organotin compounds on the red killifish *Oryzias latipes*. *Applied Organometallic Chemistry*, 5(2):91–97.

Nakamura T, Noda T, Saitoh M, Morita S (1993) Determination of di- and mono-*n*-butyltin compounds in fetuses and some organs from pregnant rats treated with di-*n*-butyltin diacetate. *Eisei Kagaku*, 39(3):219–225.

NCI (1978) *Bioassay of dibutyltin diacetate for possible carcinogenicity*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, Division of Cancer Cause and Prevention (NCI-CG-TR-183).

NIOSH (1976) *Criteria for a recommended standard — occupational exposure to organotin compounds*. Report to National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, by SRI International, Menlo Park, CA (NIOSH-77-115; NTIS No. 274766).

Noda T (2001) Maternal and fetal toxicity of dimethyltin in rats. *Journal of Health Science*, 47(6):544–551.

Noda T, Yamano T, Shimizu M, Saitoh M, Nakamura T, Yamada A, Morita S (1992a) Comparative teratogenicity of di-*n*-butyltin

diacetate and *n*-butyltin trichloride in rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 23:216–222.

Noda T, Nakamura T, Shimizu M, Yamano T, Morita S (1992b) Critical gestational day of teratogenesis by di-normal-butyltin diacetate in rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 49(5):715–722.

Noda T, Morita S, Baba A (1993) Teratogenic effects of various di-*n*-butyltins with different anions and butyl(3-hydroxybutyl)tin dilaurate in rats. *Toxicology*, 85:149–160.

Noda T, Morita S, Baba A (1994) Enhanced teratogenic activity of di-*n*-butyltin diacetate by carbon tetrachloride pretreatment in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 32(4):321–327.

Noland EA, McCauley PT, Bull RJ (1983) Dimethyltin dichloride: Investigations into its gastrointestinal absorption and transplacental transfer. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 12:89–98.

Nowak (1998) *Bericht über die Untersuchung von Klärschlämmen und Abwässern aus fünf kommunalen Klärwerken Schwedens auf Di- und monooctylzinnverbindungen*. Im Auftrag der Firma Witco erstellt von Limnologisches Institut, Mayernbrook 1, 28870 Ottersberg.

Ohno H, Suzuki M, Aoyama T (2003) Determination of organotin compounds in polyvinyl chloride toys. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 44(4):208–212.

Oldersma H, Hanstveit AO, de Wolf JM (2003a) *Trichloromethylstannane (CASRN 993-16-8): Determination of the effect on the growth of the fresh water green alga* Scenedesmus subspicatus. Zeist, TNO, May (Report No. V2492/04).

Oldersma H, Hanstveit AO, de Wolf JM (2003b) *Dichlorodimethylstannane (CAS# 753-73-1): Determination of the effect on the growth of the fresh water green alga* Scenedesmus subspicatus. Zeist, TNO, September (Report No. V2493/04).

Oldersma H, Hanstveit AO, de Wolf JM (2003c) *1,3,2-Dioxastannepin-4,7-dione, 2,2-dibutyl- (DBTM) (CAS# 78-04-6): Determination of the effect on the growth of the fresh water green alga* Scenedesmus subspicatus. Zeist, TNO, October (Report No. V4017/05).

Oldersma H, Hanstveit AO, de Wolf JM (2003d) *Trichlorooctylstannane (MOTC, CAS# 3091-25-6): Determination of the effect on the growth of the fresh water green alga* Scenedesmus subspicatus. Zeist, TNO, November (Report No. V2496/04).

Oldersma H, Hanstveit AO, de Haan HPM (2004a) *Methyltin tris (2-ethylhexylmercaptoacetate) (CAS# 57583-34-3 MMT(EHMA)): Determination of the effect on the growth of the fresh water green alga* Scenedesmus subspicatus. Zeist, TNO Chemistry, 10 June (revised final 12 August) (Report No. V5307/02).

Oldersma H, Hanstveit AO, de Haan HPM (2004b) *Mono-octyltin tris (2-ethylmercaptoacetate) (CAS # 27107-89-7 MOT(EHMA)): Determination of the effect on the growth of the fresh water green alga* Scenedesmus subspicatus. Zeist, TNO Chemistry, 28 June (Report No. V5311/02).

ORTEPA (1994) *Dibutyltin dichloride oral (gavage) teratogenicity study in the rat*. Hazelton-Deutschland GmbH, November, for the Organotin Environmental Programme Association (HD Project No. 380-211).

ORTEPA (2002) *Chemistry and market outline for organostannic compounds*. Communication from Organotin Environmental Programme Association, received 25 February.

Parametrix (2002a) *Draft IUCLID data set for MMTC (CAS No. 993-16-8)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised February.

Parametrix (2002b) *Draft IUCLID data set for MMT (EHMA) (CAS No. 57583-34-3)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised February.

Parametrix (2002c) *Draft IUCLID data set for DMTC (CAS No. 753-73-1)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised February.

Parametrix (2002d) *Draft IUCLID data set for DMT (EHMA) (CAS No. 57583-35-4)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised February.

Parametrix (2002e) *Draft IUCLID data set for MBTC (CAS No. 1118-46-3)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised April.

Parametrix (2002f) *Draft IUCLID data set for MBT (IOMA) (CAS No. 25852-70-4)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised April.

Parametrix (2002g) *Draft IUCLID data set for DBTC (CAS No. 683-18-1)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised April.

Parametrix (2002h) *Draft IUCLID data set for DBT (EHMA) (CAS No. 10584-98-2)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised April.

Parametrix (2002i) *Draft IUCLID data set for MOTC (CAS No. 3091-25-6)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised February (with further revisions made in October 2003).

Parametrix (2002j) *Draft IUCLID data set for MOT (EHMA) (CAS No. 27107-89-7)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised February.

Parametrix (2002k) *Draft IUCLID data set for DOTC (CAS No. 3542-36-7)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised February (with further revisions made in October 2003).

Parametrix (2002l) *Draft IUCLID data set for DOT (EHMA) (CAS No. 15571-58-1)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised February.

Parametrix (2002m) *Draft IUCLID data set for MBT (EHMA) (CAS No. 26864-37-9)*. Prepared by Parametrix Inc. for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association Stabiliser Task Force, revised April.

Pechiney (2002) *Tin chemicals — mono butyltin chloride*. Pechiney UK Limited (http://www.pechiney.co.uk; accessed 2003).

Penninks AH, Seinen W (1980) The lymphocyte as target of toxicity: a biochemical approach to dialkyltin induced immunosuppression. Proceedings of the International Conference on the Immunological System as Target for Toxic Damage. *Advances in Immunopharmacology*, 2:41–60.

Penninks AH, Seinen W (1982) Comparative toxicity of alkyltin and estertin stabilizers. *Food and Chemical Toxicology*, 20:909–916.

Penninks AH, Seinen W (1983) Immunotoxicity of organotin compounds. In: Gibson GG, Hubbard R, Parke DV, eds. *Immunotoxicology*. London, Academic Press.

Penninks AH, Hilgers L, Seinen W (1987) The absorption, tissue distribution and excretion of di-*n*-octyltin dichloride in rats. *Toxicology*, 44:107–120.

PG (2000) Letter to Danish Environmental Protection Agency from Procter & Gamble, 10 July.

Pieters RHH, Bol M, Lam BW, Seinen W, Bloksma N, Penninks AH (1993) Recovery from chemically induced thymus atrophy starts with CD4− CD8− CD2(high) TcR alpha-beta-(low) thymocytes and results in an increased formation of CD4- CD8- TcR-alpha-beta(high) thymocytes. *Immunology*, 78(4):616–622.

Pieters RHH, Bol M, Seinen W (1994a) Cellular and molecular aspects of organotin-induced thymus atrophy. *Human and Experimental Toxicology*, 13(12):876–879.

Pieters RHH, Bol M, Penninks AH (1994b) Immunotoxic organotins as possible model compounds in studying apoptosis and thymocyte differentiation. *Toxicology*, 91(2):189–202.

Pieters RHH, Bol M, Ariens T, Punt P, Seinen W, Bloksma N, Penninks AH (1994c) Selective inhibition of immature CD4−CD8+ thymocyte proliferation, but not differentiation, by the thymus atrophy-inducing compound di-*n*-butyltin dichloride. *Immunology*, 81(2):261–267.

Pieters RHH, Albers R, Bleumink R, Snoeij NJ, Itoh T, Seinen W, Penninks AH (1995) The thymus atrophy-inducing organotin compound DBTC inhibits the binding of thymocytes to thymic epithelial cells. *International Journal of Immunopharmacology*, 17(4):329–337.

Prange A, Jantzen E (1995) Determination of organometallic species using GC-ICP-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 10:105–109.

Rey C, Reinecke HJ, Besser R (1984) Methyltin intoxication in six men: Toxicologic and clinical aspects. *Veterinary and Human Toxicology*, 26:121–122.

RIVM (2000) *Health risk assessment for organotins in textiles*. Bilthoven, Dutch National Institute for Public Health and the Environment, January (RIVM Report No. 613350 002).

Rohm & Haas (1976) *Sub-chronic (90 day) toxicity study with compound 1130-100 in rats*. Study conducted for Cincinnati Milacron Chemicals Inc. by Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek (TNO), Ziest, December (Report No. R 5226).

Rohm & Haas (1999) *Sub-chronic (13-week) oral toxicity study with MMTTC/DMTDC (30/70) in rats*. Zeist, TNO Nutrition and Food Research Institute (TNO Report No. V99.200; Study No. 2164).

Ross WD, Emmett EA, Steiner J, Tureen R (1981) Neurotoxic effects of occupational exposure to organotins. *American Journal of Psychiatry*, 138:1092–1095.

Schering AG (1969a) *n-Butylzinntrichlorid. Systemische verträglichkeitsprüfung an ratten bei einmaliger p.o. verabreichung (DL_{50})*. Berlin, Schering AG, 30 July.

Schering AG (1969b) *Dibutylzinndichlorid. Systemische verträglichkeitsprüfung an ratten bei einmaliger p.o. verabreichung (DL_{50})*. Berlin, Schering AG, 17 July (Project No. 925).

Schering AG (1991) *ZK 30.434. Embryotoxicity including teratogenicity study in the rat after daily intragastric administration from day 6 to day 15 of gestation*. Berlin, Schering AG, 25 July (Research Report No. IC18/90).

Schering AG (1992) *ZK 30.434. Embryotoxicity including teratogenicity study in the rabbit after daily intragastric administration from day 6 to day 18 of gestation*. Berlin, Schering AG, 2 March (Research Report No. IC14/90).

Schering AG (1998a) *Acute immobilisation test of di-n-butyltin oxide (ZK 26385) with* Daphnia magna. Berlin, Schering AG, 3 December 1999 (Research Report No. IC26).

Schering AG (1998b) *Acute immobilisation test of di-n-butyltin bis(2-ethylhexylthioglycolate) (ZK 26386) with* Daphnia magna. Berlin, Schering AG (Research Report No. IC15).

Schering AG (1998c) *Acute toxicity of di-n-butyltin dilaurate (ZK 21976) to the zebra fish* Danio rerio. Berlin, Schering AG, 20 November (Research Report No. IC21).

Schering AG (1998d) *Acute toxicity of di-n-butyltin oxide (ZK 26385) to the zebra fish* Danio rerio. Berlin, Schering AG, 19 November (Research Report No. IC19).

Schering AG (1998e) *Acute toxicity of di-n-butyltin bis(2-ethylhexylthioglycolate) (ZK 26386) to the zebra fish* Danio rerio. Berlin, Schering AG (Research Report No. IC20).

Schering AG (1998f) *Acute immobilisation test of mono-n-octyltin trichloride with* Daphnia magna. Berlin, Schering AG, August (Research Report No. IC16).

Schering AG (1998g) *Acute toxicity of mono-n-octyltin trichloride to the zebra fish*. Berlin, Schering AG, August (Research Report No. IC18).

Schering AG (1999a) *Growth inhibition test of di-n-butyltin dilaurate (ZK 21976) on the green algae*, Scenedesmus subspicatus. Berlin, Schering AG, 17 February (Research Report No. IC29).

Schering AG (1999b) *Growth inhibition test of di-n-butyltin oxide (ZK 26385) on the green algae*, Scenedesmus subspicatus. Berlin, Schering AG, 17 February (Research Report No. IC28).

Schering AG (1999c) *Acute immobilisation test of di-n-butyltin dilaurate (ZK 21976) with* Daphnia magna. Berlin, Schering AG, 27 January (Research Report No. IC25).

Schering AG (1999d) *Reproduction and chronic immobilisation study for dioctyltin dichloride (ZK 21979) in* Daphnia magna *(21-d exposure)*. Berlin, Schering AG, 10 November (Research Report No. IC11).

Seinen W, Penninks AH (1979) Immune suppression as a consequence of a selective cytotoxic activity of certain organometallic compounds on thymus and thymus-dependent

lymphocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 320:499–517.

Seinen W, Willems MI (1976) Toxicity of organotin compounds. I. Atrophy of thymus and thymus-dependent lymphoid tissue in rats fed di-*n*-octyltindichloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 35(1):63–75.

Seinen W, Vos JG, van Spanje I, Snoek M, Brands R, Hooykaas H (1977a) Toxicity of organotin compounds. II. Comparative in vivo and in vitro studies with various organotin and organolead compounds in different animal species with special emphasis on lymphocyte cytotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 42(1):197–212.

Seinen W, Vos JG, van Krieken R, Penninks A, Brands R, Hooykaas H (1977b) Toxicity of organic compounds. III. Suppression of thymus-dependent immunity in rats by di-*n*-butyltindichloride and di-*n*-octyltindichloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 42(1):213–224.

Smialowicz RJ, Riddle MM, Rogers RR, Rowe DG, Luebke RW, Fogelson LD, Copeland CB (1988) Immunologic effects of perinatal exposure of rats to dioctyltin dichloride. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 25(4):403–422.

Snoeij NJ, Penniks AH, Seinen W (1988) Dibutyltin and tributyltin compounds induce thymus atrophy in rats due to selective action on thymic lymphoblasts. *International Journal of Immunopharmacology*, 10:891–899.

Sparmann G, Behrend S, Merkord J, Kleine HD, Grasser E, Ritter T, Liebe S, Emmrich J (2001) Cytokine mRNA levels and lymphocyte infiltration in pancreatic tissue during experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. *Digestive Diseases and Sciences*, 46:1647–1656.

Stasinakis AS, Thomaidis NS, Nikolaou A, Kantifes A (2005) Aerobic biodegradation of organotin compounds in activated sludge batch reactors. *Environmental Pollution*, 134(3):431–438.

Steinhäuser KG, Amann W, Späth A, Polenz A (1985) Untersuchungen zur aquatischen Toxizität zinnorganischer Verbindungen. *Vom Wasser*, 65:203–214.

Sterner W, Chibanguza G (1976) *Acute inhalation toxicity of dibutyltin dichloride in rats*. International Bio-Research, Inc., March.

Sterner W, Grahwit G (1976) *Acute inhalation toxicity of dimethyltin dichloride in rats*. International Bio-Research, Inc., February.

Summer KH, Klein D, Griem H (2003) *Ecological and toxicological aspects of mono- and disubstituted methyl-, butyl-, octyl- and dodecyltin compounds — Update 2002*. GSF National Research Center for Environment and Health, Neuherberg, for the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association, December.

Takeuchi M, Mizuishi K, Hobo T (2000) Determination of organotin compounds in environmental samples. *Analytical Sciences*, 16:349–359 (http://wwwsoc.nii.ac.jp/cgi-bin/jsac/analsci/pdf/16/4/349/; accessed 27 June 2003).

Terytze K, Schwarz S, Kaiser T (2000) *Soil metabolism and accumulation of diorganotin-based stabilisers — test substances dioctyltindichlorid (DOTCl2), dibutyltindichlorid (DBTCl2), dimethyltindichlorid (DMTCl2)*. Berlin, Free University of Berlin, Department of Geosciences, Organic Environmental Chemistry.

Thoonen S, Deelman BJ, van Koten G (2001) Platinum- and palladium-catalysed Kocheshkov redistribution of dialkyltin dichlorides or tetraalkyltins with tin tetrachloride. *Chemical Communications*, 18:1840–1841.

TNO (1976) *Sub-chronic (90-day) toxicity study with compound 1130-100 in rats*. Zeist, Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek (TNO), December (Report No. R 5226).

Tsuda T, Nakanishi H, Aoki S, Takebayashi J (1986) Bioconcentration of butyltin compounds by round crucian carp. *Toxicology and Environmental Chemistry*, 12:137–143.

Tsuda T, Nakanishi H, Aoki S, Takebayashi J (1988) Bioconcentration and metabolism of butyltin compounds in carp. *Water Research*, 22:647–651.

Tutschku S, Mothes S, Dittrich K (1994) Determination and speciation of organotin compounds by gas chromatography–microwave induced plasma atomic emission spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 683:269–276.

Vighi M, Calamari D (1985) QSARs for organotin compounds on *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 14(11/12):1925–1932.

Walsh GE, McLaughlin LL, Lores EM (1985) Effects of organotins on growth and survival of 2 marine diatoms, *Skeletonema costatum* and *Thalassiosira pseudonana*. *Chemosphere*, 14(3–4):383–392.

Walterson E, Sangfors O, Landner L (1993) *Environmental hazard assessment of mono- and di-substituted organotins. Final report*. Stockholm, Swedish Environmental Research Group (MFG), September (published as KEMI Report No. 11/94 by the Swedish National Chemicals Inspectorate, Stockholm).

Ward RJ (2003) *Dioctyltin dichloride: In vitro absorption through human and rat epidermis*. Central Toxicology Laboratory, 8 January (Report No. CTL/JV 1700).

Ward TJ, Kowalski PL, Boeri RL (1995a) *Acute toxicity of the water accommodated fraction (WAF) of alkyltin MA to the freshwater alga*, Selenastrum capricornutum. Marblehead, MA, T.R. Wilbury Laboratories, Inc. (Study No. 865-MO).

Ward TJ, Kowalski PL, Boeri RL (1995b) *Acute toxicity of the water accommodated fraction (WAF) of alkyltin MA to the daphnid*, Daphnia magna. Marblehead, MA, T.R. Wilbury Laboratories, Inc. (Study No. 862-MO).

Ward TJ, Kowalski PL, Boeri RL (1995c) *Acute toxicity of the water accommodated fraction (WAF) of alkyltin MA to the fathead minnow*, Pimephales promelas. Marblehead, MA, T.R. Wilbury Laboratories, Inc. (Study No. 861-MO).

Ward TJ, Magazu JP, Boeri RL (1996a) *Acute toxicity of mixed methyltin chlorides to the fathead minnow*, Pimephales promelas. Marblehead, MA, T.R. Wilbury Laboratories, Inc., 4 January (Study No. 855-MO).

Ward TJ, Magazu JP, Boeri RL (1996b) *Acute toxicity of the water accommodated fraction (WAF) of alkyltin MA to the mysid*, Mysidopsis bahia. Marblehead, MA, T.R. Wilbury Laboratories, Inc., 5 January (Study No. 864-MO).

Wells Laboratories (1973) *Report on inhalation LC_{50} testing using monomethyltin trichloride*. Wells Laboratories Inc., 12 July.

WEN (2000) *Speciated organotin analysis for the Women's Environmental Network*. Prepared by Scientific Analysis Laboratories Ltd for the Women's Environmental Network, 24 July (Report No. 18987E/Tin).

Wester PW, Canton JH (1987) Histopathological study of *Poecilia reticulata* (guppy) after long-term exposure to bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO) and di-*n*-butyltindichloride (DBTC). *Aquatic Toxicology*, 10:143–165.

Whalen MM, Loganathan BG, Kannan K (1999) Immunotoxicity of environmentally relevant concentrations of butyltins on human natural killer cells in vitro. *Environmental Research*, 81(2):108–116.

WHO (2004) *Dialkyltins in drinking water. Background document for the development of WHO Guidelines for drinking-water quality*. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/109; http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/dialkyltins.pdf).

Wilbury (1995a) *Acute toxicity of mixed methyltin chlorides to the earthworm* Eisenia foetida. Marblehead, MA, T.R. Wilbury Laboratories, Inc., 15 December (Study No. 860-MO).

Wilbury (1995b) *Acute toxicity of alkyltin ME to the earthworm* Eisenia foetida. Marblehead, MA, T.R. Wilbury Laboratories, Inc., 30 November (Study No. 874-MO).

Wilbury (1996) *Acute toxicity of alkyltin MA to the earthworm* Eisenia foetida. Marblehead, MA, T.R. Wilbury Laboratories, Inc., 5 January (Study No. 867-MO).

Witco (1992) *DIN-Sicherheitsdatenblatt. Handelsname: MOTC1. Mono-n-octylzinntrichlorid*. Bergkammen-Rühnte, Witco GmbH, 25 November.

Witco (1994) *Bestimmungen der T-Lymphozyten und Lymphozyten Sub-populationen bei Mitarbeitm der Zinnproduktion, mit Begleitschreiben von Dr. R Balogh vom 10.5.1994*. Bergkammen-Rühnte, Witco GmbH.

Wong PTS, Chau YK, Kramar O, Bengert GA (1982) Structure–toxicity relationship of tin compounds on algae. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 39:483–488.

Yanofsky NN, Nierenberg D, Turco JH (1991) Acute short-term memory loss from trimethyltin exposure. *Journal of Emergency Medicine*, 9:137–139.

Yoder R (2003) *Electrospray ionisation mass spectrometer study of dioctyltin compounds in solution*. Report provided to Risk & Policy Analysts Ltd by the European Tin Stabilisers Association, May.

APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

BCF	bioconcentration factor
CAS	Chemical Abstracts Service
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
DBTC	dibutyltin dichloride
DMTC	dimethyltin dichloride
DNA	deoxyribonucleic acid
DOTC	dioctyltin dichloride
EC_{50}	median effective concentration
EHMA	2-ethylhexylmercaptoacetate
EU	European Union
EUSES	European Union System for the Evaluation of Substances
IOMA	isooctyl mercaptoacetate
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IUCLID	International Uniform Chemical Information Database
K_d	adsorption coefficient
K_{oc}	organic carbon/water partition coefficient
K_{ow}	octanol/water partition coefficient
LC_{50}	median lethal concentration
LD_{50}	median lethal dose
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level
MBTC	monobutyltin trichloride
MMTC	monomethyltin trichloride
MOTC	monooctyltin trichloride
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NOEC	no-observed-effect concentration
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PEC	predicted environmental concentration
PNEC	predicted no-effect concentration
PVC	polyvinyl chloride
TBTC	tributyltin chloride
TDI	tolerable daily intake
TGD	Technical Guidance Document

APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENT

EC (2003)

This final report, entitled *Revised assessment of the risks to health and the environment associated with the use of organostannic compounds (excluding use as a biocide in antifouling paints)* and released in December 2003, is an update of a report submitted to the Enterprise Directorate-General of the European Commission in July 2002 (EC, 2002).

The report was peer-reviewed through the European Commission of Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) and by individual expert peer reviewers in EU Member States. The authors of the report were P. Floyd, C. Corden, P. Howe, and S. Dobson.

APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on mono- and disubstituted methyltin, butyltin, and octyltin compounds was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M. Baril, Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), Montreal, Quebec, Canada

R. Benson, United States Environmental Protection Agency, Region 8, Denver, CO, USA

J. Chapman, Department of Environment & Conservation, P.O. Box 29, Lidcombe, New South Wales, Australia

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

J. Fawell, Independent Consultant, Flackwell Heath, High Wycombe, Buckinghamshire, United Kingdom

L. Fishbein, Fairfax, Virginia, USA

C.-H. Hsu, National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

K. Louekari, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

M. Nordberg, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

James O'Callaghan, National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention, Morgantown, WV, USA

J. Sekizawa, Faculty of Integrated Arts & Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

T. Stedeford, National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

K. Ziegler-Skylakakis, MAK Commission, Technische Universität Munchen, Munich, Germany

APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Nagpur, India
31 October – 3 November 2005

Members

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, India

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Mr P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtengarten, Poison Control Center of São Paulo, São Paulo, Brazil

Dr H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Ms K. Hughes, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr D. Kanungo, Directorate General of Health Services, New Delhi, India

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Dr G. Kong, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

Dr J. Rischer, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Chamblee, GA, USA

Dr O. Sabzevari, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr R. Sonawane, National Center for Environmental Assessment, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

Dr Y. Zheng, National Institute for Occupational Health & Poison Control, Beijing, People's Republic of China

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Workplace Area (MAK Commission), Freising-Weihenstephan, Germany

Observer

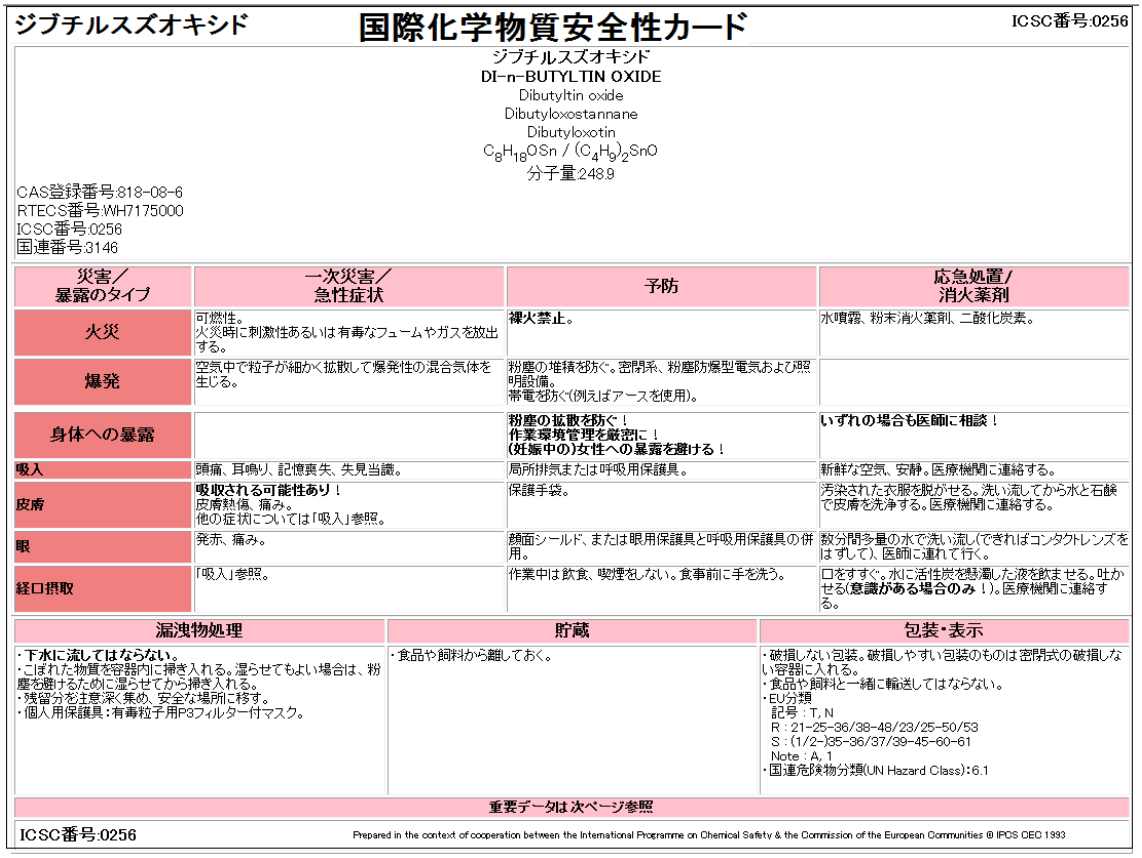
Mr P. Ashford, Resorcinol Task Force, Wotton-under-edge, Gloucestershire, United Kingdom

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms L. Onyon, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr M. Shibatsuji, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland



ジブチルスズオキシド　国際化学物質安全性カード　ICSC番号:0256

ジブチルスズオキシド
DI-n-BUTYLTIN OXIDE
Dibutyltin oxide
Dibutyloxostannane
Dibutyloxotin
$C_8H_{18}OSn$ / $(C_4H_9)_2SnO$
分子量:248.9

CAS登録番号:818-08-6
RTECS番号:WH7175000
ICSC番号:0256
国連番号:3146

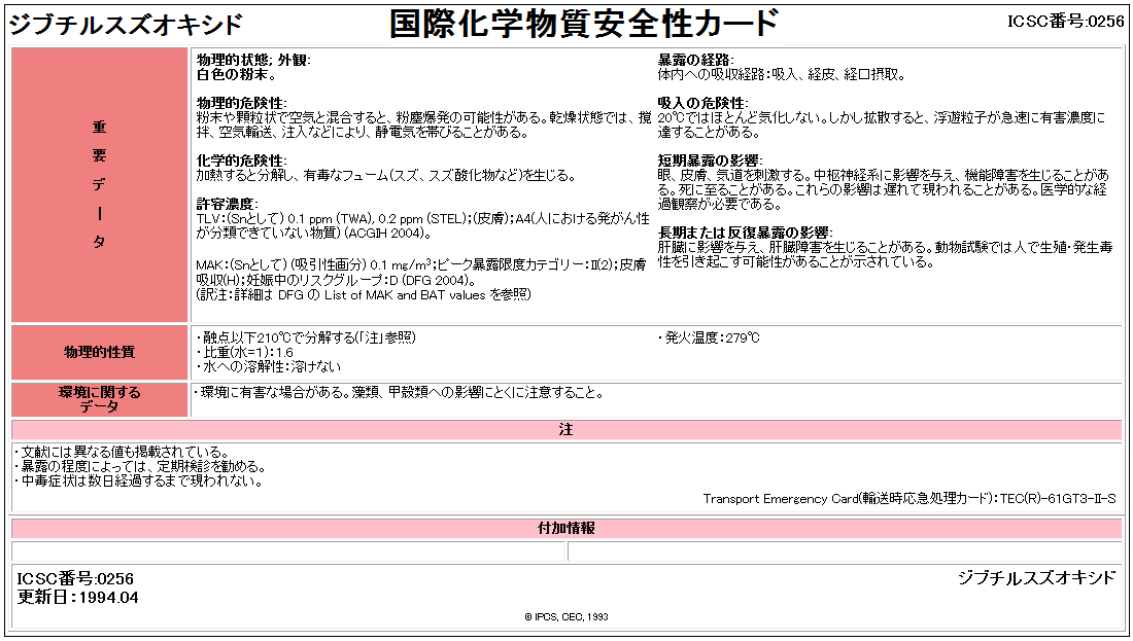
災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	可燃性。 火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止。**	水噴霧、粉末消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。	粉塵の堆積を防ぐ。密閉系、粉塵防爆型電気および照明設備。 帯電を防ぐ(例えばアースを使用)。	
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！** **作業環境管理を厳密に！** **(妊娠中の)女性への暴露を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	頭痛、耳鳴り、記憶喪失、失見当識。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！** 皮膚熱傷、痛み。 他の症状については「吸入」参照。	保護手袋。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	顔面シールド、または眼用保護具と呼吸用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。吐かせる(**意識がある場合のみ**！)。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・**下水に流してはならない。** ・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・個人用保護具:有毒粒子用P3フィルター付マスク。	・食品や飼料から離しておく。	・破損しない包装。破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号：T, N R：21-25-36/38-48/23/25-50/53 S：(1/2-)35-36/37/39-45-60-61 Note：A, 1 ・国連危険物分類(UN Hazard Class):6.1

重要データは 次ページ参照

ICSC番号:0256

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993



ジブチルスズオキシド　国際化学物質安全性カード　ICSC番号:0256

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の粉末。

物理的危険性:
粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。乾燥状態では、撹拌、空気輸送、注入などにより、静電気を帯びることがある。

化学的危険性:
加熱すると分解し、有毒なフューム(スズ、スズ酸化物など)を生じる。

許容濃度:
TLV:(Snとして) 0.1 ppm (TWA), 0.2 ppm (STEL);(皮膚);A4(人における発がん性が分類できていない物質) (ACGIH 2004)。

MAK:(Snとして) (吸引性画分) 0.1 mg/m³;ピーク暴露限度カテゴリー:II(2);皮膚吸収(H);妊娠中のリスクグループ:D (DFG 2004)。
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない。しかし拡散すると、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。中枢神経系に影響を与え、機能障害を生じることがある。死に至ることがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
肝臓に影響を与え、肝臓障害を生じることがある。動物試験では人で生殖・発生毒性を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質
・融点:以下210℃で分解する(「注」参照)
・比重(水=1):1.6
・水への溶解性:溶けない
・発火温度:279℃

環境に関するデータ
・環境に有害な場合がある。藻類、甲殻類への影響にとくに注意すること。

注
・文献には異なる値も掲載されている。
・暴露の程度によっては、定期検診を勧める。
・中毒症状は数日経過するまで現われない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)-61GT3-II-S

付加情報

ICSC番号:0256
更新日:1994.04

ジブチルスズオキシド

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。

国際化学物質安全性カード

ジラウリン酸ジブチルスズ

ICSC番号:1171

ジラウリン酸ジブチルスズ
DIBUTYLTIN DILAURATE
Dibutylbis((1-oxododecyl)-oxy) stannane
Dibutylbis(lauroyloxy)tin
$(C_4H_9)_2Sn(OOC(CH_2)_{10}CH_3)_2/C_{32}H_{64}O_4Sn$
分子量:631.6

CAS登録番号:77-58-7
RTECS番号:WH7000000
ICSC番号:1171
国連番号:2788; 3146

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**禁火禁止。**	粉末消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、水噴霧、二酸化炭素。
爆発			
身体への暴露		**作業環境管理を厳密に！**	
吸入		換気。	新鮮な空気、安静。
皮膚		保護手袋。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤。	安全眼鏡。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。吐かせる(**意識がある場合のみ**！)。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・漏れた液を密閉式の容器に集める。 ・こぼれた物質を容器内に掃き入れる；湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・(特別個人用保護具：自給式呼吸器)。	・食品や飼料から離しておく。 ・床面に沿って換気。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・国連危険物分類(UN Haz Class)：6.1

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

ジラウリン酸ジブチルスズ

ICSC番号:1171

重要データ	**物理的状態; 外観:** **黄色の油状の液体あるいはロウ状の結晶** **物理的危険性:** **化学的危険性:** 加熱や燃焼により分解し、有毒で刺激性のフュームを生じる。 **許容濃度:** TLV は設定されていない。	**暴露の経路:** 体内への吸収経路：経口摂取 **吸入の危険性:** 20℃で気化したとき、空気は汚染されても有害濃度には達しないか、達してもきわめて遅い。 **短期暴露の影響:** 眼を刺激する。 **長期または反復暴露の影響:** 肝臓、腎臓、胃腸管に影響を与えることがある。
物理的性質	・沸点：205℃(1.3kPa) ・融点：22～24℃ ・比重(水＝1)：1.1 ・水への溶解性：溶けない	・蒸気圧：0.0031 Pa ・相対蒸気密度(空気＝1)：21.8 ・引火点：179℃(C.C.)
環境に関するデータ		

注

・この物質の人の健康への影響に関するデータが不十分なので、最大の注意を払う必要がある。
・Butinorate、Davainex、Tinostat はいずれも商品名である。

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/