

4193-55-9 ^{a)}	Benzenesulfonic acid, 2-2'-(1,2-ethenediyl)bis(5-((4-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-, disodium salt			
4404-43-7 ^{a)}	Benzenesulfonic acid, 2-2'-(1,2-ethenediyl)bis(5-((4-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-, free acid			
513-77-9	Barium carbonate	KO/ICCA	LP	LP
7632-00-0	Sodium nitrite	JP/ICCA	FW	FW
7757-82-6	Disodium sulfate	SK+CZ/ICCA	LP	LP
7727-21-1	Dipotassium peroxodisulfate	US/ICCA	LP	LP
7727-54-0	Diammonium peroxydisulfate			
7775-27-1	Disodium peroxydisulfate / Persulfates			
15630-89-4	Disodium carbonate, compound with hydrogen peroxide (2:3)	PL/ICCA	LP	LP
818-61-1	2-Hydroxyethyl acrylate	US/ICCA	LP	LP
25584-83-2	Acrylic acid, monoester with 1,2-propanediol	US/ICCA	LP	LP
5124-30-1	Cyclohexane, 1,1'-methylenebis[4-isocyanato-	DE/ICCA	LP	LP
13674-87-8	tris-(2-Chloro-1-(chloromethyl)ethyl) phosphate	IRL/UK:eu	FW	-
38051-10-4	Phosphoric acid, 2,2-bis(chloromethyl)-1,3-propanediyl tetrakis(2-chloroethyl)-	IRL/UK:eu	LP	-

FW = The substance is a candidate for further work. (追加の調査研究作業が必要)

LP = The substance is currently of low priority for further work. (現状では追加作業の必要なし)

ICCA は国際化学工業協会協議会による原案提出を示す。

eu は欧州共同体でのリスク評価文書をもとにしたことを意味する。

略号はAUS : オーストラリア、BE : ベルギー、CZ : チェコ共和国、DE : ドイツ、FR : フランス、IRL : アイルランド共和国、JP : 日本、KO : 韓国、NL : オランダ、PL : ポーランド、PT : ポルトガル、SE : スウェーデン、SK : スロバキア共和国、UK : 英国、US : 米国である。

a) Potassium sodium 4,4'-bis[6-anilino-4-[bis(2-hydroxyethyl)amino]

·1,3,5-triazin-2-yl]amino] stilbene-2,2'-disulphonate (CAS:70942-01-7) が金属イオンまたはpHにより変化した物質。

OECD化学物質対策の動向 (第7報)

第15回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2002年ボストン)

高橋美加・平田睦子・松本真理子・広瀬明彦・鎌田栄一・長谷川隆一・江馬 眞[‡]

Progress on OECD Chemicals Programme (7) — SIAM 15 in Boston, 2002

Mika Takahashi, Mutsuko Hirata-Koizumi, Mariko Matsumoto, Akihiko Hirose,
Fiiichi Kamata, Ryuichi Hasegawa and Makoto Fma[‡]

The 15th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 15) was held in Boston, USA. The initial assessment documents of twelve substances at SIAM 15 (CAS numbers: 79-39-0, 88-60-8, 92-70-6, 102-76-1, 110-83-8, 135-19-3, 7647-01-0, 8007-18-9, 10043-52-4, 11070-44-3, 25321-09-9, 68186-90-3) were submitted by the Japanese Government with or without the International Council of Chemical Associations (ICCA) and all of them on the human health effect parts were agreed at the meeting. In this report, the human health effect parts in their 12 substance documents are introduced.

Key Words: OECD, IIPV program, SIDS Initial Assessment Meeting

(Received May 31, 2005)

はじめに

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 加盟各国における高生産量化学物質 (High Production Volume Chemical: HPV) について、1992年に始まった OECD 高生産量化学物質点検プログラム (HPV Program) により安全性の評価が行われている¹⁾。日本政府は初回より評価文書を提出しており、第14回までの初期評議会 (Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting: SIAM) において日本政府が担当し結論及び勧告が合意された化学物質の評価文書のヒトの健康影響部分については既に紹介してきた^{2~6)}。国際化学工業協会協議会 (International Council of Chemical Associations: ICCA) による評価文書の原案作成に伴い日本においても2001年から、日本政府に加え日本化学工業協会加盟企業も評価文書の原案を作成し、政府レビューの時 OECD に提出している。

評価文書は、物性、環境毒性及びヒトの健康影響に関する記述から構成されているが、著者らがヒトの健康影響部分の担当であるため、本稿では SIAM15 でヒトの健康影響部分について合意に至った化学物質名及び日本担当物質の評価文書の記述の概要を紹介する。なお OECD ガイドラインに則した単回及び反復投与試験につ

いてはガイドライン番号を示した。

ヒトの健康影響部分について SIAM15 で合意された化学物質名と日本担当物質の初期評価内容

2002年10月にボストン (米国) で開催された SIAM15 において、再審議として6物質、新規審議として26物質、カテゴリーとして2グループ (3物質及び4物質)、計39化学物質の初期評価文書が検討され、表1に示す物質の初期評価結果及び勧告が合意された。SIAM における合意は FW (The chemical is a candidate for further work.) または LP (The chemical is currently of low priority for further work.) として示されている。FWは「今後も追加の調査研究作業が必要である」、LPは「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。日本政府が担当した化学物質の初期評価報告書のヒトへの健康影響についての記述の概要を以下に示す。

Methacrylamide (79-39-0) (原案作成: ICCA 日本企業)

本化学物質は紙や布地の仕上げ剤やコート剤の原料として主に使用される。

放射性標識体を用いた実験において、ウサギへの静脈内投与では24時間以内に86%が、ウサギ (雄) 及びラット (雄) への15~30分間の皮膚暴露では24時間後にそれぞれ23~52%及び3.7~5.7%が、尿中に排泄される。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での LD₅₀ は1,653~1,938 mg/kg であった。毒性症状として振戦、流涎、よろめき歩行、被毛の汚染等が認められて

[‡]To whom correspondence should be addressed: Makoto Fma; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.570; FAX: 03-3700-1408; E-mail: fma@nihs.go.jp

Table.1 Chemical substances discussed at SIAM15 and their outcomes

CAS No.	Name of substance	Sponsor country	Outcome
74-87-3	Chloromethane	US/ICCA	LP
79-34-5	1,1,2,2-Tetrachloroethane	FR/ICCA	LP
79-39-0	Methacrylamide	JP/ICCA	LP
88-60-8	6-tert-Butyl-m-cresol	JP/ICCA	LP
89-78-1 1490-04-6 2216-51-5 15356-60-2	Category: Menthols	DE/ICCA	ENV: - HH: LP
92-70-6	2-Hydroxy-2-naphthoic acid	DE & JP	ENV: - HH: FW
94-36-0	Benzoyl peroxide	KO	FW
98-92-0	Nicotinamide	CH/ICCA	LP
100-00-5	1-Chloro-4-nitrobenzene	DE/ICCA	LP
100-37-8	2-Diethylaminoethanol	DE/ICCA	LP
102-76-1	Triacetin	JP/ICCA	LP
106-63-8	Isobutyl acrylate	US/ICCA	LP
107-06-2	1,2-Dichloroethane	DE/ICCA	LP
110-83-8	Cyclohexene	JP	ENV: FW HH: LP
115-86-6	Triphenyl phosphate	DE/ICCA	ENV: FW HH: LP
120-83-2	2,4-Dichlorophenol	FR/ICCA	LP
121-91-5	Isophthalic acid	US/ICCA	LP
135-19-3	2-Naphthol	DE & JP	ENV: FW HH: LP
141-32-2	Butyl acrylate	US/ICCA	LP
143-22-6 1559-34-8 23783-42-8	Category: High Boiling Ethylene Glycol Ethers	US/ICCA	LP
144-55-8	Sodium hydrogencarbonate	BE/ICCA	LP
497-19-8	Sodium carbonate	BE/ICCA	LP
528-44-9	1,2,4-Benzenetricarboxylic acid	US/ICCA	LP
552-30-7	1,2,4-Benzenetricarboxylic anhydride	US/ICCA	LP
1330-20-7	Xylene	HU	-
2432-99-7	11-Aminoundecanoic acid	FR/ICCA	LP
7647-01-0	Hydrochloric acid	JP/ICCA	LP
7791-25-5	Sulfuryl chloride	DE/ICCA	LP
8007-18-9	C.I. Pigment Yellow 53	JP/ICCA	LP
10043-52-4	Calcium chloride	JP/ICCA	LP
11070-44-3	Tetrahydromethyl-1,3-isobenzofuranedione	JP/ICCA	LP
25321-09-9	Diisopropylbenzene	JP	ENV: FW HH: LP
68186-90-3	C.I. Pigment Brown 24	JP/ICCA	LP
90387-57-8	Formaldehyde, reaction products with sulfonated 1,1'-oxybis[methylbenzene], sodium salts	DE/ICCA	FW

Note. Abbreviations show BE: Belgium, CH: Switzerland, DE: Germany, FR: France, JP: Japan, HU: Hungary, KO: Korea and US: the United States of America in the sponsor country column, and ENV: environment parts, HH: human health parts and -: not finalized in the outcome column.

いる。

ウサギの皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対しては中程度の刺激性が認められている。

28日間反復経口投与毒性試験（OECD TG 407）では、ラットの雌雄に0, 30, 100及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した。100 mg/kg/day以上の雄, 30 mg/kg/day以上の雌で自発運動の低下が認められた。300 mg/kg/dayの雌雄の体重増加量が減少し、臨床的及び

機能的変化（筋緊張の低下、歩行失調）や病理組織学的変化（坐骨神経の変性、小脳脚の軸索膨化）がみられた。雌では100 mg/kg/dayでも体重増加量が減少した。さらに、300 mg/kg/dayの群ではヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球色素量（MCH）、尿素窒素、クレアチニン、 α 1-グロブリン、 α 2-グロブリン、アルカリホスファターゼ活性の減少、アルブミン及びトリグリセリドの増加が認められ、100 mg/kg/dayの群ではヘモグロ

ビン及びMCHの減少が認められた。本試験でのNOAELは30 mg/kg/day(雄), 30 mg/kg/day未満(雌)と考えられた。

雄のラットとマウスに0, 200, 400, 800及び1,200 ppm(ラット: 0, 4.6, 9.1, 19.5及び31.6 mg/kg/day, マウス: 0, 24.3, 49.6, 120及び220.6 mg/kg/day)を12ヶ月間飲水投与した反復投与試験で、ラットでは19.5 mg/kg/day以上の群でロータロッドの成績低下, 膀胱の拡張, 座骨神経有髄線維の収縮と消失, 腓腹筋の萎縮がみられ, 31.6 mg/kg/day群で握力低下や歩行異常などの神経症状, 血清総コレステロールとリン脂質の増加がみられた。マウスでは120 mg/kg/day以上の群でロータロッドの成績低下, 握力低下や歩行異常などの神経症状, 腓腹筋萎縮, 膀胱拡張, 体重増加量の減少がみられ, 49.6 mg/kg/day以上の群で後肢麻痺, 座骨神経有髄線維の収縮と消失がみられた。本試験でのNOAELはラットで9.1 mg/kg/day, マウスで24.3 mg/kg/dayと判断された。

経口投与簡易生殖毒性試験(OECD TG 421)では、ラットの雌雄に0, 12.5, 50及び200 mg/kg/dayを強制経口投与した。200 mg/kg/day群で交尾率の減少, 分娩遅延, 哺育異常, 児の低体重, 生児数減少がみられた。本試験での生殖毒性のNOAELは50 mg/kg/dayと判断された。

二世代生殖毒性試験では、マウスに0, 24, 80及び240 ppm(F0: 0, 4.5, 15.4及び49 mg/kg/day, F1: 0, 6.8, 23.8及び71.3 mg/kg/day)が二世代にわたり飲水投与されたが、F0とF1の生殖能に影響はみられなかった。本試験でのNOAELはそれぞれ最高投与量となり、49 mg/kg/day(F0)及び71.3 mg/kg/day(F1)と判断された。これらの結果から生殖毒性のNOAELは49 mg/kg/dayと判断された。

マウスの妊娠6-17日に0, 60, 120及び180 mg/kg/dayを強制経口投与して発生毒性試験を行った。180 mg/kg/day群で着床後胚死亡の増加, 120 mg/kg/day以上の群で胎児体重の低下がみられた。出生児に被験物質投与に起因した外表異常はみられなかった。本試験での発生毒性のNOAELは60 mg/kg/dayと判断された。前述の二世代生殖毒性試験では、全ての被験物質投与群において後肢握力が3週齢の雌雄F1で低下した。しかしながら、この影響は6.8及び23.8 mg/kg/day群ではF1が成長するに従い有意差はなくなった。これらの結果から発生毒性のNOAELは6.8 mg/kg/day未満と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下のいずれでも陰性であった。優性致死試験でも陰性であった。

6-tert-Butyl-m-cresol (88-60-8) (原案作成: ICCA日本企業)

本化学物質は日本では主にポリマーやゴムに添加する酸化防止剤の中間体である。

ラットの単回経口投与毒性試験(OECD TG 401)でのLD₅₀は320-800 mg/kg(雄), 130-320 mg/kg(雌)であった。毒性症状として自発運動の低下, 腹臥位あるいは側臥位姿勢, 下腹部などの被毛の汚染が認められた。マウスを用いた試験では、経口LD₅₀は580 mg/kg(雄), 740 mg/kg(雌)であった。毒性症状として、自発運動の低下, 運動失調, 四肢麻痺と過呼吸/呼吸困難が認められた。また、マウスの経皮LD₅₀は1,200 mg/kgであった。

ウサギの皮膚と眼に強い刺激性が認められた。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG 422)では、ラットの雌雄に交配前2週間及び交配期間、さらに、雄では交配期間終了後2週間、雌では妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0, 2.5, 12.5及び60 mg/kg/dayを強制経口投与した。60 mg/kg/day群において体重増加抑制・摂餌量の減少(雌), 小葉中心性肝細胞肥大(雌雄)がみられた。反復投与毒性のNOAELは12.5 mg/kg/dayと判断された。また、60 mg/kg/day群において母動物の体重増加抑制や黄体数, 着床数のわずかな減少が認められ、生児数減少や児体重増加の抑制がみられたことから、生殖発生毒性のNOAELは12.5 mg/kg/dayと判断された。被験物質投与に起因した児の形態異常はみられなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、連続処理及びS9 mix非存在下の短時間処理で陰性であったが、S9 mix存在下の短時間処理では染色体異常の誘発作用が認められたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。しかしながら、*in vivo*でのマウスの小核試験は投与可能な最高用量において陰性であったことから、本化学物質は*in vivo*では遺伝毒性を発現しないと判断された。

2-Hydroxy-2-naphthoic acid (92-70-6) (日本政府及びドイツ政府作成)

本化学物質は染料や色素などの中間体である。

ラットの単回経口投与毒性試験(OECD TG 401)でのLD₅₀は823-1,040 mg/kgであった。毒性症状として自発運動の低下, 呼吸亢進, 閉眼, 下痢が認められた。モルモットの皮膚に24時間塗布した試験では約2,000 mg/kgで死亡がみられた。

ウサギの皮膚に対しては弱い刺激性が認められ、モルモットの皮膚では壊死や皮下出血がみられた。ウサギの眼に対しては強い刺激性が認められた。また、皮膚感作

性が疑われた。

28日間反復経口投与毒性試験（OECD TG 407）では、ラットの雌雄に0, 12, 60及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した。60及び300 mg/kg/day群の雌の副腎に壊死がみられた。雄では300 mg/kg/day群において血清中無機リンのレベルが低下し、血清及び尿中ビリルビンが上昇し、雌ではさらに肝重量の増加がみられた。NOAELは60 mg/kg/day（雄）及び12 mg/kg/day（雌）であった。また、ラットへの反復吸入投与毒性試験で300 mg/m³を10日間暴露させたところ腎臓に壊死が認められた。

一世代生殖毒性試験（OECD TG 415）では、ラットの雄に交配前10週から剖検前日まで（98日間）、雌に交配前2週間から哺育20日まで、0, 12.5, 50及び200 mg/kg/dayを強制経口投与した。200 mg/kg/day群で児体重低下、成長遅延、外表異常がみられた。生殖発生毒性のNOAELは50 mg/kg/day、雄の一般毒性のNOAELは12.5 mg/kg/day（50 mg/kg/dayでの前胃の病変）、雌の一般毒性のNOAELは50 mg/kg/day（200 mg/kg/dayでの体重増加量の減少と前胃の病変）と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9 mix存在下の短時間処理で陰性であったが、連続処理及びS9 mix非存在下の短時間処理では染色体異常の誘発作用が認められたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。In vivoにおける変異原性については今後の検討が必要（FW）とされた。

Triacetin (102-76-1) (原案作成：ICCA日本企業)

本化学物質はタバコフィルターの可塑剤、硝酸セルロース、セルロイド製品の溶剤、写真フィルム、化粧品の防カビ剤、食品添加物などとして使用される。また、間接食品添加物（接着コーティング用）としてFDAの承認を得ている。

In vitroで反転させたラットの腸管とともにインキュベートすると直ちにグリセロールと酢酸に加水分解された。犬に静脈内注射した場合、血管内で加水分解され、生じた酢酸の大部分が各組織で酸化分解された。

経口及び吸入による急性毒性は低い。ラットの単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡はみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上と判断された。ウサギとモルモットの経皮LD₅₀も2,000 mg/kg以上であった。ラットの単回吸入投与毒性試験（OECD TG 403）のLC₅₀は1,721 mg/m³以上であった。

ウサギの皮膚と目に対して刺激性は認められず、モル

モットにおいて皮膚感作性は認められなかった。ヒトでも皮膚刺激性や皮膚感作性はみられなかったが、タバコ工場でのアレルギー性接触性湿疹に関する報告が1件ある。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、ラットの雄には交配前2週から44日間、雌には交配前2週から分娩後哺育3日まで、0, 40, 200及び1,000 mg/kg/dayを強制経口投与した。最高用量の1,000 mg/kg/dayでも毒性影響がみられず、反復投与毒性及び生殖発生毒性のNOAELはそれぞれ1,000 mg/kg/dayと判断された。

ラットへの反復吸入投与毒性試験において249 ppm（2,220 mg/m³）を90日間暴露したところ毒性影響はみられず、NOAELは249 ppm（2,220 mg/m³）と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9 mix存在下の最高用量で染色体異常がみられたが、本化学物質添加後の低pH（4.9）によると考えられた。これらの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

Cyclohexene (110-83-8) (日本政府作成)

本化学物質はシクロヘキサノール、L-リジンの原料、特殊溶剤、シクロヘキセンオキシサイド等各種有機合成原料として使用されている。

In vitro試験においてアリル位での酸化が示されているが、in vivoにおける代謝・動態に関する報告はない。

経口、経皮及び吸入による急性毒性は低い。ラットの単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）による、LD₅₀は1,000-2,000 mg/kgであった。モルモットの経皮LD₅₀は16,220 mg/kg以上であった。単回吸入投与毒性試験において21,388 mg/m³でもラットの死亡は認められなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、ラットの雄には交配前2週から48日間、雌には交配前2週から分娩後哺育4日まで、0, 50, 150及び500 mg/kg/dayを強制経口投与した。150 mg/kg/day以上の雌雄で一過性の流涎が認められた。150 mg/kg/day以上の雄で血清中性脂肪の低値、500 mg/kg/dayの雄で総ビリルビンの高値、150 mg/kg/day以上の雌雄で総胆汁酸の高値が認められた。反復投与毒性のNOAELは50 mg/kg/dayと判断された。生殖発生に関する影響は最高用量の500 mg/kg/dayで認められず、生殖発生毒性のNOAELは500 mg/kg/dayと判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

2-Naphthol (135-19-3) (日本政府及びドイツ政府作成)

本化学物質は合成ゴム工業における抗酸化剤の製造原料をはじめとして、医薬品、染料、香料などの原料として広く利用されている。

肝臓と腎臓におけるグルクロニド抱合及び硫酸抱合によって急速に除去される。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は1,320 mg/kgであった。毒性症状として自発運動の低下、呼吸促進、閉眼、鼻汁、下痢が認められた。ラットの単回吸入投与毒性試験 (OECD TG 403) のLC₅₀は2,200 mg/m³と判断された。毒性症状として自発運動の低下、運動障害、反射障害、鼻汁、角膜混濁、下痢が認められた。

ウサギの皮膚に対して刺激性は認められなかったが、眼に対しては強い刺激性が認められた。モルモットの皮膚で感作性が認められた。

ラットの28日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) において、50 mg/kg/day以上の群の雌雄において副腎重量の増加がみられた。150 mg/kg/day群の雄で腎臓影響を示し、血清中クレアチニンの増加や電解質の変化がみられた。

イヌとラットの皮下及び吸入による反復投与毒性試験において肝臓と腎臓への影響がみられ、1.35及び10.1 mg/m³群で血液凝固障害及び肝臓と腎臓の病理組織学的影響を伴う機能障害が報告されている。

一世代生殖毒性試験 (OECD TG 415) では、ラットの雄に交配前10週から剖検前日まで (98日間)、雌に交配前2週間から哺育20日まで、0、10、40及び160 mg/kg/dayを強制経口投与した。親世代の生殖能力への影響や児の形態異常は認められなかった。160 mg/kg/day群で哺育不良と児体重低下、生存数減少がみられたことから、生殖発生毒性のNOELは40 mg/kg/dayと判断された。雄の一般毒性のLOELは最低投与量の10 mg/kg/day (流涎)、雌の一般毒性のNOELは10 mg/kg/day (40 mg/kg/dayでの流涎、鼻汁、自発運動低下、摂餌量減少) と判断された。

細菌を用いた数種の復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Hydrochloric acid (7647-01-0) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は化学工業における無機塩類の製造原料をはじめとして、肥料製造や醸造などの原料として広く利用されている。

雌ラットの単回経口投与毒性試験でのLD₅₀は238-277 mg/kgであり、単回吸入投与毒性試験のLC₅₀は、ラットで23.7-60.9 mg/L/5 min, 5.7-7.0 mg/L/30 min, 4.2-4.7 mg/L/60 min, マウスで20.9 mg/L/5 min, 3.9

mg/L/30 min, 1.7 mg/L/30 minであった。

ウサギの皮膚と目に対し濃度や接触時間に比例して「弱い」～「強い」刺激性が認められている。

ラット及びマウスの90日間反復吸入投与毒性試験において0、10、20及び50 ppm (0、15、30及び75 mg/m³) を暴露した。鼻や口唇に対する局所刺激性は10 ppmで認められたが、両動物における全身毒性のNOELは20 ppm (50 ppmでの体重増加量の減少など) と判断された。

生殖発生毒性について信頼性の高い試験報告はないが、本化学物質は水素イオンとクロロイオンから成り、これらは体液の構成要素であることから、低濃度の塩酸のガスや溶液は悪影響を及ぼさないと考えられる。実際、胃腺は塩酸を分泌し、また、pHが同様に化する硫酸の経口投与でも実験動物において発生毒性は認められていない。これらの所見から、発生毒性のないことが示唆される。生殖毒性については、上述の90日間反復吸入投与毒性試験において最高用量の50 ppmまで生殖器への影響はみられなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、低pHによると考えられる染色体異常がみられた。

雄ラットに10 ppmを128週間吸入させた試験では、鼻における腫瘍性の病変は認められなかった。吸入・経口・経皮投与毒性試験でも発がん性は示されていない。ヒトでの症例対照研究において、被験化学物質への暴露と腫瘍発生との因果関係は認められなかった。

C.I. Pigment Yellow 53 (8007-18-9) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は、プラスチック、セラミックス、建材、コート剤の着色剤として利用されている。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡はみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上と判断された。

ウサギの皮膚と目に対して弱い刺激性が認められている。

ラットの90日間反復混餌投与毒性試験 (最高用量450 mg/kg/day) と反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422, 最高用量1,000 mg/kg/day) では、毒性影響は示されていない。OECD TG 422の試験に基づき、反復投与毒性及び生殖発生毒性のNOELはそれぞれ1,000 mg/kg/dayと判断された。また、ラットの反復吸入投与毒性試験 (60 mg/m³に1日6時間、5日間) において毒性影響は認められていない。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Calcium chloride (10043-52-4) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は氷結防止・道路安定・ダスト防除・コンクリート凝固などの用途や、食品添加物・薬品などとして使用される。

水中ではカルシウムイオンとクロルイオンに速やかに解離し、体内において別々に吸収・分布・排泄が行われる。

単回経口投与毒性は低く、マウスのLD₅₀は1,940-2,045 mg/kg, ラットでは3,798-4,179 mg/kg, ウサギでは500-1,000 mg/kgであった。単回経皮毒性も低く、ウサギの経皮LD₅₀は5,000 mg/kg以上と判断された。

ウサギの眼に対して強い刺激性が認められたが、皮膚に対しては弱い刺激性しか認められていない。しかしながら、塗布時間が長く高濃度溶液の場合には強い皮膚刺激性を示し、本化学物質またはその高濃度溶液への接触事故によりヒトの皮膚への損傷が認められている。

カルシウムイオンとクロルイオンは必須栄養素であり、各々1,000 mg/kg以上が1日の摂取量として推奨されている。OECD TG 414に準じた発生毒性試験において189 mg/kg/day (マウス), 176 mg/kg/day (ラット), 69 mg/kg/day (ウサギ) まで毒性影響は認められていない。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Tetrahydromethyl-1,3-isobenzofuranedione (11070-44-3) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は主にエポキシ樹脂硬化剤として使用される。

代謝と動態についての動物試験は行われていないが、ヒトが吸入した場合は代謝によってジカルボン酸となり尿中に排泄されることが知られている。尿中濃度の半減時間は3-6時間であった。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡はみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上であった。毒性症状として前胃の粘膜肥厚・扁平上皮過形成・肉芽性炎などの変化が認められている。

ウサギの皮膚には中程度の刺激性が認められ、眼に対しても刺激性が認められた。ヒトの疫学的調査により感受性が疑われている。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雌雄に交配前2週間、その後さらに、雄では交配期間を含む35日間、雌では交配期間、妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0, 30, 100及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した。300 mg/kg/day群において、雄に一過性の流涎、腎臓の相対重量の増加がみ

られ、雌雄に前胃の粘膜肥厚・扁平上皮過形成・肉芽性炎がみられた。反復投与毒性のNOAELは100 mg/kg/dayと判断された。また、生殖発生毒性に対する影響は認められず、生殖発生毒性のNOAELは300 mg/kg/day (最高用量)と判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Diisopropylbenzene (25321-09-9) (日本政府作成)

本化学物質はガソリンやディーゼル等の炭化水素燃料に混入される。また、Diisopropylbenzeneperoxideの合成に使われる。

単回投与毒性試験での異性体混合物の経口LD₅₀はラットで5,850 mg/kg, 経皮LD₅₀はウサギで14,400 mg/kgであった。単回吸入投与毒性試験においてラットで4時間、マウスで2時間暴露した場合、5,300 mg/m³以下の用量では死亡が認められなかった。

28日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、ラットの雌雄に0, 6, 30, 150及び750 mg/kg/dayを強制経口投与した。投与期間の後半に150 mg/kg/day以上の雌雄で散腫がみられた。雄では150 mg/kg/day以上、雌では750 mg/kg/dayの群で肝の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これらの結果から反復投与毒性のNOAELは30 mg/kg/dayと判断された。

経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、ラットの雌雄に、交配前2週間、その後さらに、雄では交配期間を含む36-38日間、雌では交配期間、妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0, 6, 30, 150及び750 mg/kg/dayを強制経口投与した。生殖発生毒性に関する影響は認められず、生殖発生毒性のNOAELは750 mg/kg/day (最高用量)と判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

C.I. Pigment Brown 24 (68186-90-3) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は、プラスチック、セラミックス、建材、コート剤の着色剤として利用されている。毒性学的プロファイルは類似構造をもつC.I. Pigment Yellow 53 (上述)と本質的に類似している。

ラットの単回経口投与毒性試験では、最高用量の10,000 mg/kgでも毒性影響がみられず、LD₅₀は10,000 mg/kg以上と判断された。

ウサギの皮膚に対して弱い刺激性が認められる。

ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (最高用量500 mg/kg/day) において毒性影響はみられず、反復投与毒性のNOAELは500 mg/kg/dayと判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9

mix存在及び非存在下で陰性であった。

おわりに

本稿では、SIAM15で合意された化学物質名及び日本担当の12物質の初期評価の健康影響部分について紹介した。SIAMで合意された物質については、初期評価文書が出版されたのち、インターネットのOECD webサイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) より報告書の入手が可能である。

文 献

- 1) Hasegawa, R., Nakadate, M. and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **24**, app.11-19 (1999)
- 2) Hasegawa, R., Kamata, E., Hirose, A., Kanno S., Hukuma, K., Takatsuki, M., Nakadate, M. and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **24**, app.85-92 (1999)
- 3) Hasegawa, R., Koizumi, M., Kamata, E., Hirose, A., Kanno S., Takatsuki, M., and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **25**, app.83-96 (2000)
- 4) Hasegawa, R., Koizumi, M., Hirose, A., Sugawara N., and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **26**, app.35-41 (2001)
- 5) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Makoto Ema, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **122**, 37-42 (2004)
- 6) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Makoto Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 46-55 (2005)

【短報】

OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第 19 回初期評価会議概要

OECD High Production Volume Chemicals Programme:

Summary of 19th SIDS Initial Assessment Meeting松本真理子¹・田中里依²・川原和三³・菅谷芳雄⁴・江馬 真¹

1：国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室

2：厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

3：(財)化学物質評価研究機構

4：(独)国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

Mariko Matsumoto¹, Rie Tanaka², Kazumi Kawahara³, Yoshio Sugaya⁴, Makoto Ema¹

1. Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences

2. Office of Chemical Safety, Pharmaceutical and Food Safety Bureau,
Ministry of Health, Labour and Welfare

3. Chemicals Evaluation and Research Institute

4. Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

要旨：第 19 回の OECD 高生産量化学物質初期評価会議は、ドイツ連邦環境局がホストとなり 2004 年 10 月 19 日-22 日にベルリンで開催された。再審議物質 7 物質を含む計 56 物質の初期評価文書について協議され、すべての初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された。日本政府としては 5 物質、2-Hydroxy-3-naphthoic acid (CAS:92706)、Thiophene, tetrahydro-, 1,1-dioxide (CAS:126330)、Diallyl phthalate (CAS:131179)、Ethanol, 2-tert-butoxy- (CAS:7580850)、1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester (CAS:119062)の初期評価文書を提出した。本稿では、第 19 回初期評価会議の協議内容の概要を報告する。

キーワード：経済協力開発機構、高生産量化学物質、初期評価会議

Abstract: The 19th SIDS, Screening Information Data Set, Initial Assessment Meeting was held in Berlin, Germany on 19th-22nd October 2004, hosted by the German Federal Agency for the Environment. The initial assessment documents of 56 substances were submitted, and all of them were agreed at the meeting. The initial assessment documents of five substances (CAS numbers: 92706, 126330, 131179, 7580850, 119062) were submitted by the Japanese Government. This paper reports the summary record of the 19th SIDS Initial Assessment Meeting.

Keywords: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

1. はじめに

経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) では、1990 年の理事会決定に基づき、化学物質による有害な作用から人及び環境を保護するとともに、各国の化学物質規制の体制整備・国際協調の場を提供している環境保健安全プログラムの一環として、高生産量化学物質 (少なくとも加盟国の 1ヶ国において年間 1,000 トンを超えて生産されている化学物質。HPV: High Production Volume Chemical) に対し加盟各国の分担により、安全性情報を収集・評価する HPV 点検プログラムを行っている。加盟各国は企業と協力しつつ、化学物質の安全性初期評価に必要なスクリーニング試験データセット (SIDS: Screening Information Data Set) の項目の情報収集や試験を行い、初期評価プロファイル (SIAP: SIDS Initial Assessment Profile)、初期評価レポート (SIAR: SIDS Initial Assessment Report) および網羅的資料集 (Dossier: SIDS Dossier) の 3 文書の初期評価文書を作成し、初期評価会議 (SIAM: SIDS Initial Assessment Meeting) で討議している。

第 19 回 SIAM は、ドイツ連邦環境局がホストとなり 2004 年 10 月 19 日-22 日にベルリンで開催された。加盟国、欧州委員会及び産業界から約 90 名の代表が参加し、56 物質の初期評価文書について協議を行った。本稿では第 19 回 SIAM での協議内容、すなわち、第 18 回 SIAM 以降の HPV 点検プログラムの進捗状況、初期評価文書の協議結果及び本プログラムの全般的な懸案事項に関する検討結果について報告する。なお、本稿は第 19 回 SIAM の会議報告書 (OECD, 2004a) を参照して作成した。

2. 第 18 回 SIAM 以降の HPV 点検プログラム進捗状況

(1) 初期評価文書の公開状況

第 18 回 SIAM (2004 年 4 月) で合意された 78 物質の初期評価文書は、化学物質の安全性について全般的な方針を決定している OECD の化学品委員会及び化学品・農業・バイオテクノロジー作業部会合同会合 (Joint Meeting) で承認され、SIAP が OECD の HPV データベース (OECD, 2004b) を通じて公開された。また、国連環境計画 (UNEP: United Nations Environment Programme) は、OECD 事務局から送られた 27 物質の SIAP、SIAR 及び Dossier の 3 文書を公式初期評価文書として、2004 年 7 月に新たにウェブサイト (UNEP, 2004) で発表した。今後も Joint Meeting で承認された初期評価文書は、UNEP に送られ順次公式発表される予定である。

SIAM における環境影響とヒト健康影響についての勧告は、FW (The substance is a candidate for further work) または LP (The substance is currently of low priority for further work) として示されている。FW は「今後も追加の調査研究作業が必要である」、LP は「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。何れの勧告の場合もその根拠と共に解釈することが望まれており、評価内容と合わせて参照することが期待される。

(2) SIAM 関連会議での決議事項

1) 既存化学物質タスクフォースの活動

既存化学物質タスクフォースでは既存化学物質についての方針を決定しており、2004 年 9 月に開催された既存化学物質タスクフォース (以下、単にタスクフォースという。新規化学物質タスクフォースとの合同会議を含む) の協議結果のうち、SIAM に関連する次の 4 点が報告された。

1) HPV 点検プログラムのマニュアル修正

第 17 回 SIAM (2003 年 11 月) より協議されていた、HPV 点検プログラムのマニュアル (OECD,

2004c)に定められた、試験の信頼性を評価する信頼性スコアの使用に関するガイダンスについては、SIAM からの提案に字句の修正が加えられた上で承認された。同じく第 17 回 SIAM より協議されていたヒトの健康影響・環境影響のハザードの評価に関するガイダンスの修正については、LP (追加作業が必要ない) と勧告する際の規定が加えられた上で承認された。第 18 回 SIAM で協議された、生物濃縮、魚類慢性毒性、神経毒性の試験に対する主要研究概要 (RSS: Robust Study Summary) のテンプレート案についても合意が得られた。

II) 暴露情報使用について

第 18 回 SIAM では、勧告を定める際の暴露情報の扱い方について協議され、HPV 点検プログラムのマニュアルの暴露情報に関するガイダンス記述の不明瞭さが指摘された。SIAM は現在の HPV 点検プログラムのマニュアルで定められた SIDS 項目で要求される暴露情報の範囲を明らかにする必要性、有効な暴露情報の範囲・限度を個々の評価物質の SIAR と SIAP で明瞭化させる必要性、勧告が暴露情報などの根拠と共に解釈されるよう、勧告のみの使用を制限する必要があると結論した。さらに、具体的なマニュアルのガイダンス修正案が SIAM で作成され、タスクフォースが、これらの提案に合意した。HPV 点検プログラムにおける暴露情報の SIDS 項目は、1998 年のプログラム見直し (Refocused HPV chemicals Programme) の際、HPV 点検プログラムの加速化を図るために暴露源のみとされた。タスクフォースは今後も暴露情報のための SIDS 項目を拡大させたり、SIAM での暴露情報のための審議内容を増加させたりしないという点に合意した。タスクフォースは、HPV 点検プログラムのマニュアル修正の草案作成を OECD 事務局に求め、さらに、低暴露であることが予想される有害性物質に追加研究作業が必要ないと勧告するためには、その生産量や使用方法など暴露情報の範囲・限度が勧告の根拠に反映されなければならないと結論した。

III) HPV 点検プログラムの目標設定

タスクフォースは、加盟国が国際化学工業協会協議会 (ICCA: International Council of Chemical Association) と協力し、2010 年までに新たな 1,000 物質を調査するよう Joint Meeting に勧告することとした。ICCA は第 11 回 SIAM (2001 年) から ICCA イニシアティブとして初期評価文書の作成に協力しており、第 19 回 SIAM までに合意が得られた約 500 物質の初期評価文書の半数弱は ICCA が原案を作成している。タスクフォースは新たな 1,000 物質の調査のためには、ICCA の参加が重要であると認めた。

IX) タスクフォース合同会議の主旨と今後の可能性

新規化学物質と既存化学物質のタスクフォース合同会議は、新規化学物質タスクフォースが既存化学物質タスクフォースの経験を学ぶと共に、両タスクフォースが評価方法などについて共通の理解を得るために開かれた。また、新規化学物質の有害性評価結果の相互受け入れを試行するため、新規化学物質の有害性評価を SIAM に提出する国があるかどうか、その可能性を検討することが合意された。

2) IUCLID 使用者グループの活動

第 5 回 IUCLID (International Uniform Chemical Information Database) 使用者グループのエキスパートパネル会議に関しては、IUCLID の最新バージョン (IUCLID5) の開発が進んでおり、新しいソフトウェアが 2006 年の下半期にリリースされる予定であることが報告された。IUCLID は Dossier や RSS を作成する際に使用されているデータベースであるが、IUCLID5 では、入力方法や化学物質の特定方法が改善されることとなった。また、OECD 加盟国や新規化学物質、農薬などの各種プログラム間の RSS 相互使用のためのテンプレート調和活動について、エキスパートグループが、物性、環境、健康影響の中から 4 つのエンドポイント (加水分解、魚類急

性毒性、皮膚刺激性、反復投与毒性) のテンプレート案を作成し、承認をうけるために Joint Meeting に提出した。また 2005 年 1 月中旬を目途に、物性、環境、健康影響から更に、約 85 エンドポイントについてテンプレートを作成する計画が立てられていることが報告された。

3. 第 19 回 SIAM での審議状況

(1) 初期評価文書の協議結果

第 19 回 SIAM では、新規審議として 49 物質、再審議として 4 物質、過去の SIAM で合意されたが物質カテゴリーを構成する物質として再評価の 3 物質 (計 56 物質) の初期評価文書が審議され、表 1 に示す審議物質すべての初期評価結果及び勧告が合意された。

日本政府としては新規審議として 4 物質、Thiophene, tetrahydro-, 1,1-dioxide (CAS:126330)、Diallyl phthalate (CAS:131179)、Ethanol, 2-tert-butoxy- (CAS:7580850)、1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester (CAS:119062)、再審議としてドイツと共に作成した 1 物質、2-Hydroxy-3-naphthoic acid (CAS:92706) の初期評価文書を提出した。うち、1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester (CAS:119062) は High Molecular Weight Phthalate Esters 物質カテゴリーに含まれ、フランスとの co-sponsor 物質である。また Thiophene, tetrahydro-, 1,1-dioxide (CAS:126330)、Diallyl phthalate (CAS:131179)、1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester (CAS:119062) は ICCA が原案を作成した。

新規物質については、オンライン会議用掲示板の CDG (Committee Discussion Group) に掲載されたコメントに対する回答及びコメントを反映した修正 SIAP が審議された。再審議物質については CDG に掲載されたコメントに対する回答の審議が行われた。なお、勧告を定める際の暴露情報の扱い方については、個々の物質に応じて検討を行ったが、前述の SIAM18 およびタスクフォースの意見をもとに、OECD 事務局が作成した暴露情報に関するマニュアルのガイダンス(草案)に従って行われた。

Alkanes, C14-17, chloro (CAS:85535859) の初期評価文書は、第 10 回 SIAM で議論されたが合意が得られず、環境影響に関する試験として水中及び土壌中の微生物の毒性試験、魚類の BCF 試験が追加作業の一部として実施された。本会議では環境影響に関する評価文書に合意が得られ、ヒトの健康影響に関する評価については将来の SIAM で別途協議することとなった。

Bis(2-ethylhexyl)terephthalate (CAS:6422862) の初期評価文書は第 17 回 SIAM で議論され、環境影響に関する評価について底生動物の追加試験が必要であると合意された。本会議では修正した初期評価文書が合意された。

p-Phenylenediamine, N-phenyl- (CAS:101542) の初期評価文書は、第 18 回 SIAM で議論され、ヒトの健康影響評価として、変異原性試験について更なる情報が必要であると合意された。本会議では修正した初期評価文書が合意された。

3-Hydroxy-2-naphthoic acid (CAS:92706) の初期評価文書については第 15 回 SIAM において藻類の毒性に関する信頼ある試験結果がなかったことから環境影響に関する部分の評価に合意が得られなかった。共同スポンサーの日本が藻類の毒性試験等を行い、修正した初期評価文書を提出し本会議で合意された。

物質カテゴリー：Butenes についての 2 つの初期評価文書 2-butene (CAS:107-01-7) 及び iso-butylene (CAS:115-11-7) はそれぞれ第 1 回、第 17 回 SIAM で単独文書として合意されたが、物質カテゴリーを構成する物質として再評価された。本会議で合意された物質カテゴリーの初期評価文書出版に伴い、現在の 2-butene の初期評価文書 (1993 年合意) の掲載を削除することとした。一方、iso-butylene については最新情報の初期評価文書であるため、そのまま別文書として残すこととなった。

2-Butoxyethanol (CAS:111-76-2) の試験データは、物質カテゴリー：Monoethylene glycol

ethers を構成する 3 物質、Ethylene glycol propyl ether (CAS:2807-30-9)、Ethylene glycol butyl ether acetate (CAS :112-07-2)、Ethylene glycol hexyl ether (CAS:112-25-4) の哺乳類に対する毒性試験のデータギャップを埋めるために補助的に使用された。2-Butoxyethanol の初期評価文書は第 6 回 SIAM で合意され既に出版されているが、反復吸入毒性、皮膚刺激性、眼刺激性、癌原性などの新たな試験結果が入手されたほか、ヒトの経口摂取についての情報が得られたので、フランスが新しい初期評価文書を将来の SIAM で提出することを表明した。

(2) HPV 点検プログラムにおける全般的な議題

1) 物理化学的データの二次資料利用について

第 17 回 SIAM で議論され修正された、HPV 点検プログラムマニュアルの物理化学的データの二次資料利用についてのガイダンスについて、米国と経済産業諮問委員会 (BIAC: Business and Industry Advisory Committee) が CDG にコメントを提出した。会議は、これらのコメントについて協議し修正案に合意した。米国のコメントに従って字句を挿入した修正文書は、タスクフォースの承認を得た後に HPV 点検プログラムのマニュアルのガイダンスとして加えられる予定である。なお、BIAC のコメントは文書の修正を必要としないものであった。

2) SIDS テストデータと (Q) SAR 予測との比較について

デンマークの Henrik Tyle は、第 11-18 回 SIAM で審議された約 180 の有機化学物質の SIDS テストデータと急性毒性、生物分解性、変異原性の (Q) SAR 予測との比較について報告した。3 エンドポイントでの Specificity と Sensitivity は各々 80-90%、46-80% で、(Q) SAR の有用性が示唆された。会議ではデンマークの行った仕事の重要性を認める一方、(Q) SAR 使用には更なるデータの集積が必要であるとされた。また、OECD 事務局に HPV 点検プログラムでの (Q) SAR 使用方法のガイダンスを作成するよう要請することが合意された。

3) 物質カテゴリー評価のためのガイダンス

OECD 事務局は、2004 年 1 月にブリュッセルで行われたワークショップでの意見を反映した物質カテゴリー評価のためのマニュアルのガイダンス修正案を提案した。会議では修正案に概ね合意したものの、過去の SIAM で合意された初期評価文書をカテゴリー構成物質として再度使用する方法について更なるガイダンスが必要であるとされた。さらに、物質カテゴリーを構成する物質間でデータ参照を行う際は、RSS を各々のデータセットにコピーするのではなく、リファレンスとして示すこととした。また、物質カテゴリーの根拠説明と物質カテゴリーを構成する物質のリストは、各々の RSS データセットに明記することとされた。会議出席者は、2004 年 11 月 30 日までにコメントを提出するよう求められており、OECD 事務局が、次回以降の SIAM で議論するためにマニュアルのガイダンスを修正することとなった。

4) IBT (Industrial Bio-test) 研究所のデータ取り扱いについて

第 18 回 SIAM では、1976 年に発覚した試験受託機関である IBT 研究所による実験データ捏造事件を背景に、IBT 研究所の文献の信頼性をどう判断すべきか、という問題が提起され、信頼性確保のために情報の収集が必要とされた。今回、米国が資料を配布し報告を行ったが、会議出席者は今後も情報収集を続けることとされ、第 20 回 SIAM でも議論されることとなった。

4. おわりに

第 19 回 SIAM では審議物質すべての初期評価文書に合意が得られた。第 18 回 SIAM では、勧告を定める際の暴露情報使用方法について議論が集中し、本会議ではこれを解決する手段が模索

された。しかし、HPV 点検プログラムにおけるマニュアルは経験に基づいて修正されていくべきであり、この件については第 20 回 SIAM でも協議される予定である。また、第 19 回 SIAM では、過去の SIAM で合意された初期評価文書を含む物質カテゴリー評価が行われ、物質カテゴリー評価に対する新たなガイダンスの必要性が強調された。

参照資料

- ・ OECD (2004a) Summary Record of the nineteenth SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM 19) (ENV/JM/EXCH/SIAM/M(2004)2)
- ・ OECD (2004b) OECD integrated HPV database. <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>
- ・ OECD (2004c) Manual for investigation of HPV chemicals OECD Secretariat, September 2004 http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1,00.html
- ・ UNEP (2004) Chemicals Screening information dataset (SIDS) for high volume chemicals. <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html>

表 1 第 19 回 SIAM で協議された化学物質と合意結果

CAS No	化学物質名/ 物質カテゴリー名	スポンサー	勧告	
			環境	ヒト健康
85535859	Alkanes, C14-17, chloro	UK:eu	FW	LP
6422862	Terephthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester	US/ICCA	LP	LP
101542	p-Phenylenediamine, N-phenyl-	DE/ICCA	FW	FW
92706	2-Hydroxy-3-naphthoic acid	DE+JP	LP	FW
7775146	Sodium dithionite	DE/ICCA	LP	FW
7783202	Diammonium sulfate	DE/ICCA	LP	LP
1344009	Amorphous silica silicates (物質カテゴリー)	UK/ICCA	LP	LP
1344952				
7631869				
112926008				
112945525				
108952	Phenol	DE:eu	LP	FW
102090	Diphenyl carbonate	DE/ICCA	LP	LP
67481	Choline, chloride	UK/ICCA	LP	LP
95534	Aniline, 2-methyl-	DE/ICCA	LP	LP
111488	Ethanol, 2,2'-thiodi-	DE/ICCA	LP	LP
126330	Thiophene, tetrahydro-, 1,1-dioxide	JP/ICCA	LP	FW
119642	Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-	DE/ICCA	FW	FW
131179	Diallyl phthalate	JP/ICCA	LP	LP
502443	2-Oxepanone	BE/ICCA	LP	LP
513359	But-2-ene, 2-methyl	US/ICCA	LP	LP
106989	Butenes (物質カテゴリー)	NL/ICCA	LP	LP
107017		NL(/ICCA)		
115117		FR/ICCA+NL/ICCA		
590181		NL/ICCA		
624646		NL/ICCA		
25167673		NL/ICCA		
112889	Higher olefins (物質カテゴリー)	US/ICCA	LP	LP
629732		US/ICCA		
25264931		US/ICCA		
25339531		US/ICCA		
25339564		US/ICCA		
25377837		US/ICCA		
25378227		US/ICCA		
27215958		US/ICCA		
85535871		US/ICCA		
6104309	Urea, N''-(2-methylpropylidene)bis-	DE/ICCA	LP	LP
2530838	Silane, trimethoxy[3-(oxiranylmethoxy)propyl] -	US/ICCA	LP	LP

化学生物総合管理 第 1 巻第 2 号(2005.8) 280-288 頁

連絡先: 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 E-mail: ema@nihs.go.jp

受付日: 2004 年 12 月 22 日 受理日: 2005 年 7 月 11 日

111762	Monoethylene glycol ethers (物質カテゴリー)	AUS + US/ICCA	LP	LP	
112072		US/ICCA			
112254		US/ICCA			
2807309		US/ICCA			
7580850	Ethanol, 2-tert-butoxy-	JP	LP	FW	
7719122	Phosphorous trichloride	DE/ICCA	LP	LP	
10025873	Phosphoryl trichloride	DE/ICCA	LP	LP	
7758943	Iron dichloride	KO	FW	LP	
119062	High Molecular Weight Phthalate Esters (物質カテゴリー)	FR/ICCA+ JP/ICCA	LP	LP	
3648202		FR/ICCA			
53306540		FR/ICCA			
68515413		FR/ICCA			
68515435		FR/ICCA			
68515479		FR/ICCA			
85507795		FR/ICCA			
67561		Methanol	US/ICCA	LP	FW
64175		Ethanol	GZ+SK/ICCA	LP	LP
78831		iso-Butanol	US/ICCA	LP	LP

FW = The substance is a candidate for further work. (追加の調査研究作業が必要)

LP = The substance is currently of low priority for further work. (現状では追加作業の必要なし)

ICCA は国際化学工業協会協議会による原案提出を示す。

eu は欧州共同体でのリスク評価文書をもとにしたことを意味する。

略号は AUS : オーストラリア、BE : ベルギー、GZ : チェコ共和国、DE : ドイツ、FR : フランス、JP : 日本、KO : 韓国、NL : オランダ、PT : ポルトガル、SK : スロバキア共和国、UK : 英国、US : 米国である。

SUSCEPTIBILITY OF NEWBORN RATS TO HEPATOTOXICITY OF 1,3-DIBROMOPROPANE AND 1,1,2,2-TETRABROMOETHANE, COMPARED WITH YOUNG RATS

Mutsuko HIRATA-KOIZUMI¹, Osamu KUSUOKA², Nobuo NISHIMURA², Hajime WADA³,
Hidehiro OGATA³, Naemi FUKUDA⁴, Yoshihiko ITO⁴, Eiichi KAMATA¹,
Makoto EMA¹ and Ryuichi HASEGAWA¹

¹ National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

² Gotemba Laboratory, Bozo Research Center Inc., 1284 Kamado, Gotemba-shi, Shizuoka 412-0039, Japan

³ Panapharm Laboratories Co., Ltd., 1285 Kurisakimachi, Uto-shi, Kumamoto 869-0425, Japan

⁴ Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology,
3-7-11 Hashimotodai, Sagamihara-shi, Kanagawa 229-1132, Japan

(Received July 22, 2004; Accepted December 10, 2004)

ABSTRACT — Newborn rat studies were conducted with oral administration of 1,3-dibromopropane (DBP) and 1,1,2,2-tetrabromoethane (TBE) from postnatal Days 4 to 21 to allow comparison of NOAELs and unequivocally toxic levels with those from 28-day young rat studies starting at 5-6 weeks of age. The unequivocally toxic level was estimated by our specified criteria, requiring simultaneous change of organ weights, histopathology, some biochemical parameters and body weights, because in this study only hypertrophy of hepatocytes was observed as a major histopathological change. DBP caused centrilobular hypertrophy of hepatocytes with alteration in biochemical parameters, as well as lowering of body weights, regardless of sex, in both newborn and young rats. NOAELs and unequivocally toxic levels were considered to be 50 and 150 mg/kg/day in newborn rats and 10 and 250 mg/kg/day in young rats, respectively. In the newborn rat study of TBE, some hepatic effects observed at the top dose of 50 mg/kg were not considered adverse because of the lack of histopathological changes. Significant lowering of body weight was noted at 200 mg/kg in the dose-finding study but histopathological data were not available. In the young rat study, there was no definite toxicity at 6 mg/kg and hypertrophic changes in liver and thyroids without body weight change occurred at 200 mg/kg. There were no clear sex differences in both the newborn and young rat studies. NOAELs were considered to be 50 and 6 mg/kg/day in newborn and young rats, respectively, but unequivocally toxic levels for both rats could not be estimated. Abnormalities of external and sexual development and reflex ontogeny in the newborn were not observed with either chemical. Based on these results, it can be concluded that the target organ of DBP and TBE is the liver in both newborn and young rats, and that while the doses at which toxic signs began to appear are higher in newborn rats, those causing clear toxicity may be paradoxically lower in the newborn case.

KEY WORDS: Toxicity in newborn rats, 1,3-Dibromopropane, 1,1,2,2-Tetrabromoethane

INTRODUCTION

The newborn period is a time of biological changes because birth creates a completely new situation for the offspring. For example, prior to birth, maternal and fetal blood are in close equilibration, and most xenobiotics that cross the placenta to the fetus

must shift back to the mother again because the ability of the fetus to dispose of them is extremely immature (Scheuplein *et al.*, 2002). After elimination of compounds across the placenta ceases at birth, metabolic and excretory functions rapidly develop. In the liver, parturition triggers the dramatic development of metabolic enzymes (Alcorn and McNamara, 2002). In man,

most enzymes have matured to adult activity levels by the first year of life, but cytochrome P450-mediated metabolism, glucuronidation, glutathione conjugation and acetylation are generally deficient in the neonate. Regarding renal clearance, although the adult function is also approached by 1 year of age, the faster development of filtering than absorptive or secretory functions results in a glomerulotubular imbalance. The lack of a balanced detoxication ability during the newborn period would be expected to affect toxicity of chemicals.

For the toxicity evaluation of various kinds of chemicals, repeated dose and reproductive/developmental toxicity studies have been generally conducted. However, the effects of direct exposure to chemicals during the newborn period have not been taken into account. Furthermore, there were no sufficient data on the differences between the newborn and young/adult in the susceptibility to the toxicity of chemicals. Therefore, for the purpose of understanding the sensitivity of the newborn and utilizing it in the toxicity evaluation, we conducted the repeated dose toxicity studies using newborn rats, and analyzed the differences of the sensitivity from that of young rats, which have been recently used to evaluate the chemical toxicity in general. These comparative studies were conducted as a part of an existing chemical testing program of Japan. As the candidate chemicals, phenolic and halogenated compounds were selected among chemicals in this program, considering the potential for endocrine disrupting action in the early development period. Because of no standard experimental protocol, repeated dose toxicity studies in newborn rats were conducted with our newly established protocol (Koizumi *et al.*, 2001), including a detailed examination of early development and a complete toxicity analysis after a sufficient recovery-maintenance period. The results were compared with those of a 28-day repeated dose toxicity study using young rats, which is generally conducted as a screening test in existing chemical testing program in Japan. For more precise comparison, in addition to the no observed adverse effect levels (NOAELs), we estimated unequivocally toxic levels, defined as doses inducing clear toxicity, including clinical toxic signs, death or critical histopathological damage. In order to estimate more appropriate NOAELs and unequivocally toxic levels than those depending on the dosages of main studies, the results of dose-finding studies for each case were incorporated. Earlier, we reported analytical results for five chemicals (4-nitrophenol, 2,4-dinitrophenol, 3-aminophenol, 3-methylphenol, tetra-

bromobisphenol A) (Koizumi *et al.*, 2001, 2002, 2003; Fukuda *et al.*, 2004). The susceptibility of newborn rats to the toxicity of the first four was 2 to 4 times higher than that of their young counterparts, although these chemicals had no impact on development in the newborn period and showed similar toxicity profiles in both age groups (mainly effects on the central nervous system). In the case of tetrabromobisphenol A, a specific rather than enhanced renal toxicity was observed in newborn rats.

In the present study, two halogenated alkanes, 1,3-dibromopropane (DBP) and 1,1,2,2-tetrabromoethane (TBE), were chosen as the sixth and seventh chemicals for comparative toxicity analysis, because these two chemicals have similar properties such as analogous chemical structures and hepatotoxicity after hepatic metabolism, and the lower susceptibility of the newborn to these chemicals was expected in preliminary analysis, contrary to all outcomes of previous analyses. There has hitherto been no sufficient information on toxicity of DBP, an intermediate in the production of pharmaceutical agents (Chemical Products' Handbook, 2004), except that the intraperitoneal lowest lethal dose is 750 mg/kg in mice (Sax, 1979). Applications of TBE are various as a fire retardant, in oils and fats, in solvents, for ore dressing, and as a reagent for microscopic examination and as a catalyst (Chemical Products' Handbook, 2004). Regarding its toxicity, inhalation exposure to TBE for 180-184 days (7 hr/day, 5 days/week) caused slight edema and congestion in lungs and slight centrilobular fatty degeneration in the livers of mice, rats, guinea pigs and rabbits at an average concentration of 4 ppm (Hollingsworth *et al.*, 1963). Gavage studies for 3 weeks using F344/N male rats have been conducted on many halogenated ethanes to examine renal toxicity, but all rats administered TBE (214 mg/kg/day and more) died or were killed on becoming moribund by dosing Day 11 (NTP, 1996). Cytoplasmic vacuolization of hepatocytes was observed in these rats. We have conducted the newborn rat studies on DBP and TBE and evaluated the results in comparison with published findings in young rats (MHLW, 2003a, 2003b), in the same manner as for the five chemicals already documented (Koizumi *et al.*, 2001, 2002, 2003).

MATERIALS AND METHODS

Materials

1,3-Dibromopropane (DBP, CAS No. 109-64-8, purity: 99.8%) and 1,1,2,2-tetrabromoethane (TBE,

CAS No. 79-27-6, purity: 99.2%) were obtained from TOSOH CORPORATION (Tokyo, Japan), and dissolved in corn oil and olive oil, respectively. Test solutions were prepared at least once a week and kept cool and in the dark until dosing. The stability was confirmed to be at least 7 days under these conditions. All other reagents used in this study were specific purity grade.

Animals

Sprague-Dawley SPF rats [Crj:CD(SD)IGS] were purchased from Charles River Japan Inc. (Kanagawa, Japan) and maintained in an environmentally controlled room at 19-27°C with a relative humidity of 32-75%, a ventilation rate of more than 10 times per hour, and a 12:12 hr light/dark cycle. For 18-day newborn rat studies of DBP and TBE, 20 pregnant rats (gestation Day 14) were purchased for each and allowed to deliver spontaneously. All newborn were separated from dams at postnatal Day 3 (the date of birth was defined as postnatal Day 0), and those with good health without external abnormality were pooled according to sex. Groups of 12 males and 12 females were selected and assigned to each of the 4 dose groups, including the controls, by stratified random sampling based on the body weight. Twelve foster mothers were selected based on health and nursing conditions, and suckled the 4 males and 4 females assigned to each group up to weaning on postnatal Day 21 (termination of dosing). After weaning, the animals of the recovery-maintenance group (see Study design) were individually maintained for 9 weeks. In the 28-day study of young rats, 4 week-old rats were obtained and used at ages of 5-6 weeks after acclimation. All animals were allowed free access to basal diet (CRF-1: Oriental Yeast Co. Ltd., Tokyo, Japan, or LABO MR Stock: Nihon Nosan Kogyo Inc., Yokohama, Japan) and water (tap water or well water treated with sodium hypochlorite).

Study design (Time schedule as reported previously (Koizumi *et al.*, 2001))

1. 18-Day repeated dose study in newborn rats

In a dose-finding study, DBP was administered by gastric intubation to newborn rats (5/sex/dose) from postnatal Days 4 to 21 and TBE from postnatal Days 4 to 20. The dosages were set at 0, 10, 30, 100 or 200 mg/kg/day for DBP and at 0, 12, 50 or 200 mg/kg/day for TBE, based on the results of young rat study, mentioned below. They were examined for general behavior and body weights during the dosing period, and

sacrificed at postnatal Day 21 or 22 for assessment of hematology, blood biochemistry, macroscopic findings and organ weights.

In the main study, newborn rats (12/sex/dose) were administered test substances by gastric intubation from postnatal Days 4 to 21. Based on results of the dose-finding study, the dosage was set at 10, 50 or 150 mg/kg/day for DBP and 3, 12 or 50 mg/kg/day for TBE. On postnatal Day 22, 6 males and 6 females in each treated group were sacrificed (the scheduled-sacrifice group) and the rest of animals in all groups (6/sex/dose) were maintained for 9 weeks without chemical treatment and then sacrificed at 12 weeks of age (the recovery-maintenance group). During the study, general behavior, body weight and food consumption (only the recovery-maintenance period) were examined at least once a day. In addition, some developmental parameters were assessed, such as surface righting and visual placing reflex for reflex ontogeny, fur appearance, incisor eruption and eye opening for external development, and preputial separation, vaginal opening and estrous cycle for sexual development. Urinalysis (color, pH, occult blood, protein, glucose, ketone bodies, bilirubin, urobilinogen, sediment, volume of the urine, osmotic pressure) was conducted in the late recovery-maintenance period.

At weaning age of postnatal Day 22 after the last treatment, blood was collected under anesthesia from the abdomen of all animals in the scheduled-sacrifice group. In the recovery-maintenance group, it was conducted at 85 days of age after overnight starvation. One portion of the blood was treated with EDTA-2K and examined for hematological parameters such as the red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (Ht), mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, white blood cell count, platelet count, reticulocyte count and differential leukocyte count. In the recovery-maintenance group, blood was also treated with 3.8% sodium citrate and blood clotting parameters such as prothrombin time and activated thromboplastin time were examined. Serum or plasma from the remaining portions of blood were analyzed for blood biochemistry (total protein, albumin, albumin-globulin (A/G) ratio, glucose, total cholesterol, triglycerides, phospholipid, total bilirubin, urea nitrogen, creatinine, glutamate oxaloacetate transaminase (GOT), glutamate pyruvate transaminase (GPT), alkaline phosphatase, γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), calcium, inorganic phosphorus, sodium, potassium, chlorine). Following collection of blood, all animals were

sacrificed by exsanguination, and organs and tissues of the entire body were macroscopically observed. The brain, pituitary gland, thymus, thyroids, heart, lungs, liver, spleen, kidneys, adrenals, testes, epididymides, ovaries and uterus were weighed, and fixed in 10% buffered formalin-phosphate (following Bouin's fixation for testes and epididymides). Paraffin sections were routinely prepared and stained with hematoxylin-eosin for microscopic examination. All studies were conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Act of the Japanese Government.

2. 28-Day repeated dose study in young rats

In a dose-finding study, DBP and TBE were administered by gastric intubation to five-week old rats (5 or 4/sex/dose) for 14 days. The dosages were determined at 0, 20, 60, 200 or 600 mg/kg/day for DBP, and at 0, 10, 20, 50, 100 or 200 mg/kg/day for TBE, based on the results of the preliminary single-dose study. The general behavior, body weight and food consumption were examined, and the animals were sacrificed the day after the last treatment for assessment of hematology, blood biochemistry, macroscopic findings and organ weights.

Referring to the results of the dose-finding study, doses in a main study were set at 10, 50 and 250 mg/kg/day for DBP and at 6, 20, 60 and 200 mg/kg/day for TBE. In the main study, 5-6 week old rats were given the test substances by gastric intubation daily for 28 days and sacrificed after overnight starvation following the last treatment (scheduled-sacrifice group). Recovery groups (0, 50, 250 mg/kg/day for DBP and 0, 200 mg/kg/day for TBE) were maintained for 2 weeks without chemical treatment and sacrificed at 11 or 12 weeks of age. The number of animals for each sex/dose for both scheduled-sacrifice and recovery cases was 6 for DBP and 5 for TBE. Rats were examined for general behavior, body weight, food consumption, urinalysis, hematology and blood biochemistry, necropsy findings, organ weights and histopathological findings in compliance with the Test Guideline in the Japanese Chemical Control Act (Official Name: Law Concerning the Examination and Regulation of Manufacture, etc. of Chemical Substances) under Good Laboratory Practice conditions.

Statistical analysis

Parametric data such as body weights, food consumption, urinalysis findings (except for the results of qualitative analysis), hematological and blood biochemical findings, and organ weights were analyzed

by Bartlett's test (Bartlett, 1937) for homogeneity of distribution. When homogeneity was recognized, Dunnett's test (Dunnett, 1964) was conducted for comparison between control and individual treatment groups ($p < 0.01$ or 0.05). If not homogenous, the data were analyzed using Steel's multiple comparison test (Steel, 1959) or the mean rank test of the Dunnett type (Hollander and Wolfe, 1973) ($p < 0.01$ or 0.05). If the number of groups was two, parametric data were analyzed by the F test (Snedecor and Cochran, 1967). When homogeneity was recognized, the Student's *t*-test (Steel and Torrie, 1980) was conducted and if not, the Aspin-Welch's *t* test (Snedecor and Cochran, 1967) ($p < 0.01$ or 0.05). For histopathological findings, the Mann-Whitney's U test (Mann and Whitney, 1947) or the Fisher's exact test (Fisher, 1973) were performed ($p < 0.01$ or 0.05). In the newborn study, the chi square test (Fisher, 1922) was conducted for physical and sexual development and reflex ontogeny ($p < 0.01$ or 0.05).

Judgment criteria for NOAEL and the unequivocally toxic level

NOAEL is the greatest dose at which no adverse effects are observed. In the case of hepatotoxicity, increased liver weights or changes in biochemical parameters alone are not considered to be adverse effects. The unequivocally toxic level has been used only for our comparative toxicity analysis as a clear toxic dose. However, it is generally not readily definable because it depends on the type of toxicity. In this study, centrilobular hypertrophy of hepatocytes was observed as a major histopathological change with both chemicals. Appearance of hypertrophic hepatocytes may not be considered to be a sign of clear toxicity because it is not usually accompanied by increase in GOT and GPT, typically found with hepatotoxic agents. Therefore, for the special purposes of this study, the unequivocally toxic level was estimated on the basis of concomitant changes in organ weights, histopathology, biochemical parameters and body weights.

RESULTS

1,3-Dibromopropane (DBP)

1. 18-Day study in newborn rats (including the dose-finding study)

In the dose-finding study at doses of 10, 30, 100 and 200 mg/kg, 2 of 5 males and 2 of 5 females of the highest group died on dosing Days 2 to 3, but no