

藻類: <i>Tetrahymena pyriformis</i>	24hEC50	200	100	10	Yoshioka et al (1985)
-----------------------------------	---------	-----	-----	----	-----------------------

魚類ではZok et al (1991)がゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) を用いて異性体間の毒性比較を行った。o-クロロアニリンが最も毒性が高くp-クロロアニリンとの間に約7倍の違いがあった。さらにグッピーでも毒性の強さの順序は同様であった (Maas-Diepeveen and Van Leeuwen, 1986)が、その違いは4倍程度であった。

甲殻類ではKuhn et al (1989)がオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する毒性値を報告している。結果は表36に示した毒性値に極めて近く、p-クロロアニリンとm-クロロアニリンの毒性が高かった。

藻類では、クロレラ (*Chlorella pyrenoidosa*、Maas-Diepeveen and Van Leeuwen, 1986)、イカダモ (*Scenedesmus subspicatus*, Kuhn et al, 1989)、およびテトラヒメナ (*Tetrahymena pyriformis* Yoshioka et al, 1985)の3種類の生物種の毒性比較データが得られた。種による感受性差は異なるものの、その傾向は表36に示すムレミカヅキモ (*Pseudokirchneriella subcapitata*)と同様で、毒性はo-クロロアニリン、m-クロロアニリンそしてp-クロロアニリンの順に高いことを示している。

このように、3異性体の水生生物への毒性は魚類、

ミジンコ、藻類でそれぞれ異なる感受性パターンの違いはあるものの、魚類ではメダカをのぞき同じ生物群では同じパターンの毒性を有することが確認された。このことから、3異性体の水生生物への毒性はその構造的類似性にかかわらず類似しているとは言えず、したがってカテゴリーアプローチによって評価するためには、物性パラメータで推定される一定の法則性が見いだされることがない限り不可能であると考えられる。なお、定量的構想活性相関手法で利用されるオクタノール水分配係数は3種ではほぼ同じ数値であることから推定パラメータとしては利用できない。

構造活性相関による予測毒性値は、急性毒性で魚類および甲殻類で推定可能であったが(藻類は慢性毒性値のみ)、異性体間での違いは得られなかった。

以上から、クロロアニリンカテゴリーへの環境毒性に関する適用可能性は、それぞれの実測値が得られているものの、それぞれ数倍程度~10倍以内、離れている場合があり、かつ傾向が特定できないことが示された。

表39. 構造活性相関によるクロロアニリン3異性体の水生生物への生態毒性の予測値(mg/L)

	物質名	o-クロロアニリン	m-クロロアニリン	p-クロロアニリン
魚類急性	96hLC50	62	62	62
甲殻類急性	48hEC50	1.0	1.0	1.0
藻類急性	96hEC50	-	-	-
魚類慢性	30dChV	0.33	0.33	0.33
魚類慢性	90dChV	-	-	-
甲殻類慢性	21dChV	0.023	0.023	0.023
藻類慢性	96hChV	4.8	4.8	4.8

4-4-2-3. カテゴリーアプローチ適用可能性の考察

クロロアニリンカテゴリーに属する3つの異性体は、水環境中で類似した挙動することは確認された。しかしながら環境毒性値は必ずしも類似しているとは言えず、現段階の解析では一定の法則性が見いだされていないことから、クロロアニリンの異性体について生

態影響分野ではカテゴリーアプローチにより評価することはできないものと考えられる。したがって本物質群に対してカテゴリーアプローチによるテストプランは提案できない。

4-4-3. ヒト健康影響

表40にクロロアニリンのヒト健康影響に関する調査結

果を示す。

表40. クロロアニリンの健康影響に関するマトリックス

物質名	<i>o</i> -クロロアニリン ^{*1}	<i>m</i> -クロロアニリン	<i>p</i> -クロロアニリン ^{*2}
CAS No.	95-51-2	108-42-9	106-47-8
急性経口	マウス LD ₅₀ :256 mg/kg ラット LD ₅₀ :1,016 mg/kg	マウス ^{*3} LD ₅₀ : 334 mg/kg ラット ^{*3} LD ₅₀ : 256 mg/kg モルモット ^{*3} LD ₅₀ : 250 mg/kg	マウス LD ₅₀ : 228~500 mg/kg ラット LD ₅₀ : 300~425 mg/kg モルモット LD ₅₀ : 350 mg/kg
急性吸入	ラット LD ₅₀ :4,100 ~ 6,000mg/m ³ (4時間)	マウス ^{*3} LD ₅₀ : 550 mg/m ³ (4時間) ラット ^{*3} LD ₅₀ : 150 ppm(4時間)	ラット LD ₅₀ : 442ppm(4時間)
急性経皮	ラット LD ₅₀ :1,000 mg/kg ウサギ LD ₅₀ :>200 mg/kg ネコ LD ₅₀ :222 mg/kg	ラット ^{*3} LD ₅₀ : 250 mg/kg モルモット ^{*3} LD ₅₀ : 100 mg/kg ネコ ^{*3} LD ₅₀ : 223 mg/kg	ラット LD ₅₀ : 335 mg/kg ウサギ LD ₅₀ : 360 mg/kg
皮膚刺激性	無し	有り ^{*3}	無し
眼刺激性	有り	有り ^{*3}	有り
皮膚感作性	無し	-	有り
反復投与	マウス♂♀強制経口 13週間 LOAEL: 10 mg/kg /day ラット♂♀強制経口 13週間 LOAEL: 10 mg/kg /day	マウス♂♀強制経口 ^{*4} 13週間 LOAEL: 10 mg/kg /day ^{*4} ラット♂♀強制経口 ^{*4} 13週間 LOAEL: 10 mg/kg /day ^{*4}	マウス♂♀強制経口 13週間 LOAEL: 5.8 mg/kg ラット♂♀強制経口 13週間 LOAEL: 3.9 mg/kg
遺伝毒性 (AMES)	陰性(S9±)	陰性(S9±)	陰性(S9-)、擬陽性(S9+)
遺伝毒性 (染色体)	陽性(S9-)	陰性(S9-)	陽性(S9+)
遺伝毒性 (in vivo)	陽性	擬陽性	陽性
発がん性	*	*	ラット♂♀強制経口 103週間 ♂:明確な発がん性 ♀:発がん性不明確 マウス♂♀強制経口 103週間 ♂:明確な発がん性 ♀:発がん性証拠無し

生殖発生	ラット♀ (妊娠6～15日経口投与) 10, 50, 250 mg/kg/day 母体: 脾臓↑ 50 mg/kg/day 胎児: 吸収胚↑ 生存児数↓ 250 mg/kg/day	マウス♂ ^{*3} (腹腔内投与) 25, 50, 100, 250, 400, 500 mg/kg/day、5日間 精子の頭部異常率に変化なし。	*
------	---	--	---

* : 報告なし

* 1 : CERI 有害性評価書 *o*-クロロアニリン (http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/071riskdoc.pdf)

* 2 : CERI 有害性評価書 *p*-クロロアニリン (http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/072riskdoc.pdf)

* 3 : RTECS in MDL ToxicityDatabase

* 4 : TOXICOLOGICAL SCIENCES 69, 234-243 (2002)

4-4-3-1. 経口急性毒性

表41に経口急性毒性試験の調査結果を示す。

表41. クロロアニリンの経口急性毒性試験の概略

		<i>o</i> -クロロアニリン	<i>m</i> -クロロアニリン	<i>p</i> -クロロアニリン
LD ₅₀	マウス	256 mg/kg	334 mg/kg	228～500 mg/kg
	ラット	1,016 mg/kg	256 mg/kg	300～425 mg/kg
	モルモット	—	250 mg/kg	350 mg/kg
主な所見		チアノーゼ、鎮静、痙攣、呼吸困難、 メヘモグロビンの形成、脱力、昏睡等	チアノーゼ、鎮静、痙攣、呼吸数減少、 メヘモグロビンの形成	チアノーゼ メヘモグロビンの形成

ラット及びマウスでは、全ての異性体について経口急性毒性の報告があり、オルト体がやや低い毒性

値を示しているが、急性症状としてはほぼ同様な毒性が見られている。

4-4-3-2. 吸入急性毒性

表42に吸入急性毒性試験の調査報告を示す。

表42. クロロアニリンの吸入急性毒性試験の概略

		<i>o</i> -クロロアニリン	<i>m</i> -クロロアニリン	<i>p</i> -クロロアニリン
LD ₅₀ (4時間)	ラット	4,100～6,000 mg/m ³ (779～1,140 ppm)*1	150 ppm	442ppm
主な所見		—	—	ハイツ小体↑

*1: mg/m³→ppm を mg/m³×22.4/分子量×300/273 で計算し推定。

ラットでの吸入急性毒性について全ての異性体に

ついて報告があり、急性毒性の強さとしてはオルトく

パラくメタの順であった。

4-4-3-3. 経皮急性毒性

表43に経皮急性毒性試験の調査結果を示す。

表43. クロロアニリンの経皮急性毒性試験の概略

		o-クロロアニリン	m-クロロアニリン	p-クロロアニリン
LD ₅₀	ラット	1,000 mg/kg	250 mg/kg	335 mg/kg
	ウサギ	>200 mg/kg	—	360 mg/kg
	ハムスター	—	100 mg/kg	—
	ネコ	222 mg/kg	223 mg/kg	—

ラットでの経皮急性毒性については、全ての異性体の報告があり、急性毒性値としては劇物指定範囲の200~1,000 mg/kgに相当し、毒性の強さについては吸

入急性毒性と同様にメタが一番強く、パラ、オルトの順であった。

4-4-3-4. 皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性

表44に皮膚・眼刺激性試験の調査結果を示す。

表44. 皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性試験の概略

	o-クロロアニリン	m-クロロアニリン	p-クロロアニリン
皮膚刺激性	無し	有り	無し
眼刺激性	有り	有り	有り
皮膚感作性	無し	—	有り

皮膚刺激性については、オルトおよびパラには時化規制は無いが、メタは刺激性があるが、眼刺激性では、全ての異性体で認められている。

皮膚感作性についてはパラに陽性の報告があり、オルトには陰性のものであることから、メタの皮膚感作性は判断できない。

4-4-3-5. 反復投与毒性

表45に反復投与毒性試験の調査結果を示す。

表45. 反復投与毒性試験の概略

		o-クロロアニリン	m-クロロアニリン	p-クロロアニリン
マウ	投与経路	強制経口	強制経口	強制経口
	期間	♂♀:13週間	♂♀:13週間	♂♀:13週間

	用量	10, 20, 40, 80 and 160 mg/kg/day	10, 20, 40, 80 and 160 mg/kg/day	5.8, 11.7, 23.3, 46.7 and 93.3 mg/kg/day
	LOAEL mg/kg/day	10	10	5.8
	所見	10 mg/kg 以上 ♂♀赤血球濃度↑ 40 mg/kg 以上 ♂脾臓重量↑ 80 mg/kg 以上 ♀脾臓重量↑ 脾臓暗褐色化 脾臓および骨髄での 造血亢進 160 mg/kg ハインツ小体↑ 貧血	10 mg/kg 以上 ♀赤血球濃度↑ 20 mg/kg 以上 ♂赤血球濃 度↑ハマトクリット 値↓ ♀脾臓重量↑ 40 mg/kg 以上 ♂脾臓重量↑ ♀ハマトクリット値↓ 80 mg/kg 以上 ♂♀ハインツ小体↑ 脾臓臓器変化	5.8 mg/kg 以上 赤血球血症 脾臓重量↑ 溶血性貧血 臓器変化 (脾臓・腎臓・肝臓)
ラ	投与経路	強制経口	強制経口	強制経口
ツ	期間	♂♀:13 週間	♂♀:13 週間	♂♀:13 週間
ト	用量	10, 20, 40, 80 and 160 mg/kg/day	10, 20, 40, 80 and 160 mg/kg/day	3.9, 7.8, 15.6, 31.1 and 62.2 mg/kg/day
	LOAEL mg/kg/day	10	10	3.9

	所見	10 mg/kg 以上 ♂♀ 赤血球ヘモグロビン濃度↑ 40 mg/kg 以上 ♂ 脾臓重量↑ チアノーゼ 振戦 80 mg/kg 以上 ♀ 脾臓重量↑ 脾臓および骨髄での造血亢進 160 mg/kg 以上 脾臓暗褐色化 腎臓中のヘモジリン ハイツ小体↑ 貧血	10 mg/kg 以上 ♂♀ 臓器変化(脾臓) ♀ 赤血球ヘモグロビン濃度↑ マトクリット値↓ 20 mg/kg 以上 ♂♀ 脾臓重量↑ ヘモグロビン濃度↓ ♂ 赤血球ヘモグロビン濃度↑ マトクリット値↓ 40 mg/kg 以上 ♂♀ ハイツ小体↑ 臓器変化(骨髄・肝臓・腎臓)	3.9 mg/kg 以上 ♂♀ ヘマトクリット値↓ ヘモグロビン濃度↓ 赤血球数↓ 赤血球ヘモグロビン濃度↑ 溶血性貧血を示す病理学的所見 (脾臓・腎臓・骨髄) ♀ 白血球数↑ リンパ球数↑ 平均赤血球容積↑ 7.8 mg/kg 以上 ♂♀ 平均赤血球ヘモグロビン量↑ 溶血性貧血を示す病理学的所見(肝臓) ♂ 平均赤血球ヘモグロビン濃度↑ 平均赤血球容積↑ ♀ 分節好中球数↑ 有核赤血球数↑ 15.6 mg/kg 以上 ♀ 平均赤血球ヘモグロビン濃度↑ 31.1 mg/kg 以上 ♂ 白血球数↑ リンパ球数↑ 62.2 mg/kg 以上 ♂♀ 体重↓
--	----	---	--	---

マウス及びラットについて、全ての異性体での試験が報告されており、毒性症状も血液に対して同様に観察

されており、その強さも同等であった。

4-4-3-6. 遺伝毒性

表46に遺伝毒性試験の調査結果を示す。

表46. 遺伝毒性試験の概略

	o-クロロアニリン	m-クロロアニリン	p-クロロアニリン
Ames 試験	陰性(S9±)	陰性(S9±)	陰性(S9-) 擬陽性(S9+)
染色体異常試験	陽性(S9-)	陰性(S9-)	陽性(S9+)
<i>in vivo</i> 小核	陽性	疑陽性	陽性

—: 試験報告なし

Ames 試験については、オルトおよびメタについて

は陰性であるが、パラ体のみ擬陽性であった。

染色体試験では、オルトおよびパラで陽性であったが、メタでは S9- の条件で陰性と報告されているが、S9+ 条件下での報告がないが、パラ体では S9+ 条件下では陽性となっていることから、陽性になること

が予測される。
In vivo 小核試験では、全ての異性体で陽性または疑陽性であった。

4-4-3-7. 発がん性

表47に発がん性試験の調査結果を示す。

表47. 発がん性試験の概略

	o-クロロアニリン	m-クロロアニリン	p-クロロアニリン
マウス♂♀	—	—	♂2.3 mg/kg 以上 肝細胞腺腫 ／がんが発生 ♀発がん性の証拠なし
ラット♂♀	—	—	♂14 mg/kg 以上 脾臓に繊維肉腫 骨肉腫 血管肉腫 ♀発がん性の証拠なし

— : 試験報告なし

パラ異性体のみに雄マウスおよび雄ラットに対して

催腫瘍性の報告がある。

4-4-3-8. 生殖発生毒性

表48に生殖発生毒性試験の調査結果を示す。

表48. 生殖発生毒性試験の概略

		o-クロロアニリン	m-クロロアニリン	p-クロロアニリン
ラット♀	投与経路	経口投与	—	—
	期間	妊娠6~15日	—	—
	用量	10, 50 and 250 mg/kg/day	—	—
	所見	母体: 50 mg/kg 脾臓↑ 胎児: 250 mg/kg 吸収胚↑ 生存児数↓	—	—
マウス♂	投与経路	—	腹腔内投与	—
	期間	—	5日間	—
	用量	—	25, 50, 100, 250, 400 and 500 mg/kg/day	—

	所見	—	精子の頭部異常率に変化なし。	—
--	----	---	----------------	---

—：試験報告なし

オルト体でラットに対して試験が実施されており、250 mg/kg の投与量で吸収胚の増加や生存児数低下が観察されている。メタ体ではマウスの精子への影響を観察している試験であることから、評価の対

象から除外する。

以上の事から、パラ体での試験が必要と考えられる。

4-4-4. 小括

クロロアニリンの異性体におけるカテゴリーアプローチにおいて、物理化学的性状では全ての項目について情報が入手可能であることから、カテゴリーとして評価可能であるが、環境影響については、水環境中で類似した挙動することは確認されたが、環境毒性値は必ずしも類似しているとは言えず、現段階の解析では一定の法則性が見いだされていないこ

とから、クロロアニリンの異性体について生態影響分野ではカテゴリーアプローチにより評価することはできないものと考えられた。

健康影響については、ほとんどの項目について試験が実施されているが、生殖発生毒性でパラ体の試験が実施されていないことから、この試験の実施が望まれる。

B. フェノールの構造異性体におけるカテゴリーアプローチの検討

1. 目的

カテゴリーアプローチを実施する際に、生産の有無、物理化学的条件、環境毒性への影響や健康影響への影響等を考慮して総合的判断して該当する化合物を選択するが、その選択条件としてOECDはガイダンスドキュメントを作製している。しかし、健康影響については科学的にカテゴリー化の条件について記載がないことから、本年度はフェノール骨格を持った構造異性体について法則性があるのか、1つの異性体だけのデータで残りの異性体についてread-acrossが可能なのかについて検討を行った。

ジクロロベンゼンの毒性影響を例にとると、オルト、パラ、メタ異性体をそれぞれラットに強制経口投与したところ、肝毒性はオルト異性体で最も強く、メタ異性体では中程度であり、パラ異性体では最も弱かった (Stine et. al. 1991)。一方、マウスに強制経口投与した場合、肝毒性の強さの順はメタ>オ

ルト>>パラであり、オルト異性体が最も強いラットの結果とは異なった。また、いずれの異性体においても投与後に肝細胞増殖誘導が認められたが、オルト、メタ異性体では血清アラニンアミノトランスフェラーゼ活性 (ALT) およびイメージプロセッサを用いた壊死組織領域 (necrotic area : NA) の上昇する用量においてのみ認められた。一方、パラ異性体では肝毒性を示さない用量においても肝細胞増殖活性の上昇が観察された。このことから、オルト、メタ異性体で認められた細胞増殖活性の上昇は代償性の変化であり、パラ異性体のそれとは質的に異なることが明らかとなった (Umemura et. al. 1996)。しかし、ラット、マウスともに毒性プロファイルは共通しているが、その異性体間の強さには差が見られている。

2. 方法

フェノールを母骨格とした場合の異性体として、アミノ基 (-NH₂)、エチル基 (-CH₂CH₃)、クロロ基 (-Cl)、*sec*-ブチル基 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、*tert*-ブチル基 (-C(CH₃)₃) の5種類の官能基のいずれかと置換した化学物質の毒性について比較検討を行った。

毒性の比較には、厚生労働省の委託試験で行われた試験報告[化学物質毒性試験報告]に記載されて

いる AMES 試験、染色体異常試験および 28 日間反復経口投与毒性試験(28 日間)または反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験(併合試験)の結果を参照した。

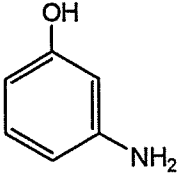
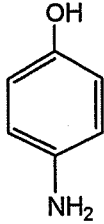
これらの反復経口投与毒性試験、AMES 試験および染色体異常試験の結果の異性体間比較により、物質カテゴリー内の未試験物質に関する試験の必要性の有無について考察を行った。

3. 結果

3-1. アミノフェノール

アミノフェノール構造異性体の毒性プロファイルの調査結果を表 49 に示す。

表 49. アミノフェノール構造異性体の毒性プロファイル

物質名称	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
CAS No.	591-27-5	123-30-8
構造式		
AMES	陰性	陰性
染色体	陽性	陽性
反復投与試験	試験法	28日間
	投与量	80, 240, 720 (mg/kg/day)
	NOEL	80
		28日間
		4, 20, 100, 500 (mg/kg/day)
		20

一般状態	720：振戦・流涎 720：体重↓	500：自発運動↓ 500：体重↓・摂餌量↓・飲水量↑
尿検査	>80：褐色尿 720：飲水量・尿量↑，尿比重↓	>100：褐色尿、沈渣の上皮細胞↑ 500：比重↑
血液形態	720：貧血傾向	500：貧血傾向・RET↑
血液生化学	720：GPT↑・BIL↑・CHO↑・TG↓	500：ALB↑
器官重量	720：脾↑・肝↑	>100：腎↑ 500：脾↑・肝↑
病理組織	>240：腎—近位尿細管上皮褐色色素沈着、 脾—ヘモジデリン沈着 720：肝—クッパー細胞褐色色素沈着・ 肝細胞の単細胞壊死、 甲状腺—濾胞細胞肥大、 腎—近位尿細管上皮褐色色素沈着・ 硝子滴、 脾—ヘモジデリン沈着	>100：腎—好塩基性尿細管 500：脾—ヘモジデリン色素増加・ 髓外造血亢進

変異原性試験では、AMES 試験では全て陰性、染色体試験では全て陽性結果であった。

反復投与の場合では、メタ異性体試験におけるアミノフェノールの投与用量は1日あたり0、80、240、720 mg/kg であった。一般状態では、720 mg/kg 群で投与期間中に雌雄とも振戦および流涎が認められ、投与2日に体重減少が認められた。投与期間中は雌雄とも低体重が継続したが、回復期間中は順調に体重が増加した。摂餌量では、240 mg/kg 群の雄に投与2日のみに低値がみられ、720 mg/kg 群の雌雄ともに投与期間中に低値が散見されたが、回復期間中、変化は認められなかった。尿検査では、雌雄ともに80 mg/kg 以上の投与群に褐色尿が認められ、720 mg/kg 群の雌雄に飲水量および尿量の高値、雌に尿比重の低下がみられたが、回復2週には変化は認められなかった。血液学検査では、720 mg/kg 群の雌で投与期間終了時に、雄で回復期間終了時に貧血が認められた。血液生化学検査では、投与期間終了時に720 mg/kg 群の雌雄ともにGPT活性および総ビリルビンの高値、雄に総コレステロールの高値およびトリグリセリドの低値が認められた。これらの変化は回復期間終了時には認められなかった。器官重量では、720 mg/kg 群の雌雄の甲状腺および雌の脾臓で絶対重量および相対重量が高値、雌雄の肝臓および腎臓で相対重量が高値を示したが、回復期間終了時には雌雄の甲状腺で相対重量が高値を示した。病理組織学検査では、240 mg/kg 群の雌および720 mg/kg 群の雌雄で腎臓の近位尿細管上皮の褐色色素沈着および脾臓のヘモジデリン沈着が認められた。720 mg/kg 群の雌雄に肝臓のクッパー細胞の褐色色素の沈着および甲状腺の濾胞細胞の肥大も認められたが、回復期間終了時にはこれら色素沈着の発現例

数の減少あるいは程度の軽減がみられた。720 mg/kg 群の雄に腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴および肝細胞の単細胞壊死も認められたが、いずれも可逆性の変化であった。

パラ異性体試験におけるアミノフェノールの投与用量は0、4、20、100、500 mg/kg であった。一般状態では、500 mg/kg 群の雄1例で自発運動量の低下が認められた。また、500 mg/kg 群では雄に体重と摂餌量の低値、雌雄に摂水量の高値が認められた。血液学検査では、500 mg/kg 群で雌雄に赤血球数の低値、雌にヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の低値および網状赤血球数の高値、雄に平均赤血球色素量の高値が認められた。血液生化学検査では、500 mg/kg 群で雄にアルブミンの高値が認められた。尿検査では、100 mg/kg 以上の群で雌雄に褐色尿、500 mg/kg 群で雌の比重の高値、100 mg/kg 以上の群の雌および500 mg/kg 群の雄で沈渣の上皮細胞の増加が認められた。病理学検査では、500 mg/kg 群で雌雄に肝臓の絶対/相対重量の高値、雌に脾臓の相対重量の高値、ヘモジデリン色素の増加、雌雄に髓外造血の亢進、100 mg/kg 以上の群の雌と500 mg/kg 群の雄に腎臓の絶対・相対重量の高値、100 mg/kg 以上の群の雌雄に好塩基性尿細管が認められた。これらの変化は、投与を止めることにより軽減ないし回復していた。20 mg/kg 群では被験物質に起因した変化は認められなかった。

異性体を比較すると、メタおよびパラ異性体で共に溶血性貧血が認められた。メタ異性体では720 mg/kg、パラ異性体では500 mg/kg で貧血が現われ、メタ異性体の予備試験では最高用量の500 mg/kg において貧血影響は認められないことから、パラ異性体でより貧血影響が強い可能性がある。器官重量

および病理組織学検査の結果において、メタ異性体では 240 mg/kg 以上で腎臓・脾臓への影響、720 mg/kg で肝臓・甲状腺への影響が、パラ異性体では

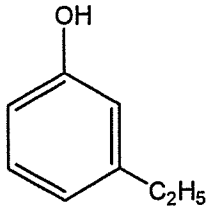
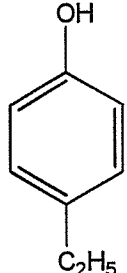
100 mg/kg 以上で腎臓への影響、500 mg/kg で肝臓・脾臓への影響が認められた。

3-2. エチルフェノール

エチルフェノールの構造異性体の毒性プロファイル

の調査結果を表50に示す。

表50. エチルフェノール構造異性体の毒性プロファイル

物質名称	<i>m</i> -エチルフェノール	<i>p</i> -エチルフェノール	
CAS No.	620-17-7	123-07-9	
構造式			
AMES	陰性	陰性	
染色体	陽性	陽性	
反復投与試験	試験法	28日間	28日間
	投与量	100, 300, 1000 (mg/kg/day)	100, 300, 1000 (mg/kg/day)
	NOEL	300	100
	一般状態	1000: 横臥/腹臥・よろめき歩行・外尿道口周囲の被毛の汚れ	1000: よろめき歩行/流涎 1000: 体重↓・摂餌量↓
	尿検査	1000: 飲水量↑・尿量↑	1000: 尿量↑
	血液形態	変化なし	変化なし
	血液生化学	1000: GPT↑・CHO↑	1000: GPT↑・CHO↑
	器官重量	1000: 肝↑・腎↑	>300: 肝↑ 1000: 腎↑
	病理組織	1000: 前胃一境界縁/その他の部位に扁平上皮過形成	>300: 前胃一境界縁/その他の部位に扁平上皮過形成

変異原性試験では、AMES 試験では全て陰性、染色体試験では全て陽性結果であった。

反復投与の場合では、メタ異性体試験におけるエチルフェノールの投与用量は1日あたり0、100、300、1000 mg/kg であった。300 mg/kg 以下の群では、各検査において変化は認められなかった。1000 mg/kg 群において、一般状態では、雌雄とも投与期間中に横臥あるいは腹臥、よろめき歩行および外尿道口周囲の被毛の汚れが散見され、雌で1例に振戦も認められた。体重および摂餌量では、雄で投与2および7日に低値が認められた。尿検査では、投与4週に雌雄とも飲水量および尿量の増加が認められた。血液生化学検査では、雌雄ともにGPT活性の増加および雌に総コレステロールの増加が認められ

た。器官重量では雌雄の肝臓に絶対重量あるいは相対重量の高値が、また雄で腎臓の相対重量の高値が認められた。病理組織学検査では前胃の境界縁およびその他の部位に扁平上皮の過形成が認められた。この変化は*m*-エチルフェノールの刺激性に起因すると考えられた。これらの変化はいずれも回復期間終了時には認められず可逆性の変化であった。

パラ異性体試験におけるエチルフェノールの投与用量は1日あたり0、100、300、1000 mg/kg であった。一般状態では、1000 mg/kg 群で、投与期間を通して投与後約1時間までの間によるめき歩行または流涎が雌雄とも観察され、体重は雄で投与7日から28日に、雌で投与14日から28日に低値がみられ、摂餌量は、雌雄とも投与期間中低値がみら

れた。尿検査では、1000 mg/kg 群で雌の尿量に高値がみられた。血液生化学検査では、雄で GPT 活性の高値、雌で総コレステロールの高値がみられた。器官重量では、1000 mg/kg 群で雄の肝臓および腎臓の相対重量、雌の肝臓の相対重量に高値、300 mg/kg 群で雄の肝臓の絶対・相対重量に高値がみられた。病理組織学検査では、1000 mg/kg 群で雌雄とも前胃に扁平上皮過形成が認められ、300 mg/kg

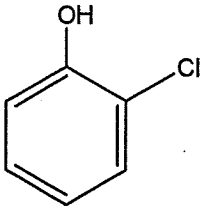
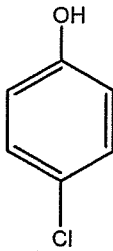
群で雄の前胃に扁平上皮過形成が認められた。

異性体を比較すると、一般状態ではメタ・パラ異性体共に 1000 mg/kg でよろめき歩行が認められた。病理組織学検査では共に前胃の扁平上皮過形成がみられ、メタ異性体では 1000 mg/kg、パラ異性体では 300 mg/kg 以上で認められた。エチルフェノールの主な毒性はその刺激性による影響であり、メタ異性体よりパラ異性体で刺激性による毒性が強い。

3-3. モノクロロフェノール

モノクロロフェノールの構造異性体の毒性プロファイルの調査結果を表 5 1 に示す。

表 5 1. モノクロロフェノール構造異性体の毒性プロファイル

物質名称	<i>o</i> -クロロフェノール	<i>p</i> -クロロフェノール
CAS No.	95-57-8	106-48-9
構造式		
AMES	陰性	陰性
染色体	陽性	陽性
反復投与試験	投与方法	28 日間
	投与量	8, 40, 200, 1000 (mg/kg/day)
	NOEL	40
	一般状態	>200 : 流涎 1000 : 振戦・自発運動↓・歩行異常・腹臥位・側臥位
	尿検査	変化なし
	血液形態	変化なし
	血液生化学	1000 : Pi↓・TG↑
	器官重量	1000 : 肝↑
病理組織	1000 : 肝一小葉中心性肝細胞肥大	

変異原性試験では、AMES 試験では全て陰性、染色体試験では全て陽性結果であった。

反復投与の場合では、オルト異性体試験におけるモノクロロフェノールの投与用量は 1 日あたり 0、8、40、200、1000 mg/kg であった。一般状態では、1000 mg/kg 群において投与期間中に雌雄に振戦、自発運動の低下、歩行異常、腹臥位あるいは側臥位が、200 mg/kg 以上の群の雌雄に流涎が認められた。血液生化学検査では、1000 mg/kg 群で雄に無機リンの低値、雌にトリグリセライドの高値が認められた。器官重量では、1000 mg/kg 群で雌に肝臓の絶対・相対重量の高値が認められた。病理組織学検査では、1000 mg/kg 群で雌雄に小葉中心性の肝細胞肥大が

認められた。回復期間終了時には、1000 mg/kg 群の雌に肝臓の絶対・相対重量の高値がみられたが、その程度は投与期間終了時に比べ軽減した。その他、体重測定、摂餌量測定、血液学検査、尿検査の結果には、被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

パラ異性体試験におけるクロロフェノールの投与用量は 1 日あたり 0、20、100、500 mg/kg であった。死亡はいずれの群にもみられなかった。一般状態では、500 mg/kg 群の雌雄で振戦、頻呼吸、および流涎が認められた。本症状は投与後約 5 分から発現し、発現後 20 ないし 30 分以内に消失する変化であった。尿検査では、100 mg/kg 群の雄および

500 mg/kg 群の雌雄で尿量の増加または増加傾向が認められ、さらに 100 mg/kg 群の雄で尿浸透圧および比重の低下、500 mg/kg 群の雄で尿浸透圧の低下傾向が認められた。また、500 mg/kg 群の雄 1 例で重度の尿潜血陽性および尿沈渣における軽度の赤血球陽性が認められた。血液学検査では、500 mg/kg 群の雄で白血球数の増加が認められた。体重、摂餌量、血液生化学検査、剖検、器官重量および病理組織学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。回復群では、投与期間中にみられた変化に回復性が認められた。

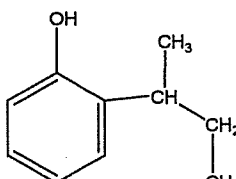
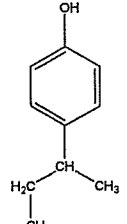
異性体を比較すると、一般状態では、オルト異性

体では 1000 mg/kg、パラ異性体では 500 mg/kg で、共に振戦が認められた。オルト異性体の予備試験の投与量は 0、100、200、500 mg/kg であり、500 mg/kg で振戦が認められなかったことから、振戦に関してはパラ異性体の影響が強いと考えられる。器官重量および病理組織学検査の結果では、オルト異性体では 1000 mg/kg で肝臓に毒性が認められたが、パラ異性体では最高投与量の 500 mg/kg においても影響は認められなかった。オルト異性体の予備試験での最高投与量である 500 mg/kg の結果では肝臓への影響は認められず、オルト異性体とパラ異性体の肝臓に関する毒性影響の比較はできなかった。

3-4. *sec*-ブチルフェノール

sec-ブチルフェノールの構造異性体の毒性プロファイルの調査結果を表 5 2 に示す。

表 5 2. *sec*-ブチルフェノール構造異性体の毒性プロファイル

物質名称	<i>o</i> - <i>sec</i> -ブチルフェノール	<i>p</i> - <i>sec</i> -ブチルフェノール	
CAS No.	89-72-5	99-71-8	
構造式			
AMES	陰性	陰性	
染色体	陽性	陰性	
併合試験	投与方法	併合試験	28 日間*
	投与量	12, 60, 300 (mg/kg/day)	100, 300, 1000 (mg/kg/day)
	NOEL	12	100
	一般状態	>60 : 自発運動↓ 300 : 流涎・腹臥位/横臥位・半眼・ふらつき 歩行	>100 : 流涎 1000 : 呼吸音異常・粗大呼吸・開口呼吸・ 1000 : 体重↓
	尿検査	実施せず	1000 : 尿量↑
	血液形態	変化なし	変化なし
	血液生化学	300 : CHO↑	1000 : GOT↑・GPT↑・γ-GTP↑・GLU ↓・K↓・Na↑
	器官重量	300 : 肝↑	1000 : 肝↑
病理組織	300 : 肝-小葉中心性肝細胞肥大	>300 : 腎-腎乳頭壊死、 前胃-粘膜上皮過形成	

変異原性試験では、AMES 試験では全て陰性、染色体試験ではオルト異性体が陽性、パラ異性体が陰性であった。

反復投与の場合では、オルト異性体試験における *sec*-ブチルフェノールの併合試験の投与用量は 1 日あたり 0、12、60、300 mg/kg であった。死亡動物

は、対照群を含まないいずれの投与群においても認められなかった。一般状態では、300 mg/kg 群において、雌雄ともに投与後一過性の流涎、活動性の低下(自発運動の減少、腹臥位または横臥位、寄り掛かり姿勢)および半眼、雌ではふらつき歩行がみとめられ、60 mg/kg 群では、投与期間初期に自発運動の減少が少

数例の雄に観察された。雄について実施した血液生化学検査では、300 mg/kg 群で、総コレステロール濃度の増加が認められた。器官重量では、300 mg/kg 群で雌雄の肝臓の相対重量が増加した。肝臓の病理組織学検査の結果、雄に小葉中心性の肝細胞の肥大が観察されたが、雌には認められなかった。また、摂餌量および体重には、雌雄ともに被験物質投与による影響は認められず、雄について実施した血液学検査にも被験物質投与の影響は認められなかった。

パラ異性体試験における *sec*-ブチルフェノールの 28 日間反復投与試験の投与用量は 1 日あたり 0、100、300、1000 mg/kg であった。一般状態では、被験物質投与群の雌雄全例において、投与直後に被験物質の刺激性に起因したと考えられる一過性の流涎が観察され、1000 mg/kg 群では、投与の保定時から流涎が認められることもあった。その他、1000 mg/kg 群の雌雄で、散発的に呼吸音の異常、粗大呼吸および開口呼吸が観察された。さらに、1000 mg/kg 群では、雌雄各 1 例がいずれも誤投与に起因したと思われる呼吸障害によって死亡した。また、投与開始日を除き、全期間を通して、1000 mg/kg 群の雄の体重は、対照群と比較して低い値となり、同群の雄では投与開始日に摂餌量の減少も認められた。投与期間終了時の血液生化学的検査では、1000

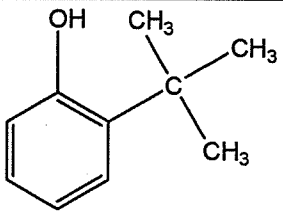
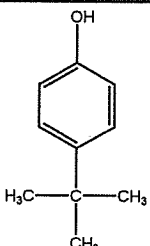
mg/kg 群の雌において、GPT・GOT 活性の上昇がみられ、1000 mg/kg 群の雄においては、ブドウ糖、カリウム濃度の低下、ナトリウム濃度、GPT 活・ γ -GTP 活性の上昇が認められた。一方、回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 群において、雌で尿素窒素濃度の上昇がみられ、雄でブドウ糖濃度の低下、ナトリウム濃度の上昇が認められた。投与期間終了時の病理学的検査において、1000 mg/kg 群の雌雄全例で、前胃粘膜上皮の過形成が認められ、雌の 3 例および雄の 2 例では腎乳頭壊死も観察された。また、300 mg/kg 投与群の雄の 1 例では、腎乳頭壊死および前胃粘膜上皮の過形成が認められた。さらに、腎乳頭壊死のみられなかった 1000 mg/kg 群の雄の 1 例および 300 mg/kg 群の雌雄各 1 例では、腎乳頭先端部の間質にエオジンに淡染する小塊状あるいは微細顆粒状を呈する物質が少量認められた。一方、回復試験期間終了時の検査でも、1000 mg/kg 群の雄の 1 例で腎乳頭先端部の間質に変性した細胞が認められ、同群の雌の 1 例では、前胃の粘膜上皮にごく軽度な過形成が認められた。

異性体を比較すると、オルト異性体とパラ異性体ともに肝への作用が観察されているが、パラ異性体ではさらに腎と前胃の変化が認められた。

3-4. *tert*-ブチルフェノール

tert-ブチルフェノールの構造異性体の毒性プロファイルの調査結果を表 5 3 に示す。

表 5 3. *tert*-ブチルフェノール構造異性体の毒性プロファイル

物質名称	<i>o-tert</i> -ブチルフェノール	<i>p-tert</i> -ブチルフェノール
CAS No.	88-18-6	98-54-4
構造式		
AMES	陰性	陰性
染色体	陽性	陽性
併合試験	投与法	28 日間
	投与量	4, 20, 100, 500 (mg/kg/day)
	NOEL	100
	一般状態	>100 : 流涎 500 : 歩行失調
	尿検査	変化なし
	血液形態	変化なし
	血液生化学	変化なし
	器官重量	500 : 肝↑
		併合試験
		20, 60, 200 (mg/kg/day)
		60
		変化なし
		実施せず
		変化なし
		200 : ALB ↓ · TP ↓
		変化なし

オルト異性体試験における *tert*-ブチルフェノールの投与用量は1日あたり0、4、20、100、500 mg/kgであった。一般状態では、500 mg/kg 群の雌雄で投与期間中に歩行失調、100 mg/kg 以上の群の雌雄で流涎がみられた。器官重量では、500 mg/kg 群の雌雄で投与期間終了時に肝臓の相対重量の高値が認められた。これらの変化は、回復期間中あるいは終了時には認められなかった。その他、体重測定、摂餌量測定、血液学検査、血液生化学検査、尿検査、剖検、病理組織学検査の結果には、被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

パラ異性体試験における *tert*-ブチルフェノールの投与用量は1日あたり0、20、60、200 mg/kg であった(反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験)。血液生化学的検査では、200 mg/kg 群で雄の血漿アルブミン濃度および総タンパク質の低値がみられた。一般状態や雄動物の血液形態学的検査および病理学

3-5. まとめ

ベンゼン環に1つのヒドロキシ基とその他一つの官能基(アミノ基、エチル基、クロロ基、*sec*-ブチル基、または、*tert*-ブチル基)が置換した化学物質における異性体間の毒性影響について比較を行った。

アミノフェノールの毒性徴候としては、メタ異性体とオルト異性体では、体重及び血液系[貧血]への作用が共通して見られ、メタ異性体では更に、一般状態で振戦が、病理組織学的検査では甲状腺への作用が見られ、パラ異性体では腎(好塩基性尿細管)への作用が見られている。体重や血液系に対する強さとしてはメタとオルト異性体ではほぼ同様であるが、標的臓器が異性体間で異なっていた。

エチルフェノールの毒性徴候としては、メタ及びパラ異性体では、一般状態(よろめき歩行等)、尿量の増加、肝酵素の活性増加、肝臓及び腎臓の重量増加、刺激性による胃への作用(前胃の扁平上皮化生)が共通して見られた。毒性の強さとしてはパラ異性体の肝重量の増加が300mg/kg 群から見られていることからやや強いと考えられる。

モノクロロフェノールの毒性徴候としては、オルトとパラ異性体では、一般状態で振戦や流涎が共通して観察された。オルト異性体ではパラ異性体では見られていない肝臓への作用を示唆する所見(肝臓重量の増加、肝小葉中心性肝細胞肥大)が観察されている。振戦の強さの順は、パラ>オルト異性体であった。

sec-ブチルフェノールの毒性徴候としては、一般状態で流涎、肝臓重量の増加が共通して観察されて

的検査において異常は認められなかった。しかし、1000mg/kg を2週間投与した予備試験では死亡が、500mg/kg を投与した群では、異常呼吸音が観察されている。

異性体を比較すると、オルト異性体において500 mg/kg で肝臓に影響が認められたが、パラ異性体では最高投与量の200 mg/kg において影響は認められなかった。

tert-ブチルフェノールの毒性影響は、パラ異性体について投与量500 mg/kg (オルト異性体で流涎以外の最小影響の見られた)での試験が行われていないので、病理組織学検査以外の結果を考慮しても、オルト異性体とパラ異性体の投与量に関する毒性影響の比較はできなかった。

おり、その程度を比較すると、流涎についてはパラ異性体がオルト異性体より強く、肝臓への作用を見るとパラ異性体が最高投与量の1000mg/kg 群で見られているのに対して、オルト異性体では300mg/kg 群から観察され更に組織学的変化を伴っている。しかし、パラ異性体ではオルト異性体では観察されていない腎臓や刺激性を疑わせる前胃の変化が観察されている。

tert-ブチルフェノールの毒性徴候としては、共通性のある変化は見られなかった。オルト異性体では500mg/kg 投与量で肝臓への作用が見られているが、パラ異性体では最高投与量200mg/kg では観察されていなかった。

以上の事から、フェノールを母骨格とした構造異性体でのカテゴリーアプローチを行う場合、1つの異性体だけのデータで残りの異性体について read-across が可能なのかについて検討をした結果、パラ-*sec*-ブチルフェノールの染色体試験結果のみが陰性を示し、他のフェノール類は全て陽性を示していた。また、AMES 試験では全て陰性の結果であったことから、AMES 試験および染色体試験では一つの異性体の結果から read-across が可能と思われる。しかし、反復投与試験の場合では、異性体間で毒性発現系が異なっており、また、その強さも一定の法則は見いだせなかったことから、3つの異性体の内2つの試験を実施することが望ましいことが判明した。

C. OECDにおけるカテゴリー・アプローチに関する最近の活動に関する調査研究

1. 研究概要

OECDの高生産量化学物質の安全性点検プログラムで行われているカテゴリー分類についての具体的な使用や応用に関する調査を、具体的例示、根拠、健康の観点からの解析を含めて実施した。また、OECD加盟各国のカテゴリー・アプローチの利用や応用の概要についてもあわせて調査した。情報を収集し、ジャパンチャレンジプログラムにおいてカテゴリー

分類を実施するための基礎的研究を行った。

その結果、OECD高生産量化学物質の安全性点検プログラムにおいて9物質、TSCAの化学物質カテゴリーにおいて8物質が異性体を形成することが予想された。そこで、これらの物質における各種毒性試験方法を調査した。

2. 研究目的

OECDの高生産量化学物質の安全性点検で行われているカテゴリー分類について情報を収集し、ジャ

パンチャレンジプログラムにおいてカテゴリー分類を実施するための基礎的研究を行う。

3. 研究方法

OECD SIARに掲載されている物質、およびTSCA NEW CHEMICALS PROGRAM CHEMICAL CATEGORIESに掲載されている物質から、異性体を形成するあるいは形成する可能性のある物質をその化学構造あるいは文献

中から抽出した。

また、それらの物質の記載事項中のHUMAN HEALTHを中心に試験方法、考え方などを調査した。

4. 結果

調査結果を以下に示す。また、参考資料として、TSCA全物質およびOECD SIARの中から抽出した化学物質

の記載内容を資料1に記した。

OECD SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE

URL: <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>

CAS No. Pigment Yellow 12 : 6358-85-6

Pigment Yellow 13 : 5102-83-0

Pigment Yellow 83 : 5567-15-7

Chemical Name

- Pigment Yellow 12 :
Butanamide, 2,2' [(3,3'-dichloro[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(azo)]bis[3-oxo-N-phenyl-]
- Pigment Yellow 13 :
Butanamide, 2,2' [(3,3'-dichloro[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(azo)]bis[N-(2,4-dimethyl-phenyl)-3-oxo-]
- Pigment Yellow 82 :
Butanamide, 2,2' [(3,3'-dichloro[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(azo)]bis[N-chloro-2,5-dimethoxyphenyl]-3-oxo-

Human Health

標準的な単一被ばく毒物動態学試験は、基本的に経口および経皮ルートでは、取り込みの可能性を示さない。しかし、高用量レベルでの反復経口暴露の後、内臓（剖検の間の汚染の可能性が無視されるこ

とができないけれども）の粘膜表面の染色の観察に基づいた、化合物（またはその不純物）の非常に限られた取り込みが起こったといういくつかの証拠がある。経口の生殖発生スクリーニング試験において、

高用量に応じて、胎児の染色は制限された胎盤通過の可能性を示すことができた。顔料の黄色系は基本的に体内に吸収されないので代謝は関連しない。しかし、3,3'-ジクロロベンジジンの非常に低いレベルの存在は、非常に繊細な技術を用いた以下のいくつかの黄色顔料化合物の経口吸収での2つの研究において証明された。たぶん、これはいくつかの黄色顔料の親化合物に存在するモノ・アゾ不純物に起因すると思われる。そして、それらは吸収されて、その後代謝される。

経口あるいは肺からの長期試験による暴露の後も3,3'-ジクロロベンジジンは、実験動物の尿中には発見されなかった。経口摂取の後、大多数の顔料は、糞便中に未変化体として排出される。

ラットの急性経口投与のLD50値は、Pigment Yellow 13では>3000mg/kg、Pigment Yellow 83では>1,750mg/kgである。実験動物の研究に由来する急性経口投与のLD50値は、3つのDiarylide Yellow Pigmentsの>1,750mg/kgである。急性経皮毒性の一つのLD50は、Pigment Yellow 13の>3,000mg/kgである。毒性による死亡または臨床所見は、経口あるいは経皮暴露の後に続いて発現していない。吸入によるLC50は、Pigment Yellow 13では、>4,448 mg/m³である。頻呼吸、呼吸異常、眼球突出、乱れた毛と湾曲したか前かがみの体位が観察されたが、全ての動物は回復した、はなはだしい異常は剖検では観察されなかった。

皮膚と接触したとき、全3つの顔料は最小限に刺激するかもしれない。利用できるデータに基づくと、潜在的に顔料には微小でわずかな眼刺激性がある。3つの顔料が増感剤であるという徴候はない。

Pigment Yellow 12の4-7週内服(1000mg/kg/日(NOAE))の後、副作用は見られなかった。そして、最も高い用量による再投与毒性(OECD TG422)試験が適正に実施され報告された。さらに、Pigment Yellow 12と83のケースでは、毒物学的に重要な影

響は、6500mg/kg/日までの投与量でラットとマウスでの、より劣る品質(報告の観点から)の慢性毒性試験の範囲では観察されなかった。3つの顔料とその化学的類似物質の動態学に基づいて、これらの調査結果を全3つの顔料に外挿することができると結論することができる。

吸入経路で見られる影響は、肺での塵埃の沈積に関連がある。そして、54mg/m³(局所的LOAE)の最低暴露濃度でさえ、Pigment Yellow 13の影響を導くとされている。

全体的に、効果は最も高濃度(410mg/m³(全体的なNOAE))の実験で観察されなかった。

全3つの顔料は、細菌によるテストで遺伝毒性は存在しない。Pigment Yellow 12は、哺乳類細胞で染色体異常を誘発しなかった。3つの顔料の化学的類似性に基づいて、全3つのYellow Pigmentsが哺乳類細胞の染色体異常を誘発しないと予測される。

顔料が生体内で遺伝子毒性ことを示唆する試験管内のデータはない。Pigment Yellow 12と83投与後の腫瘍増加は、ラットとマウスでいくつかの長期の試験で観察されなかった(NOAE(ラット)>630 mg/kg; NOAE(マウス)>1,960mg/kg)。化学的類似性に基づいて、3つの顔料に発癌性はないと結論できる。

Pigment Yellow 12は生殖のパラメータに対してどのような有害反応も持たないと結論できる。催奇形性の証拠はなかった。母動物および生殖毒性のNOAEは、>1,000mg/kg体重である。立証事項としては、生殖器官での変化がPigment Yellow 83の反復投与毒性試験とがん原性試験で観察されなかったという事実が役に立つ。構造類似性と類似した動態学からみれば、Pigment Yellow 13とPigment Yellow 83に期待される、生殖または発生に対する効果はない。

CAS No.26447-40-5

Chemical Name: Methylenediphenyl diisocyanate ("MDI")

Human Health

人におけるMDIの毒力学や生体内運命に関するデータは非常に少ない。酸加水分解した後測定した尿中4,4'-Methylenedianiline(4,4'-MDA)は、MDIの短期間暴露のバイオマーカーになりうる。血漿やヘモグロビンから加水分解によって放出された4,4'-MDAは、MDIの中期あるいは長期間暴露のバイオマーカーになりうる。動物へのMDI経口暴露における毒力学に関する情報はない。

皮膚暴露に関しては、矛盾した結果が得られている。結局は、最悪の場合と判断される1%の皮膚吸収が皮膚暴露の計算に採用された。

吸入暴露に関しては、実験動物において分布・排泄に関する信頼できるデータがある。バイオモニタリング研究においてヘモグロビン付加生成物と尿代謝物が測定された。実施期間中のデータから、MDAは、血中あるいは血漿中のMDIの代謝物が、大多数

の調査レベルの研究において測定された範疇であると定めることは不可能である。吸入における代謝・毒力学、分布に関する研究の結果、MDI 量の割合は、代謝物が急速なアセチル化によるアミン類の中間物質を経由して変化するというを示している。しかし、現在のデータからはMDI の生物学的変異あるいは転換のメカニズムを解明することは不可能である。生物学的に適切な *in vitro* システムを利用した更なる研究が進められている。追加の研究はMDI の変形物の中のMDA 単独あるいはMDA の結合物としての接合物あるいは様々な機能を持った代謝物を評価するデザインで実施されている。

利用できる急性毒性試験データの評価は、MDI の吸入可能なエアロゾルの主に呼吸器系の限界毒性による吸入暴露を示している。適切に実施された動物試験では、490mg/m³におけるLC50 (4時間、ラット) が得られる。動物試験において得られる限られたデータは、MDI の低い経口 (LD50>10,000mg/kg) および経皮 (LD50>10,000mg/kg) における急性毒性を示す。

MDI は皮膚および眼を刺激することが知られている。機能的毒性試験およびヒトのデータは、MDI が呼吸器官系を刺激することを示唆している。マウスにおける肺刺激を示すRD50は32mg/m³で見られた。急性刺激が発現する限界濃度である0.5mg/m³は、ラットの実験での最も敏感 (及びその逆) な気管支洗浄液中のエンドポイントを基礎として推定されている。

MDI は皮膚過敏症の要素も持っている。動物実験はMDI が強力なアレルゲンであることを示している。MDI 暴露が原因のアレルギー性接触性皮膚炎のヒトにおける症例が2,3例報告されている。MDI は動物およびヒトにおいて呼吸器過敏症をよく発現している。動物実験では、MDI の皮膚接触により呼吸器過敏症が見られている。暴露 (濃度、接触時間、暴露率、暴露経路) と過敏症発現との質的關係は確立されていない。過敏症発現の限界は決定できない。広範な情報は高感受性のメカニズムに役立つ。そのほかのイソシアネート類との交差反応性は多くの好評文献から入手できる。

経口暴露および経皮暴露による反復投与毒性試験の成績はない。適切に実施された短期間および長期間の動物による吸入試験は、MDI エアロゾルの吸入目的臓器は呼吸器官系であることを示している。慢性毒性 (ラット、2年間吸入暴露) で報告されたNOELは0.23および0.2mg/m³ (最終的なNOELは0.2mg/m³) ; LOELは1mg/m³であった。短期毒性試験

におけるNOELは1.4mg/m³ ; LOELは2mg/m³と1mg/m³ ;そしてLOELは1.1mg/m³であった。現在、短期毒性試験でのNOELは0.5mg/m³ (この推定は、ラットの急性毒性試験におけるNOEL (0.7mg/m³) 肺上皮バリアの一過性の機能障害を考慮した)。MDI の長期暴露試験のヒトの呼吸システムへの影響は、いくつかの試験で示されている。MDI の長期暴露は、肺機能の制限や肺が広がる容積を狭くする原因となる傾向がある。更に喘息患者、肺炎菌への高感受性、胸膜炎、肺線維症の亢進の患者の場合には、たとえ呼吸器疾患のリスクを運ぶMDI が低レベルの暴露 (ほとんどわからないあるいは0.05mg/m³未満) であっても、慢性的な暴露と結論付けた。

体全体から役立つデータとして、MDI は遺伝毒性はないと結論付けられた。*In vitro* テストにおいて矛盾する結果が入手できた。最近実施された *in vivo* での小核試験では、118mg/m³

(portal-of-entry-specific、肺重量が統計学的に有意に増加する毒性効果) より高用量のエアロゾルMDI でも *in vivo* において染色体異常を誘発しないという結果であった。

適切に実施された動物での吸入による慢性毒性試験あるいはがん原性試験において、肺における副反応およびこれらの肺腫瘍とは別の腫瘍発生が見つかっている。他の動物における長期間吸入試験において、単発の気管支肺胞線腫がMDI 2.05mg/m³で見られている。これらはMDI の発がん性に関して二つの仮説に関係する：一方は、遺伝子上の刺激による発がん性であり、もう一方は、MDA の構造による発がん性である。0.2mg/m³のNOELは炎症の発現および他の非腫瘍性肺細胞の変化で構築される。経口暴露および経皮暴露での発がん性試験はない。これらは人におけるがん原性に関する不十分な根拠および実験動物での限られた根拠である。

MDI の生殖発生毒性試験は入手できない。慢性 (亜急性) 毒性試験のデータからは、オスおよびメスの生殖システムの臓器の損傷に関係のあるあるいは意味のある物質は明らかにされていない。全体的に、これらの実験は生殖に関するNOELを決定するには限定されすぎている。ラットにおける出産前の吸入毒性試験では発育に関する選択的毒性が欠落している。報告されているmonomericMDIのNOELは3mg/m³/dayで、polymericMDIのNOELは4mg/m³/dayである。

**Chemical Name : Xylenes Category: o-xylene, m-xylene, p-xylene, and xylene
(mixed isomers)**

Human Health

特定の状況の下で皮膚を通しての吸収が曝露の一因となるかもしれないけれども、これが最適な暴露経路であるので、吸入によるキシレンの人の健康に及ぼす効果は最も大きな範囲について検討された。およそ64%のキシレンは、吸入の後、吸収される。キシレンは、容易に胎盤を渡して、母乳中に分泌される。

およそ72%~95%の吸収されたキシレンは、生分解されて、18時間以内に尿中に排出される。およそ4-6%の保持されたキシレンは、呼気中に排出された。

キシレンの主要な代謝経路は、チトクロームP450に依存するモノオキシゲナーゼ・システムである。キシレンはメチル基の酸化によって対応する *o*-, *m*-または *p*-トルイル酸に代謝された。そして、それはそれから尿中に *o*-, *m*-または *p*-メチル馬尿酸としてグリシン抱合体の形で排泄される。

ラットおよびマウスの急性の経口、経皮または吸入毒性試験は、キシレン異性体とそれらを混和したキシレンの急性毒性が非常に低いことを示す。急性毒性は、一般的には中枢神経系の作用として特徴づけられる。キシレンに曝される動物は、服用グループ内で死亡率を生じた用量でまともがなくて、うつぶせになり、昏睡状態になった。キシレン異性体に関して報告された6時間のLC50値は、ラットでは18.8から25.9mg/L (4,330-5,984ppm)まで、マウスでは16.9から22.8mg/L (3,907-5,267ppm)まで変動した。混合されたキシレン類に関して報告された4時間のLC50は、ラットで27.5から47.4mg/Lまで (6,350-10,950ppm) 変動した。*o*-, *m*-と *p*-キシレンにおけるラット経口LD50は、3580、5010と4020mg/kgと報告された。混合されたキシレンにおけるラット経口LD50値は、3500、5,779と8,600mg/kgと報告された。12,180mg/kg (ウサギ)の経皮LD50が *m*-キシレンに関して報告され、LD50に関する3200mg/kg および4300mg/kgの値は混合されたキシレンに関して報告された。

混合されたキシレンおよびキシレン異性体は、皮膚と目を刺激する。

反復投与試験でのキシレンの主な影響は、肝臓、体重変化、臓器重量変化と変化させられた運動協調性の適応可能な変化であった。最高6カ月の200mg/kgの *o*-キシレンの経口投与は、電頭法を通して見える肝細胞で、vacuolar 構造の形成に終わった。3カ月の1000ppm (4330mg/m³)、または6カ月の100ppm (433mg/m³)の *m*-キシレンへの雄ラットの吸入曝露は、主に滑面小胞体の増殖に限られている肝臓超微

細構造のわずかな変化に終わった。混合されたキシレンによるいくつかの研究は、肝臓および肝代謝酵素において類似した適応可能な変化を示す。*m*-キシレンのラットの13週間経口強制摂餌試験は体重増加抑制に用量相関性が見られた (メスに対するNOELは200mg/kg、オスに対するNOELは100mg/kg)。*p*-キシレンを使った類似した報告では、800mg/kgのオスおよびメスの体重増加のわずかな抑制が報告された。最高用量がテストされた (NOEL 200mg/kg)。13週間のマウスへの2000mg/kg/day 経口による投与で混合されたキシレンの経口投与は、死亡率[2F] (投薬の最高1時間後に続いている臨床徴候) に終わった、それは、減少した体重は増加した。を[特にメスで]、しかし、明白な毒性徴候または病理変化は生じなかった。1000mg/kg/dayのNOELと2000mg/kg/dayのLOELは、それぞれこの試験から導くことができた。この試験は、より早期の14日の研究とともに、2年間のがん原性試験の用量を確かめるために用いられた。ラットにおいて、13週間1000mg/kg/日の経口投与は、体重増加抑制を示したにおいて (特にオスにおいて)、しかし、体重増加の回復を認めしたが、明白な毒性徴候または病理変化を生じなかった。500mg/kg/dayのNOELと1000mg/kg/dayのLOELは、それぞれこの研究から得られることができた。この研究は、より早期の14日の研究とともに、2年間のがん原性試験に関する用量を確かめるのに用いられた。最高6カ月の8h/日の混合されたキシレンの吸入濃度 (600、1500または4000mg/m³; 139、346、923ppm) に曝されたラットは、346ppmのNOELと923ppmのLOELを持った。増加した肝臓重量; ならぬかおよびラフな小胞体の変化を含む肝臓の小葉中心の地帯の肥大;そして、肝臓酵素活性 (研究の最初の6週)の増加は、注意深く観察された。

6時間/日の *m*-キシレンに吸入を通して曝されたラット、5日/週で1,2あるいは3カ月で0、50あるいは100ppm (0、217、433mg/m³) は、運動協調性障害 (rotorod パフォーマンス) が起こり、そして、痛みの感度 (50ppmが rotorod パフォーマンスに基礎をおいたNOEL)を増やした。そのうえ、3つの再投与聴覚毒性試験がラットで混合されたキシレンで実行された。これらの試験は、持続投与計画 (6週間、14hr/day、および61日間18hr/day)での800ppm (3464mg/m³) および、1000ppm (4330mg/m³)の2試験、そして、3つめの2,500ppm (10825mg/m³)、5日間6hr/dayの吸入濃度の特定の頻度の聴覚反応閾値の増加を報告した。これらの試験のうちの1つ、

1, 200ppm (5196mg/m³)、6週間14hr/dayで、聴覚反応のわずかな障害が報告された。

*in vitro*および*in vivo*試験からの役に立つデータは、キシレンが遺伝子毒性を持たないことを示唆する。さらに、ラットは最高500mg/kgを曝した、そして、マウスは103週間、最高1000mg/kg・体重の混合されたキシレンに曝されたが、これらの処置がどちらの性も少しの腫瘍の増加にも関連しないことを明らかにした

6-20妊娠日の6hr/dayのo、m、pまたは混合されたキシレンの曝露では、1000ppm (4330mg/m³)と2000ppm (8660mg/m³)で母毒性が生じた。

母の毒性の面前で、全てのテスト物質は、1000と2000ppmで、胎児毒性効果を生じた。oと混合されたキシレンで、母毒性がない場合には、胎児毒性も500ppm (2165mg/m³)で起こった。しかし、処置に関連した影響の唯一の徴候は、胎児重量のわずかな減少であった。催奇形作用は報告されなかった。母毒性および発生的効果に関するNOAELは、mとpキシレンの500ppmで見られた。oと混合されたキシレンに関する、それぞれ、母毒性および発生的毒性に関するNOAELは、500ppmと100ppmであった。運動能力テストの発生的神経毒性研究の中で、損傷行動が妊娠4-20日で毎日混合されたキシレンに曝露しているラットで報告された (LOAELは200ppm; 866mg/m³) 200ppm)。日に混合されたキシレンに曝されるラットの追跡調査発生的神経毒性調査において、学習と記憶に対する7-20の妊娠日におけるさらな

る効果は、500ppmで観察された。生殖発生試験の第一世代に対する、交配インデックス、平均の妊娠期間、平均の一腹子数、あるいは胎児の生存数は、混合されたキシレンの曝露で報告された。平均胎児の重量は極端に低い群は、母堂物が500ppm (500ppm NOAEL 生殖影響) まで曝された。

職業的な試験およびヒトのボランティアでの試験における利用可能な症例報告は、これら短期および長期曝露により、頭痛、精神的な混乱、麻酔法、平衡、障害のある短期記憶、めまいと震動を含むいろいろな有害神経系影響結果を示す。CNSへの影響に加えて、キシレンは目と皮膚に、そして、気道を刺激する。

ヒト単回曝露試験は、最高4時間で70から300ppmまで変動している濃度で行われた。被検者が純粋なキシレンに曝されたとき、CNS徴候は経験がなかった、そして、神経行動試験のパフォーマンスの不足は、400ppmの最高曝露に含まれている、200ppmのTWAで観察された反応時間の増加だけを適用しなかった。

一回のヒト再投与曝露試験は、同程度のレベルで、反応時間の増加を示した。

CAS No. : 84989-41-3 (68390-56-7 in used in the USA)

Chemical Name : 2-Oxetanone, 3-C12-16-alkyl-4-C13-17-alkylidene(Alkyl Ketene Dimer, AKD)

Human Health

アルキル・ケテン・ダイマー (AKD) に関する明確な毒動力学データはない。

高い親油性とラットの給餌試験の結果によって、腸管吸収と体への分布が予想される。新しく開発されたアルキル・ケテン・ダイマーからのCross readingは、経皮吸収が非常に低いことを証明した。AKDは、単回曝露 (LD50 経口、ラット) >40の000 mg/kg・体重) では毒性は低い。動物とヒトの試験から結論されて、それは皮膚と目にいららすことも皮膚感作物質でもない。AKDは、*in vitro*で遺伝毒性はなかった (3つのエームス試験と哺乳類細胞染色体異常試験)。AKDの発がん性に関するデータは存在しない。OECD TG 422 スクリーニング試験において、ラットへの100、350と1000mg/kg/dayの反復経口胃管による強制栄養試験では、女性の生殖器官を含むいくつかの臓器の炎症がに起こった。卵巣炎症の結果、

未着床損失 (黄体と比較した着床部位の数は減少した) の増大は、全ての用量で観察された。この影響は、一般的な臓器炎症に続発したものでありしたが、明確な生殖影響ではない。オス生殖器官と子発生に対する影響は、観察されなかった。ラットの90日間摂餌試験ではいくつかの臓器 (一般的にリンパ節、肝臓、心臓、腎臓、すい臓と肺) の炎症が650ppmおよび6500ppm (それは、テストされる最も高い用量であった) の濃度で観察された; 65ppmの濃度での副作用は観察されなかった。LOAELは63.4と69.6mg/kg・bw/dayであって、そして、NOAELはオス・メスともに6.3と6.8mg/kg・bw/dayであったそれぞれ、(それぞれ、650と65ppmの食餌の濃度から推定される)。観察された炎症はより高分子量の炭化水素へのラットの一般的な反応と考えられて、AKDに明確な反応であると考えられない。