

(3) Calcium hypochlorite (7778-54-3) (原案作成 : ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は殺藻薬、殺菌剤、防臭剤、酸化剤、漂白剤などとして使用される。消費者曝露や職業曝露は使用時や生産時の事故によって発生する可能性がある。主要経路は吸入及び経皮と考えられる。

2) 環境影響

本化学物質は速やかに分解されるので、本化学物質自体が大気・水圏・土壌・底質に分布することはない。本化学物質は加水分解性及び反応性が高く、生成される分解物はその物性から生物濃縮性が低いと推測される。水生生物に対する急性毒性では、藻類の EC<sub>50</sub> は 0.075 mg/L (海水、24 時間)、ミジンコの LC<sub>50</sub> は 0.005 mg 遊離塩素/L (淡水、24 時間) である。魚類の LC<sub>50</sub> は、淡水で 0.06 mg 総残留塩素/L 未満 (96 時間) と推定され、また、海水では 0.032 mg 総残留酸化体/L (96 時間) であった。慢性毒性では、マイクロコズム試験で得られた動物プランクトン群集に対する影響の NOEC は 0.0015 mg 総残留塩素/L (淡水、24 日間) で最も低く、軟体動物の NOEC は 0.062 mg 総残留酸化体/L (海水、15 日間)、魚類の NOEC は 0.005 mg/L (淡水、133 日間) であった。

3) 健康影響

水中でカルシウムイオン (Ca<sup>2+</sup>) と次亜塩素酸イオン (ClO<sup>-</sup>) に解離し、Ca<sup>2+</sup>により適用部位は強アルカリ性になる。ClO<sup>-</sup>については、次亜塩素酸ナトリウムや塩素ガスへの曝露による毒性と共通しており、WHO や EU のリスク評価プログラムにおいて国際的な評価が行われている。また、OECD 高生産量化学物質点検プログラムにおける塩素 (CAS No 7782-50-5) に関する評価文書も参考になる。

本化学物質の経口毒性データは主に次亜塩素酸ナトリウムか塩素ガスを用いた試験から得られている。また、生物系 (pH6~8) において最も豊富な活性化学物質は次亜塩素酸 (HOCl) であり、ClO<sup>-</sup>と平衡状態にある。ラットに経口投与した HO<sup>36</sup>Cl は速やかに吸収され、96 時間後に <sup>36</sup>Cl は血漿、骨髄、精巣、皮膚、腎臓、肺に分布し、投与量の約 50% が排泄 (主に尿中) された。HOCl は酵素的な代謝を受けない。

次亜塩素酸カルシウムを用いたラットの単回経口投与毒性試験での LD<sub>50</sub> は 790 mg/kg であった。塩素ガスの致死濃度はラットで約 500 ppm 以上 (10 分間以上) であった。種々のヒトの吸入毒性試験から、塩素ガスの急性無毒性濃度 (NOAEC) は 0.5 ppm (1.5 mg/m<sup>3</sup>) と判断された。

本化学物質はウサギの皮膚に対して腐食性、眼に対しては強い刺激性を有する。

ラットに飲水中 0、0.025、0.05、0.1、0.2 及び 0.4% の次亜塩素酸ナトリウムを投与した 13 週

間反復経口投与と毒性試験では、0.2%以上での雄と 0.4%での雌において体重増加抑制が認められ、NOAEL は、雄では遊離塩素として 59.5 mg/kg/day (0.1%次亜塩素酸ナトリウム)、雌では遊離塩素として 215.7 mg/kg/day (0.2%次亜塩素酸ナトリウム) と判定された。ラットに次亜塩素酸ナトリウムを 13 週間飲水投与した試験の NOAEL は有効塩素で 950 ppm (59.5 mg/kg/day) であった。

ラット及びマウスに塩素を飲水中 0、70、140 及び 275 mg (遊離塩素相当) /L (雄ラットでは 0、4.8、7.5 及び 13.9 mg/kg/day、雌ラットでは 0、3.8、6.9 及び 13.2 mg/kg/day、また、雄マウスでは 0、7.2、14.0 及び 22.5 mg/kg/day、雌マウスでは 0、6.3、12.1 及び 19.8 mg/kg/day) を投与した一生涯試験では、最高用量でも投与の影響は認められず、反復投与毒性の有効塩素の NOAEL はラットで 14 mg Cl<sub>2</sub>/kg/day、マウスで 22.5 mg Cl<sub>2</sub>/kg/day と判定された。

ラットの雄には交配前 56 日間から、雌には交配前 14 日間から計 66 日間、HOCl 溶液 (pH 8.5) 0、1、2 及び 5 mg/kg/day (有効塩素として、0、0.7、1.4 及び 3.5 mg/kg/day) を強制経口投与した一世代反復経口投与毒性試験では、反復投与及び生殖発生毒性に関する影響は認められなかった。また、公共水道を利用している妊婦を対象とした疫学調査でも生殖発生に対する影響はみとめられていない。

変異原性については種々の *in vitro* 試験で陰性または陽性の結果が示されているが、小核試験などの *in vivo* 試験では投与可能な最高用量においても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。

雌雄ラットと雌雄マウスに 2.5 ppm (7.5 mg/m<sup>3</sup>) までの塩素を 1 日 6 時間週 5 日で 2 年間吸入曝露した試験では、発がん性に関する影響は認められなかった。また、ラットやマウスに次亜塩素酸ナトリウムを飲水投与した、数種の長期間 (85 週~2 年間) 試験において、雌ラットでは 13.2 mg/kg/day までの試験において 6.9 mg/kg/day で白血病発生率の増加 (用量相関性はない) がみられたが、雄ラットと雌雄マウスへの発がん性に関する影響は認められなかった。また、疫学的調査ではヒトの腫瘍発生率と塩素処理飲用水摂取や次亜塩素酸塩曝露との間に因果関係は認められていない。

#### 4) 結論と勧告

健康影響については LP と勧告されたが、環境影響については FW と勧告され、塩素化副生成物を考慮した環境曝露評価を行うことが推奨された。

#### (4) 3-Methoxy-3-methyl-1-butanol (56539-66-3) (日本政府作成)

##### 1) 曝露状況

本化学物質はイソブチレンとメタノールを原料として製造され、塗料、インキ、シンナー、染料、洗剤、剥離剤、農薬原料、可塑剤原料等に広く用いられている。吸入及び経皮により消費者曝露の可能性がある。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。

## 2) 環境影響

本化学物質が大気や水圏に放出された場合にはそのまま停留する。土壌に放出された場合は大気に 29.4%、水圏に 9.3%、土壌に 61.3% 分布する。本化学物質は易分解性試験 (OECD TG 301C) ではパスレベルに達しなかったが、本質分解性試験では容易に生物分解し (OECD TG 302C)、水生生物における生物濃縮性は低い (生物濃縮係数 BCF: 3.16、計算値)。水生生物に対する急性毒性では、藻類の EC<sub>50</sub> は >1,000 mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの EC<sub>50</sub> は >1,000 mg/L (48 時間、OECD TG 202)、魚類の LC<sub>50</sub> は >100 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性では、藻類の NOEC は 1,000 mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの NOEC は 100 mg/L (21 日間、OECD TG 211) であった。

## 3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での LD<sub>50</sub> は 4,300~4,500 mg/kg、ラットの単回経皮投与毒性試験 (OECD TG 402) での LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 以上と報告されている。

ウサギの皮膚に対して弱い刺激性、眼に対しては中程度の刺激性が認められている。モルモットでは皮膚感作性は認められていない。

雌雄ラットに 0、15、60、250 及び 1,000 mg/kg/day を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験では、1,000 mg/kg/day において、雌雄で塩素の減少、雄でアルブミン-グロブリン比及び無機リンの増加がみられ、250 mg/kg/day の雄及び 1,000 mg/kg/day の雌雄で肝臓重量の増加が認められた。これらの結果から NOAEL は雄で 60 mg/kg/day、雌で 250 mg/kg/day と判定された。

ラットに交配前 2 週間及び交配期間、雄では計 47 日間、雌では妊娠期間及び分娩後哺育 4 日まで、0、8、40、200 及び 1,000 mg/kg/day を強制経口投与した経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) において、200 mg/kg/day 以上で雄の腎臓重量の増加、1,000 mg/kg/day で雌の腎臓及び肝臓重量の増加が認められたが、病理組織学検査では雌雄とも腎臓及び肝臓に変化は認められなかった。これらの結果から反復投与毒性の NOAEL は雄で 40 mg/kg/day、雌で 200 mg/kg/day と判定された。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 1,000 mg/kg/day と判定された。

雌ラットの妊娠 6-15 日に 0、250、500 及び 2,000 mg/kg/day を強制経口投与した試験では、2,000 mg/kg/day で妊娠ラットの自発運動の低下、流産、歩行失調、筋弛緩、正向反射の消失が

みられ、250 mg/kg/day 以上で体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児については、2,000 mg/kg/day で体重の低値、骨格異常の増加、骨化遅延が認められた。これらの結果から、母体毒性の NOAEL は 250 mg/kg/day 以下、発生毒性の NOAEL は 500 mg/kg/day と判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では陰性であった。

#### 4) 結論と勧告

本化学物質は LP と勧告された。

(5) 物質カテゴリー: Short Chain Alkyl Methacrylate Esters (4 chemicals: 97-63-2, 97-86-9, 97-88-1, 688-84-6) (原案作成: 日本政府及び ICCA 米国企業)

本物質カテゴリーは、短鎖 (C2~C8) で直鎖または不飽和の側鎖を持つ Alkyl methacrylate (Ethyl methacrylate (EMA)、iso-Butyl methacrylate (i-BMA)、n-Butyl methacrylate (n-BMA)、2-Ethylhexyl methacrylate (2-EHMA)) からなる。これらはエステルであり、色々な組織で非特異的なカルボキシエステラーゼにより、Methacrylic acid (CAS 79-41-4) 及びアルコールへと速やかに代謝される。C1 エステルである Methyl methacrylate (MMA) (CAS 80-62-6) の詳細な研究が OECD HPV Chemicals Programme でレビューされており、本カテゴリー物質についての参照となる。

##### 1) 曝露状況

本カテゴリー物質はポリマーの合成に使用され、それらのポリマーは自動車コーティング剤などとして使用されている。ポリマー製品の使用により吸入及び経皮による消費者曝露の可能性はあるが、極めて低い。また、製造過程やポリマーの使用によって吸入及び経皮による職業曝露の可能性もある。

##### 2) 環境影響

本カテゴリー物質は大気に放出された場合、主に大気にとどまる (96-99%)。EMA、i-BMA、n-BMA は水圏にも分布する (2-4%)。水圏に放出された場合は、EMA、i-BMA、n-BMA は主に水圏にとどまり (98%)、2-EHMA は水圏 (35-66%) 及び沈殿物 (33-64%) に分布する。本カテゴリー物質は易分解性である (OECD TG 301C/D)。水生生物における生物濃縮性は、EMA、i-BMA、n-BMA では低く (生物濃縮係数 BCF: 8-75、計算値)、2-EHMA では高い (生物濃縮係数 BCF: 3217-11259)。水生生物に対する毒性は全般的に、EMA < i-BMA < n-BMA < 2-EHMA の順に強くなる。水生生物に対する急性毒性では、藻類の EC<sub>50</sub> は >110-7.68 mg/L (72 時間、OECD

TG 201)、ミジンコの EC<sub>50</sub> は >66-4.6 mg/L (48 時間、OECD TG 202)、魚類の LC<sub>50</sub> は 100-2.78 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性では、藻類の NOEC は 110-0.28 mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの NOEC は 18-0.12 mg/L (21 日間、OECD TG 211) であった。

### 3) 健康影響

本カテゴリ物質についてラットの経口及びウサギの経皮 LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 以上、2-EHMA を除く吸入 LC<sub>50</sub> は 29 mg/l 以上と報告されている。2-EHMA の蒸気圧は低く (<1 hPa、20°C)、吸入は重要な曝露経路ではないと考えられる。

個々の化学物質ごとにウサギの皮膚に対して弱い刺激性が認められている。ウサギの眼に対して、EMA では弱い～中程度の刺激性が認められ、その他の化学物質では、あっても弱い刺激性が認められる程度である。モルモットにおける皮膚感作性について各化学物質で明確な結論は得られていない。臨床報告では EMA、n-BMA 及び i-BMA の皮膚感作性は陽性と報告されている。動物やヒトではメタクリル酸エステルは他のメタクリル酸エステルと交差反応を示すことから、陽性結果は他のメタクリル酸エステルによって引き起こされた反応の可能性も考えられる。メタクリル酸エステルのアクリル酸エステルとの交差反応の報告はないので、短鎖メタクリル酸エステルには弱い皮膚感作性があると考えられる。

雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含め雄では計 44 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg/day の n-BMA を強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) において、雄親では 100 mg/kg/day 以上で脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められ、病理組織学検査では赤脾髄の萎縮が観察された。さらに、1,000 mg/kg/day で雄親の体重増加の抑制、摂餌量の減少、尿のケトン体及び潜血の増加、血液プロトンビン時間の延長、血清尿素窒素及び腎臓の相対重量の増加が認められた。雌親では 1,000 mg/kg/day で体重増加の抑制、摂餌量の減少及び病理組織学的に脾臓の赤脾髄の萎縮が認められた。これらの結果から、反復投与毒性の NOAEL は雄で 30 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day と判定された。雌親の生殖能については、1,000 mg/kg/day で黄体数及び着床数の減少が認められた。雄親の生殖能及び児の発生について投与による影響は認められなかった。これらの結果から、生殖発生毒性の NOAEL は 300 mg/kg/day と判定された。

ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含め雄では計 44 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg/day の 2-EHMA を強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) において、雄では 300 mg/kg/day で腎臓の絶対及び相対重量の高値が認められたことから反復投与毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day、雌では 100 mg/kg/day で

腎臓の相対重量の高値が認められたことから反復投与毒性の NOAEL は 30 mg/kg/day と判定された。また、雄親では交尾及び受胎能に影響が認められなかったことから生殖毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg/day と判定され、雌親では 1,000 mg/kg/day で黄体数及び着床数の低値が認められたことから生殖毒性の NOAEL は 300 mg/kg/day と判定された。児については 300 mg/kg/day で新生児数の低値が認められたことから、発生毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day と判定された。

ラットに 0、310、952 及び 1,891 ppm の n-BMA を 1 日 6 時間、週 5 日曝露した 4 週間反復吸入毒性試験 (OECD TG 412) において、952 ppm 以上で雌雄に流涙、斜視、呼吸困難、背側鼻道の嗅上皮の退化が認められ、NOAEC は 1,832 mg/m<sup>3</sup> (310 ppm) と判定された。雌雄の生殖器官への影響は最高用量の 1,891 ppm でも認められなかった。物質カテゴリーの n-BMA 以外の化学物質 (EMA、i-BMA、2-EHMA) については反復吸入曝露毒性のデータは無い。MMA (参照物質) の反復吸入曝露毒性に関するデータによると、MMA を 2 年間ラットに反復吸入させた場合の嗅覚細胞の病変に関する NOAEC は 104 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) であった。親エステルがカルボシキルエステラーゼにより加水分解され、Methacrylic acid を放出することで毒性が発現することが知られている。また、短鎖の Alkylmethacrylate 物質カテゴリーにおいて、嗅覚細胞の病変についての NOAEC または LOAEC はエステルのサイズに伴い増加する明白な傾向が認められている。嗅覚細胞の病変についての NOAEC は MMA と同程度の EMA で 119 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm)、n-BMA と同程度の i-BMA で 1,832 mg/m<sup>3</sup> (310 ppm) と推定された。

雄マウスに交尾前 5 日間 (6 h/day)、9,000 ppm までの MMA を反復吸入させた優性致死試験では、生殖能に対する影響は認められなかった。ラットの妊娠 6-20 日に 0、100、300、600 及び 1,200 ppm の n-BMA を吸入曝露した試験では、300 ppm 以上で母体毒性 (体重増加抑制) が認められ、600 ppm 以上で児体重の低値がみられたが、胚致死や催奇形性は認められなかった。また、ラットの妊娠 6-20 日に 0、600、1,200、1,800 及び 2,400 ppm の EMA を吸入曝露した試験では、1,200 ppm 以上で母体重及び児体重の低値が認められたが、胚致死や催奇形性は認められなかった。ラットの妊娠 6-15 日に 0、99、304、1,178 及び 2,028 ppm の MMA を吸入曝露した試験では、99 ppm 以上で母体毒性 (体重増加抑制) が認められたが、発生毒性に対する影響はみられなかった。ラットの妊娠 6-20 日に 0、50、100、200 及び 300 ppm の MMA を吸入曝露した試験では、300 ppm で母体毒性 (体重増加抑制) が認められたが、発生毒性に対する影響はなかった。Butyl methacrylates (n-BMA 及び i-BMA) の代謝産物について、ラットとウサギへの iso-Butanol の反復経口投与、ラットへの iso-または tert-Butanol の反復吸入曝露の結果、発生毒性に関する影響は認められなかったが、ラットへの n-Butanol の反復吸入曝露では 8,000 ppm で胎児の骨格異常が認められた。

ラットに 60 日間、0、100、200、400 及び 800 mg/kg/day の EMA を腹腔内投与した神経毒性試験では 100 mg/kg/day 以上で自発運動が低下した。嗜眠、呼吸障害、自発運動の低下が 800 mg/kg/day でみられたが、一般毒性によると考えられた。

本カテゴリー物質は、変異原性について種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で陰性の結果を示した。

#### 4) 結論と勧告

健康影響については LP と勧告された。EMA、i-BMA、n-BMA の環境影響について LP とされたが、2-EHMA の環境影響については FW と勧告され、環境曝露評価及び魚類への濃縮性調査を行うことが推奨された。

(6) 物質カテゴリー：Gluconates (6 chemicals: 90-80-2, 299-27-4, 299-28-5, 526-95-4, 527-07-1, 18016-24-5) (原案作成：日本政府及び ICCA ベルギー企業)

本物質カテゴリーはグルコン酸 (D-gluconic acid) とその誘導体 (glucono-delta-lactone、sodium D-gluconate、calcium D-gluconate monohydrate、calcium D-gluconate anhydrous、potassium D-gluconate) からなる。これらのカテゴリー物質は、水中ではグルコン酸イオン (全てに共通) とそれぞれの陽イオンに容易に解離する。製造と使用法についてもカテゴリー物質間で相互に関連がある。ここでは陽イオンに関連した毒性影響は示されていない。

#### 1) 曝露状況

本カテゴリー物質は天然物であり、ほ乳類では D-gluconic acid と glucono-delta-lactone は、糖代謝の重要な中間体である。グルコン酸塩はブドウ糖酸化の際の代謝物である。グルコン酸塩は、体重 60 kg のヒトの体内で 1 日約 450 mg/kg 生産される。経口以外の経路で投与されたグルコン酸塩の多く (60-85%) がそのまま尿中に排泄される。本カテゴリー物質の多くが食品添加物として認められている。その他、工業的洗浄剤、金属の表面処理剤、繊維製品の漂白安定剤、アルミニウム加工剤、あるいはキレート剤としても使用されている。消費者曝露では経口及び経皮が主要経路と考えられる。閉鎖系で製造されるため、製造時の職業曝露は起こりにくい。袋詰めされた製品を利用する際の飛沫により、吸入及び経皮経路の曝露が起こりうる。

#### 2) 環境影響

本カテゴリー物質は主に水圏 (39-50%) と土壌 (49-61%) に分布する。易分解性であり、水生生物における生物濃縮性も低いと考えられた。Sodium D-gluconate の水生生物に対する急性影響は認められず、藻類の EC<sub>50</sub> は >1,000 mg/L、NOEC は 560 mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの NOEC は >1,000 mg/L (48 時間、OECD TG 202)、魚類の最大 0% 致死濃度 (LC<sub>0</sub>) は >100 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。

### 3) 健康影響

Potassium D-gluconate について、ラットの 14 日間経口投与毒性試験での LD<sub>50</sub> は 6,060 mg/kg と報告されている。4 週間、6 ヶ月または 24 ヶ月の反復投与毒性試験においてグルコン酸塩の毒性影響は認められなかった。また、gluconic acid は皮膚と眼に対して刺激性を示さない。

ラットに、0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg/day の sodium D-gluconate を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験では、2,000 mg/kg/day で雄の胃境界縁壁の肥厚が認められ、NOAEL は雄で 1,000 mg/kg/day、雌で 2,000 mg/kg/day と判断されたが、胃境界縁壁はヒトにはない。また、ラットに、0、1.25、2.5 及び 5% (雄で 0、1,000、2,000 及び 4,100 mg/kg/day、雌で 0、1,000、2,000 及び 4,400 mg/kg/day) の sodium D-gluconate を混餌投与した 28 日間反復経口投与毒性試験では、最高用量でも毒性影響は認められなかった。

上記 sodium D-gluconate についての反復投与毒性試験において雌雄の生殖器に及ぼす影響は認められなかった。また、様々な種による glucono-delta-lactone についての発生毒性試験では全ての試験で投与による影響は観察されていない。

*In vitro* または *in vivo* での glucono-delta-lactone、sodium D-gluconate、calcium D-gluconate における遺伝子突然変異誘発性試験は陰性であった。

### 4) 結論と勧告

本カテゴリー物質は LP と勧告された。

## 3 おわりに

本稿では、SIAM18 で合意された化学物質名および日本担当物質の初期評価文書について紹介した。SIAM で合意された化学物質の初期評価文書は出版され、また、インターネットの OECD web サイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) でも入手が可能である。

## 参考文献

- ・ 江馬 眞 (2006) : OECD の高生産量化学物質安全性点検プログラムとその実施手順. 化学生物総合管理, 2, 83-103.
- ・ 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 (2004) : OECD 化学物質対策の動向 (第 5 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 122, 37-42.
- ・ 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 (2005a) :



- OECD 化学物質対策の動向 (第 6 報). 化学生物総合管理, 1(1), 46-55.
- ・ 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 (2005b): OECD 化学物質対策の動向 (第 7 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 123, 46-52.
  - ・ 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006a): OECD 化学物質対策の動向 (第 8 報). 化学生物総合管理, 2, 147-162.
  - ・ 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006b): OECD 化学物質対策の動向 (第 9 報). 化学生物総合管理, 2, 163-175.
  - ・ 長谷川隆一, 中館正弘, 黒川雄二 (1999a): OECD 化学物質対策の動向. J. Toxicol. Sci., 24, app. 11-19.
  - ・ 長谷川隆一, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 菅野誠一郎, 福間康之臣, 高月峰夫, 中館正弘, 黒川雄二 (1999b): OECD 化学物質対策の動向 (第 2 報). J. Toxicol. Sci., 24, app. 85-92.
  - ・ 長谷川隆一, 小泉睦子, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 菅野誠一郎, 高月峰夫, 黒川雄二 (2000): OECD 化学物質対策の動向 (第 3 報). J. Toxicol. Sci., 25, app. 83-96.
  - ・ 長谷川隆一, 小泉睦子, 広瀬明彦, 菅原尚司, 黒川雄二 (2001): OECD 化学物質対策の動向 (第 4 報). J. Toxicol. Sci., 26, app. 35-41.
  - ・ 松本真理子, 田中里依, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2005a): 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. 化学生物総合管理, 1(2), 280-288.
  - ・ 松本真理子, 鈴木理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2005b): OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 20 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 1(3), 445-453.
  - ・ 松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2006a): OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 18 回初期評価会議までの概要. 化学生物総合管理, 2, 104-134.
  - ・ 松本真理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2006b): OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 21 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 2, 135-146.

表1 SIAM18で議論された物質の合意結果

CAS No.	物質名	担当国	結果
60-00-4	Edetic acid	DE:eu	HH: LP ENV: FW
64-02-8	Tetrasodium ethylenediaminetetraacetate	DE:eu	HH: LP ENV: FW
75-10-5	Difluoromethane	FR/ICCA	LP
79-11-8	2-Chloro-ethanoic acid	SE+ NL:eu	FW
96-18-4	1,2,3-Trichloropropane	US/ICCA	LP
98-07-7	Trichloromethylbenzene	DE/ICCA	LP
99-54-7	1,2-Dichloro-4-nitrobenzene	DE/ICCA	LP
101-54-2	4-Aminodiphenylamine	DE/ICCA	HH: - ENV: FW
110-65-6	But-2-yne-1,4-diol	DE:eu	HH: FW ENV: LP
110-85-0	Piperazine	SE:eu	FW
120-61-6	Dimethyl Terephthalate	US+IT	LP
122-99-6	Ethylene Glycol Phenyl Ether	US/ICCA	HH: FW ENV: LP
124-04-9	Adipic Acid	DE/ICCA	LP
140-88-5	Ethyl Acrylate	US/ICCA	LP
141-10-6	Pseudoionone	CH/ICCA	LP
793-24-8	N-(1,3-Dimethylbutyl)-N'-phenyl-1,4-phenyl endiamine	JP/ICCA	FW
868-85-9	Dimethyl phosphonate	DE/ICCA	LP
2855-13-2	3-Aminomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylam ine	DE/ICCA	LP
4979-32-2	N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamid e	JP	FW
7778-54-3	Calcium hypochlorite	JP/ICCA	HH: LP ENV: FW
25321-14-6	Dinitrotoluene (isomers mixture)	DE/ICCA	HH: LP ENV: FW
31570-04-4	Tris(2,4-di-tert-butylphenyl)phosphite	UK/ICCA	HH: LP ENV: FW
56539-66-3	3-Methoxy-3-methyl-1-butanol	JP	LP
物質カテゴリー名 (CAS No.)		担当国	結果
Amino tris(methylenephosphonic acid) and sodium salts (8 chemicals: 2235-43-0, 4105-01-5, 6419-19-8, 7611-50-9, 15505-05-2, 20592-85-2, 94021-23-5, one has no CAS No.)		UK/ICCA	LP
1-Hydroxy-1,1ethane diphosphonic acid and sodium and potassium salts (13 chemicals: 2666-14-0, 2809-21-4, 3794-83-0, 7414-83-7, 13710-39-9, 14860-53-8, 17721-68-5, 17721-72-1, 21089-06-5, 29329-71-3, 60376-08-1, 67953-76-8, 87977-58-0)		UK/ICCA	HH: LP ENV: FW

Diethylene triamine penta (methylene phosphonic acid and its sodium salts) (12 chemicals: 15827-60-8, 22042-96-2, 61792-09-4, 68155-78-2, 93841-74-8, 93841-75-9, 93841-76-0, 94987-75-4, 94987-76-5, 94987-77-6, 95015-06-8, 95183-54-3)	UK/ICCA	LP
Ethylene glycols (5 chemicals: 107-21-1, 111-46-6, 112-27-6, 112-60-7, 4792-15-8)	CA/ICCA	HH:FW (107-21-1, 4792-15-8) and LP (111-46-6, 112-27-6) ENV: LP
Propylene glycol phenyl ether (3 chemicals: 770-35-4, 4169-04-4, 41593-38-8)	US/ICCA	HH: FW ENV: LP
Cadmium and cadmium oxide (2 chemicals: 74440-43-9, 1306-19-0)	BE:eu	FW
Short chain alkyl methacrylate esters (4 chemicals: 97-63-2, 97-86-9, 97-88-1, 688-84-6)	JP+US/ICCA	HH:LP ENV: FW (688-84-6) and LP (others)
Gluconates (6 chemicals: 90-80-2, 299-27-4, 299-28-5, 526-95-4, 527-07-1, 18016-24-5)	JP+BE/ICCA	LP
Maleic anhydride and acid (2 chemicals: 110-16-7, 103-81-6)	US/ICCA	LP
Soluble silicates (5 chemicals: 1312-76-1, 1344-09-8, 6834-92-0, 10213-79-3, 13517-24-3)	DE/ICCA	LP

担当国の略号は BE: ベルギー、CA: カナダ、CH: スイス、DE: ドイツ、FR: フランス、IT: イタリア、JP: 日本、NL: オランダ、SE: スウェーデン、UK: 英国、US: 米国である。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、欧州連合でのリスク評価をもとにしたことを示す。合意結果において、FW は追加の調査研究作業が必要であることを、LP は現状では追加作業の必要がないことを示す。HH はヒトへの健康影響、ENV は環境影響について示し、- は合意に達しなかったことを示す。

## OECD 化学物質対策の動向 (第11報)

## 第19回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2004年ベルリン)

高橋美加, 松本真理子, 川原和三<sup>\*1</sup>, 菅野誠一郎<sup>\*2</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*3</sup>, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞<sup>#</sup>

## Progress on OECD Chemicals Programme (11) — SIAM 19 in Berlin, 2004

Mika Takahashi, Mariko Matsumoto, Kazumi Kawahara<sup>\*1</sup>, Seiichirou Kanno<sup>\*2</sup>, Yoshio Sugaya<sup>\*3</sup>,  
Akihiko Hirose, Eiichi Kamata, and Makoto Ema<sup>#</sup>

The 19th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 19) was held in Berlin, Germany, hosted by the German Federal Agency for the Environment. The initial assessment documents of four substances (CAS numbers: 92-70-6, 126-33-0, 131-17-9, 7580-85-0) and one category (High Molecular Weight Phthalate Esters) at SIAM 19 were submitted by the Japanese Government with or without the International Council of Chemical Associations (ICCA) and all of them were agreed at the meeting. In this report, the documents of these substances are introduced.

Keywords: OECD, HPV programme, SIDS Initial Assessment Meeting

## 1. 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 programme) により安全性の評価が行われている<sup>1)</sup>. 日本政府は初回より評価文書を提出しており, 第18回までの初期評価会議 (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または環境影響・曝露情報については既に紹介してきた<sup>2-8)</sup>. また, SIAM 19<sup>9)</sup>, SIAM 20<sup>10)</sup>及びSIAM 21<sup>11)</sup>の会議内容, SIAM 1からSIAM 18までの会議の結果の概要<sup>12)</sup>についても紹介してきた.

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ている.

評価文書は, 物性, 曝露情報, 健康影響及び環境影響に関する記述から構成されている. 本稿では第19回SIAM (SIAM 19) で合意に至った化学物質名及び日本担当物質の初期評価文書の概要を紹介する.

## 2. SIAM 19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

2004年10月にベルリン (ドイツ) で開催されたSIAM 19において, 25物質及び5カテゴリー (構造や毒性の類似した物質をまとめ, カテゴリーとした. それぞれ4, 5, 6, 7及び9物質を含む), 計56化学物質の初期評価文書が審議され, 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またはLP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 (The chemical is a candidate for further work.)」, LPは「現状の使用状況においては追加作業の必要はない (The chemical is currently of low priority for further work)」ことを示す.

(1) 3-Hydroxy-2-naphthoic acid (92-70-6) (日本及びドイツ政府)

## 1) 曝露状況

本物質は主に染料や顔料の中間体として, さらに, 殺

<sup>#</sup>To whom correspondence should be addressed: Makoto Ema; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.570; FAX: 03-3700-1408; E-mail: ema@nihs.go.jp

<sup>\*1</sup> (財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所 Chemicals Assessment Center, Chemicals Evaluation and Research Institute

<sup>\*2</sup> (株)産業医学総合研究所作業環境計測研究部 Department of Work Environment Evaluation, National Institute of Industrial Health

<sup>\*3</sup> (株)国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

Table.1. Chemical substances discussed at SIAM 19 and their outcomes

CAS No.	Name of Substance	Sponsor Country	Outcome
67-48-1	Choline chloride	UK/ICCA	LP
67-56-1	Methanol	US/ICCA	ENV: LP HH: FW
64-17-5	Ethanol	CZ+SK/ICCA	LP
78-83-1	Isobutanol	US/ICCA	LP
92-70-6	3-Hydroxy-2-naphthoic acid	JP+DE	ENV: LP HH: FW
95-53-4	o-Toluidine	DE/ICCA	LP
101-54-2	4-Aminodiphenylamine	DE/ICCA	FW
102-09-0	Diphenyl carbonate	DE/ICCA	LP
108-95-2	Phenol	DE:eu	ENV: LP HH: FW
111-48-8	Thiodiglycol	DE/ICCA	LP
119-64-2	1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene	DE/ICCA	FW
126-33-0	Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide	JP/ICCA	ENV: LP HH: FW
131-17-9	Diallyl phthalate	JP/ICCA	ENV: LP HH: FW
502-44-3	epsilon-Caprolactone	BE/ICCA	LP
513-35-9	2-Methyl-2-butene	US/ICCA	LP
2530-83-8	Trimethoxy [3-(oxiranyl(methoxy)propyl] silane	US/ICCA	LP
6104-30-9	N,N'-(isobutylidene)diurea	DE/ICCA	LP
6422-86-2	Di(2-ethylhexyl)terephthalate	US/ICCA	LP
7580-85-0	2-tert-Butoxyethanol	JP	ENV: LP HH: FW
7719-12-2	Phosphorus trichloride	DE/ICCA	LP
7758-94-3	Iron dichloride	KO	ENV: FW HH: LP
7775-14-6	Sodium dithionite	DE/ICCA	ENV: LP HH: FW
7783-20-2	Ammonium sulfate	DE/ICCA	LP
10025-87-3	Phosphoryl trichloride	DE/ICCA	LP
85535-85-9	C14-17 chloroalkanes	UK:eu	FW
Name of Category (CAS No.)		Sponsor Country	Outcome
Amorphous silica silicates (1344-00-9, 1344-95-2, 7631-86-9, 112926-00-8, 112945-52-5)		UK/ICCA	LP
Butenes (106-98-9, 107-01-7, 115-11-7, 590-18-1, 624-64-6, 25167-67-3)		NL/ICCA+FR/ICCA	LP
High Molecular Weight Phthalate Esters (119-06-2, 3648-20-2, 53306-54-0, 68515-41-3, 68515-43-5, 68515-47-9, 85507-79-5)		JP/ICCA+FR/ICCA	LP
Higher olefins (112-88-9, 629-73-2, 25264-93-1, 25339-53-1, 25339-56-4, 25377-83-7, 25378-22-7, 27215-95-8, 85535-87-1)		US/ICCA	LP
Monoethylene glycol ethers (111-76-2, 112-07-2, 112-25-4, 2807-30-9)		US/ICCA+AUS	LP

虫剤や医薬品の中間体としても使用されている。職業曝露の主要経路は経皮と考えられる。

## 2) 環境影響

本物質は環境中で完全に解離しており、解離物質は揮発も吸着もしないことから、主に水圏に分布すると考えられる。本物質は容易に生分解しない (OECD TG 301C) が、水生生物における生物濃縮性は低い (生物濃縮係数 BCF: 0.5-4, OECD TG 302B)。水生生物に対する急性毒性では、魚類の半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 68 mg/L (96時間, OECD TG 203), ミジンコの半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 32.9 mg/L (48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類の 50% 生長阻害濃度 (EC<sub>50</sub>) は 65.3 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では、ミジンコの無影響濃度 (NOEC) は 10.4 mg/L (21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211), 藻類の NOEC は 6.8 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG

201) であった。

## 3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験における半数致死量 (LD<sub>50</sub>) は 823~1,040 mg/kg であり、毒性症状として活動低下、呼吸亢進、閉眼、下痢が認められている。胃腸への刺激と黒色/斑状肝臓が死亡動物にみられた。モルモットの皮膚に 24 時間密閉塗布した結果、皮膚の壊死や皮下出血がみられ、致死量は約 2,000 mg/kg であった。

ウサギの皮膚に対して弱い刺激性、眼に対しては強い刺激性が認められた。モルモットにおいて皮膚感作性が認められた。

ラットに 0, 12, 60 及び 300 mg/kg/day を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、雌では 60 mg/kg/day 以上で副腎の壊死、300 mg/kg/day で肝重量の増加がみられ、雄では 300

mg/kg/dayで血中リン酸塩値の低下、血中・尿中ビリルビン値の上昇が認められた。無毒性量 (NOAEL) は雄で60 mg/kg/day, 雌で12 mg/kg/dayとされた。二次資料ではあるが、10日間ラットを100 mg/m<sup>3</sup>に曝露した反復吸入毒性試験では腎臓の壊死が認められた。

ラットの雄に交配前10週間及び交配期間を含め計98日間、雌に交配前2週間及び交配期間を含め分娩後哺育20日まで、0, 12.5, 50及び200 mg/kg/dayを強制経口投与した一世代生殖毒性試験 (OECD TG 415) では、200 mg/kg/dayで親世代の雌雄に流産、体重増加抑制、前胃粘膜肥厚が認められ、また、前胃扁平上皮過形成が50 mg/kg/day以上の雄、200 mg/kg/dayの雌でみられた。雌雄の生殖能力への影響は認められなかった。児では200 mg/kg/dayで体重低値、発育遅延、短尾及び曲尾が認められた。この試験の結果から、生殖毒性の無影響量 (NOEL) は200 mg/kg/day, 発生毒性のNOELは50 mg/kg/day, 一般毒性のNOELは雄で12.5 mg/kg/day, 雌で50 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では、S9 mix非存在下で染色体異常の誘発作用が認められた。In vivoでのチャイニーズ・ハムスター骨髄細胞の染色体異常試験では陰性であったが、有糸分裂中期細胞の観察数が少なく、また、標的組織における化学物質曝露証明が不明であったことから、この試験は評価には不十分とされた。

#### 4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、標準的な遺伝毒性試験 (OECD TG 474または475) が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

### (2) Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide (126-33-0) (ICCA日本企業)

#### 1) 曝露状況

本物質は主に石油や酸性ガス精製時の芳香族炭化水素の抽出溶媒として使用される。溶媒として使用されるので消費者曝露は起こりにくいが、精製工場付近では飲料水や農作物経由での間接曝露の可能性がある。閉鎖系で使用されるので職業曝露の可能性は低いが、ドラム詰めの際に曝露の可能性がある。

#### 2) 環境影響

本物質が水圏に放出された場合、ほぼ全て水圏にとどまる。大気または土壌に放出された場合、または、大気・水圏・土壌に同時に放出された場合、土壌と水圏に等しく分布する。本物質は容易に生分解しない (OECD TG 301C) が、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: < 13)。水生生物に対する急性毒性では、魚類のLC<sub>50</sub>は> 100 mg/L (96時間, OECD TG 203), ミジ

ノコのEC<sub>50</sub>は852 mg/L (48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類のEC<sub>50</sub>は> 1,000 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では、ミジノコのNOECは25 mg/L (21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211), 藻類のNOECは556 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。

#### 3) 健康影響

本物質はラットにおいて代謝が飽和する可能性がある。ウサギ, イヌ, リスザルでは本物質は全身に速やかに分布され、半減期3.5~5時間で血漿から除去される。ウサギにおける代謝産物は3-hydroxysulfolaneである。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD<sub>50</sub>は雄では2,006 mg/kg, 雌では2,130 mg/kg, ラットの単回経皮投与毒性試験でのLD<sub>50</sub>は2,000 mg/kg以上, ラットの単回吸入毒性試験でのLC<sub>50</sub>は12,000 mg/m<sup>3</sup>以上と報告されている。

モルモットとウサギの皮膚, ウサギの眼に対して刺激性は認められなかった。モルモットにおいて皮膚感作性はみられなかった。

ラットに0, 60, 200及び700 mg/kg/dayを強制経口投与した28日間反復経口投与毒性試験では、700 mg/kg/dayにおいて、雌で一過性の自発運動低下が投与初期にみられ、また、雌雄の体重増加の抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的検査では雄でコリンエステラーゼ活性及び総ビリルビン値の増加、塩素の減少、雌でGPT活性増加、グルコース値の減少が認められた。さらに、雄では200 mg/kg/day以上で腎臓の近位尿管上皮における硝子滴及び好酸性小体の増加がみられ、700 mg/kg/dayで腎臓重量が増加した。雌では700 mg/kg/dayで脾臓重量の減少が認められた。これらの結果から、NOAELは雄で60 mg/kg/day, 雌で200 mg/kg/dayとされた。

雌雄ラットに交配前2週間から交配期間を含み、雄では計49日間、雌では分娩後哺育3日まで、0, 60, 200及び700 mg/kg/dayを強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、700 mg/kg/dayの雌雄において、1例ずつ死亡し、交配前に体重の増加抑制、摂餌量の減少が認められた。生殖発生毒性については、700 mg/kg/dayにおいて発情回数の低値がみられ、また、新生児が哺育期に全例死亡した母動物が4例認められ、さらに、生児分娩率 (生児数/着床痕数×100), 分娩時生存率 (生児数/総産児数×100), 哺育4日の生児数, 生存率, 哺育0及び4日の雌雄別体重の低値, 死産児数の高値がみられた。200 mg/kg/dayでは生児分娩率の低値がみられた。これらの結果から、母体毒性のNOAELは200 mg/kg/day, 生殖発生毒性のNOAELは60 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハ

ムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では陰性であった。

#### 4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、産業的使用者の曝露評価や飲料水からの間接曝露評価を行うことが推奨された。環境影響はLPと勧告された。

### (3) Diallyl phthalate (131-17-9) (ICCA日本企業)

#### 1) 曝露状況

本化学物質は多種多様の用途を持ち、主に diallyl phthalate プレポリマーのモノマーや他のポリマー製造中における架橋剤として使用されている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

#### 2) 環境影響

本物質が水圏に放出された場合、主に水圏にとどまる。大気または土壌に放出された場合、主に土壌に分布する。本物質は容易に生分解する (OECD TG 301C)。水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: 61.3)。水生生物に対する急性毒性では、魚類の  $LC_{50}$  は 0.23 mg/L (96時間, OECD TG 203)、ミジンコの  $EC_{50}$  は 5.5 mg/L (48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202)、藻類の  $EC_{50}$  は 5.5 mg/L (72時間, 生長速度法, DIN 38412 L9 Part 9) であった。慢性毒性では、ミジンコの NOEC は 1.16 mg/L (21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211)、藻類の NOEC は 2.4 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。

#### 3) 健康影響

強制経口投与後24時間以内に、ラットでは25-30%が揮発性代謝物 ( $CO_2$ ) として、また、50-70%が尿中に排泄され、マウスでは6-12%が揮発性代謝物 ( $CO_2$ ) として、また、80-90%が尿中に排泄された。ラットとマウスに静注した場合、血中から速やかに除去され (半減期: 2分間)、30分後には血液、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚、小腸で検出されなかった。また、静注後に両動物の尿で monoallyl phthalate (MAP), allyl alcohol (AA), 3-hydroxypropylmercapturic acid (HPMA), 極性代謝物 (AAの代謝産物) が検出された。

本物質はマウスよりラットへの肝毒性作用が強く、同様の種差はAAでもみられた。AAは門脈域への肝毒性の可能性がある。マウスは第二相代謝の副生成物として、ラットより多くのHPMAを生成するので、本物質の肝毒性の種差はAAまたは acrolein (AAの活性代謝産物) のグルタチオン抱合が関与していると考えられた。単回経口投与毒性試験での  $LD_{50}$  は、ラットの雄では 891 mg/kg、雌では 656 mg/kg、マウスの雄では 1,070 mg/kg、雌では 1,690 mg/kg、イヌの雌雄ではおよそ 800 mg/kg

であった。ウサギの単回経皮投与毒性試験での  $LD_{50}$  は 3,300 mg/kg、ラットの単回吸入毒性試験での  $LC_{50}$  は、雄では 10,310 mg/m<sup>3</sup>、雌では 5,200 mg/m<sup>3</sup>、雌雄合算した場合は 8,300 mg/m<sup>3</sup> であった。

ウサギの皮膚及び眼に対して刺激性は認められなかった。マウスにおいて皮膚感受性はみられなかった。

ラットに0, 25, 50, 100, 200及び400 mg/kg/dayを週5日13週間強制経口投与した反復投与毒性試験では、400 mg/kg/dayで雄の8/10例が死亡または瀕死状態であり、体重の増加抑制もみられた。200 mg/kg/day以上で雌雄に下痢、頭部の被毛の乱れや脱毛、円背、削瘦がみられた。400 mg/kg/dayで死亡した雄全8例で肝臓に肉眼的異常 (腫大; 斑紋, 褪色) がみられ、そのうち3例にはさらに多発性腎皮質尿管管壊死が認められた。肝臓の肉眼的異常は400 mg/kg/dayで生存していた雄と400 mg/kg/dayの雌及び200 mg/kg/dayの雄でも認められた。重篤度は用量に依存し、また、雌より雄で重症であった。雌雄の肝臓において、200 mg/kg/dayで門脈周囲の肝細胞変性、壊死、線維化、胆管増殖及び肝細胞過形成が、400 mg/kg/dayでこれらの病変の観察を妨げる肝硬変が認められた。門脈周囲の肝細胞変性は雄の50 mg/kg/dayと雌雄の100 mg/kg/dayでも観察されたが、その発生頻度と重篤さは減少した。NOAELは雌で50 mg/kg/dayとされた。雄のNOAEL及びLOAELは、25 mg/kg/dayでの病理組織学的検査が行われていないので決定されなかった。

雌雄ラットに交配前2週間から交配期間を含み、雄ではおよそ50日間、雌では分娩後哺育4日まで、0, 16.7, 50及び150 mg/kg/dayを強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、150 mg/kg/dayにおいて難産によると考えられる雌の死亡例が3例認められ、また、雌雄の肝臓に門脈周囲肝細胞の壊死、腫脹及び好塩基球の浸潤、胆管増殖及び門脈周囲の線維化の増加が認められた。発生毒性に関する影響は認められなかった。これらの結果から、一般毒性及び生殖毒性のNOAELは50 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる複数の復帰突然変異試験ではS9 mix存在下及び非存在下において陰性または弱い陽性であった。In vitroのマウスリンパ腫細胞を用いる突然変異試験ではS9 mix存在下及び非存在下において陽性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験及び小核試験ではS9 mix存在下において陽性であった。In vivoでのマウス小核試験では陰性であったが、マウスを用いた染色体異常試験では陽性であった。これらの結果から、in vitroでは遺伝毒性があるが、in vivoでは明白ではないとされた。

雌雄マウスに0, 50及び100 mg/kg/dayを週5日103週間強制経口投与した発がん性試験では、300

mg/kg/dayで雄にリンパ腫発症率の高値が認められたが、統計学的には有意ではないため、疑わしい結果とされた。雌雄ラットに0, 150及び300 mg/kg/dayを週5日で103週間強制経口投与した発がん性試験では、100 mg/kg/dayで雌に単核細胞白血病発症率の高値が認められたが、統計学的には有意ではないため、疑わしい結果とされた。これらの結果から、発がん性については曖昧な証拠があるとされた。

#### 4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、職業曝露量の調査が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

#### (4) 2-tert-Butoxyethanol (7580-85-0) (日本政府)

##### 1) 曝露状況

本化学物質は主に塗料用溶剤として使われている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

##### 2) 環境影響

本物質は、ほぼ全てが水圏及び土壌に等しく分布する。本物質は容易に生分解しない (OECD TG 301C) が、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF : 3.16)。水生生物に対する急性毒性では、魚類のLC<sub>50</sub>は > 100 mg/L (96時間, OECD TG 203), ミジンコのEC<sub>50</sub>は > 891 mg/L (48時間, 遊泳阻害 : OECD TG 202), 藻類のEC<sub>50</sub>は > 866 mg/L (72時間, 生長速度法, OECD TG 201) であった。慢性毒性では、ミジンコのNOECは 94.2 mg/L (21日間, 繁殖阻害 : OECD TG 211), 藻類のNOECは 291 mg/L (72時間, 生長速度法 : OECD TG 201) であった。

##### 3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD<sub>50</sub>は雌雄で2,000 mg/kg以上, 雄マウスに単回経口投与した試験でのLD<sub>50</sub>は1,328 mg/kgと報告されている。

ラットに交配前2週間及び交配期間を含め, 雄では計37日間, 雌では分娩後哺育4日まで, 0, 4, 20及び100 mg/kg/dayを強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では, 100 mg/kg/dayにおいて雌雄に着色尿が認められ, 雌雄の赤血球数, ヘモグロビン濃度及び赤血球血色素濃度の低値, 赤血球容積, 赤血球血色素量及び網状赤血球数の高値がみられた。20 mg/kg/dayにおける雌でも赤血球血色素量の高値を除く血液学的検査値に同様の変化が認められた。その他, 100 mg/kg/dayにおいて雄のヘマトクリット値及び白血球数の低値, 雌雄の脾臓重量の高値, 雌雄の大腿骨骨髓における赤血球系造血細胞の増加, 肝臓におけるクッパー細胞のヘモジデリン沈着, 腎臓における尿細管上皮細胞のヘモジデリンの沈着, 雄の脾臓におけるヘモジデリ

ン沈着, 雌の肝臓における髓外造血が認められた。また, 雄の100 mg/kg/day, 雌の20 mg/kg/day以上で脾臓における赤血球系髓外造血が認められた。生殖発生に関する影響は認められなかった。これらの結果から, 反復投与毒性のNOAELは雄で20 mg/kg/day, 雌で4 mg/kg/day, 生殖発生毒性のNOAELは100 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では陰性であった。

#### 4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され, 職業曝露量及び消費者曝露量の調査が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

#### (5) カテゴリー : High Molecular Weight Phthalate Esters (7 chemicals: 119-06-2, 3648-20-2, 53306-54-0, 68515-41-3, 68515-43-5, 68515-47-9, 85507-79-5) (原案作成 : ICCA日本及びICCAフランス企業)

本カテゴリーは, 炭素数7以上でアルキル炭素骨格を持つ, 7種類の高分子量フタル酸エステル (HMWPE), つまり, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-2-propylheptyl ester (Di-phC10 PE; 53306-54-0), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C7-9-branched and linear alkyl esters (Di-C7-9 PE; 68515-41-3), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-branched and linear alkyl esters (Di-C11 PE; 85507-79-5), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched and linear alkyl esters (Di-C9-11 PE; 68515-43-5), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-alkyl ester (Di-C11 PE; 3648-20-2), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-14-branched alkyl esters, C13 rich (Di-C13 PE; 68515-47-9), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester (Di-C13 PE; 119-06-2) から成る。本カテゴリー物質は, 2個の分岐または直鎖アルキルアルコールで1個のbenzenedicarboxylic acidをエステル化することにより生産される。

フタル酸エステル類 (PEs) の特記すべき毒性は生殖発生毒性であり, その毒性は構造に依存し, 炭素数4~6の骨格を持つ部分構造と関連している。一方, 炭素数7以上の骨格を持つPEsにおいて生殖毒性や発生毒性は認められない。さらに, 炭素数5以上の骨格を持つPEsには環境影響はみられない。Di-isononyl phthalate ester (DINP; 68515-48-0及び28553-12-0) と di-isodecyl phthalate ester (DIDP; 68515-49-1及び26761-40-0) は, 本カテゴリーの定義に合致するので, データの利用は可能であるが, 既にOECD HPV programmeで評価されているので, 本カテゴリーには含まれない。

##### 1) 曝露状況

本カテゴリー物質はポリマー産業で添加物として使用



され、ポリ塩化ビニル樹脂に柔軟性を与える。また、潤滑油の添加剤としても使用される。職業曝露の主要経路は経皮及び吸入と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

## 2) 環境影響

本カテゴリー物質は約98%が土壌に、約2%が底質に分布する。di-phC10 PE, di-C11 PE(3648-20-2), di-C13 PEs(68515-47-9及び119-06-2)の生分解率は13~75%(28日間)であった。分子量の比較的大きいdi-C13 PEsの生分解率は低いが、試験期間を56日に延長した場合、di-C13 PE(68515-47-9)では13%から63%に上昇した。また、本カテゴリー物質の水生生物における生物濃縮性は低いとされた。

本カテゴリー物質の水生生物に対する急性・慢性毒性は低く、魚類及びミジンコへの毒性は低い。また、藻類でも、本カテゴリー物質の水溶解度(0.017 mg/L以下)を超える濃度設定区(di-phC10 PE: NOEC = 25 mg/L, di-C11 PE(3648-20-2): 同2.1 mg/L, di-C13 PE(68515-47-9): 同0.6 mg/L)においてのみ影響がみられた。

## 3) 健康影響

げっ歯類に経口投与されたDINPは、消化管で速やかに代謝されてモノエステルとなり、吸収され、尿中に排泄される。投与直後、主に肝臓と腎臓に分布するが、他の臓器には分布しない。皮膚からの吸収はほとんどないが、一旦吸収されると経口投与と同様の過程をたどる。一方、ヒトや霊長類への経口投与では、低用量での吸収は少なく、高用量でさえ吸収量は限られている。実際、霊長類はフタル酸エステル類をモノエステルに代謝する効率が低いように思われ、高用量では霊長類によるモノエステルの吸収は飽和している。げっ歯類と霊長類の結果の差異はフタル酸エステル類の加水分解速度の差によるものと考えられる。従って、ヒトにおけるHMWPEの吸収はげっ歯類より少ないと考えられる。

あらゆる曝露経路においてHMWPEの急性毒性は低い。本カテゴリー物質は皮膚及び眼に対して刺激性は認められず(di-C13 PE(68515-47-9)のみ結膜への弱い刺激性があった)、皮膚感作性もみられない。

ラットへの反復投与試験では、主に肝臓と腎臓に、そして、より程度は低いが甲状腺に毒性影響が認められた。肝臓への影響はパルミトイル補酵素(PCoA)や肝重量の増加や肝肥大を含むペロキシソーム増殖を示し、ヒトでは発現しない(これらの影響に介在するペロキシソーム増殖因子活性化受容体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )のレベルはげっ歯類で非常に高く、ヒトでは低い)。腎臓への影響は、用量依存的な $\alpha$ -2u-グロブリン腎症の結果であり、雄ラットに特異的なので、ヒトでは発現しない。雌ラット

で散発的にみられた腎臓重量増加との関連性は明らかではない。甲状腺への影響は肝臓のペロキシソーム増殖に関連した代償作用と思われる。実験結果は全カテゴリー物質において一貫し、NOAELは肝臓や腎臓への影響から導かれ、その範囲は10~282 mg/kg/dayであった。試験毎に用量の設定が異なるため各物質のNOAELが大きく異なっている。最低値の10 mg/kg/dayはdi-C13 PE(119-06-2)の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG 422)から得られた。この試験では、ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計42日間、雌では分娩後哺育3日まで、0, 10, 50及び250 mg/kg/dayが強制経口投与され、50 mg/kg/day以上の雌、250 mg/kg/dayの雄にペロキシソーム増殖に関連すると思われる肝臓重量の増加、50 mg/kg/day以上の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

本カテゴリーにおいて分子量のより小さい物質(di-C7-9 PE)、中程度の物質(di-C9-11 PE)、より大きい物質(di-C13 PE; 119-06-2)の生殖毒性に関する試験が行われ、500 mg/kg/day(di-C7-9 PE及びdi-C9-11 PE)あるいは250 mg/kg/day(di-C13 PE)まで生殖毒性は認められなかった。一過性の体重減少や卵巣、精巣上体重量のわずかな増加がみられたが、これらの影響は軽微であり、生殖毒性には間接的にのみ関与する可能性がある。さらに、より新しい試験においてdi-C7-9 PE及びdi-C9-11 PEは生殖能に影響しないことが示された。DINPとDIDPでも同様に生殖影響はみられない。

ラットを用いてdi-phC10 PE, di-C7-9 PE, di-C9-11 PE及びdi-C13 PE(119-06-2)の発生毒性試験が行われ、最高用量は1,000 mg/kg/day(di-phC10 PE, di-C7-9 PE, di-C9-11 PE)または250 mg/kg/day(di-C13 PE)であった。di-phC10 PEにおいて最高用量で軽微な母体毒性(摂餌量及び体重の減少)がみられ、また、吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少がみられた。di-C7-9 PEとdi-C9-11 PEでは母体毒性は最高用量までみられず、また、中用量(500 mg/kg/day)以上で胎児にしばしば観察される腎盂拡張や腰肋がみられた。上述のdi-C13 PEにおける併合試験では250 mg/kg/dayで産児の生存数が減少し、発生毒性のNOAELは50 mg/kg/dayとされたが、これは母動物の哺育不良に起因していた。また、DIDPにおける二世代生殖毒性試験ではF2にのみ生存児数の減少が認められた。これらの児への影響は生物学的に有意とはみなされず、本カテゴリー物質はげっ歯類において生物学的に有意な発生生殖毒性を示さないと結論された。

本カテゴリー物質における*in vitro*の遺伝毒性試験の結果及びDINPとDIDPにおける*in vivo*の小孩試験の結果から、本カテゴリー物質は遺伝毒性を示さないと結論された。

本カテゴリー物質の発がん性試験は行われていないが、フタル酸エステル類では高用量でげっ歯類にペロキシソーム増殖に関連すると思われる肝臓の変化が認められ、DINPの試験でも、主に肝臓や腎臓で変化がみられ、ペロキシソーム増殖に関連する肝腫瘍（雌雄のラット及び雌雄のマウス）と $\alpha$ -2u-グロブリン腎症（雄ラット）が認められたが、これらの影響はヒトでは発現しない。

#### 4) 結論と勧告

本物質の健康影響及び環境影響はLPと勧告された

### 3. おわりに

本稿では、SIAM 19で合意された化学物質名及び日本担当物質の初期評価文書について紹介した。SIAMで合意された物質の初期評価文書は出版され、また、インターネットのOECD webサイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>)でも入手が可能である。

#### 参 考 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 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 Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 46-55 (2005).
- 7) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **123**, 46-52 (2005).
- 8) Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., Kanno, S., Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 147-162 (2006).
- 9) Matsumoto, M., Tanaka, R., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 280-288 (2005).
- 10) Matsumoto, M., Suzuki, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 445-453 (2005).
- 11) Matsumoto, M., Takahashi, M., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 104-134 (2006).
- 12) Matsumoto, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 135-146 (2006).

【特集】

## OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第 21 回初期評価会議概要

### OECD High Production Volume Chemicals Programme: Summary of 21st SIDS Initial Assessment Meeting

松本真理子<sup>1</sup>、川原和三<sup>2</sup>、菅谷芳雄<sup>3</sup>、江馬 真<sup>1</sup>

1：国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室

2：（財）化学物質評価研究機構

3：（独）国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

Mariko Matsumoto<sup>1</sup>, Kazumi Kawahara<sup>2</sup>, Yoshio Sugaya<sup>3</sup>, Makoto Ema<sup>1</sup>

1. Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center,  
National Institute of Health Sciences

2. Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

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

要旨：第 21 回の OECD 高生産量化学物質初期評価会議は、2005 年 10 月 18 日-21 日にワシントン DC で開催された。この会議では再審議物質 1 物質を含む計 41 物質の初期評価文書について審議され、36 物質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。日本政府は 2 物質、Morpholine, 4-ethyl (CAS: 100-74-3)、2-Propen-1-ol(CAS: 107-18-6)の初期評価文書を提出し、何れも合意された。本稿では、第 21 回初期評価会議の討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 21st SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Meeting was held in Washington DC on 18th-21st October 2005. The initial assessment documents of 41 substances were submitted, and 36 were agreed at the meeting. The Japanese Government submitted the initial assessment documents of two substances, morpholine, 4-ethyl (CAS: 100-74-3) and 2-propen-1-ol (CAS: 107-18-6), and both documents were also agreed at the meeting. This paper reports the summary record of the 21st SIDS Initial Assessment Meeting.

Keywords: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

## はじめに

経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) では、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。このプログラムは、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ヒトおよ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する環境保健安全プログラムの一環として行なわれている。加盟各国は企業と協力しつつ、それぞれ担当する化学物質の安全性初期評価に必要なスクリーニング情報データセット (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) で審議している。1993 年の第 1 回 SIAM から 2000 年 3 月の第 10 回 SIAM までは、加盟国政府が提案国となり審議を行ってきたが、1998 年秋に国際化学工業協会協議会 (ICCA: International Council of Chemical Association) が HPV 点検プログラムへの参加を表明し、第 11 回 SIAM (2001 年) から ICCA イニシアティブとして評価文書の作成に協力している。

HPV 点検プログラムを含む OECD の化学物質対策については、長谷川他 (1999a) が報告している。また、日本政府が担当し結論および勧告が合意された化学物質の初期評価文書についても長谷川他 (1999b、2000、2001) および高橋他 (2004、2005a、2005b、2006a 印刷中、2006b、2006c 投稿中) が報告している。

第 21 回 SIAM は、米国 EPA (Environmental Protection Agency) がホストとなり、2005 年 10 月 18 日-21 日にワシントン DC で開催された。加盟国、欧州委員会、環境 NGO (Environmental Nongovernmental Organization) および産業界から約 90 名の代表が参加し、再審議 1 物質を含む計 41 物質の初期評価文書について審議を行った。本稿では第 21 回 SIAM での討議内容として、第 20 回 SIAM 以降の HPV 点検プログラムの進捗状況、初期評価文書の審議結果およ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 21 回 SIAM の会議報告書 (OECD 2005a) を参照して作成した。

## 1. 第 20 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

SIAM で合意され、化学物質の安全性について全般的な方針を決定する OECD の化学品委員会および化学品・農業・バイオテクノロジー作業部会合同会合 (Joint Meeting) で承認された初期評価文書は、OECD が HPV データベース (OECD 2005b) を通じて SIAP を公開し、国連環境計画 (UNEP: United Nations Environment Programme) がウェブサイトおよび印刷物で公式発表する (UNEP 2005)。第 20 回 SIAM (2005 年 4 月) で合意された 43 物質すべての初期評価文書は、HPV データベースで SIAP が公開された。また、2005 年 4 月以降に UNEP が 79 物質の初期評価文書を公式発表し、累積発表物質数が 265 になった。OECD 事務局は 2005 年末までに更に 30 物質の初期評価文書を UNEP に送る予定である。初期評価文書のうち Dossier は欧州化学品局 (ECB: European Chemical Bureau) より提供された既存化学物質デ