

(6) Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate (3319-31-1) (ICCA 日本企業作成)

本化学物質は軟性ビニル製品 (耐熱ケーブル、自動車部品、絶縁テープなど) や PVC 電気ケーブルの可塑剤として使用される。

ラットに単回経口投与されたうちの 75% が糞と共に、16% が尿中代謝物として排泄され、1.9% が二酸化炭素として呼息された。

ラット単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では最高投与量の 2000mg/kg の投与でも毒性徴候はみられず、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上であった。ラットへの吸入曝露 (2,600 mg/m³) では死亡はみられなかったが、肺の発赤斑が認められた。

皮膚刺激性試験 (6 試験) と眼刺激性試験 (3 試験) において、皮膚及び眼への軽微な刺激性が認められた。モルモット皮膚感作性試験 (OECD TG 406) では皮膚感作性はみられなかった。

雌雄ラットに 0、0.2、0.67 及び 2.0 % (0、184、650 及び 1,826 mg/kg/day) を 28 日間混餌投与した試験では、650 及び 1,826 mg/kg/day 群で、雌雄のヘモグロビン濃度の低下、肝臓の重量及び比体重の増加、アルブミン上昇、雄の白血球数及びコレステロールの上昇、1,826 mg/kg/day 群で雄の尿素窒素の高値、雌の脂質の低値がみられた。本試験での NOEL は雌雄で 184 mg/kg/day と判断された。OECD TG 407 に準拠した化審法ガイドラインに従って行った 28 日間反復経口投与毒性試験において、雌雄ラットに 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与され、全ての検査項目において投与に関連した変化は認められず、本試験での NOEL は雌雄で 1,000 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 週間及び交配期間 2 週間、雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間を通して分娩後哺育 3 日まで、0、100、300 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与された。反復投与毒性では、雄の精巣の病理組織学検査で 300 及び 1,000 mg/kg/day 群で精母細胞及び精子細胞の減少が認められた。雌雄の一般症状、体重推移、摂餌量、剖検所見、生殖器重量及び卵巣の病理組織学所見にはいずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。本試験での NOEL は雄で 100 mg/kg/day、雌で 1,000 mg/kg/day であった。

これらの反復投与試験の結果を考慮し、精巣毒性に基づいて、反復経口投与の NOEL は、100 mg/kg/day と判断された。

上述の経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) において、精巣で病理組織学的変化が認められたが、親動物の生殖能検査・生殖器重量・分娩及び哺育行動、児動物の生存率・一般状態・体重推移・剖検所見に投与の影響は認められなかった。生殖毒性の NOEL は雄で 100 mg/kg/day、雌で 1,000 mg/kg/day、発生毒性の NOEL は 1,000 mg/kg/day 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り、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も陰性であった。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。

(7) 3,5,5-Trimethyl-1-hexanol (3452-97-9) (ICCA 日本企業作成)

本化学物質は可塑剤 (フタル酸塩) 及びエステル合成の原料として主に使用される。

ラットの雌雄を用いた単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、自発運動の減少及び体重増加抑制が雌雄に認められたが、死亡、剖検及び病理組織学的変化はみられず、LD₅₀ は 2000 mg/kg 以上であった。

皮膚と眼に対して中程度の刺激性を示した。

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2週間、雄では交配期間終了後2週間、雌では妊娠期間を通して分娩後哺育3日まで、0、12、60及び300 mg/kg/day が強制経口投与された。雌の300 mg/kg/day 群で妊娠21日に1例が死亡し、妊娠14-19日に衰弱により3例が屠殺された。300 mg/kg/day 群の雌では体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。雄の300 mg/kg/day 群で尿量及び飲水量の増加が認められた。肝臓の比体重の増加が雌雄の60および300 mg/kg/day 群で、腎臓の比体重の増加が雄の60 mg/kg/day 以上の群で、雌の300 mg/kg/day 群で認められた。病理組織学的検査では、雄では腎臓に軽度あるいは中程度の尿細管上皮の再生及び顆粒円柱が60及び300 mg/kg/day 群で、甲状腺に軽度の濾胞の不整形、濾胞上皮の円柱化及びコロイドの減少が300 mg/kg/day 群で、雌では腎臓に軽度の尿細管上皮の脂肪変性が60 mg/kg/day 以上の群で、胸腺の萎縮が300 mg/kg/day 群で認められた。

これらの結果から、NOAELは雌雄で12 mg/kg/day と判断された。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験では、雄の生殖能に影響はみられなかったが、雌の300 mg/kg/day 群で発情休止期の継続、全哺育児死亡例が観察され、着床率及び出産産児数の低下が60 mg/kg/day 以上の群で認められた。また、児動物では300 mg/kg/day 群で生後0日の低体重、生後4日の生存率の低下が認められた。生殖発生毒性のNOAELは12 mg/kg/day 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り、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も陰性であった。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。

(8) 5-Ethylidene-2-norbornene (16219-75-3) (ICCA 日本企業作成)

本化学物質は高分子ゴム改質剤、塗料、接着剤などの製造に使用される。

ラットにおける経口投与のLD₅₀は雄で2,276 mg/kg、雌で5,071 mg/kgであり、ラットにおける吸入曝露によるLC₅₀ (4h)は雄で13,300 mg/m³、雌で14,775 mg/m³であった。ウサギにおける経皮曝露によるLD₅₀は雌雄で7,168 mg/kgを上回った。

ウサギでは皮膚に対する刺激性が中程度に認められたが腐食性はなく、眼に対する刺激性は軽微であった。

OECD TG 407に準拠した化審法ガイドラインの28日間反復経口投与毒性試験に従い、雌雄ラットに0、4、20及び100 mg/kg/day が強制経口投与された。雌雄の100 mg/kg/day 群で体重増加の低下が認められた。尿検査では、100 mg/kg/day 群の雄でタンパク陽性例の増加および尿検査時の飲水量の低値が、雌では蛋白陽性例の増加傾向が認められた。剖検では、雄の100 mg/kg/day 群で腎臓の褪色が認められ、雌雄の100 mg/kg/day 群で腎臓の比体重の高値が認められた。これらの結果から、NOAELは20 mg/kg/day と判断された。

ラットに14週間 (週5日、1日6時間)、0、4.9、24.8及び149 ppmを吸入曝露させた。149 ppmでみられた雌雄の肝臓重量の増加から、NOAELは24.8 ppm (122 mg/m³) 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週間及び交配期間2週間、雄では交配期間終了後2週間、雌では妊娠期間を通して分娩後哺育3日まで、0、4、20及び100 mg/kg/day が強制経口投与された。親動物においては、100 mg/kg/day 群で妊娠期間の延長、着床率及び分娩率の低下がみられ、児動物においては、100 mg/kg/day 群で総出産産児数、出生産児数及び哺育4日の生児数の低下が認められたことから、生殖発生毒性

の NOAEL は 20 mg/kg/day と判断された。

ラットの妊娠 6-15 日に 0、25、100 及び 354 ppm を吸入暴露して催奇形性試験が行われた。母動物においては 100 ppm 以上で体重及び摂餌量が低下し、肝臓比体重が増加した。胎児の骨格変異が 100 ppm 以上で増加した。本試験の母体毒性と発生毒性の NOAEL は 25 ppm (123 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 存在及び非存在下のいずれでも陰性であり、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の結果も陰性であった。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。

3 おわりに

本稿では、SIAM14 で合意された化学物質名および日本担当の 8 物質の初期評価要旨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/>) で報告書の入手が可能である。

参考文献

- ・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, 福岡康之臣, 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.
- ・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.

表1 SIAM14 で議論された化学物質と合意結果

CAS No.	物質名	担当国	結果
50000	Formaldehyde	DE/ICCA	FW
56815	Glycerol	UK/ICCA	LP
58082	Caffeine	DE/ICCA	LP
78706	Linalool	CH/ICCA	LP
78922	Butan-2-ol	US/ICCA	LP
80057	Bisphenol-A	UK:eu	FW
81141	Musk ketone	NL:eu	FW
81152	Musk xylene	NL:eu	FW
88120	1-Vinyl-2-pyrrolidone	Aus+UK:eu	FW
88197	<i>o</i> -Toluenesulfonamide	JP	LP
95761	3,4-Dichloroaniline	DE:eu	継続討議
100414	Ethylbenzene	US+DE:eu	LP
102067	1,3-Diphenylguanidine	FR/ICCA	FW
107062	1,2-Dichloroethane	DE/ICCA	LP
110656	But-2-yne-1,4-diol	DE:eu	継続討議
115957	Linalyl acetate	CH	LP
121915	Isophthalic acid	US/ICCA	LP
126987	Methyl acrylonitrile	JP	LP
128370	Butylated hydroxytoluene	DE/ICCA	FW
141786	Ethyl acetate	US/ICCA	LP
839907	Tris(2-hydroxyethyl)isocyanurate	JP/ICCA	LP
1310732	Sodium hydroxide	PT/ICCA:eu	LP
1333820	Chromium trioxide	UK:eu	FW
2403885	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-ol	JP/ICCA	LP
2867472	2-Dimethylaminoethyl methacrylate	JP/ICCA	LP
3319311	Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate	JP/ICCA	LP
3452979	3,5,5-Trimethyl-1-hexanol	JP/ICCA	LP
7775113	Sodium chromate	UK:eu	FW
7778509	Potassium dichromate	UK:eu	FW
7789095	Ammonium dichromate	UK:eu	FW
10588019	Sodium dichromate	UK:eu	FW
16219753	5-Ethylidene-2-norbornene	JP/ICCA	LP
90387578	Formaldehyde, reaction products with sulfonated 1,1'-oxybis[methylbenzene], sodium salts	DE/ICCA	FW

(注) 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)。略号は Aus: オーストラリア, 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, PT: ポルトガル, 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。

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,
Eiichi Kamata, Ryuichi Hasegawa and Makoto Ema*

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, HPV 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 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

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。

経口投与と簡易生殖毒性試験 (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産が認められた。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が同様に变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日間反復経口投与毒性試験 (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ロ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ロ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以上の雌雄で散瞳がみられた。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)

【特集】

OECD 化学物質対策の動向 (第8報)

- 第16回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2003年パリ) -

Progress on OECD Chemicals Programme (8) - SIAM 16 in Paris, 2003

高橋美加¹、松本真理子¹、川原和三²、菅野誠一郎³、菅谷芳雄⁴

広瀬明彦¹、鎌田栄一¹、江馬 真¹

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安全性評価技術研究所

3: (独) 産業医学総合研究所作業環境計測研究部

4: (独) 国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

Mika Takahashi¹, Mariko Matsumoto¹, Kazumi Kawahara², Seiichiro Kanno³,

Yoshio Sugaya⁴, Akihiko Hirose¹, Eiichi Kamata¹, and Makoto Ema¹

1. Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center,

National Institute of Health Sciences

2. Chemicals Assessment Center, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

3. Department of Work Environment Evaluation, National Institute of Industrial Health

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

要旨: 第16回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議が2003年5月にパリで開催された。

日本が提出した計9物質の初期評価文書については全ての評価結果の合意が得られた。

本稿では、本会議で合意の得られた9物質の初期評価文書について紹介する。

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 16th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 16) was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France. The initial assessment documents of nine substances at SIAM 16 (CAS numbers: 79-00-5, 88-44-8, 93-68-5, 95-31-8, 98-54-4,

99-04-7, 150-90-3, 2439-35-2, 4016-24-4) 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 nine 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) は、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を行っている (長谷川ら 1999a)。日本政府は初回より評価文書を提出しており、第 15 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部分については既に紹介してきた (長谷川ら 1999b、2000、2001; 高橋ら 2004、2005a、2005b)。

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、物理化学的性質・曝露情報・環境影響・健康影響についての評価結果、勧告及びその根拠から構成されている。本稿では第 16 回 SIAM (SIAM16) で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概要を紹介する。なお、OECD ガイドラインに則した試験についてはガイドライン番号を示した。

2 SIAM16 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

2003 年 5 月にパリ (フランス) で開催された SIAM16 において、再審議として 2 物質、新規審議として 21 物質及び 5 カテゴリー (それぞれ 2、3、3、4 及び 4 物質を含む) 16 物質、計 39 化学物質の初期評価文書が審議され、初期評価結果及び勧告が合意された。文末の付表に各物質またはカテゴリーの担当国及び勧告を示す。

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文書の概要を以下に示す。

(1) 1,1,2-Trichloroethane (79-00-5) (日本政府作成)

本化学物質の遺伝毒性以外についてはSIAM10で合意され、健康影響部分については長谷川ら(2001)によっても紹介されている。

1) 曝露状況

本化学物質は、塩化ビニリデンの原料、粘着剤やラッカーなどの生産に用いられている。本化学物質は製品の間媒体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解しない(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: 0.7-4.0、OECD TG 305C)。水生生物に対する急性毒性は、藻類の半数影響濃度(EC₅₀)が60 mg/L(96時間、生長阻害)、ミジンコのEC₅₀が64 mg/L(48時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、魚類の半数致死濃度(LC₅₀)が40 mg/L(7日間)であった。慢性毒性は、藻類の最大無影響濃度(NOEC)が51.4 mg/L(72時間、生長阻害: OECD TG 201)、ミジンコのNOECが32 mg/L(21日間、繁殖阻害: OECD TG 202)、魚類のNOECが3.0 mg/L(56日間、魚類初期生活段階試験)であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験でのLD₅₀は837 mg/kgであった。ウサギの皮膚及び眼に対して中程度～強い刺激性が認められている。

90日間反復経口投与毒性試験において、雌雄マウスに0、20、200及び2,000 mg/L(雄で0、4.4、46及び305 mg/kg/day、雌で0、3.9、44及び384 mg/kg/day)を飲水投与したところ、雌の44 mg/kg/day以上で肝臓のP-450の減少が認められ、反復経口投与毒性の無影響量(NOEL)は3.9 mg/kg/dayと判定された。反復吸入毒性試験において、ラット、モルモット及びウサギに6ヶ月間、1日7時間、週5日83 mg/m³を曝露したところ、毒性影響は認められず、反復吸入毒性のNOELはラットで11 mg/kg/day、モルモットで7.4 mg/kg/day、ウサギで25 mg/kg/dayと判定された。マウスの妊娠8-12日に350 mg/kg/dayを強制経口投与した結果、妊娠ラットの死亡(3/30匹)がみられたが、発生毒性に関する影響は認められず、発生毒性の

無毒性量 (NOAEL) は 350 mg/kg/day と判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験や *in vivo* でのマウスの肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験では陰性であったが、酵母の変異原性試験及びヒトリンパ球を用いる小核試験では陽性の結果が得られた。遺伝毒性については SIAM10 で結論が得られなかったため、勧告に従いマウスの小核試験が実施された。その結果、投与可能な最高用量においても陰性であったことから、*in vivo* において遺伝毒性は示さないと判定された。78 週間反復経口投与した発がん性試験において、雌雄マウスに 0、139 及び 278 mg/kg/day、雌雄ラットに 0、33 及び 66 mg/kg/day を強制経口投与したところ、マウスで肝細胞がん及び褐色細胞腫がみられたが、ラットでは発がん性は認められなかった。

(2) m-Toluenesulfonic acid, 6-amino (88-44-8) (原案作成 : ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は赤色顔料の合成原料として用いられている。本化学物質は製品の間合体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解しない (OECD TG 301C) が、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF : <0.4-4.0、OECD TG 305C)。水生生物に対する急性毒性は、いずれも限度試験の結果として、藻類の EC₅₀ が >10 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が >10 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が >10 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 10 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 3.2 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : 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では、最高用量の 2,000 mg/kg でも死亡がみられず、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上と判定された。ヒトの皮膚への腐食性や刺激性は認められない。

28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、雌雄ラットに 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与された。1,000 mg/kg/day の群において、雄では白血球数及び総コレステロールの減少、尿 pH の低下、盲腸の拡張、雌ではアラニンアミノ基転移酵素の増加、血糖の減少、盲腸の拡張が認められた。これらの結果から反復投与毒性の NOAEL は 300 mg/kg/day と判定された。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 48 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、100、300及び1,000 mg/kg/day が強制経口投与された。母体毒性及び生殖発生毒性に関する影響は認められず、共に NOAEL は 1,000 mg/kg/day (最高用量) と判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった。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 存在下の短時間処理において pH 低下による染色体異常頻度の増加が認められたが、pH 調整後には認められなかった。S9 mix 非存在下の短時間処理、長時間処理では陰性であった。*in vivo*でのラットの肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験では陰性であった。*in vivo*でのマウスの小核試験では投与可能な最高用量においても陰性であった。これらの結果から、*in vitro* 及び *in vivo*において遺伝毒性は示さないと判定された。

(3) o-Acetoacetotoluidide (93-68-5) (原案作成: ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は黄色顔料の合成原料として用いられている。本化学物質は製品の間mediateであり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。

2) 環境影響

本化学物質は本質分解性を示し (OECD TG 302B)、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: 3.2)。水生生物に対する急性毒性は、藻類の EC₅₀ が 383 mg/L (72 時間、生長阻害: OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が 931 mg/L (48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が >100 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 95.3 mg/L (72 時間、生長阻害: OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 10 mg/L (21 日間、繁殖阻害: 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 LD₅₀ は雄で 1,854 mg/kg、雌で 1,945 mg/kg であった。毒性症状として自発運動の低下、腹臥位姿勢、筋力低下、低体温等が認められている。ウサギの眼に対して弱い刺激性が認められた。モルモットの皮膚で弱い～中程度の感作性が認められた。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに交配前2週間及び交配期間を含み、雄では計44日間、雌では分娩後哺育3日まで、0、8、25、80及び250 mg/kg/day を強制経口投与した。80 mg/kg/day 以上の群において溶血性貧血及びそれに関連する変化が認められた。また、雌の脾臓の鬱血、雌雄の脾臓の黒色化や肝臓と脾臓のヘモジデリ

ン沈着等、軽度の影響が認められた。これらの結果から反復投与毒性のNOAELは25 mg/kg/dayと判定された。雌雄親の生殖能及び児動物の発生について異常は認められず、生殖発生毒性のNOAELは最高投与量の250 mg/kg/dayと判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験及びラット肝細胞を用いる不定期DNA合成試験では陰性であったことから、本化学物質は遺伝毒性を示さないと判定された。

(4) N-tert-Butyl-2-benzothiazosulfenamide (95-31-8) (原案作成：ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質はゴムの硬化促進剤として用いられている。タイヤなどのゴム製品から環境中に放出されるが、消費者曝露の程度は低い。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。より詳細な曝露状況の評価が必要であると勧告された。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解しない(OECD TG 301C)。本化学物質は速やかに加水分解し、且つ、その加水分解生成物の生物濃縮性は低い(BCF: <8、OECD TG 305)ことから、本化学物質が生物濃縮する可能性は低い。水生生物に対する急性毒性は、藻類のEC₅₀が0.071 mg/L (72時間、生長阻害: OECD TG 201)、ミジンコのEC₅₀が0.345 mg/L (溶解限界) (48時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、魚類のLC₅₀が0.345 mg/L (96時間、OECD TG 203)であった。慢性毒性は、藻類のNOECが0.011 mg/L (72時間、生長阻害: OECD TG 201)、ミジンコのNOECが0.042 mg/L (14日間、繁殖阻害: OECD TG 202)及び0.068 mg/L (21日間、親世代の遊泳阻害: OECD TG 202)、魚類のLC₅₀が0.345 mg/L (14日間)、NOECが0.15 mg/L (14日間)であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験(毒性クラス分け法、OECD TG 423)では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡がみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上と判定された。単回経皮毒性試験においてウサギの経皮LD₅₀は7,940 mg/kg以上と判定された。ウサギの皮膚及び眼に対して刺激性は認められないと判定された。皮膚感作性について、本物質の加水分解生成物(Mercaptobenzothiazole)は強い感作性がある。このことは、二次資料で報告されている親化学物質に関する動物試験やヒトへのパッチテストでも示されている。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG 422)では、雌雄ラットに交配前2週間

及び交配期間、さらに、雄では計 42 日間、雌では妊娠期間及び分娩後哺育 3 日まで、0、40、200 及び 1,000 mg/kg/day を強制経口投与した。主に肝臓（肝細胞肥大）、腎臓（空胞変性）及び赤血球（溶血性貧血）への毒性影響が認められ、貧血に基づき反復投与毒性の雄における LOAEL は 40 mg/kg/day（最低投与量）と判定された。雌についてはデータの信頼性が低く不明であった。妥当性は確認されていないが、90 日間反復経口投与毒性試験において、ラットの雌雄に 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/day を強制経口投与したところ、雌の 1,000 mg/kg/day でコレステロール値と尿比重の増加を伴う肝臓と腎臓の重量増加がみられた。300 mg/kg/day 以上の雄で体重の低下が認められ、反復経口投与毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day と判定された。また、同様に妥当性が確認されていないラットの 28 日間反復吸入毒性試験において、0、0.0024、0.029 及び 0.084 mg/L を 1 日 6 時間、週 5 日曝露したところ、0.084 mg/L で体重低下、肝臓及びリンパ節の病理組織学的変化が認められ、反復吸入投与毒性の NOAEL は 0.029 mg/L と判定された。上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）において、繁殖、分娩、哺育に毒性影響は認められず、また、発生毒性、催奇形性も認められなかった。ラットの妊娠 6-15 日に 0、5、150 及び 500 mg/kg/day を強制経口投与したところ、いずれの用量においても毒性影響は認められず、母体毒性及び発生毒性の NOAEL は 500 mg/kg/day（最高投与量）と記述されている。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった。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、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、染色体異常試験で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定された。

(5) p-tert-Butylphenol (98-54-4)（日本政府作成）

本化学物質の遺伝毒性以外については SIAM10 で合意され、健康影響部分については長谷川ら（2001）によっても紹介されている。

1) 曝露状況

本化学物質は合成樹脂の中間体やポリマーの調整剤・安定剤として使用されている。本化学物質は製品の中間体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解し (OECD TG 301C)、また、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF : 34-120)。水生生物に対する急性毒性は、藻類の EC₅₀ が 22.7 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が 3.4 mg/L (48 時間、遊泳阻害)、魚類の LC₅₀ が 5.1 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 9.53 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 0.73 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 202) であった。

3) 健康影響

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り速やかに除去される。経口、経皮及び吸入投与による急性毒性は低く、ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での、LD₅₀ は 4,000 mg/kg であり、ウサギの経皮 LD₅₀ は 2,318 mg/kg 以上であった。単回吸入投与において 20°C 飽和蒸気への 8 時間曝露でもラットの死亡は認められなかった。ウサギの皮膚及び眼に対して中程度～強い刺激性、腐食性が認められた。モルモットにおいて皮膚感作性は認められなかったが、ヒトのパッチテストで陽性結果が報告されている。動物及びヒトの皮膚で脱色作用が観察された。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含み、雄では計 44 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、20、60 及び 200 mg/kg/day を強制経口投与した。最高用量の 200 mg/kg/day でも反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する影響は認められず、反復投与毒性と生殖発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg/day と判定された。20 週間または 51 週間の反復混餌投与試験では 15 g/kg 飼料 (およそ 1 g/kg/day) で前胃の過形成が誘発された。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった。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、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、染色体異常試験で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定された。一方、二段階発がん性試験では、N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine で処理したラットの前胃における発がん性に対して、本化学物質は促進作用を有することが示されている。さらに、構造類似化合物の 2(3)-tert-Butyl-methoxyphenol は明らかな発がん物質であることから、本化学物質は遺伝毒性によらない発がん物質の可能性があると判定された。

(6) m-Toluic acid (99-04-7) (原案作成: ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は防虫剤 (N, N-diethyl-m-toluamide : DEET) 製造の中間体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解し (OECD TG 301C)、また、水生生物における生物濃縮性は低いと考えられる。水生生物に対する急性毒性では、藻類の EC₅₀ が 10 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が 75 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が 82 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 2.2 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 9.7 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 211) であった。

3) 健康影響

本化学物質はグリシン抱合によって Methylhippuric acid となり速やかに尿中に排泄される。ラットの単回経口投与毒性試験では、最高用量の 2,000 mg/kg でも死亡がみられず、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上と判定された。ウサギの皮膚に対して刺激性は認められていない。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含み、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 を強制経口投与した。1,000 mg/kg/day の雄で、自発運動低下、血液プロトロンビン時間の延長、血小板数の減少、アスパラギン酸アミノ基転移酵素の増加、下垂体重量の増加などが認められた。雌では 1,000 mg/kg/day で肝重量が増加し、300 mg/kg/day 以上で肝細胞の空胞変性が認められた。反復投与毒性の NOAEL は、雄で 1,000 mg/kg/day での肝臓に対する影響に基づき 300 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day での肝臓に対する影響に基づき 100 mg/kg/day と判定された。最高用量の 1,000 mg/kg/day でも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。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった。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において、S9 mix 存在下及び非存在下の短時間処理で陰性であったが、連続処理では染色体異常の誘発作用が疑わしい程度に認められたことから、染色体異常試験では擬陽性と判断された。*in vivo*でのマウスの小核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定された。