

- C. E., Umeda, M. and Bartsch, H.: *Mutat Res*, 188, 65-95 (1987)
- 75) Baroncelli, S., Karrer, D. and Turillazzi, P. G.: *Toxicol Lett*, 50, 257-262 (1990)
- 76) Baroncelli, S., Karrer, D. and Turillazzi, P. G.: *J Toxicol Environ Health* 46, 355-367 (1995)
- 77) Karrer, D., Baroncelli, S. and Turillazzi, P. G.: *J Toxicol Environ Health*, 46, 369-377 (1995)
- 78) Faqi, A. S., Schweinfurth, H. and Chahoud, I.: *Congenit Anom (Kyoto)*, 37, 251-258 (1997)
- 79) Crofton, K. M., Dean, K. F., Boncek, V. M., Rosen, M. B., Sheets, L. P., Chernoff, N. and Reiter, L. W.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 97, 113-123 (1989)
- 80) 三宅久美子, 三澤哲夫, 重田定義: *日衛誌*, 45, 926-934 (1990)
- 81) Itami, T., Ema, M., Amano, H., Murai, T. and Kawasaki, H.: *Drug Chem Toxicol*, 13, 283-295 (1990)
- 82) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. and Ogawa, Y.: *Toxicology*, 96, 195-201 (1995)
- 83) Adeeko, A., Li, D., Forsyth, D. S., Casey, V., Cooke, G. M., Barthelemy, J., Cyr, D. G., Trasler, J. M., Robaire, B. and Hales, B. F.: *Toxicol Sci*, 74, 407-415 (2003)
- 84) Schardein, J.: "Chemically Induced Birth Effects, 3rd edn, revised and expanded", Marcel Dekker, Inc., New York, (2000)
- 85) Clark, R. L., Anderson, C. A., Prahalada, S., Robertson, R. T., Lochry, E. A., Leonard, Y. M., Stevens, J. L. and Hoberman, A. M.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 119, 34-40 (1993)
- 86) Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K.: *Toxicol Lett*, 111, 271-278 (2000)
- 87) Ogata, R., Omura, M., Shimasaki, Y., Kubo, K., Oshima, Y., Aou, S. and Inoue, N.: *J Toxicol Environ Health A*, 63, 127-144 (2001)
- 88) Yamabe, Y., Hoshino, A., Imura, N., Suzuki, T. and Himeno, S.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 169, 177-184 (2000)
- 89) Sanderson, J. T., Boerma, J., Lansbergen, G. W. and van den Berg, M.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 182, 44-54 (2002)
- 90) Doering, D. D., Steckelbroeck, S., Doering, T. and Klingmuller, D.: *Steroids*, 67, 859-867 (2002)
- 91) Cooke, G. M., Tryphonas, H., Pulido, O., Caldwell, D., Bondy, G. S. and Forsyth, D.: *Food Chem Toxicol*, 42, 211-220 (2004)
- 92) Tryphonas, H., Cooke, G., Caldwell, D., Bondy, G., Parenteau, M., Hayward, S. and Pulido, O.: *Food Chem Toxicol*, 42, 221-235 (2004)
- 93) Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H.: *Drug Chem Toxicol*, 14, 161-171 (1991)
- 94) Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H.: *Neurotoxicol Teratol*, 13, 489-493 (1991)
- 95) Gårdlund, A. T., Archer, T., Danielsson, K., Danielsson, B., Fredriksson, A., Lindqvist, N. G., Lindstrom, H. and Luthman, J.: *Neurotoxicol Teratol*, 13, 99-105 (1991)
- 96) 野田勉, 森田茂, 清水充, 山野哲, 山田明男: *大阪市立環境研究所報告*, 50, 66-75 (1988)
- 97) Noda, T., Yamano, T., Shimizu, M., Saitoh, M., Nakamura, T., Yamada, A. and Morita, S.: *Arch Environ Contam Toxicol*, 23, 216-222 (1992)
- 98) Noda, T., Morita, S. and Baba, A.: *Toxicology*, 85, 149-160 (1993)
- 99) Noda, T., Morita, S. and Baba, A.: *Food Chem Toxicol*, 32, 321-327 (1994)
- 100) Noda, T., Yamano, T. and Shimizu, M.: *Toxicology*, 167, 181-189 (2001)
- 101) Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H.: *Toxicol Lett*, 58, 347-356 (1991)
- 102) Farr, C. H., Reinisch, K., Holson, J. F. and Neubert, D.: *Teratog Carcinog Mutagen*, 21, 405-415 (2001)
- 103) Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H.: *Toxicology*, 73, 81-92 (1992)
- 104) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. and Ogawa, Y.: *J Appl Toxicol*, 15, 297-302 (1995)
- 105) Thullen, T. and Holson, J. F. Personal communication (2006)
- 106) Ema, M., Fukunishi, K., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E. and Ihara, T.: *Reprod Toxicol*, 23, 12-19 (2007)
- 107) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. and Ogawa, Y.: *J Appl Toxicol*, 16, 71-76 (1996)
- 108) Ema, M., Iwase, T., Iwase, Y., Ohyama, N. and Ogawa, Y.: *Arch Toxicol*, 70, 742-748 (1996)
- 109) Krowke, R., Bluth, U. and Neubert, D.: *Arch Toxicol*, 58, 125-129 (1986)
- 110) Yonemoto, J., Shiraishi, H. and Soma, Y.: *Toxicol Lett*, 66, 183-191 (1993)
- 111) Ema, M., Iwase, T., Iwase, Y. and Ogawa, Y.: *Toxicol In Vitro*, 9, 703-709 (1995)
- 112) Noland, E. A., Taylor, D. H. and Bull, R. J.: *Neurobehav Toxicol Teratol*, 4, 539-544 (1982)
- 113) Paule, M. G., Reuhl, K., Chen, J. J., Ali, S. F. and Slikker, W., Jr.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 84,

- 412-417 (1986)
- 114) 三宅久美子, 三澤哲夫, 相川浩幸, 吉田貴彦, 重田
定義: 産業医学, 31, 363-371 (1989)
- 115) Faqi, A. S., Schweinfurth, H. and Chahoud, I.: Re-
prod Toxicol, 15, 117-122 (2001)
- 116) Hirose, A., Aisaki, H., Hara, H., Takahashi, M., Iga-
rashi, K., Kanno, J. and Ema, M. The 25th Interna-
tional Symposium on Halogenated Environmental Or-
ganic Pollutants and POPs (DIOXIN 2005, Toront) .
(2005)
- 117) Hirose, A., Aisaki, H., Matsumoto, M., Kamata, E.,
Igarashi, K., Kanno, J. and Ema, M. The 26th Inter-
national Symposium on Halogenated Environmental
Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2006, Oslo,
8/24) . (2006)
- 118) 松本真理子, 大井恒宏, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 江馬
眞: 化学生物総合管理学会誌, 3, 56-65 (2007)
- 119) OECD:Draft summary record of the twenty-fourth
SIDS initial assessment meeting (SIAM24) ENV/JM/
EXCH/SIAM/A (2007) 1 (2007)

【特集】

OECD 化学物質対策の動向 (第 12 報)

- 第 20 回、第 21 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2005 年パリ、ワシントン DC)

Progress on OECD Chemicals Programme (12)

- SIAM 20 in Paris and 21 in Washington DC, 2005

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) 国立環境研究所環境リスク研究センター

Mika Takahashi¹, Mariko Matsumoto¹, Kazumi Kawahara², Seiichirou 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

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 20 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 20) が 2005 年 5 月にフランス・パリで開催され、日本が提出した 3 物質の初期評価文書について合意が得られた。また、SIAM 21 が 2005 年 10 月に米国・ワシントン DC で開催され、日本が提出した 2 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これらの物質及びカテゴリーの初期評価文書について紹介する。

キーワード: OECD、HPV プログラム、SIDS 初期評価会議

Abstract: The 20th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 20) was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France. The initial assessment documents of three substances (CAS numbers: 85-41-6, 97-99-4, 7632-00-0) at SIAM 20 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. SIAM 21 was held in Washington DC, hosted by the United States. The initial assessment documents of two substances (CAS numbers: 100-74-3, 107-18-6) at SIAM 21 were submitted by the Japanese Government with or without 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 (長谷川ら 1999a、江馬 2006)。日本政府は初回より評価文書を提出しており、第 19 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 (長谷川ら 1999b、2000、2001; 高橋ら 2004、2005a、2005b、2006a、2006b、2006c、2007)。また、SIAM 19、SIAM 20 及び SIAM 21 の会議内容、SIAM 1 から SIAM 18 までの会議の結果の概要についても紹介してきた (松本ら 2005a、2005b、2006a、2006b、2007)。

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 20 回及び第 21 回 SIAM (SIAM 20、SIAM 21) 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。

2 SIAM 20 及び SIAM 21 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

2005 年 5 月にパリ (フランス) で開催された SIAM 20 において、24 物質及び 5 カテゴリー (それぞれ 2、2、3、4 及び 10 物質を含む)、計 45 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。

また、2005 年 10 月にワシントン DC (米国) で開催された SIAM 21 において、18 物質及び 5 カテゴリー (それぞれ 2、4、5、6 及び 6 物質を含む)、計 41 化学物質の初期評価文書が審議され、表 2 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。

2 - 1 SIAM 20 について

(1) Phthalimide (85-41-6) (原案作成: ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本物質は農薬、染料、医薬品、ゴム加工剤の中間体として使用されている。職業曝露の主要経路は吸入、経皮及び経口と考えられる。

2) 環境影響

本物質が環境に放出された場合、約 99.8% が水圏に分布し、沈殿物及び土壌にそれぞれ約 0.1% ずつ分布する。本物質は容易に生分解し (14 日間で 92% 分解 [OECD TG 301C])、魚類における濃縮性は低い (生物濃縮係数 BCF: 1.53 [計算値]、4.6-22 [OECD TG 305C])。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) は 51 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの半数影響濃度 (EC₅₀) は 20.8 mg/L (48 時間、遊泳障害: OECD TG 202)、藻類の 50% 生長阻害濃度 (EC₅₀) は 161 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では、ミジンコの最大無影響濃度 (NOEC) は 7.6 mg/L (21 日間、繁殖障害: OECD TG 211)、藻類の NOEC は 10.7 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であ

た。

3) 健康影響

本物質が胎盤を通して胎児に移行することがラットへの経口投与試験で示された。急性毒性は一般に低く、経口及び経皮において 7,940 mg/kg bw 投与しても摂餌低下、活動低下、嗜眠傾向しかみられなかった。

ウサギの皮膚と眼に対して弱い刺激性が認められた。

ラットに 1 日 6 時間、週 5 日曝露した 4 週間反復吸入毒性試験において、雄では無毒性量 (NOAEL) は 523 mg/m³ (最高用量)、雌では 523 mg/m³ で肺相対重量の低値が認められ、NOAEL は 154 mg/m³ とされた。ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含め、雄では計 46 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、250、500 及び 1,000 mg/kg bw/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) において、1,000 mg/kg bw/day の雌 1 例に摂餌量及び体重の減少、肝臓の小葉周辺性脂肪化、腎臓の近位尿細管上皮脂肪変性及び胸腺の萎縮が認められ、反復投与毒性の NOAEL は雄で 1,000 mg/kg bw/day、雌で 500 mg/kg bw/day とされた。また、同試験で 500 mg/kg bw/day 以上の児に体重の低値や体重増加量の減少、1,000 mg/kg bw/day で死亡が認められたことから、生殖発生毒性の NOAEL は 250 mg/kg bw/day とされた。

また、発生毒性に関して、妊娠ウサギへの経口投与毒性試験が 2 報あり、試験動物数が少なく、外表検査しか行っていない試験、あるいは、一用量 (75 mg/kg bw/day) のみの試験ではあるが、胚/胎児致死作用や催奇形性は認められなかった。妊娠ハムスターへの単回投与試験でも催奇形性は認められなかった。

In vitro での細菌やほ乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験では陰性であったが、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細胞毒性のみられる高用量において S9mix 存在下で弱い陽性を示した。全体としては *in vitro* で遺伝毒性はないとされ、*in vivo* でも遺伝毒性はないとみなされた。

4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性 (高用量における生殖発生毒性) を示すが、曝露量が少ないので、健康影響については LP と勧告された。環境に対しても有害性を示すが、これは高濃度での急性毒性についてであるので、環境影響については LP と勧告された。

(2) Tetrahydro-2-furanmethanol (97-99-4) (日本政府)

1) 曝露状況

本物質は溶剤、可塑剤、防かび剤、リジンの中間体、樹脂改質剤、塗料、ジヒドロピラン原料、合成医薬品中間体原料等に用いられている。職業及び消費者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

本物質が環境に放出された場合、主に水圏及び土壤に分布する。本物質は容易に生分解し、魚類における濃縮性は低い (BCF: 3.16 [計算値])。

水生生物に対して、急性毒性試験では試験最高濃度まで毒性症状が全く観察されず、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) は > 101 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの半数影響濃度 (EC₅₀) は > 91.7 mg/L (48 時間、遊泳障害: OECD TG 202)、藻類の 50% 生長阻害濃度 (EC₅₀) は > 98.9 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。得られた慢性毒性値は、ミジンコの最大無影響濃度 (NOEC) 95.1 mg/L (21 日間、繁殖障害: OECD TG 211)、藻類の NOEC 98.9 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

急性経口毒性は低く、2,000 mg/kg bw の投与では生存率、体重増加量、剖検結果に影響はみ

られなかったが、自発運動の低下及び筋弛緩が認められた。

ウサギの皮膚に対して刺激性はなく、眼に対しては中程度の刺激性が認められた。また、ヒトでは皮膚と粘膜に中程度の刺激性がある。

ラットに 0、10、40、150 及び 600 mg/kg bw/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) において、600 mg/kg bw/day の雌雄に自発運動亢進、続いて自発運動低下及び腹臥姿勢、さらに雄には後肢握力の低下、摂餌量の減少及び体重増加の抑制、雌には投与 1 週のみ摂餌量の減少が認められ、150 mg/kg bw/day の雌に自発運動亢進が認められた。尿検査では 600 mg/kg bw/day で雄に pH の低下が認められた。血液学検査では 600 mg/kg bw/day で雌雄に平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数及び血小板数の減少並びにプロトロンビン時間の延長、さらに雄に網状赤血球数、雌には血色素量の減少が認められた。血液生化学検査では 600 mg/kg bw/day で雌雄に ALP、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン及びカルシウム、さらに雄には LDH、トリグリセライド及びナトリウムの減少並びに尿素窒素の増加が認められ、150 mg/kg bw/day では雄に総タンパクの減少が認められた。器官重量では 600 mg/kg bw/day で雌雄に胸腺、雌に下垂体の相対重量の減少、雌で腎臓の相対重量の増加が認められ、150 mg/kg bw/day では、雌に下垂体の相対重量の減少が認められた。病理組織学検査では 600 mg/kg bw/day の雌雄に胸腺の萎縮、雄に脾臓の髓外造血低下による赤脾髄萎縮及び被膜炎並びに精巣の精上皮細胞壊死、150 mg/kg bw/day の雄に精巣の精上皮細胞壊死が認められ、精巣の精子形成サイクル検査では 600 mg/kg bw/day でセルトリ細胞に対する精子細胞の比率の減少が認められた。これらの結果から、NOAEL は 40 mg/kg bw/day とされた。

ラットに、交配前 2 週間、その後さらに、雄では交配期間を含む 47 日間、雌では交配期間、妊娠期間及び分娩後哺育 4 日まで、0、15、50、150 及び 500 mg/kg bw/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) では、雌雄に自発運動亢進が 150 mg/kg bw/day 以上で認められ、体重増加の抑制が雄の 500 mg/kg bw/day と雌の 150 mg/kg bw/day 以上で認められた。雄の 500 mg/kg bw/day で胸腺、精巣及び精巣上体の相対重量の減少、間質細胞過形成を伴う精巣の精細管萎縮、精巣上体における管内精子減少及び細胞崩壊物が認められた。雌の 500 mg/kg bw/day では性周期の延長が認められ、全例で分娩が認められず、子宮に初期吸収胚が確認された。150 mg/kg bw/day では妊娠期間の延長及び出産率の低下、分娩率、出生率、哺育 0 日及び 4 日の生児数、4 日生存率の減少が認められた。これらより、生殖発生毒性の NOAEL は 50 mg/kg bw/day とされた。イヌに 90 日間混餌投与した試験では、1,000 ppm 以上で精巣重量の減少、3,000 ppm で精子の活性低下、6,000 ppm で精巣萎縮が認められた。

雌ラットの妊娠 6-15 日に 0、10、50、100、500 及び 1,000 mg/kg bw/day を経口投与した試験では、500 mg/kg bw/day 以上で妊娠ラットの体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。500 mg/kg bw/day 以上では全例の雌に早期吸収胚が認められ、100 mg/kg bw/day では胎児の体重減少が認められた。これらの結果から、母体毒性の NOAEL は 100 mg/kg bw/day、発生毒性の NOAEL は 50 mg/kg bw/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はともに陰性であった。

4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性 (刺激性、反復投与毒性、生殖発生毒性) を示し、また、曝露の可能性を否定できないので、健康影響については FW と勧告され、職業曝露量及び消費者曝露量に関する調査が推奨された。本物質は環境に対する有害性は低いので、環境影響については LP と勧告された。

(3) Sodium nitrite (7632-00-0) (原案作成: ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本物質は産業界で広く使用され、食品添加物や腐食防止剤としても使用されている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮、消費者曝露の主要経路は経口と考えられる。

2) 環境影響

本物質が大気や土壌に放出された場合は主に土壌に分布し、水圏に放出された場合はほぼ水圏のみに分布する。本物質は無機物であり、生分解性試験は行われていない。水生生物における濃縮性は低い (BCF: 3.2 [計算値])。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC_{50} は 0.54~1010.4 mg/L (ウナギなど、ある種の魚類は nitrite が鰓膜を通り、血中に入ることを防ぐので、 LC_{50} の範囲が広い)、無脊椎動物種の LC_{50} は 3.9~539.2 mg/L (ある種の無脊椎動物では chloride ion があると nitrite の毒性が軽減するので、 LC_{50} の範囲が広い)、藻類の EC_{50} は > 100 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では、甲殻類の NOEC は 9.86 mg/L、藻類の NOEC は 100 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

亜硝酸塩は血液中においてヘモグロビンとの反応性が高く、メトヘモグロビン血症を引き起こす。ヘモグロビン中の第一鉄は亜硝酸塩によって酸化されて第二鉄となり、メトヘモグロビンを形成する。これに関して、ヒトはラットより感受性が高い。

ラットに 150 mg/kg bw 単回経口投与した試験では、投与の 1 時間後にメトヘモグロビン濃度は 45% から 80% にまで増加し、24 時間後に生存していたラットの血中濃度は正常レベルであった。マウスの単回経口投与毒性試験における半数致死量 (LD_{50}) は、雄で 214 mg/kg bw、雌では 216 mg/kg bw であった。妥当性は確認されていないが、雌雄ラットを用いた単回吸入毒性試験において、10 mg/m³ への曝露の 4 時間後に雌のみメトヘモグロビン濃度が増加したが、血液学的には重要な結果ではなかった。

ウサギの皮膚に対して刺激性はなく、眼に対しては中程度の刺激性が認められた。

雌雄ラットに 0、375、750、1,500、3,000 及び 5,000 ppm (平均一日用量は雄で 0、30、55、115、200 及び 310 mg/kg bw/day、雌で 0、40、80、130、225 及び 345 mg/kg bw/day) を飲水投与した 14 週間反復経口投与毒性試験では、全ての投与群においてメトヘモグロビン濃度が増加したため、NOAEL は得られなかった。メトヘモグロビン濃度の増加以外についての最小毒性量 (LOAEL) は、雄で 115 mg/kg bw/day (精子の運動性低下)、雌では 225 mg/kg bw/day (腎臓と脾臓の相対重量増加) であった。また、他の 14 週間反復経口投与毒性試験において、雌雄マウスに 0、375、750、1,500、3,000 及び 5,000 ppm (平均一日用量は雄で 0、90、190、345、750 及び 990 mg/kg bw/day、雌で 0、120、240、445、840 及び 1,230 mg/kg bw/day) を飲水投与した試験では、メトヘモグロビン濃度についての記載が無いので、NOAEL は得られない。LOAEL は雄で 750 mg/kg bw/day (脾臓での髓外造血、精巣の変性)、雌では 445 mg/kg bw/day (脾臓での髓外造血) であった。

雌雄ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、0、750、1,500 及び 3,000 ppm (平均一日用量は雄で 0、35、70 及び 130 mg/kg bw/day、雌で 0、40、80 及び 150 mg/kg bw/day) を飲水投与したところ、臨床的症状は認められなかった。投与開始 2 週間後と 3 ヶ月間後にメトヘモグロビン濃度を測定したところ、昼間と比較して飲食の活発な夜間において濃度がより高くなった。また、雌雄マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、0、750、1,500 及び 3,000 ppm (平均一日用量は雄で 0、60、120 及び 220 mg/kg bw/day、雌で 0、45、90 及び 165 mg/kg bw/day) を飲水投与したところ、臨床的症状は認められなかった。雌雄どの用量でも 12 ヶ月後にはメトヘモグロビン濃度の増加は認められなかった。これらの結果から NOAEL はラットの雄で 130 mg/kg bw/day、雌で 150 mg/kg bw/day、マウスの雄で 220 mg/kg

bw/day、雌で 165 mg/kg bw/day とされた。

本物質は遺伝子に直接作用する塩基対置換型変異原物質である。染色体異常を *in vitro* の哺乳動物細胞に引き起こした。マウス末梢血を用いた *in vivo* 小核試験では強制経口投与 10~20 mg/kg bw、24 時間ごとに 4 回投与) の場合は陽性、飲水投与 (最高用量 900 mg/kg bw/day、雌、14 週間) の場合は陰性の結果であった。また、妊娠ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験では骨髄と胎児の肝細胞に染色体異常が認められた。

発がん性については上述の 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、ラットでは最高用量で雌雄に前胃上皮過形成の発生率が増加し、70 mg/kg bw/day 以上の雄と 80 mg/kg bw/day 以上の雌で単核細胞白血病の発生率が減少した。本試験の条件下では発がん性の証拠は認められなかった。マウスでは雌の前胃扁平上皮乳頭腫/がんの発生が陽性傾向を示し、雄の最高用量で腺胃上皮過形成の発生率が増加した。本試験の条件下では発がん性の証拠は雄においては認められず、また、雌では発がん性のあいまいな証拠が認められた。

ラットを用いた種々の発がん性試験の結果は陰性であり、腫瘍 (リンパ腫や白血病) リスクの減少を示す結果さえみられた。従って、本物質には飲水摂取による発がん性の証拠は認められないとされた。また、WHO (世界保健機関) におけるレビューの結論も同様であった。

雌雄ラットに 0、0.0125、0.025 及び 0.05% (0、10.75、21.5 及び 43 mg/kg bw/day) を混餌投与したところ、生殖影響は認められなかったが、児において 21.5 mg/kg bw/day 以上で出生前後の死亡率増加及び離乳前の体重減少が認められ、発生毒性の NOAEL は 10.75 mg/kg bw/day とされた。継続繁殖をさせているマウスに 125、260 及び 425 mg/kg bw/day を飲水投与したところ、繁殖成績や剖検のエンドポイントに影響は認められず、NOAEL は 425 mg/kg bw/day とされた。妊娠モルモットに飲水投与したところ、母動物の貧血や流産発生率の増加、胎児死亡率の増加が認められ、LOAEL は 60 mg/kg bw/day であった。これらの試験結果から、本物質は赤血球産生や血液学的指標、脳の発達に影響を与え、児の死亡や低成長を引き起こす可能性があると考えられた。

ヒトにおいて、本物質は平滑筋弛緩、メトヘモグロビン血症、チアノーゼを引き起こし、幼児は特に感受性が高い。幼児のヘモグロビンの多くが胎児性ヘモグロビン型であり、成人のヘモグロビンより容易に酸化され、メトヘモグロビンに成り易い。さらに、幼児ではメトヘモグロビンの低減に関与するメトヘモグロビン還元酵素の活性が成人の約半分しかない。

4) 結論と勧告

本物質は健康及び環境に対して有害性 (健康: 急性毒性・刺激性・反復投与毒性・変異原性・生殖毒性、環境: 急性毒性) を示し、また、現在も広く散発的に使用されているので FW と勧告され、ヒトや環境への曝露量について調査を行い、規制及び非規制使用による曝露総量に関する情報を管理機関で共有することが推奨された。

2 - 2 SIAM 21 について

(1) 4-Ethylmorpholine (100-74-3) (日本政府)

1) 曝露状況

本物質は化学合成品 (染料、医薬品、加硫促進剤、乳化剤) の中間体、染料や樹脂の溶剤として広く使用されている。職業及び消費者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

本物質が環境に放出された場合、主に水圏及び土壌に分布する。本物質は容易に生分解しない (28 日間で <10% 分解 [OECD TG 301C]) が、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: 3.16 [計算値])。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC₅₀ は > 100 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの EC₅₀ は > 92 mg/L (48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、藻類の EC₅₀ は > 53 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 99 mg/L (21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211)、藻類の NOEC は 23 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 LD₅₀ は 2,000 mg/kg bw であった。単回吸入毒性試験 (OECD TG 403 準拠) において本物質の飽和空気中にラットを 30 分間曝露させたところ、5/6 例が死亡した。

ヒトの眼と気管及びウサギの皮膚と眼に対して、中程度の刺激性または強い刺激性が認められた。

ラットに 0、50、200 及び 800 mg/kg bw/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、死亡例はなく、一般状態の変化として、雌雄において 200 mg/kg bw/day 以上でケージ内を舐める動作及び咀嚼様動作が観察され、800 mg/kg bw/day では動作振戦、活動性低下、うずくまり、閉眼及び流涎も散見された。詳細な臨床観察において、800 mg/kg bw/day では、雌雄で動作振戦が観察され、接触に対する反応がやや過敏となり、ケージからの取り出し時及びハンドリング時に発声する個体が増加した。また、同群の雌では歩行時に断続的に停止し、腹臥位を呈する個体が散見された。自発運動測定において、800 mg/kg bw/day では、雌雄各個体で位置移動が認められない時間帯が少ない傾向にあり、雌で投与後 30 分間の立ち上がり回数が減少し、雄で回復期間中に測定開始後 30 分間の立ち上がり回数が増加した。また、800 mg/kg bw/day では雌雄とも摂餌量が減少し、体重増加が抑制された。一般状態の変化以外の毒性影響は 800 mg/kg bw/day にのみ影響が認められ、尿検査では、雄で尿蛋白が減少し、雌ではケトン体及びウロビリノーゲンが増加して尿比重が低下した。血液及び血液生化学検査では、雌雄で無機リン濃度が上昇し、塩素濃度が低下した他、雄ではカルシウム濃度が上昇し、また、プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間が短縮し、アルブミン濃度の低下及び尿素窒素濃度の上昇が認められ、雌では白血球百分比における好中球と単球の比率上昇、好酸球とリンパ球の比率低下が認められ、血小板数が増加し、ブドウ糖濃度及びトリグリセライド濃度の上昇及び総ビリルビン濃度の低下が認められた。また、雌雄で肝臓と腎臓の相対重量が増加し、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び腎臓の遠位尿細管とヘンレ係蹄における上皮細胞の空胞化が観察された。この他、雄では脳、副腎、精巣の相対重量が増加した。200 mg/kg bw/day での一般状態の変化に基づき、NOAEL は 50 mg/kg bw/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め、雄ではおよそ 42 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、50、150 及び 500 mg/kg bw/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) では、雄の死亡例は認められなかったが、雌では 500 mg/kg bw/day で振戦のみられた 1 例が哺育 2 日に死亡した。また、150 mg/kg bw/day 以上の雌雄で一過性の流涎がみられた。その他、雄の 500 mg/kg bw/day、雌の 150 mg/kg bw/day 以上で、摂餌量の低下に伴う体重増加抑制が認められた。剖検及び生殖器の病理組織学検査において投与の影響は認められなかった。生殖毒性に関して毒性影響は認められず、出生児の形態及び体重にも影響は認められなかった。これらの結果から、NOAEL は一般毒性に対して 50 mg/kg bw/day、生殖発生毒性に対して 500 mg/kg bw/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はともに陰性であった。

4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性 (反復投与毒性、刺激性) を示し、また、曝露の可能性を否定できないので、健康影響については FW と勧告され、職業曝露量及び消費者曝露量に関する調査が推奨された。環境に対しても有害性 (藻類への急性毒性) を示すが、これは高濃度でのことであるので、環境影響については LP と勧告された。

(2) 2-Propen-1-ol (107-18-6) (原案作成: ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本物質は化学合成品(染料、医薬品、加硫促進剤、乳化剤)の中間体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。食物中(カニ肉、ムール貝、ニンニク)に含まれる本物質を摂取することにより、消費者曝露の可能性はある。また、本物質は香料として使用されるアリルエステル類の加水分解により体内で形成される。

2) 環境影響

本物質が大気に放出された場合は大気(67.6%)、水圏(25.1%)、土壌(7.3%)に分布し、水圏に放出された場合はほぼ水圏(99.7%)に、土壌に放出された場合は主に水圏(19.4%)と土壌(80.4%)に分布する。大気、土壌及び水圏に同時に放出された場合は主に水圏(62.1%)と土壌(36.7%)に分布する。本物質は容易に生分解し、水生生物における生物濃縮性は低い(BCF: 3.2 [計算値])。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC_{50} は 0.59 mg/L (96 時間、半止水式、OECD TG 203) 及び、0.32 mg/L (96 時間、止水式)、ミジンコの EC_{50} は 2.1 mg/L (48 時間、半止水式、OECD TG 202)、ゴカイの LC_{50} は 0.33-1.0 mg/L (48 時間、止水式)、藻類の EC_{50} は 5.4 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 0.92 mg/L (21 日間、OECD TG 211)、藻類の NOEC は 0.93 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

本物質は肝臓で速やかに代謝され、種々の代謝産物(acrolein、acrylic acid、glycidaldehyde 及び glyceraldehyde)となる。代謝産物のうち最も活性の高い物質は acrolein で、肝毒性を示す。

単回投与における LD_{50} は、吸入で 140-150 mg/m³ (ラット)、経皮で 89 mg/kg bw (ウサギ)、経口では 70-105 mg/kg bw (ラット)、96 mg/kg bw (マウス)、または、71 mg/kg bw (ウサギ) あった。推定で最高 212 g を経口摂取した 55 歳の成人男性が、acrolein 誘因性と考えられる心臓毒性により 100 分以内に死亡した。

ヒトの眼と鼻粘膜及びウサギの皮膚と眼に対して刺激性が認められた。皮膚感作性は認められなかった (OECD TG 406)。

雄ラットに 1 日 6 時間、週 5 日 0、2.4、4.7、12、47、95、142、237 及び 355 mg/m³ を曝露した 12 週間反復吸入毒性試験において、47 mg/m³ 以上で体重増加量の抑制が認められたことから、NOAEL は 12 mg/m³ とされた。15 週間反復経口投与毒性試験において、雌雄ラットに 0、50、100、200 及び 800 ppm (平均一日用量は雄で 0、4.8、8.3、14.0 及び 48.2 mg/kg bw/day、雌で 0、6.2、6.9、17.1 及び 58.4 mg/kg bw/day) を飲水投与した試験では、100 ppm 以上で雌雄の胃の相対重量の増加、雌の腎臓の重量増加が認められ、NOAEL は 50 ppm (雄で 4.8 mg/kg bw/day、雌で 6.2 mg/kg bw/day) とされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験では S9mix の存在/非存在下にかかわらず陽性または陰性、細菌を用いる前進突然変異試験では陰性、哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験は陽性であった。In vivo 小核試験やげっ歯類を用いた優性致死試験では陰性であった。

ラットに、交配前 2 週間、その後さらに、雄では交配期間を含む 42 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、2、8 及び 40 mg/kg bw/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) では、親動物の死亡は認められないが、40 mg/kg bw/day で流産や自発運動の低下、不整呼吸が雌雄に、流産や軟便が雄にみられた。病理組織学的検査では、40 mg/kg bw/day で胸腺の萎縮及び卵巣における黄体細胞肥大が雌に、肝臓の小葉周辺性肝細胞の壊死や線維症、胆管増殖、肥大、色素沈着及び、びまん性の明細胞化が雌雄に、前

胃の扁平上皮過形成が雄に認められた。生殖毒性に関して、雄では影響は認められず、雌では 40 mg/kg bw/day で性周期の延長や性周期異常の増加が認められた。出生児では 40 mg/kg bw/day で 4 日生存率の減少、並びに、全同腹児死亡も認められた。出生児の形態や一般状態、剖検所見には影響は認められなかった。これらの結果から、NOAEL は一般毒性及び生殖発生毒性において、ともに 8 mg/kg bw/day とされた。

妊娠 9-19 日の妊娠ラットに 0、10、35 及び 50 mg/kg bw/day を強制経口投与した出生前発生毒性試験 (OECD TG 414) では、10 mg/kg bw/day 以上で母体に肝毒性が認められたことから、母体毒性の LOAEL は 10 mg/kg bw/day とされた。また、胎児の形態に影響は認められないが、35 mg/kg bw/day 以上で全同腹児死亡が認められたことから、発生毒性の NOAEL は 10 mg/kg bw/day とされた。

4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性 (急性毒性、反復投与毒性、刺激性、変異原性、発がん性、生殖発生毒性) を示し、また、曝露の可能性を否定できないので、健康影響については FW と勧告され、職業曝露量及び消費者曝露量に関する調査が推奨された。環境に対しても有害性 (藻類・魚類・ミジンコへの急性毒性、ミジンコへの慢性毒性) を示し、健康影響と同様の理由から FW と勧告され、環境への曝露量に関する調査が推奨された。

3 おわりに

本稿では、SIAM 20 及び SIAM 21 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。出版までの手順については、江馬 (2006) に記載されている。

なお、SIAM 20 で合意された Sodium nitrite (7632-00-0) については、会議の終了後、環境影響における藻類の毒性データが文書に追加され、オンライン会議用掲示板 (Committee Discussion Group : CDG) を用いた審議において承認された。

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, 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.
- ・ 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 (2006c) : OECD 化学物質対策の動向 (第 11 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 124, 62-68.
- ・ 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 (2007) : OECD 化学物質対策の動向 (第 10 報). 化学生物総合管理, 2, 286-301.

- ・ 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.
- ・ 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, 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, 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.
- ・ 松本真理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2007): OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 22 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 2 302-312.

表 1 SIAM 20 で議論された物質の合意結果

CAS No.	物質名	担当国	結果
60-24-2	2-Mercaptoethanol	DE/ICCA	LP
78-79-5	Isoprene	US/ICCA	LP
79-77-6	β -Ionone	DE/ICCA	LP
79-94-7	Tetrabromo bisphenol A	UK:eu	HH:LP ENV:FW
85-41-6	Phthalimide	JP/ICCA	LP
85-44-9	Phthalic anhydride	DE/ICCA	HH:FW ENV:LP
95-76-1	3,4-Dichloroaniline	DE:eu	LP
97-85-8	Isobutyl isobutyrate	US/ICCA	LP
97-99-4	Tetrahydro-2-furanmethanol	JP	HH:FW ENV:LP
106-43-4	p-Chlorotoluene	DE/ICCA	HH:FW ENV:LP
108-21-4	Isopropyl acetate	US/ICCA	LP
117-81-7	Bis(2-ethylhexyl)phthalate	SE:eu	FW
354-33-6	1,1,1,2,2-Pentafluoroethane	US/ICCA	LP
513-77-9	Barium carbonate	KO/ICCA	LP
818-61-1	Hydroxyethyl acrylate	US/ICCA	LP
1328-53-6	C.I. Pigment green 7	DE/ICCA	LP
5124-30-1	4,4'-Methylenedicyclohexyl diisocyanate	DE/ICCA	LP
7632-00-0	Sodium nitrite	JP/ICCA	FW
7757-82-6	Disodium sulfate	SK+CZ/ICCA	LP
13674-87-8	tris-(2-Chloro-1-(chloromethyl)ethyl) phosphate	IRL/UK:eu	-
15630-89-4	Sodium percarbonate	PL/ICCA	LP
25584-83-2	Hydroxypropyl acrylate	US/ICCA	LP
38051-10-4	2,2-Bis(chloromethyl)trimethylene bis(bis(2-chloroethyl)phos	IRL/UK:eu	-
71888-89-6	Diisooheptyl phthalate ester	BE/ICCA	HH:FW ENV:LP
カテゴリー名 (CAS No.)		担当国	結果
Linear alkylbenzene sulfonates (1322-98-1, 25155-30-0, 26248-24-8, 27636-75-5, 68081-81-2, 68411-30-3, 69669-44-9, 85117-50-6, 90194-45-9, 127184-52-5)		US/ICCA	LP
Alkyl ketene dimmers (68390-56-7, 84989-41-3)		UK/ICCA	LP
Malonates (105-53-3, 108-59-8)		DE/ICCA	LP
C.I. fluorescent brightener 28/113 (70942-01-7, 71230-67-6, 4193-55-9, 4404-43-7)		DE/ICCA	LP
Persulfates (7727-21-1, 7727-54-0, 7775-27-1)		US/ICCA	LP

(註) 担当国の略号は BE : ベルギー、CZ : チェコ共和国、DE : ドイツ、IRL : アイルランド、JP : 日本、KO : 韓国、PL : ポーランド、SE : スウェーデン、SK : スロバキア共和国、UK : 英国、US : 米国である。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。

表 2 SIAM 21 で議論された物質の合意結果

CAS No.	物質名	担当国	結果
71-43-2	Benzene	DE:eu	FW
79-50-5	2(3H)-Furanone, dihydro-3-hydroxy-4,4-dimethyl	CH	LP
100-74-3	4-Ethylmorpholine	JP	HH:FW ENV:LP
106-49-0	p-Toluidine	DE/ICCA	LP
107-18-6	2-Propen-1-ol	JP/ICCA	FW
108-11-2	4-Methylpentan-2-ol	US/ICCA	LP
110-62-3	n-Valeraldehyde	US/ICCA	LP
111-36-4	n-Butyl isocyanate	DE/ICCA	HH:FW ENV:LP
280-57-9	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	US/ICCA	LP
994-05-8	2-Methoxy-2-methylbutane	FIN:eu	HH:LP ENV:FW
1333-86-4	Carbon black	SK+BE/ICCA	HH:- ENV:LP
1633-05-2	Strontium carbonate	KO/ICCA	-
1663-39-4	tert-Butyl acrylate	US/ICCA	LP
2652-37-8	Phenol, nonyl-, phosphite	FR:eu	-
4253-34-3	Methyltriacetoxysilane	US/ICCA	LP
7758-89-6	Copper monochloride	KO	HH:LP ENV:FW
12070-12-1	Tungsten carbide	DE/ICCA	HH:FW ENV:LP
17689-77-9	Ethyltriacetoxysilane	US/ICCA	LP
カテゴリー名 (CAS No.)		担当国	結果
C9 Aromatic hydrocarbon solvents (95-63-6, 108-67-8, 25550-14-5, 64742-95-6)		US/ICCA	HH:LP ENV:-
Zinc metal and salts (557-05-1, 1314-13-2, 7440-66-6, 7646-85-7, 7733-02-0, 7779-90-0)		NL:eu	FW
Fluorescent brightener FWA-1 (16090-02-1, 56776-30-5)		DE/ICCA	HH:LP ENV:FW
Hydrotropes (1300-72-7, 12068-03-0, 26447-10-9, 28348-53-0, 32073-22-6, 37475-88-0)		AUS/ICCA	LP

Diethylene glycol ethers (111-90-0, 112-15-2, 112-59-4, 124-17-4, 6881-94-3)	US/ICCA	LP
--	---------	----

(註) 担当国の略号は AUS : オーストラリア、BE : ベルギー、CH : スイス、DE : ドイツ、FIN : フィンランド、FR : フランス、JP : 日本、KO : 韓国、NL : オランダ、SK : スロバキア共和国、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13報)
第22回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2006年パリ)

高橋美加・松本真理子・川原和三^{*1}・菅野誠一郎^{*2}・菅谷芳雄^{*3}
広瀬明彦・鎌田栄一・江馬 眞[#]

Progress on OECD Chemicals Programme (13) — SIAM 22 in Paris, 2006

Mika Takahashi, Mariko Matsumoto, Kazumi Kawahara^{*1}, Seiichirou Kanno^{*2}, Yoshio Sugaya^{*3},
Akihiko Hirose, Eiichi Kamata, and Makoto Ema[#]

Abstract

The 22nd Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 22) was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France. The initial assessment documents of five substances (CAS numbers: 75-59-2, 80-51-3, 101-83-7, 103-24-2, 27813-02-1) sponsored by Japan were all 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¹⁾²⁾。日本政府は初回より評価文書を提出しており、第21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へ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³⁾¹³⁾。また、第19回 SIAM (SIAM 19)¹⁴⁾、SIAM 20¹⁵⁾、SIAM 21¹⁶⁾、SIAM 22¹⁷⁾及びSIAM 23¹⁸⁾の会議内容、SIAM 1からSIAM 18までの会議の結果の概要¹⁹⁾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SIAM 22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、SIAMで合意された化学物質の初期評価文書はOECD webサイト (OECD Integrated HPV Database)²⁰⁾において入手が可能である。

2. SIAM 22で合意された化学物質の名称と日本担当物質の初期評価内容

2006年4月にパリ (フランス) で開催されたSIAM 22において、27物質及び7物質カテゴリー (それぞれ2, 2, 4, 5, 7, 15及び30物質を含む)、計92物質の初期評価文書が審議され、表1に示す化学物質の初期評価結果およ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。

(1) Tetramethylammonium hydroxide (TMAH) (75-59-2) (原案作成: ICCA日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は主に半導体や液晶パネルのフォトリソグ

[#] 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

^{*1} (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

^{*2} (独) 労働安全衛生総合研究所 National Institute of Occupational Safety and Health

^{*3} (独) 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

ラフイープロセスにおいて使用されている。職業及び消費者曝露の可能性はほとんど無いと考えられる。

2) 環境影響

本化学物質が環境に放出された場合、tetramethylammonium (TMA) イオンまたは水酸基イオンの形で主に水圏に分布する。本化学物質は容易に生分解し、オクタノール/水分配係数 (LogKow) の値から推定して水生生物における生物濃縮の懸念は低い。

水生生物に対する急性毒性について、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) は462 mg/L tetramethylammonium chloride (TMAC) (359 mg/L TMAH, 96時間)、ミジンコの半数影響濃度 (EC₅₀) は3 mg/L (48時間、遊泳阻害: OECD TG 202), LC₅₀は1.3-1.5 mg/L (48時間)、藻類の50%生長阻害濃度 (EC₅₀) は96 mg/L (72時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性について、ミジンコの最大無影響濃度 (NOEC) は0.03 mg/L TMAC (0.02 mg/L TMAH, 11日間、繁殖阻害)、藻類のNOECは6.3 mg/L (72時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

本化学物質は動物の体内で完全に解離し、TMAイオンとなる。ラットの腸管への投与では、TMAは速やかに吸収され、ほぼ無変化のまま尿中に排泄される。

ラットの単回経皮投与毒性試験での半数致死量 (LD₅₀) は112 mg/kg bwであった。ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は34-50 mg/kg bwであった。これらの経皮/経口投与により、自発運動低下、よろめき歩行、低体温、半眼、流涎、不整呼吸、緩徐呼吸、間代性痙攣がみとめられた。

強アルカリ性のため、皮膚や眼に対して強い刺激性や腐食性を持つことが予想される。

ラットに1日6時間、週5日、雄では0, 5.5, 50, 120及び250 mg/kg bw/day、雌では0, 2.5, 5.5, 10及び50 mg/kg bw/dayを塗布した4週間反復皮膚毒性試験において、本化学物質を塗布された全動物の塗布部位に局所反応として紅斑、浮腫、痂皮形成が認められた。50 mg/kg bw/day以上を塗布された動物の全例が死亡し、その内120 mg/kg bw/day以上の雄では塗布開始の3時間後に全例が死亡していた。局所反応以外では、雌の5.5 mg/kg bw/day以上で赤色卵巣、雄及びまたは雌の50 mg/kg bw/dayで赤色肺、膀胱結石、眼球の暗色化、精囊腺の小型化が認められ、NOAELは雄で5.5 mg/kg bw/day、雌で2.5 mg/kg bw/dayとされた。

ラットに0, 5, 10及び20 mg/kg bw/dayを強制経口投与した28日間反復投与毒性試験 (OECD TG 407) では、死亡例はみられず、雄では10 mg/kg bw/day以上で摂餌量の減少、心臓重量の低下が認められ、雌では20 mg/kg bw/dayで摂餌量の減少が認められた。これらの結果か

ら、無毒性量 (NOAEL) は雄で5 mg/kg bw/day、雌で10 mg/kg bw/dayとされた。

ラットの交配前2週間、その後さらに、雄では交配期間を含む32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, 1, 5及び20 mg/kg bw/dayを強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、20 mg/kg bw/dayで親動物に摂餌量の減少や自発運動の低下が認められたが、生殖発生に対する影響は何れの用量でも認められず、NOAELは反復投与毒性では5 mg/kg bw/day、生殖発生毒性では20 mg/kg bw/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

本化学物質は健康に対し有害性を示すが、曝露量が少ないので、LPと勧告された。環境に対しても有害性を示すが、本化学物質は生分解性が高く、水生生物における生物濃縮性が低いので、LPと勧告された。

(2) 4,4'-Oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (80-51-3) (日本政府+韓国政府)

1) 曝露状況

本化学物質はスポンジゴムや発泡プラスチックの発泡剤として用いられている。職業曝露の主要経路は粉塵の吸入、また、消費者曝露の可能性はほとんど無いと考えられる。

2) 環境影響

本化学物質が大気、水圏及び土壌に等しく放出された場合、主に土壌に分布する。大気または土壌に放出された場合は、主に土壌に分布し、水圏に放出された場合は、主に水圏に分布する。本化学物質は容易に生分解しないが、水圏では速やかに加水分解する。水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: < 3実測値)。

水生生物に対する急性毒性では、魚類のLC₅₀は> 6.6 mg/L (96時間: OECD TG 203), ミジンコのEC₅₀は2.9 mg/L (48時間、遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類のEC₅₀は3.0 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2.1 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) については2試験の結果があり、これらの結果からLD₅₀は1,000 mg/kg bw以上とされた。

ラットに0, 10, 30, 100及び200 mg/kg bw/dayを強制経口投与した28日間反復投与毒性試験 (OECD TG 407) において、主な標的器官は腎臓と肝臓であり、30 mg/kg bw/day以上の雄に腎臓の重量増加、雌に尿中タンパク質の減少が認められたことから、NOAELは10 mg/

kg bw/dayとされた。

ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計42日間、雌では分娩後哺育3日まで、0, 5, 15及び45 mg/kg bw/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) において、雄の5 mg/kg bw/day以上で流産が認められ、雌雄の45 mg/kg bw/dayで肝臓と腎臓の重量増加が認められたことから、反復経口投与毒性について、雄の最小毒性量 (LOAEL) は5 mg/kg bw/day、雌のNOAELは15 mg/kg bw/dayとされた。この試験では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45 mg/kg bw/dayとされた。

ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計46日間、雌では分娩後哺育4日まで、0, 3, 10及び30 mg/kg bw/dayを強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) でも、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30 mg/kg bw/dayとされた。

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染色体異常試験及びラットとマウスの肝細胞を用いたDNA修復試験では陽性であったが、in vivo小核試験では陰性であった。

4) 結論と勧告

本化学物質は健康及び環境に対して有害性を示し、また、ヒトや環境への曝露の可能性を否定できないので、健康影響及び環境影響について、ともにFWと勧告され、本化学物質の曝露量に関する調査が推奨された。

(3) Dicyclohexylamine (101-83-7) (原案作成: ICCA日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は腐食防止剤、殺虫剤、繊維助剤、乳化剤、油添加剤、加硫促進剤、可塑剤、染料前駆物質といった製品の間mediateとして、また、農薬の合成にも使用されている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。中間体であるので、消費者曝露は起こらない。

2) 環境影響

本化学物質は環境中ではプロトン化しており、環境に放出された場合、主に水圏に分布する。本化学物質は容易に生分解し、LogKowの値から推定して水生生物における生物濃縮の懸念は低い。

水生生物に対する急性毒性では、魚類のLC₅₀は12 mg/L (96時間: OECD TG 203)、ミジンコのEC₅₀は8 mg/L (48時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、藻類のEC₅₀は23 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0.016 mg/L (21日間、繁殖阻害: OECD TG 202 part 2)、藻類のNOECは2.0 mg/L (72時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

本化学物質は経口、吸収及び経皮による投与後、速やかに吸収され、尿中に排泄される。単回吸入毒性試験において本化学物質の飽和空気中にラットを6時間曝露させたところ、軽い虚脱と粘膜への中程度の刺激が認められたが、死亡例はなかった。その他の単回投与におけるLD₅₀は経皮で200-316 mg/kg bw (ウサギ)、経口では200 mg/kg bw (ラット) であり、鎮静や活動性低下が認められた。388 mg/m³に1時間以上曝露された労働者において著しい中毒症状が認められ、302 mg/m³では病的症状がみられ、151 mg/m³では不快の訴えがあった。

ウサギの皮膚に対して腐食性があり、眼に対しても強い刺激性を持つ。

ラットに0, 20, 70及び200 mg/kg bw/dayを強制経口投与した28日間反復投与毒性試験では、雌雄ともに200 mg/kg bw/dayで8/13例の死亡がみられ、雌雄において流産、痙攣、姿勢異常、散瞳、呼吸異常、異常発声の神経症状、体重及び摂餌量の低値、無機リン及びカルシウム濃度の上昇、副腎重量の増加が認められ、雌では白血球数の増加、卵巣重量の減少も認められた。70 mg/kg bw/dayでは雌雄に流産、雄に痙攣がみられ、雌の卵巣重量の減少が認められた。上述の神経症状は投与期間の終了とともに消失した。これらの結果から、NOAELは20 mg/kg bw/dayであった。

雌雄ラットに交配前2週間から交配期間を含め、雄ではおよそ49日間、雌では分娩後哺育3日まで、0, 20, 40及び80 mg/kg bw/dayを強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、親動物に関して、80 mg/kg bw/dayで雄の体重増加の抑制が認められ、雌では80 mg/kg bw/dayで妊娠21日及び22日における各1例の死亡、体重増加の抑制、哺育期間における粗毛及び児集め不良が認められた。児では、80 mg/kg bw/dayで出生率、哺育4日の生存率、哺育0日及び4日の体重の低値が認められた。これらの結果から、反復投与毒性のNOAELは雌雄ともに40 mg/kg bw/day、生殖発生毒性のNOAELでは、雄に関して80 mg/kg bw/day、雌に関しては40 mg/kg bw/day、児では40 mg/kg bw/dayであった。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であり、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陽性であった。構造類似体のN-methyl dicyclohexylamineがin vivo試験で陰性を示したことから、本化学物質はin vivoにおいて陰性と予想された。

4) 結論と勧告

本化学物質はヒトの健康に対して有害性を示すが、職業曝露量は調整され、消費者曝露量も低いので、健康についてはLPと勧告された。本化学物質は環境に対して有害性を示すが、高分解性であり、生物濃縮性も低いので、

環境影響についてもLPと勧告された。

(4) Bis(2-ethylhexyl)azelaate (103-24-2) (日本政府)

1) 曝露状況

本化学物質は主にセルロース、スチレン樹脂、ビニル樹脂の可塑剤として用いられている。職業及び消費者曝露として吸入や経皮曝露の可能性はあるが、あったとしても曝露量は微量でしかない。

2) 環境影響

本化学物質は水難溶性であり、本化学物質が環境に放出された場合、主に土壌及び沈殿物に分布する。本化学物質は容易に生分解し、LogKowの値から推定して水生生物における生物濃縮の懸念は低い。

水生生物に対する急性毒性では、魚類のLC₅₀は> 0.072 mg/L (96時間: OECD TG 203), ミジンコのEC₅₀は> 0.093 mg/L (48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類のEC₅₀は> 0.08 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> 0.064 mg/L (21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211), 藻類のNOECは> 0.08 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LD₅₀は2,000 mg/kg bw以上であった。

ウサギの皮膚と眼に対して刺激性は認められなかった。

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4日まで、0, 100, 300及び1,000 mg/kg bw/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) において、1,000 mg/kg bw/dayで雄の体重増加抑制が認められ、血液生化学検査では雌雄のアルブミン/グロブリン比の増加及び雌では総タンパク濃度及びカルシウム濃度の低下が認められ、また、雌雄の肝臓及び腎臓の重量増加及び雄の肝細胞の小葉中心性肥大及び門脈周囲における脂肪化の減弱が認められたが、生殖発生に対する影響は何れの用量でも認められなかった。これらの結果から、反復投与毒性のNOAELは300 mg/kg bw/day, 生殖発生毒性のNOAELは1,000 mg/kg bw/dayであった。

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

本化学物質はヒトの健康や環境に対する有害性が低いので、健康及び環境影響についてLPと勧告された。

(5) Methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol (27813-02-1) (原案作成: ICCA日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は塗料、粘着テープ、接着剤、繊維処理剤に使われるポリマーの合成原料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。中間体であるので、消費者曝露は起こらない。

2) 環境影響

本化学物質の主な加水分解生成物はメタクリル酸とプロピレン・グリコールであり、これらの毒性評価はSIAM 11で行われている。

本化学物質が水圏または土壌に放出された場合、放出された圏外には分布しない。本化学物質が大気に放出された場合は大気 (57.1%), 水圏 (16.2%), 土壌 (26.6%) に分布する。本化学物質は容易に生分解し、LogKowの値から推定して水生生物における生物濃縮の懸念は低い。

水生生物に対する急性毒性では、魚類のLC₅₀は490 mg/L (48時間), ミジンコのEC₀及びEC₅₀は> 140 mg/L (48時間: OECD TG 202), 藻類のEC₅₀は> 97 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45 mg/L (21日間: OECD TG 211), 藻類のNOECは> 97 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

本化学物質は皮膚から吸収される。ラットでは塗布面から56%が蒸発し、29%が皮膚から吸収された。単回投与におけるLD₅₀は、経皮で5,000 mg/kg bw以上 (ウサギ), 経口では2,000 mg/kg bw以上 (ラット) であった。

ウサギの皮膚と眼に対して刺激性が認められた。モルモットに対する感作性試験のうち2/4試験で弱い皮膚感作性が認められた。ヒトに対する皮膚感作性は明確には認められなかったが、前もって他のアクリル酸塩やメタクリル酸塩に曝露した場合は交差感作性を示す可能性がある。

ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計49日間、雌では分娩後哺育4日まで、0, 30, 100, 300及び1,000 mg/kg bw/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、1,000 mg/kg bw/dayにおいて雄では2/12例、雌では1/12例が死亡し、雌雄で流産、自発運動の低下、眼瞼下垂が認められた。血液及び血液生化学検査は雄の1,000 mg/kg bw/dayでヘマトクリット値の減少、肝臓重量の増加が認められた。生殖発生毒性に対する影響は何れの用量でも認められなかった。これらの結果から、反復投与毒性のNOAELは300 mg/kg bw/day, 生殖発生毒性のNOAELは1,000 mg/kg bw/dayであった。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性、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

S9mixの存在/非存在下にかかわらず陽性であったが, in vivo小核試験では陰性であった。

4) 結論と勧告

本化学物質はヒトの健康に対して有害性(刺激性, 皮膚感作性の可能性)を示すが, これらの有害性について更に調査を行う必要は現在のところ無く, 健康についてはLPと勧告された。本化学物質は環境に対する有害性が低いので, 環境影響についてもLPと勧告された。

3. おわりに

本稿では, SIAM 22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。

参 考 文 献

- 1) Hasegawa, R., Nakadate, M. and Kurokawa, Y.: J. Toxicol. Sci., 24, app.11-19 (1999)
- 2) Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 2, 83-103 (2006)
- 3) 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)
- 4) Hasegawa, R., Koizumi, M., Kamata, E., Hirose, A., Kanno S., Takatsuki, M., and Kurokawa, Y.: J. Toxicol. Sci., 25, app.83-96 (2000)
- 5) Hasegawa, R., Koizumi, M., Hirose, A., Sugawara N., and Kurokawa, Y.: J. Toxicol.Sci., 26, app.35-41 (2001)
- 6) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: Bull. Natl. Inst. Health Sci., 122, 37-42 (2004)
- 7) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 1, 46-55 (2005)
- 8) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: Bull. Natl. Inst. Health Sci., 123, 46-52 (2005)
- 9) Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., Kanno, S., Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 2, 147-162 (2006)
- 10) Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., Kanno, S., Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 2, 163-175 (2006)
- 11) Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., Kanno, S., Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: Bull. Natl. Inst. Health Sci., 124, 62-68 (2006)
- 12) Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., Kanno, S., Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 2, 286-301 (2007)
- 13) Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., Kanno, S., Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 3, 43-55 (2007)
- 14) Matsumoto, M., Tanaka, R., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 1, 280-288 (2005)
- 15) Matsumoto, M., Tanaka, R., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 1, 445-453 (2005)
- 16) Matsumoto, M., Takahashi, M., Hirata, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 2, 135-146 (2006)
- 17) Matsumoto, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 2, 302-312 (2007)
- 18) Matsumoto, M., Oi, T., Miyachi, S., Sugaya, Y. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 3, 56-65 (2007)
- 19) Matsumoto, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: ChemoBio Integr. Manage., 2, 104-134 (2006)
- 20) OECD Integrated HPV Database, <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>