

(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、繁殖障害: 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がある。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)であった。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で流涎や自発運動の低下、不整呼吸が雌雄に、流涙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, 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	Diisoheptyl phthalate ester	BE/ICCA	HH:FW ENV:LP
カテゴリ一名 (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

ラフィ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、精嚢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中間体として、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)azelate (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があるが、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) での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 II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、雌雄で流涎、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/>

Table 1. Chemical substances discussed at SIAM 22 and their outcomes

Note. Abbreviations show BE: Belgium, CH: Switzerland, DE: Germany, FR: France, JP: Japan, KO: Korea, SI: Slovenia, UK: the United Kingdom, US: the United States of America, eu: a draft from European Union and ICCA: a draft from International Council of Chemical Associations in the sponsor country column, and ENV: environment parts, HH: human health parts, FW: "the chemical is a candidate for further work" and LP: "the chemical is currently of low priority for further work" in the outcome column.

CAS No.	Name of Substance	Sponsor	Outcome	
			HH	ENV
75-00-3	Chloroethane	US/ICCA	LP	LP
75-18-3	Dimethyl Sulfide	US/ICCA	LP	LP
75-37-6	1,1-Difluoroethane (HFC-152a)	KO/ICCA	LP	LP
75-59-2	Tetramethylammonium hydroxide	JP/ICCA	LP	LP
80-51-3	4,4'-Oxybis (benzenesulfonyl hydrazide)	JP + KO	FW	FW
95-80-7	Toluene-2,4-diamine	DE: eu	FW	FW
101-83-7	Dicyclohexylamine	JP/ICCA	LP	LP
103-24-2	Bis (2-ethylhexyl)azolate	JP	LP	LP
106-89-8	1-Chloro-2,3-epoxypropane	US/ICCA	LP	LP
120-83-2	2,4-Dichlorophenol	FR/ICCA	LP	LP
140-31-8	Aminoethylpiperazine	US/ICCA	LP	LP
142-96-1	Dibutyl ether	DE/ICCA	LP	LP
603-35-0	Triphenylphosphine	DE/ICCA	FW	LP
764-41-0	1,4-Dichlorobut-2-ene	DE/ICCA	LP	LP
926-57-8	2-butene, 1,3-dichloro-	US/ICCA	LP	LP
1066-33-7	Ammonium bicarbonate	FR/ICCA	LP	LP
1067-53-4	Tris (2-methoxyethoxy)vinylsilane	US/ICCA	LP	LP
1653-19-6	2,3-Dichlorobuta-1,3-diene	DE/ICCA	LP	LP
2082-79-3	Octadecyl 3- (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate	CH/ICCA	LP	FW
2530-87-2	3-Chloropropyltrimethoxysilane	US/ICCA	LP	LP
2551-62-4	Sulphur hexafluoride	BE/ICCA	LP	LP
7775-09-9	Sodium chlorate	FR/ICCA	LP	LP
7790-94-5	Chlorosulfuric acid	SI/ICCA	LP	LP
27813-02-1	Methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol	JP/ICCA	LP	LP
144-55-8 & 497-19-8 & 1066-33-7	Bicarbonate Special	FR/ICCA	LP	LP
628-63-7 & 624-41-9	Primary Amyl Acetate (Mixed Isomers)	US/ICCA	LP	LP
71-41-0 & 137-32-6	Primary Amyl Alcohol (Mixed Isomers)	US/ICCA	LP	LP
Name of Category		Sponsor	Outcome	
Long Chain Alcohols (C6-22 primary aliphatic alcohols) (30 chemicals)		UK/ICCA	LP	FW (13 chemicals) LP (17 chemicals)
Phenol, (tetrapropenyl) derivatives, Tetrapropenyl phenol (5 chemicals)		UK/ICCA	FW	FW
Amine Oxides (15 chemicals)		US/ICCA	LP	FW
Oxo-alcohols (C9-C13) (7 chemicals)		BE+DE/ICCA	LP	LP (5 chemicals) FW (2 chemicals)
Methanolates (2 chemicals)		DE/ICCA	LP	LP
Epoxidized Oils (4 chemicals)		US/ICCA	LP	LP
PFOA (2 chemicals)		US+DE	-	-

【特集】

OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第 23 回初期評価会議概要

OECD High Production Volume Chemicals Programme:
Summary of 23rd SIDS Initial Assessment Meeting

松本真理子¹、大井恒宏²、宮地繁樹³、菅谷芳雄⁴、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：厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

3：（財）化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

4：（独）国立環境研究所環境リスク研究センター

Mariko Matsumoto¹, Tsunehiro Oi², Shigeki Miyachi³, Yoshio Sugaya⁴, Makoto Ema¹

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

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

3. Chemicals Assessment Center, Chemicals Evaluation and Research Institute

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

要旨：第 23 回の OECD 高生産量化学物質初期評価会議は、2006 年 10 月 17 日-20 日に韓国
の済州島で開催された。この会議では計 51 物質の初期評価文書について審議され、全て
の初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された。日本政府は 2 物
質、2-Ethylbutyric acid (CAS: 88-09-5) および 2-(2-aminoethylamino) ethanol (CAS:
111-41-1) の初期評価文書を提出し、合意が得られた。なお、2-(2-Aminoethylamino) ethanol
(CAS: 111-41-1) については、国際化学工業協会協議会 (ICCA) が原案作成を行った。本稿で
は、第 23 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、SIDS 初期評価会議、リスク評価

Abstract : The 23rd SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Meeting
was held in Jeju, Korea on 17th-20th October 2006. The initial assessment documents
of 51 substances were submitted, and all documents were agreed at the meeting. The
Japanese Government submitted the initial assessment documents of two substances,
2-ethylbutyric acid (CAS: 88-09-5) and 2-(2-aminoethylamino) ethanol (CAS: 111-41-1),
and both documents were agreed at the meeting. The initial assessment documents
of 2-(2-aminoethylamino) ethanol (CAS: 111-41-1) were prepared by International
Council of Chemical Association (ICCA). This paper reports the summary record of
the 23rd SIDS Initial Assessment Meeting.

Keywords: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting, Risk Assessment

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。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、初期評価プロフィール (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。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人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。OECD の化学物質対策における HPV 点検プログラムの位置づけ、今までの成果および初期評価文書作成方法などの詳細は江馬 (2006) 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高橋他 (2006a, 2006b, 2006c 印刷中、2007) が報告している。

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) から産業界が ICCA イニシアティブとして初期評価文書の作成に協力している。これらの ICCA イニシアティブの初期評価文書は、担当国政府を通じて提出されている。しかし、第 14 回既存化学物質タスクフォース (2005 年 12 月) は、スポンサー国が決まらない物質について、産業界が直接初期評価文書を提出することに合意した。

第 23 回 SIAM は 2006 年 10 月 17 日・20 日に韓国の済州島で開催され、加盟国から 36 名および産業界から 15 名の約 50 名の代表が参加し、再審議 1 物質を含む計 51 物質の初期評価文書についての審議が行われた。日本からは、行政 (1 名)、政府専門家 (5 名)、および産業界 (1 名) が出席した。本稿では第 23 回 SIAM での討議内容として、第 22 回 SIAM (2006 年 4 月) 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討議結果について報告する。なお、本稿は第 23 回 SIAM の会議報告書 (OECD, 2006) を参照して作成した。

1. 第 22 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 で合意された初期評価文書は、既存化学物質政策についての方針決定機関である「既存化学物質タスクフォース」および化学物質の安全管理の全般的な方針を決定する「OECD 化学品委員会および化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会合同会合 (Joint Meeting)」に提出して承認を得る。承認が得られた初期評価文書は、OECD が HPV データベース (OECD 2007a) 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 2007)。第 22 回 SIAM では 92 物質の初期評価文書について審議され、90 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 (松本他 2007)。第 22 回 SIAM で合意された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、第 22 回 SIAM で日本が担当した Dicyclohexylamine (CAS: 101-83-7) の初期評価文書は、暫定的な合意が得られていたが、類縁化合物で行われた *in vivo* の試験結果 (陰性) をサポートデータとして評価文書に追記し、オ

オンライン会議用掲示板 (CDG: Committee Discussion Group) を用いた審議により正式に合意された。この物質の初期評価文書は今回の SIAM で審議された文書と共に承認を得るために既存化学物質タスクフォースおよび Joint Meeting に提出される。現在、UNEP からの公式発表総数は 306 物質であるが、今後 35 物質の発表が予定されている。

SIAM における環境影響とヒト健康影響についての勧告は、FW (The substance is a candidate for further work) または LP (The substance is currently of low priority for further work) として示されている。FW は「今後も追加の調査研究作業が必要である」、LP は「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。FW となる理由には、追加試験が必要とされる場合の他、曝露情報の調査、詳細なリスク評価、リスク管理などが必要と判断される場合がある。しかし、曝露情報の調査、詳細なリスク評価、リスク管理などへの具体的な対応は各国に任されており、日本では評価結果を参考に必要があれば各法や各省の取り組みのなかに取り込むことになっている。SIAM で合意された勧告についてはその根拠と共に解釈することが望まれており、評価内容と合わせて参照する必要がある。

(2) HPV 点検プログラムのマニュアル修正

HPV 点検プログラムマニュアルの修正は、OECD 事務局作成の修正草案に対する SIAM の合意および既存化学物質タスクフォースの承認を得て行われる。

第 22 回 SIAM では、US チャレンジプログラムや EU の既存化学物質リスク評価原則に関する規則による評価プログラムなどにおいて評価された既存データを、HPV 点検プログラムで再利用する際の手順について討議した (松本他 2007)。OECD 事務局が作成した草案に対し、経済産業界諮問委員会 (BIAC: Business and Industry Advisory Committee) は曖昧な表現を明確にする必要があると指摘した。OECD 事務局が字句の修正を行ったマニュアルの草案は、第 22 回 SIAM 後に CDG 上で審議され合意された。その後、既存化学物質タスクフォースの承認が得られたので、2006 年 9 月に HPV 点検プログラムのマニュアル 2 章 2 節 3 の “Existing SIDS Data” に掲載された (OECD 2007b)。

2. 第 23 回 SIAM での審議状況

(1) 初期評価文書の審議結果

初期評価文書は加盟各国が初期評価文書の原案を CDG に掲載し、CDG 上での事前討議 (コメントの提出、コメントへの返答、コメントに応じた SIAP の修正) および SIAM での対面討議で審議される。第 23 回 SIAM での初期評価文書の審議は、CDG での事前討議を基に修正した SIAP を中心に行われた。日本政府は 2-Ethylbutyric acid (CAS: 88-09-5) および 2-(2-Aminoethylamino) ethanol (CAS: 111-41-1) の 2 物質の初期評価文書を提出した。なお、2-(2-Aminoethylamino) ethanol (CAS: 111-41-1) については、ICCA が原案作成を行った。

会議では再審議 1 物質を含む計 51 物質の初期評価文書が審議され、すべての初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された (表 1)。以下の 3 物質は、通常の審議と異なる点があったため特筆する。

1) 今回の SIAM で再審議となった 2-Butoxyethanol (CAS: 111-76-2) の初期評価文書は、オーストラリアの担当物質として第 6 回 SIAM (1997 年 7 月) で審議され、LP という結論に合意が得られ、既に初期評価文書が出版されている。今回の SIAM では、フランス: eu (欧州連合でのリスク評価文書を基にしたことを意味する) がスポンサーとなり、新たに入手された反復吸入毒性、皮膚刺激性、眼刺激性、がん原性などの試験結果やヒトの経口摂取の情報を加えた初期評価文書が審議された。また、この物質については第 19 回 SIAM (2004 年 10 月) において、米国/ICCA が担当した物質カテゴリー: Monoethylene glycol ethers を構成する 3 物質、Ethylene

glycol propyl ether (CAS:2807-30-9)、Ethylene glycol butyl ether acetate (CAS :112-07-2)、Ethylene glycol hexyl ether (CAS:112-25-4) の哺乳類に対する毒性試験のデータギャップを埋めるために補助的に使用されている(松本他 2005)。

2) 物質カテゴリー (Sodium chlorite-chlorine dioxide, CAS: 7758-19-2, 10049-04-4) の初期評価文書は、BIAC/ICCAが作成し、OECD加盟国の政府を通さず直接会議に提案された。産業界が単独で文書を作成したこの初期評価文書については、第22回SIAMで審議される予定であったが、OECD加盟各国からのコメントに対応するための時間が必要であると、今回の会議で審議され合意された。

3) 日本/ICCAが原案作成をした 2-(2-Aminoethylamino) ethanol (CAS:111-41-1) の初期評価文書については、初期評価文書作成後にOECDのテストガイドライン421に従った簡易生殖発生毒性試験の情報が入手できたので、新しい試験情報を初期評価文書に追加した上でCDGを通じて確認されることになった。

(2) HPV 点検プログラムにおける全般的な議題

1) 物質カテゴリーについてのガイダンス

OECD 事務局は、EU と OECD の共同プロジェクトである「物質カテゴリーの構成と使用について」のマニュアルのガイダンス文書の修正案について報告した。このプロジェクトはもともと EU の化学物質の登録・評価・認可及び制限に関する規則である REACH (Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals) の履行プロジェクト (RIP: REACH Implementation Projects) 3.3 の一つとして開始された。共同プロジェクトの目的は OECD の HPV 点検プログラムおよび EU の REACH で使用されているマニュアルのガイダンスを作成することである。草案の作成グループには RIP3.3 のプロジェクトのもと、英国、デンマーク、スウェーデン、オランダ、米国、カナダ、産業界、欧州委員会からの代表者および OECD 事務局が参加した。現在のマニュアル草案には REACH に限定される記述も含まれているが、OECD の HPV 点検プログラムのマニュアルとしての最終版では、それらの記述が削除される。また、このガイダンスは Joint Meeting によって機密扱いを解除された後に、OECD のウェブサイト公開される。第 23 回 SIAM では、物質カテゴリーの構成と使用について、両プログラム間での違いは手順の相違に限定されるべきであり、方法論的な相違があるべきでないとした。会議は 2006 年 11 月 17 日までにコメントを提出することに合意した。日本は現在、物質カテゴリーの評価について OECD の方向性が定まるのを見極めていく段階であり、特に修正案に対してコメントすることはなかった。米国は、事例研究のセクションは文書形式が他と異なるので、マニュアルの付属文書として扱うべきであると。また、米国は第 24 回 SIAM で最終的に詳細な協議を行うべきであるとコメントした。

2) 初期評価文書出版の進捗状況について

既存化学物質タスクフォースは、過去の SIAM で合意された初期評価文書の出版を迅速に完了する必要があるとし、SIAM 後の事務手続きに一定の規則を設けるよう OECD 事務局に要求している。第 22 回 SIAM で、「過去の SIAM で合意された初期評価文書の最終版を提出していない場合は、SIAM 毎に状況説明と提出予定期日を示す必要がある」という案が合意された(松本他 2007)。第 23 回 SIAM において OECD 事務局は、未提出の初期評価文書についての状況説明および提出予定日が記載された一覧を提示した。会議は未処理の文書を減らすために、現在の方法を続けていくことに合意した。

3) ICCA イニシアティブの化学物質について

ICCA イニシアティブの物質について、HPV 点検プログラムにおける作業の進捗状況リストが ICCA より提出された。現在登録されている ICCA イニシアティブの物質数は 836 であるが、そのうち約半数は既に SIAM において評価が終了している。また、359 物質については情報が集められているかレビューが行われた状況にある。OECD 事務局は ICCA 作成のリストの更新作業は行わないが、初期評価文書を第何回 SIAM に提出する予定であるか、その情報を更新していくように奨励した。また、それらの更新情報については ICCA の担当者に直接伝えるべきであるとした。

4) (定量的) 構造活性相関アプリケーションツールボックスについて

(定量的) 構造活性相関「(Q)SAR : (Quantitative) Structure-Activity Relationships」は、化学物質の構造と活性との間に成り立つ数量的関係を示し、構造的に類似した化学物質の毒性を予測することを目的として注目されている。OECD における(Q)SAR モデル使用の可能性については第 34 回 Joint Meeting (2002 年 11 月)において審議され、2004 年 11 月の第 37 回 Joint Meeting は、(Q)SAR アプリケーションツールボックス (以下、ツールボックスとする) の開発が必要であるとした。このツールボックス開発の目的は、(Q)SAR モデルの複雑さを軽減させ、信頼できる情報を容易に入手できるようにし、(Q)SAR モデルを用いた化学物質のカテゴリ化を支援することである。現在、オランダの RIVM (Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : The National Institute for Public Health and the Environment) が OECD との契約の下、ツールボックスの作成を行っている。第 23 回 SIAM では OECD 事務局がツールボックスについて説明した後、RIVM がツールボックスのワークフローや画面表示の例をもとに各機能の詳細な説明を行った。ツールボックスのワークフローは次の通りである。

①化学物質の入力

化学物質名、CAS 番号、構造式の描画などを用いて入力する。

②プロファイリング

入力した化学物質の特性、例えば HPV や TSCA (Toxic Substance Control Act) などの目録情報別分類、有機、無機、混合物などのタイプ別分類、有機化学物質の系統別分類、評価文書の有無、化学物質の構造から考えられる作用などの情報が画面に出力される。

③エンドポイントの選択

選択したエンドポイントに対するツールボックス内の既存情報、ツールボックスからリンクされるデータベースによる情報、代謝物の評価結果から得られる情報などが画面に出力される。

④カテゴリーの定義

既存の物質カテゴリーを用いたり、新たに構造の類似するものをカテゴリーに定義したりして、入力した化学物質をカテゴリー化する。さらに、影響の作用モードや発現メカニズムや代謝物の類似別に分けることも可能である。

⑤データギャップの補完

使用者が定義した物質カテゴリーを構成する化学物質について、指定のエンドポイントに対する情報がない場合、(Q)SAR モデルなどによる予測値を用いてデータギャップを補完する。

⑥レポートの作成

Dossier の出力、使用者が定義したレポートの出力、RIVM の提案するレポートの出力が選択できる。

第23回 SIAM はツールボックスが化学物質のハザード評価、特にカテゴリー評価に役立つとした。ツールボックスについて、会議は次の7点を勧告した。

- ・ SIAM で合意された Dossier の情報をツールボックスのデータベースに加えること。
- ・ 各エンドポイントについて、(Q)SAR モデル選択の決定権は使用者にあり、ツールボックスはその支援をするのみであるということ。
- ・ もし可能であれば、ツールボックスの使用者がデータベース内の主要研究要旨 (RSS : Robust Study Summary) の情報および各々の(Q)SAR モデルのトレーニング用データにアクセスできること。
- ・ ツールボックス使用者が、各試験情報について信頼度スコアを加えられるようにすること。
- ・ どのようにその結論に達したかが分かる詳細かつ明瞭なレポートが作成されること。
- ・ カテゴリー物質のマトリックス情報(カテゴリーを構成する物質ごとに各エンドポイントの既存データが有るか否かを示した表)を常に参照できるようにすること。
- ・ ツールボックス使用者が定義した物質カテゴリーは、ツールボックスの初期設定のプロファイリングとして代用できること。

5) SIAM 前・SIAM 後の化学物質の情報について

HPV 点検プログラムでは、CDG を通じて SIAM の開催前後に情報の公開や審議を行っている。OECD 事務局は、2006 年 9 月時点で CDG に掲載されている懸案事項を報告するとともに、CDG を積極的に活用するよう勧告した。また、第22回 SIAM で審議された物質カテゴリー：PFOA (CAS:335-67-1, 3825-26-1) についての修正情報が 2006 年 11 月に掲載される予定であることを報告した。

6) 国際化学物質安全性計画の文書の使用について

第21回SIAM(2005年10月)では、OECDのHPV点検プログラムと国際化学物質安全性計画(IPCS : International Programme on Chemical Safety) の国際簡潔評価文書(CICAD : Concise International Chemical Assessment Document) プログラムで評価対象物質が重複している件について、作業の重複を減らす必要性が強調された。また、第21回SIAMはパイロットプロジェクトとして1,3-Benzenediol (CAS: 108-46-3) のCICADをSIARとして使用することに合意した(松本他 2006)。今回の会議では、このパイロットプロジェクトの進捗状況として、IPCSが1,3-Benzenediol (CAS: 108-46-3) のCICAD の最終的な編集を行っている段階であることが報告された。このパイロットプロジェクトから得られた経験は、プロジェクトが終了した後にはタスクフォースに報告され、HPV点検プログラムにおけるCICAD使用について、マニュアルのガイダンスが作成される予定である。

7) IUCLIDの使用者マニュアルについて

欧州化学品局 (ECB: European Chemicals Bureau) から提供されたIUCLID (International Uniform Chemical Information Database) ソフトウェアは、Dossierを作成する際に使用されているデータベースである。現在使用されているIUCLID 4の新しいバージョンであるIUCLID 5が、2007年3月に発表される予定である。OECD事務局は、ECBが作成したIUCLID 5の使用者マニュアルを提示した。フランスはGLP (Good Laboratory Practice) の試験でありながら、信頼度を判定するのに十分な試験情報が得られない場合の信頼度の入力方法について、議論の余地があった。この件については、IUCLID 5が出される前に確認する機会を設ける事となった。

8) HPVに対するGHS適用について

GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) とは、世界的に統一されたルールに従って化学品を危険有害性ごとに分類し、その情報を一目で分かるようなラベルの表示や安全データシートで提供するというものである。持続可能な開発に関する世界首脳会議は、2002年9月にヨハネスブルグで採択した行動計画において、2008年までにGHSを完全に実施することを目指して各国ができる限り早期にGHSを実施することに合意した。HPV点検プログラムでは、GHS適用のためのパイロットプロジェクトを実施することになった。このプロジェクトは、SIAMで審議される物質についてのGHS分類を作成し、加盟各国がCDG上でレビューする形で行われた。第23回SIAMでこのパイロットプロジェクトに参加した有志国は、フランス、ドイツ、韓国およびスイスの4カ国であった。次のSIAMまでこのプロジェクトを続けた後、2007年6月末ごろに専門家によるワークショップが開かれる。ドイツは、GHS分類について産業界からの意見もワークショップに伝えるべきであるとした。また、米国は、このパイロットプロジェクトにEPA (Environmental Protection Agency) の参加の意思がないことを報告した。しかし、米国の労働安全衛生局 (OSHA: Occupational Safety and Health Administration) や農薬プログラム部 (OPP: Office of Pesticide Programs) の経験がワークショップに貢献するだろうとコメントした。日本は第24回SIAMに提出する化学物質についてGHS分類を作成し、このプロジェクトに参加することとした。

おわりに

OECDのHPV点検プログラムでは、プログラム進捗の加速化を常に目標としてきた。第11回SIAM以降の化学産業界の自主的なプログラム参加は、このプログラムの加速化に大いに貢献してきた。また、産業界が直接初期評価文書を提出することが可能になりプログラムの更なる加速化が期待される中、産業界が単独で作成した物質カテゴリー：Sodium chlorite/Sodium dioxideの初期評価文書が、今回のSIAMで審議され合意された。また、今回のSIAMで紹介されたツールボックスは、カテゴリー評価を計画する上で非常に有用なものになると考えられる。今後、カテゴリー評価を積極的に行うことによって、HPV点検プログラムにおける評価物質数も飛躍的に伸びていくことが期待される。

勧告の判定については前回の会議に引き続き、環境影響またはヒト健康影響に対する有害性が認められ、かつ曝露情報が不足している、または高曝露が予測される物質についてはFWと結論される傾向にあった。一方、環境影響またはヒト健康影響に対する有害性の低いもの、或いは有害性は認められるが低曝露が予測される物質(ヒト健康影響)および速やかに生分解される物質(環境影響)などは、LPと結論される傾向にあった。

参照資料

- ・ OECD (2006) Draft Summary Record of the Twenty-third SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM 23) (ENV/JM/EXCH/SIAM/M(2006)2)
- ・ OECD (2007a) OECD integrated HPV database. <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>
- ・ OECD (2007b) Manual for investigation of HPV chemicals OECD Secretariat, September 2004
http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1,00.html
- ・ UNEP (2007) Chemicals Screening information dataset (SIDS) for high volume chemicals. <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html>
- ・ 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。