

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R6 年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

「未規制物質の有害性評価に関する研究」

研究分担者 井上 薫 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部室長

要旨

本分担研究は、家庭用品規制法による未規制物質について、有害性情報の収集と有害性評価値案の検討により、有害性評価を行うことを目的としている。2024 年 7 月に、家庭用品安全対策調査会において、長期影響に関する検討対象物質選定スキームと今後詳細評価を行う物質が確認された。そこで、今年度は、長期影響の検討対象物質リストに掲載された 9 物質のうちの一つ、ポリヘキサメチレンビグアナイド（以降 PHMB と略）について、詳細評価における有害性評価値設定等の検討に資する毒性情報の収集・整理及び有害性評価値案の提案を行った。

PHMB に関する信頼性が担保された有害性情報（他機関の評価資料等）を調査した結果、6 件の情報源を入手できた。これらの情報源から得られた有害性情報を、長期影響の毒性項目毎（一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性）、曝露経路毎（吸入、経皮、経口）に整理し、定量的な有害性評価に資する情報を選別し、その試験結果を評価し、有害性評価値を導出可能な場合は、有害性評価値案を提案した。

得られた有害性情報の多くは、詳細を確認できない等が原因で参考資料扱いとなったが、定量的評価に資すると考えられた情報に基づき評価した結果、吸入及び経皮経路は一般毒性のみ、経口曝露は一般毒性、生殖発生毒性、発がん性について各々有害性評価値案を提案することができた。

ただし、本検討による評価結果については一研究者による判断に基づくものであるため、調査会等で議論する際は、事前に複数の毒性学専門家等により客観的レビューを受ける必要がある。また、本分担研究は化学物質のハザードに着目し、有害性情報の収集及び有害性評価値案の提案を行ったものであり、化学物質のリスク管理の在り方を検討する上では、暴露評価の結果も考慮する必要がある。

A. 研究目的

家庭用品に使用される化学物質については、昨今の生活様式の多様化に伴い、新たな形態の

家庭用品や化学物質が使用されていることから、現時点で未規制の物質についても、知見の収集が必要である。そこで、本分担研究は、「有害物

質を含有する家庭用品の規制に関する法律」(家庭用品規制法)による未規制物質について、有害性情報の収集と有害性評価値案の検討により、有害性評価を行うことを目的としている。

最近、家庭用品安全対策調査会において、検討対象物質選定スキームを活用した今後の家庭用品の安全対策について議論され、2024年7月に長期影響に関する検討対象物質選定スキームと今後詳細評価を行う物質が確認された。この検討対象物質選定スキームに従って選定された物質については、詳細評価(分析法開発、実態調査(国内流通品の分析、国内外での使用実態に関する詳細調査等)、曝露評価、曝露経路に応じた有害性評価値設定等)を行い、規制の必要性の有無やリスク管理方法について議論されることとなった。

そこで、今年度は、検討対象物質選定スキームに基づき選定され、詳細評価に向けた予備調査を経て作成された長期影響の検討対象物質リストに掲載された9物質のうちの一つ、ポリヘキサメチレンビグアナイド(以降 PHMB と略)について、詳細評価における有害性評価値設定等の検討に資する毒性情報の収集・整理及び有害性評価値案の提案を行った。

2. 研究方法

PHMB 類について、長期影響(一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性)に関する有害性情報を収集し、内容の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめ、有害性評価値案の導出(特に家庭用品からの曝露経路として想定される吸入経路について)を試みた。

PHMB については、異なる CAS 番号が付された複数の物質が該当することから、各 CAS 番号の物質を国内外の評価機関がどのように評価しているかを確認した上で、対象物質を決定することとした。

有害性情報の収集は、信頼性が担保された情

報を得るため、基本的には「政府向け GHS 分類ガイダンス(令和元年度改訂版(Ver. 2.2))」の図表 3.1.2 に記載されている「List 1 の情報源」とした。有害性情報が少ない場合等は、信頼性があると考えられるその他の情報源(OECD eChemPortal 等)も調査の対象とした。

収集した有害性情報については、毒性項目毎、曝露経路毎に整理した。定量的な有害性評価に資する情報を選別し、その試験結果を評価し、有害性評価値を導出可能な場合は、有害性評価値案を提案した。有害性評価にあたっては、「家庭用品の化学的安全性確保に向けた検討対象物質選定スキームとその後の進め方に関する考え方」(令和6年7月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)の4.に記載のとおり、化審法のリスク評価のガイダンス等を参考とした。

C. 結果及び考察

1. 有害性情報の収集

本検討により入手できた PHMB 類に関する評価書及び各評価書が評価対象としていた CAS 番号は表1の通りである。

2. 本検討で評価対象とする CAS 番号

前述の通り、PHMB 類に関する各国リスク評価機関による評価書等の文書を確認した結果、評価対象とされた物質の CAS 番号は、評価書によって異なっていた。

EU バイオサイド規則に基づく Biocides Assessment Report (2015) は、CAS 番号 27083-27-8 について、当該 CAS 番号は特性データに基づくものではないとされ、異なる PHMB(当該評価書で評価した PHMB の規格から外れる重量分布をもつもの等)であっても、CAS 番号からは当該 PHMB を区別できないとしている。SCCS (2017)、RAC Background Document (2011, 2014)、Canada CMP (Final Screening Assessment)(2023)

は、CAS 番号 27083-27-8 及び CAS 番号 32289-58-0 について、ポリマーの表記方法に基づき付与された番号との説明があり、CAS 番号 27083-27-8 は、N,N'-1,6-ヘキサンジイルビス (N'-シアノグアニジン) 及び 1,6-ヘキサンジアミンを原料モノマーとするポリマーとして、CAS 番号 32289-58-0 は、生成されたポリマーとして表記している。Biocides Assessment Report (2017) は、CAS 番号 32289-58-0 及び CAS 番号 1802181-67-4 について、CAS 番号 1802181-67-4 のほうが、活性物質を正確に表現していることからより適切であると記載している。

本検討において有害性情報収集の対象とする PHMB 類は、表 1 に示した得られた全ての CAS 番号に相当する物質とした。

3. 家庭用品への使用状況と想定される家庭用品からの曝露経路

有害性評価にあたり、本物質の家庭用品からの曝露経路等がある程度把握するため、海外の情報ではあるが、本物質の家庭用品への使用状況（使用されている製品）を調査した。

欧州の SCCS (2017)によると、PHMB は、殺菌剤としての使用されている。また、本物質は防腐剤・抗菌剤として、化粧品、パーソナルケア製品、柔軟剤、コンタクトレンズ洗浄液、ハンドウォッシュなどに使用されている。化粧品としては、防腐剤として水性製品に広く使用されている。その他、ウェットティッシュの保存、繊維製品の臭気抑制、創傷洗浄および滅菌包帯の微生物汚染防止、医療/歯科用器具およびトレイ、農機具、動物の飲料水、食品取扱施設や病院の硬質表面の消毒、掃除機およびトイレの消臭にも使用されている。さらに、本物質はオゾンの代替として、抗菌ハンドウォッシュおよび擦式消毒剤、空気フィルター処理に使用されている。PHMB は様々な微生物に有効な塩素を含まないポリマー消毒剤として、レクリエーション用

水処理にも使用されている。

欧州と同様の製品に国内でも PHMB が使用されていると仮定すると、それらの主な曝露経路は経皮曝露であると考えられた。また、国内における PHMB 含有家庭用品について、インターネット上のオンラインストアでは、スプレータイプを含めた除菌剤の販売が確認できた。そのため、スプレー製品に使用されている場合は吸入曝露、乳幼児がウェットティッシュ等を口でしゃぶるような場合は経口曝露が想定されることから、本検討では全ての曝露経路について有害性を評価することとした。

（参考）欧州での規制状況

欧州の SCCS (2017)に示された作用や用途に関するコメントによると、PHMB は ECHA によって殺生物剤としての使用について評価された (ECHA の 2015 年 6 月 17 日および 2016 年 10 月 12 日の意見)。PHMB の殺生物剤としての使用は、委員会実施決定 (EU) 2016/124 および (EU) 2016/125) によって、製品タイプ (PT) 2 (一般消毒剤)、3 (獣医衛生)、4 (食品接触面)、および PT 11 (液体冷却および処理システム用防腐剤) で承認されている。消費者への暴露は限られているが、製品タイプ (PT) 1 (ヒト衛生)、5 (ヒトおよび動物の飲料水)、6 (保管中の製品用防腐剤)、および PT9 (繊維、皮革、ゴム、および重合材料の保存) は承認されていない。これらの製品タイプからヒトへの曝露量は、大きくなる可能性があるものの、これらの製品タイプへの使用が承認されていないため、欧州委員会実施決定 (EU) 2016/109 によれば、消費者が殺生物剤としての PHMB に曝露される可能性は大幅に低下するとされている。また、SCCS (2017) では、化粧品の保存料として使用する場合は 0.1%までの濃度であれば安全であること、スプレー製品としての使用は推奨しないことについて合意した。Commission Regulation (EU)

2019/831 では、最終ユーザーの肺に吸入される可能性がある用途で使用してはならないと規定している。

4. 有害性評価

本評価では、CAS 番号に関わらず、各毒性項目について曝露経路毎に各情報源に記載された有害性情報に基づき評価した。有害性評価にあたっては、「家庭用品の化学的安全性確保に向けた検討対象物質選定スキームとその後の進め方に関する考え方」(令和 6 年 7 月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室) の 4. に記載のとおり、化審法のリスク評価のガイダンス等を参考とした。

4-1. 一般毒性

4-1-1. 吸入

2) ヒト

PHMB の反復曝露による一般毒性に関する情報はなかった。

以下に、PHMB の関連物質であるポリヘキサメチレンゲアニジリン酸 (PHMG-P) の吸入曝露による事故に関する報告を、参考情報として記載する。

Canada CMP (Final Screening Assessment) (2023)によると、PHMG-P が、韓国において、加湿器の消毒剤として使用された結果、少なくとも 258 人に健康被害を引き起こし、そのうち 113 人が死亡した原因物質であるとされた(Kim, 2016)。この事故の発生時点では、PHMG-P の吸入曝露に関するデータを入手できなかったため、韓国の公衆衛生当局は、PHMB の動物試験データ(Kim et al. 2016、Kim et al. 2017)に基づき結論付けた。PHMG-P と PHMB の毒性機序の類似性を考慮して、韓国の公衆衛生当局は、PHMB の既知の吸入曝露による有害性を推定して、吸入曝露につながる可能性のある PHMG-P の使用を禁止できると考えた。PHMB を吸入曝露した

ヒト (Song et al. 2018) 及び PHMG-P を吸入曝露した実験動物 (Kim et al. 2017) の病理組織学的検査結果では、肺の細気管支周囲、血管周囲、胸膜下領域における炎症細胞浸潤、細気管支および肺胞上皮細胞の過形成およびアポトーシス/壊死、細気管支の粘液栓、肺実質におけるコラーゲン沈着など、同様の病理学的特徴が認められた。これら 2 つの物質の類似性を考慮すると、ヒトが PHMB を吸入すると、PHMG-P の場合と同様の影響が生じると考えられる。

2) 動物

以下の試験で認められた毒性影響は、エアロゾルによる刺激性に起因したものと考えられる。Canada CMP (Final Screening Assessment)(2023)によると、PHMB が誘発する呼吸器影響の機序は、刺激、細胞毒性、炎症 (NF- κ B シグナル伝達経路の活性化) によるものであると示唆していた (Kim et al., 2016)。

① ラット 28 日間反復投与毒性試験 (Noakes, 2006): OECD TG412 準拠、GLP 試験

雌雄 Alpk:Apf SD ラット (5 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液から調整) を 0 (対照群), 0.0239 (MMAD^{*1} range – 0.32-1.30 μ m), 0.257 (MMAD range – 1.70-4.03 μ m), 2.47 mg/m³ (MMAD range – 1.88-2.40 μ m) の濃度^{*2} で 1 日 6 時間、週 5 日、28 日間局所 (鼻部) 吸入曝露した。回復群として、対照群、低濃度群、高濃度群の各 5 匹については、投与終了後 13 週間無処置で飼育した。その結果、途中死亡や臨床症状はみられなかった。雄の中濃度以上の群で体重および摂餌量のわずかな低値 (2 週及び 4 週目のみ) が認められた (統計学的有意差については記載なし)。血液学的、血清生化学的検査では投与による毒性影響はみられなかった。高用量群では、雌雄の肺重量のわずかな高値、雄の胸腺重量のわずかな低値がみられた (統計学的有意差については記載

なし)。病理組織学検査において、雌雄の中濃度以上の群に喉頭の扁平上皮化生が、最高濃度群に気管炎が認められたが、回復期間終了時には最高濃度群に同所見は認められなかった。気管支炎及び肺炎は、雌雄の高濃度群に認められ、回復期間終了後もみられた。肺炎については、回復期間終了後は重篤度がわずかに低下していた。肺炎と気管支炎は高濃度群のみに認められたことから、これらは刺激性に起因するものと考えられた。雄の高濃度群にみられた胸腺重量の高値は、病理組織学的所見を伴っていなかったため、毒性学的意義が不明とされていたが、本評価では、ストレスによる萎縮の可能性を考えた。

以上の結果から、本評価では、この試験の NOAEL を 0.0239 mg/m^3 と判断した。

*1 MMAD: Mass Median Aerodynamic Diameter (微粒子のエアロゾルの空気動学的中央粒子径)

*2 SCCS (2014)の換算によると各々 0.0239 mg/m^3 , 0.257 mg/m^3 , 2.47 mg/m^3

② <参考>ラット 28 日間反復投与毒性試験 (Carney, 1976):

雌雄 Alderley Park SPF albino ラット (4 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液から調整、微粒子の平均径は不明) を 0, 0.025, 0.25, 2.75, 12.5, 26 mg/L の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、28 日間局所 (鼻部) 吸入曝露した。この試験は、1 群当たりの動物数が不足し、動物の飼育環境に関する情報の報告や、血液学的・血清生化学的検査、病理組織学的検査が不十分であった。試験の結果、0.25 mg/L 以上の群で死亡例がみられた。12.5 mg/L 以上の群では、高度な鼻腔刺激と呼吸困難が生じ、初回の曝露後または 4 日目までに全例が死亡した。2.75 mg/L 群では、高濃度群よりは軽度ではあったが鼻腔刺激と呼吸困難が生じた。曝露 3 回目までにほとんどの動物に体重増加はみられず、2 日間の休薬後の 4 回目後に体重が劇的に低下し、曝露 5 回目後には摂餌、飲水しなかった。曝露 6 回目までに、雄 3 例、雌 1 例が死亡

したため、曝露を停止し生存個体を解剖した。血液検査の結果、血液濃縮とメトヘモグロビン増加 (5-10%:ハインツ小体については情報なし)、正常芽球数の低値や好中球数の高値がみられた。血清生化学的には著変はなかった。病理組織学的に、中等度～高度の肺炎や高度のリンパ球消失により正常構造を失った胸腺が認められた。その他、雌の 1 例に片側性腎盂腎炎が認められた。0.25 $\mu\text{g/L}$ 群では、中等度の鼻腔刺激と呼吸数増加がみられた。13 回目の曝露までに、雄の摂餌量は低値のままであり、ほとんどの雌雄動物の体重が低下し、雄の 1 例が死亡したため、その曝露後に全例を解剖した。血液学的に、全ての動物にメトヘモグロビンの増加 (3-7%) や血液濃縮が認められた。血清生化学的検査では著変はなかった。病理組織学的に、軽度～中程度 (moderately severe) の肺炎や胸腺の萎縮 (皮質の非薄化とリンパ球消失)、一部の動物に気管上皮細胞の繊毛の部分的消失や精細管変性が認められた。0.025 $\mu\text{g/L}$ 群では、死亡例や臨床症状は認めず、体重の増加は不規則で低値であったが、摂餌量や飲水量は対照群と同等であった。曝露終了後の血液学的検査や尿検査では著変はなかった。また、病理組織学的検査においても毒性影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は 0.025 $\mu\text{g/L}$ であると考えられたが、本試験は、検査項目が不十分であるため、本評価では参考扱いとした。

<考察 (一般毒性 (吸入経路)) >

動物を用いた試験のうち、一般毒性を評価できたのは①ラット 28 日間反復投与毒性試験 (Noakes, 2006)のみであった。この試験の NOAEL を連続曝露補正した値 ($0.0239 \times 6/24 \times 5/7 = 0.00427 \text{ mg/m}^3$) を POD として、有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

NOAEL $0.00427 \text{ mg/m}^3 \div \text{不確実係数積}$

(UFs)1,000(種差 10、個体差 10、試験期間の不足 10)=0.00427 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

本評価では、②の試験を参考扱いとしたが、その NOAEL は①よりやや高値であったことから、この有害性評価値案を元に考えると、2つの試験でみられた毒性影響がヒトに生じる可能性は低いと考えられた。

4-1-2. 経皮

① ラット 30 日間反復曝露試験 (Lees and Leah, 1993): OECD TG 410 と類似のプロトコールで実施、GLP 試験

雌雄 Alpk:APfSD ラット (Wistar 系由来:5 匹/群/性)に PHMB (20.2%水溶液、不純物<0.76%) を 0, 20, 60, 200 mg/kg の濃度で剃毛した無傷皮膚に 1 日 6 時間、週 5 日、計 30 日間 (実際の適用は 21 回) 閉塞適用した。その結果、60mg/kg/day 以上で軽度の皮膚刺激 (ただし、試験終了時に回復)、200 mg/kg/day で中等度の皮膚刺激が全個体に認められ、試験終了まで持続して観察された。臨床症状や体重、摂餌量、臓器重量、血液及び血清生化学的検査、臓器重量、肉眼及び病理組織病理学検査では、毒性所見は認められなかった。

以上の結果から、本評価では、この試験の全身影響に関する NOAEL を 200 mg/kg/day、皮膚の局所影響に関する NOAEL を 20mg/kg/day と判断した。

② <参考>4 週間反復曝露試験: GLP 試験 (原著の詳細不明: Biocides Assessment Report_PT01 (2017)より引用)

動物 (動物種、性別等の情報なし) に PHMB P100 PC (おそらく 20%水溶液) を最高 300 mg/kg/day の用量 (100mg/kg/day 群も設定されたことが確認できたが、他の用量については不明) で 1 日 6 時間、4 週間経皮曝露した。その結果、全身影響はいずれの群にもみられなかつ

た。皮膚の局所刺激性については、雌の 300 mg/kg/day で確認された。

以上の結果から、本評価では、全身影響に関する NOAEL は 300 mg/kg/day、局所皮膚刺激性については NOAEL 100 mg/kg/day であると判断した。ただし、動物種など詳細が不明な試験であったことから、本評価では参考扱いとした。

③ <参考>ウサギ 21 日間反復曝露試験 (Elks and Hope, 1972)

雌性ウサギ (6 羽/群) に PHMB を 12,000 ppm の濃度で剃毛した背部皮膚に毎日 23 時間非閉塞適用した。毎回の適用後、皮膚を石鹸と水で洗浄し、その 1 時間後に新たな適用を行った。このような方法で 21 日間曝露した結果、全身毒性および皮膚刺激性は認められなかった。

この試験は 1 用量で実施され、古い試験であることから、本評価では参考扱いとした。

<考察 (一般毒性 (経皮経路)) >

動物を用いた試験のうち、一般毒性を評価できたのは①ラット 30 日間反復曝露試験 (Lees and Leah, 1993)のみであった。この試験の全身影響及び局所影響の NOAEL を連続曝露補正した値 ($200 \times 6/24 \times 5/7 = 35.7 \text{ mg/kg/day}$ 、 $20 \times 6/24 \times 5/7 = 3.57 \text{ mg/kg/day}$) を POD として、各々の有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

・全身影響: $\text{NOAEL } 35.7 \text{ mg/kg/day} \div \text{UFs } 1000 (\text{種差 } 10、\text{個体差 } 10、\text{試験期間の不足 } 10) = 0.036 \text{ mg/kg/day}$

・皮膚の局所影響: $\text{NOAEL } 3.57 \text{ mg/kg/day} \div \text{UFs } 1000 (\text{種差 } 10、\text{個体差 } 10、\text{試験期間の不足 } 10) = 0.0036 \text{ mg/kg/day}$

全身影響については、①および②の試験では最高用量 (200 または 300 mg/kg/day) であっても全身影響は認められなかった。経皮曝露では、本物質の刺激性のため、これ以上の用量で反復

曝露することができないため、高用量が比較的
低く設定されたものと考えられる。得られた試
験情報（曝露期間は4週間前後）に基づくと、
経皮曝露による全身影響は認められなかったが、
曝露期間の長期化により何らかの毒性影響が発
生する可能性があると考え、追加の不確実係数
（試験期間の不足）を適用した

局所影響については、本物質の刺激性に起因
した変化が皮膚に認められた。この影響は、曝
露期間より曝露用量が発生あるいは悪化の要因
になると考えられたが、より長期曝露の試験情
報が無く判断できなかったことから、局所影響
の有害性評価値案についても、試験期間の不足
に関する追加の不確実係数を適用した。

4-1-3. 経口

①<参考>ラット 28 日間反復投与試験
（Horner,1992a: 2 年間飲水投与試験の用量設定
試験）

雌雄 Alpk:APfSD ラット(8 匹/群/性)に PHMB
(20%水溶液)を 0, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0 mg/ml の濃
度で 28 日間飲水投与した。その結果、最高用量
群の雌雄各 1 匹に体重減少と状態悪化がみられ
たため、投与 4 日後に途中解剖した。投与初日
に体重/体重増加量の減少や飲水量・摂餌量の減
少が用量依存的にみられたが、一時的であった
ため、嗜好性によるものだと考えられた。最高
用量群で血清コレステロールと ALP, AST 活性
の増加や肝重量の減少、1.0 mg/ml 群で肝重量の
増加が認められ、全ての投与群で腎重量の用量
依存的な増加が認められた。SCCS (2017)では、
本試験の LOAEL は最低用量の 0.1 mg/ml (100
ppm, 10 mg/kg/day に相当)としていた。

この試験は、元文献が非公開の試験報告書で
あり、各検査結果の数値を確認できず、肝臓や
腎臓の重量変化に毒性学的意義があるかを判断
できなかったため、本評価では NOAEL を判断
せず参考扱いとした。

②<参考>マウス 28 日間反復投与試験
（Horner,1992b: 2 年間飲水投与試験の用量設定
試験）

雌雄 C57BL/10JfAP/Alpk マウス(10 匹/群/性)
に PHMB(20%水溶液)を 0, 0.1, 0.3, 0.6, 1.2 mg/ml
の濃度で 28 日間飲水投与した。その結果、0.3
mg/ml 群の雄 1 例が試験 13 日目に死亡した。投
与初期の用量依存的な体重減少や飲水量・摂餌
量の減少及び継続的にみられた体重減少や飲水
量の低下は、嗜好性によるものだと考えられた。
雄の 0.6 及び 1.2 mg/ml 群で血清 ALT 低値と肝
重量の低下がみられたが、これらの変化は低栄
養によるものだと考えられた。体重及び飲水量
への影響が投与全群にみられたことから、SCCS
(2017)では本試験の LOAEL を最低用量の 0.1
mg/ml (100 ppm)としていた。

この試験は、元文献が非公開の試験報告書で
あり、各検査結果の数値を確認できず、低用量
での体重や飲水量の低値に毒性学的があるかを
判断できなかったため、本評価では NOAEL を
判断せず参考扱いとした。

③<参考>ラット 28 日間反復投与試験：OECD
TG407 準拠

Wistar ラットに PHMB P100 を 28 日間

飲水投与した（投与用量の詳細は不明）。その
結果、雄に統計学的に有意な体重減少(-58.6%)が
認められた（その他の詳細は不明）。

Biocides Assessment Report_PT01 (2017)では、
本試験の NOAEL を 1000 mg/L(1000 ppm:雄 54.9
mg/kg/day、雌 61.3 mg/kg/day に相当)としていた
が、試験の詳細を確認できないため、本評価で
は参考扱いとした。

④<参考>反復投与毒性・生殖／発生毒性スク
リーニング併合試験：OECD TG422 準拠、GLP
試験

PHMB P100 を 1500 mg/L の濃度で 90 日間反復投与した結果、体重減少と脾臓、腎臓、脳、精巣、子宮の比重量が増加した。本試験は OECD TG422 準拠の GLP 試験であるが、試験の詳細を確認できないため、参考扱いとした。

⑤<参考>ラット 90 日間または 1 年間反復投与試験

慢性毒性・発がん性併合試験の予備試験として実施した試験において、1500 mg/L の濃度で 1 年間曝露された雌雄ラットの肝臓に、色素沈着と出血が認められた。Biocides Assessment Report_PT01 (2017)では、高用量群 (1500 mg/L) でみられた体重、摂餌量、臨床症状、臓器重量、病理組織学的変化に基づき、3 か月飲水投与した場合の NOAEL は 1000 mg/L (1000 ppm: 雄 95 mg/kg /day、雌 102 mg/kg/day に相当) としていたが、試験の詳細を確認できないため、参考扱いとした。

⑥<参考>ラット 90 日間反復投与試験 (Horner, 1993a) : OECD TG 408 ほぼ準拠、GLP 試験、慢性毒性試験の予備試験

雌雄 Alpk:APfSD ラット (12 匹/群/性: うち 4 匹は 29 日目に途中解剖) に PHMB (20.2 %水溶液) を 0, 1000, 2000, 4000, 6000 ppm (雄 0, 83.9, 171.5, 373.0, 556.1 mg/kg /day、雌 0, 92.3, 192.9, 409.8, 617.4 mg/kg /day に相当) の用量で 90 日間混餌投与した。その結果、2000 ppm 以上の群で低栄養を示唆する臨床症状を伴う体重減少が認められた。2000 ppm 以上の群では、雄にヘモグロビンとヘマトクリットの高値や、雌雄に尿量の減少及び尿比重の増加がみられた。尿の変化は 29 日目にも観察され、雄の方が顕著であった。最終解剖時の 4000 ppm 以上の群では、雄の腎重量が増加していたが、病理組織学的検査は実施していなかった。1000 ppm 以上の群では、ALP, ALT, AST の高値が雌雄の途中解剖群及び／ま

たは最終解剖群でみられた。肉眼的に、最終解剖の最高用量群の消化管、肝臓、肝臓近くのリンパ節に明らかな変化を認めたが、詳細な検査は行われていなかった。

SCCS (2017)によると、本試験の報告者は、1000 ppm (雄 83.9 mg/kg/day、雌 92.3 mg/kg/day に相当) を NOAEL と判断していたとしていたが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、結果の詳細を確認できず検査内容が不十分であることから、本評価ではこの試験の NOAEL を判断せず、参考扱いとした。

⑦<参考>マウス 90 日間反復投与試験 Horner SA (1993b) : OECD TG 408 ほぼ準拠、GLP 試験、慢性毒性試験の予備試験

雌雄 C57BC57BL/10JfCD-1 マウス (12 匹/群/性: うち 4 匹は 29 日目に途中解剖) に PHMB (20.2 %水溶液) を 0, 1000, 2000, 4000 ppm (雄 0, 162, 328, 736 mg/kg /day、雌 0, 224, 445, 963 mg/kg /day に相当) の用量で 90 日間混餌投与した。6000 ppm の用量も設定したが、死亡率が高いためこの群の試験は 11 日目に中断した。その結果、投与初期に雄の摂餌量が減少した。雄の 2000 ppm 群で体重減少がみられ、4000 ppm の雌雄に顕著な体重増加抑制がみられた。肝臓と腎臓には臓器重量の変動や肉眼的・病理組織学的変化は認められなかった。

SCCS (2017)によると、本試験の報告者は、1000 ppm (雄 162 mg/kg/day、雌 224 mg/kg/day に相当) を NOAEL と判断していたとしていたが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、結果の詳細を確認できないことから、本評価ではこの試験の NOAEL を判断せず、参考扱いとした。

⑧<参考>ラット 90 日間反復投与試験 (Griffiths et al., 1966a): テストガイドライン非準拠

Alderley Park Wistar ラット（1 群当たりの動物数等は不明）に PHMB (25 %水溶液)を 0, 625, 1250 ppm の濃度で 90 日間混餌投与した。その結果、死亡はみられず、高用量群で嗜好性による影響と考えられる摂餌量減少が原因と考えられる体重増加抑制が認められた。また、この用量群の雌では、鉄色素が肝細胞やクッパー細胞に沈着していた。625 ppm 群では、投与による影響はみられなかった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は 625 ppm であると考えられるが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、試験条件や結果の詳細を確認できないため、本評価では本試験を参考扱いとした。

⑨<参考>イヌ 90 日間反復投与試験(Griffiths et al., 1966b) : テストガイドライン非準拠

雌雄ビーグル犬（4 匹/群/性）に PHMB (25 %水溶液)を 0, 1375, 2750 ppm の濃度で 90 日間混餌投与した。その結果、いずれの用量においても死亡率や全身毒性を示唆する所見はみられなかった。唯一認められたのは、毒性学的意義がわからない好中球の軽微な低値だけであった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は 2750 ppm であると考えられるが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、試験条件や結果の詳細を確認できないため、本評価では本試験を参考扱いとした。

⑩<参考>マウス 90 日間反復投与試験 (Horner, 1992c)

C57BL/10JfAP/Alpk マウス（10 匹/群）に PHMB（20%水溶液）を飲水投与した。1 週目に 0.1 mg/ml、2 週目に 0.3 mg/ml、3 週目から試験終了まで 0.3 mg/ml を投与した。体重と肉眼的検査のみ行われた結果、0.1 mg/ml 群では 1 週目に、0.3 mg/ml 群では 2 週目以降に試験期間を通して、体重増加抑制が認められた。その他に、用

量依存的な飲水量の減少も認められた。肉眼所見はなかった。

この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、検査項目が不足し、試験条件や結果の詳細を確認できないため、本評価では本試験を参考扱いとし、NOAEL を判断しなかった。

⑪ 1 年間イヌ反復投与試験 (Horner, 1995 ; CIR 2017)

ビーグル犬（1 頭/群/性）に PHMB を 0, 300, 1500, 4500 ppm (両性共に 0, 11, 54, 169 mg/kg/day に相当)の用量で 1 年間混餌投与した。最高用量は、陰囊皮膚の著しい発赤/剥離、食欲不振、体重減少、肝臓への影響を示唆する血清 ALT, AST 値の高値がみられたため、11 または 12 週目に 3000 ppm (108 mg/kg/day に相当)に変更した。最高用量群でみられた所見は以下の通り: 死亡(雄 3 頭、雌 1 頭)、皮膚炎(陰囊、顎、四肢)、陰囊皮膚に軽度の単核細胞浸潤と棘細胞腫、肝細胞に好酸性細胞質内封入体(全例)、軽度の単細胞壊死(途中解剖の雄 1 例)、軽微～軽度の肝細胞腫大(全死亡例、最終解剖の雌 1 例)、腎尿細管上皮の硝子滴顆粒(途中死亡の雄 3 例)、軽微な精細管変性(両側性、途中死亡の雄 1 例)、中等度の間細胞過形成を伴う高度な精細管変性(両側性、最終解剖の雄 1 例)。1500 ppm 群では、毒性学的所見はみられなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験の NOAEL を 1500 ppm (54 mg/kg/day)と判断した。

⑫ラット 2 年間反復投与試験 (Horner, 1996)

Alpk:APfSD ラット(64 匹/群/性)に PHMB を 0, 200, 600, 2000 ppm (雄 12.1, 36.3, 126.1 mg/kg/day、雌 14.9, 45.3, 162.3 mg/kg/day に相当)を 2 年間混餌投与した。高用量群では、雌雄ともに体重減少が認められ、雌の方が顕著であった。臨床症状はみられなかった。高用量群では、血清 ALP の軽微な高値、肝細胞の脂肪化や肝海綿

状変性の発生増加が雄にみられた。また、高用量群の雌に血管肉腫の発生増加があった。

以上の結果から、本評価では、本試験の非発がん影響の NOAEL を 600 ppm (36.3 または 45.3 mg/kg/day) と判断した。

⑬マウス 2 年間発がん性試験 (Milburn, 1996) : US EPA guideline 準拠 (後述の発がん性試験と同じ試験)

雌雄 C57BL/10JfCD-1 マウス (55 匹/群/性) に PHMB を 400, 1200, or 4,000 ppm (雄 54.7, 167, 715 mg/kg/day、雌 69, 216.5, 855.5 mg/kg/day に相当) を 2 年間混餌投与した。その結果、最大耐容用量を超える高用量群では、12 週目までに体重の低値、体重増加抑制、摂餌量増加、摂餌効率の低下がみられ、2 年目の体重は対照群に比し雄で 20%、雌で 15% 低値であった。また、高用量群の 53-79 週目の体重増加抑制は、雄 35-42%、雌 22-33% であった。同群の雌雄に、摂餌量の増加と摂餌効率の低下が認められた。死亡率は高用量群の雌で 26 週目から試験期間を通して増加し、雄では試験終了時の生存動物数は対照群と同等であった。高用量群では、臨床症状として、特徴的に肛門周囲の浮腫が認められた。また、同群の雌雄に不規則呼吸の発生増加が観察された。雌の投与全群では、病理組織学的変化とは関連しない異常呼吸音の発生が増加した。また、雄の高用量群に眼の分泌物の発生増加が、400 及び 1200 ppm 群に耳の裂傷や脱毛が認められた。最終解剖時の血液検査において、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の増加が雌雄の高用量群でみられ、雌では 1200 ppm 群にもみられた。これらの所見は、軽度の脱水による影響が考えられた。

非腫瘍性病変については、肝臓に臓器重量の変化を伴わない軽度から中等度肝細胞肥大と倍数性の増加 (increased ploidy) が両性の全投与群でみられ、用量相関性をもって発生増加してい

た (統計学的解析結果はない)。両所見が明らかに発生増加したのは、中間用量以上であった。また、肝細胞の色素沈着 (リポフスチンまたはヘモジデリン：特殊染色による確認は未実施) が雄の高用量群と雌の全投与群にみられ、雌では用量依存的に発生増加し (統計学的解析結果はない)、中間用量以上で明らかに増加していた。軽微な肝炎が対照群を含む全群にみられ、雄では高用量群、雌では中間用量群以上で明らかに発生増加していた。また、雌雄の高用量群の肝臓に軽微～中等度の髄外造血が発生増加していた。

胆嚢では、高用量群の雌雄に腔拡張が発生増加し、その程度は中等度または高度であった。また、1200 ppm 以上の雌雄に胆嚢上皮の過形成が用量依存的に発生増加した。脾臓では、高用量群の雌雄に髄外造血の明らかな亢進が認められた。直腸肛門接合部では、解剖時に高用量で認められた肛門周囲の浮腫は、組織学的に扁平上皮細胞の過形成を伴う炎症細胞浸潤によるもので、一部の動物には肛門腺の扁平上皮化生が認められた。これらの所見は、雌雄ともに 1200 ppm 以上の群で発生頻度や程度が増加・高度化していた。そのほかに、雄の高用量群で直腸の扁平上皮化生や過形成の発生があった。飼料から摂取された PHMB はほとんど吸収されず、排泄前に直腸—肛門部で滞留するため、肛門や直腸にみられた所見は、PHMB の刺激性によるものだと考えられる、なお、上記に記載はないが雄の 2 例に観察された胆嚢上皮乳頭腫も、胆汁排泄される際の刺激によるものと考えられる。

以上の結果より、明らかに毒性影響と考えられる所見が発生増加していたのは中間用量以上であったことから、本評価では、本試験の非発がん影響の NOAEL を 400 ppm (雄 54.7 mg/kg/day、雌 69 mg/kg/day に相当) であると判断した。

< 考察 (一般毒性 (経口経路)) >

①～③の 28 日間試験は、試験の詳細を確認できず参考扱いとしたが、他機関の報告書によれば最小の NOAEL/LOAEL は、①②ラットまたはマウス 28 日間反復投与試験 (Horner,1992a and b) の LOAEL 100 ppm であった。ただし、その根拠の毒性学的意義は確認できなかった。

⑤～⑩の 90 日間試験は、いずれも試験の詳細を確認できず参考扱いとしたが、他機関の報告書によれば最小の NOAEL/LOAEL は、⑧ラット 90 日間反復投与試験 (Griffiths et al., 1966a) における NOAEL 625 ppm であった。ただし、この試験は古く、信頼性がより低いと考えられる。次に NOAEL が低値であったのは、試験⑤⑥⑦における NOAEL 1000 ppm であった。⑥⑦の試験は、OECD TG 408 ほぼ準拠、GLP 試験であることから、情報の信頼性は比較的高いと思われる。

⑪⑫⑬の 1 年間または 2 年間の試験の中で、最小の NOAEL は、⑬マウス 2 年間発がん性試験 (Milburn, 1996) の NOAEL を 400 ppm (雄 54.7 mg/kg/day、雌 69 mg/kg/day に相当) であった。この試験は US EPA guideline 準拠試験であることから、信頼性は高いと考えた。この試験でみられた主な毒性影響は、体重、摂餌量 (低値)、肝臓 (倍数性の増加を伴う肝細胞肥大、肝細胞への色素沈着、肝炎の発生増加)、胆嚢 (上皮過形成、腔拡張)、脾臓 (髄外造血亢進)、直腸及び肛門 (刺激性による浮腫、化生、過形成) であった。

⑪のイヌ、⑫のラット試験でも、所見は異なるが肝臓への影響が認められた。

本評価で設定する有害性評価値は、一生涯曝露を想定したものであることを前提に、⑬の試験の NOAEL 400 ppm を POD として有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

$\text{NOAEL } 400 \text{ ppm} \div \text{UFs } 100 = 4 \text{ ppm}$ (雄 0.55 mg/kg/day, 雌 0.69 mg/kg/day に相当)

この値であれば、複数の 90 日間試験で求め

られた毒性影響を予防できると考えられる。28 日間試験の最小 LOAEL が 100 ppm であったが、前述のとおり信頼性が低い試験の結果であり、短期間曝露の結果であることから、本評価ではより長期の曝露期間の信頼性が高い試験結果に基づく有害性評価値案が妥当と考えた。

4-2. 生殖発生毒性

4-2-1. 吸入

ヒト、動物共に、吸入曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

4-2-2. 経皮

ヒト、動物共に、経皮曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

4-2-3. 経口

1) ヒト

ヒトへの経口曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

2) 動物

①ラット 2 世代生殖発生毒性試験 (OECD TG416 準拠)

雌雄 Wistar ラットに PHMB P100 を 0, 500, 1000, 1500 ppm の用量で飲水投与した。その結果、親動物の高用量群に卵巣、膈、子宮重量の低値や脾臓重量の高値が認められたため、親動物の一般毒性に関する NOAEL は 1000 ppm と判断された。また、生殖機能及び児動物への影響は認められなかったことから、生殖発生毒性に関する NOAEL は 1500 ppm と考えられた。

(Biocides Assessment Report_PT01 (2017)のみに掲載、これ以上の情報を確認することはできなかった)

②ラット 2 世代生殖発生毒性試験 (Milburn GM, 1995 非公開試験報告書): GLP 試験

雌雄 Alpk:APfSD ラット (26 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液) を 0, 200, 600, 2000 ppm (雄 0, 23-24, 70-71, 239 -249 mg/kg /day、雌 0, 25-26, 77-79, 258-270 mg/kg /day に相当)の用量で交配前 10 週から混餌投与した。その結果、高用量群の親動物の交配前期間に体重と摂餌量の減少、飼料効率の低下がみられた。また、高用量群を含む全群に、生殖発生毒性に関する影響は認められなかった。

以上の結果より、本評価では本試験の生殖発生毒性に関する NOAEL を最高用量の 2000 ppm と判断した。

③ラット 3 世代生殖発生毒性試験 (Trutter and Reno, 1977):非公開試験報告書): US EPA テストガイドラインほぼ準拠、非 GLP 試験

雌雄 SD ラット (雄 10 匹、雌 20 匹/群) に PHMB (20%水溶液) を 0, 200, 650, 1300 ppm の用量で親動物の交配前 9 週間～3 世代目の離乳まで混餌投与した。その結果、体重や摂餌量については投与の影響はみられなかった。いずれの世代においても、生殖発生毒性影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の生殖発生毒性に関する NOAEL は、1300 ppm (130 mg/kg/day に相当) であると考えられた。

④ラット反復投与毒性試験・生殖／発生毒性スクリーニング併合試験(OECD TG422 準拠、GLP 試験)

雌雄の生殖能(生殖腺機能、交尾行動、受胎、胎児の発達、出産)を検査するため、雌雄 Wistar ラットに PHMB P100 を 0, 500, 1000, 1500 ppm の用量で経口投与した。その結果、高用量群においても生殖や受胎に関する指標に影響はみられなかった。

本調査では、本試験の生殖発生毒性に関する NOAEL を 1500 ppm (雄 50.55 mg/kg/day, 雌

262.39 mg/kg/day に相当) と判断した。

⑤ラット発生毒性試験 (OECD TG414 準拠、非 GLP 試験 (1976 年実施のため))

Alderly Park 系ラット (20 匹/群) に PHMB (20%水溶液) を 0, 200, 1000, 2000 ppm (0, 13, 54, 112 mg/kg /day に相当)を妊娠 1-20 日の期間に混餌投与した。その結果、いずれの群にも死亡や臨床症状はみられなかった。1000 ppm 以上の群の母動物に体重増加抑制や摂餌量の有意な減少が認められた。妊娠は全動物で確認され、着床痕数や着床前および着床後の胚損失について投与群に有意な影響はなかった。胎児体重および 1 腹あたりの平均胎児体重には、投与による影響は認められなかった。高用量群の胎児に過剰肋骨が認められたが、この用量の母動物にみられた体重増加抑制の二次的影響と考えられた。

1000 ppm 以上の群の母動物に体重増加抑制や摂餌量の有意な減少がみられたが、1000 ppm では妊娠の維持や胎児への影響に関する確認可能な指標に投与による影響が認められなかったことから、この用量での母動物の体重および摂餌量の変化は生殖発生毒性を評価する上で毒性学的意義は低いと考えられた。

以上の結果から、本評価では、本試験の母動物及び胎児への影響に関する NOAEL を 1000 ppm (54 mg/kg/day に相当)と判断した。

⑥<参考>ラット発生毒性試験 (OECD TG414 準拠)

ラット (系統、1 群当たりの動物数は不明) に PHMB を 0, 300, 1000 ppm の用量で妊娠期間中 (投与期間不明) 経口投与した。その結果、黄体数、生存胎児数、死亡胎児数、着床前および着床後の胚損失などについては、対照群と投与群の間に差はなかった。また、一腹あたりの平均産仔数や雌雄胎児数にも差はなかった。Biocides

Assessment Report_PT01 (2017)では、母動物への影響に関する NOAEL は 1000 ppm (112.45 mg/kg/day に相当)と判断していた。胎児については、外表異常に对照群との差はなかったが、300 ppm で第 6 胸骨の不完全骨化の発生増加が、1000 ppm で胎児あたり及び一腹あたりの過剰肺葉の発生増加が認められた。催奇形性は認められなかった。

以上の結果から、Biocides Assessment Report_PT01 (2017)では、胎児への影響に関する LOAEL は 300 ppm (113 mg/kg/day に相当)であることが示されていたが、Pore (2010)の試験は 2014-2017 年に複数回修正された経緯があり、それらを併せて保守的に評価すると、上記試験の胎児に関する NOAEL は、最高用量でみられた肺や骨格変異に基づく 12 mg/kg/day が提案されていた (ただし、この数値の根拠は確認できない)。

本評価では、本試験は OECD TG 準拠試験であるものの、試験条件や結果の詳細を確認できないこと、Pore (2010)の報告後の修正内容等が確認できないこと、Biocides Assessment Report_PT01 (2017)に記載があった mg/kg/day 換算の数値の信頼性が担保できないことから、本試験を参考扱いにすることとした。

⑦マウス発生毒性試験 (OECD TG414 準拠、1976 年実施のため非 GLP 試験)

Alderly Park 系マウス (对照群 25 匹、投与群 47-49 匹/群) に PHMB (20%水溶液) を 0, 10, 20, 40 mg/kg/day の用量 (溶媒は 0.5 % aqueous Tween 80) で妊娠 6-15 日に経口 (おそらく強制経口) 投与した。その結果、高用量群の母動物に死亡動物数の増加 (6 例)、摂餌量の減少 (妊娠 8-14 日目に 23%減)、体重増加抑制が認められた。死亡動物には、肉眼的に胃や盲腸に刺激性による炎症が認められた。投与が終了した後は状態が回復し、摂餌量が増加し、最終体重は对照群と

の間に差はなかった。これらの所見より、高用量群の母動物の死亡数増加や摂餌量、体重増加量の減少は、妊娠に関連するものではなく、被験物質の刺激性による一時的な一般毒性影響であると考えられた。胎児では、40 mg/kg/day 群で着床前胎児損失のわずかな増加 (对照群 21.8 ± 25.6 に対し 13.1 ± 15.2) や 20 mg/kg/day 群で着床後胎児損失の有意な増加 (对照群 11.4 ± 19.7 % に対し 6.1 ± 8.4 %) が認められた以外は、PHMB 投与が胎児の数、成長、または子宮内生存に影響を及ぼさなかった。ただし、40 mg/kg/day 群での着床前胎児損失の差は統計的に有意ではなく、投与期間が着床後に始まったため、PHMB と関連づけることはできなかった。20 mg/kg/day 群での着床後胎児損失は最高用量では見られず、用量依存性が認められなかったため、この所見は投与による影響とはしなかった。催奇形性はみられなかった。高用量群では、第 5 胸骨の骨化不全や第 4 胸骨と第 5 胸骨の癒合がみられた胎児の割合が増加したが、PHMB 投与に関連する胎児の発生・発達に変化が見られなかったため、この所見は物質に関連するものではないと考えられた。

以上の結果から、本評価では、本試験の母動物の生殖 (妊娠の維持) に関する NOAEL 及び胎児に対する影響の NOAEL はともに 40 mg/kg/day と判断した。

⑧<参考>ウサギ発生毒性試験 (非ガイドライン準拠、非 GLP 試験)

White New Zealand ウサギ (14-15 羽/群) に PHMB を 0, 10, 40 and 160 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。その結果、160 mg/kg/day 群の母動物に、着床や早期胎児影響、胚吸収、死亡胎児の発生が認められた。

以上の結果から、本試験の NOAEL は母動物及び胎児の NOAEL を 40 mg/kg/day と考えられるが、非ガイドライン試験であることから、本

評価においては、本試験については参考扱いとした。

その他の試験について EPA Pesticides RED (2004)あるいは Biocides Assessment Report_PT01 (2015)に言及されていたが、詳細を確認できないため、この報告書には記載しなかった。

<考察（生殖発生毒性）>

本物質に関する吸入または経皮経路の生殖発生毒性に関する情報はなかったため評価できなかった。経口経路については動物試験に基づき評価可能であった。

①～④の経世代影響を検査可能な試験は、一部は詳細情報を確認できず、信頼性が十分担保できないものであったが、いずれの試験においても最高用量で生殖発生毒性影響は認められなかった。これらの試験のうち最小のNOAELは③ラット 3 世代生殖発生毒性試験の 1300 ppm (130 mg/kg/day に相当) であった。

⑤～⑧の発生毒性試験のうち、参考扱いとしなかった試験（⑤及び⑦）において、母動物の生殖に関する NOAEL 及び胎児に対する影響の NOAEL の最小値は、いずれも⑦マウス発生毒性試験の 40 mg/kg/day であった。この値を生殖発生毒性の POD として採用し有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

NOAEL 40 mg/kg/day ÷ UF_s 100 （種差 10、個体差 10） = 0.4 mg/kg/day

化審法のスクリーニング評価では、発生毒性試験に基づき評価値（D 値）を求める際、追加のUF（試験の質 10）を適用する。これは、発生毒性試験では経世代影響が評価できないため、試験の質（情報不足）が起因する不確実性があると考えられるためである。しかし、本物質については経世代試験があり、いずれの試験においても経世代影響が認められなかったことから、発生毒性試験に基づく有害性評価値案の導出に、追加の

UF を適用しなかった。

胎児に対する NOAEL として POD に採用したものより低い値（12 mg/kg/day : Biocides Assessment Report_PT01 (2017)による）が、参考扱いとした⑤ラット発生毒性試験に基づき提案されていた。しかし、本評価で提案した有害性評価値案 0.4 mg/kg/day は、⑤の試験の NOAEL の 1/30 であり有害性評価値案より低い値だと考えられたことから、全ての試験の結果（参考扱いした試験情報含む）を考慮できている評価値であると考えた。

なお、本物質が吸入曝露された場合、経口経路と同様に吸入、分布、代謝、排泄されると仮定して、経口経路の有害性評価値案を化審法のスクリーニング評価での方法*を利用して単位換算し、吸入曝露の値にすると、以下の通りとなる。

$0.4 \text{ mg/kg/day} \div \text{マウスの一日呼吸量 } 0.05 \text{ m}^3/\text{day} \times \text{マウスの体重 } 0.03 \text{ kg} = 0.24 \text{ mg/m}^3$

ppm への換算には分子量が必要になるが、本物質の分子量は特定できないことから、換算を行わなかった。

*以下の式や値を利用して、mg/kg/day → mg/m³ に換算した。下記の換算式は「化審法における 人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について 【改訂第2版】」（https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria03.pdf）に示されている。
経口換算毒性値 (mg/kg/day) = 毒性値[mg/m³] × 試験動物の一日呼吸量[m³/day] / 試験動物の体重[kg] × 曝露時間[hour] / 24[hour] × 曝露日数[day] / 7 [day] × 吸収率(1.0)
マウス体重 0.03 kg、呼吸量 0.05 m³/day として計算。

4-3. 遺伝毒性

入手できた遺伝毒性試験情報によると、PHMB は *in vitro* では代謝活性化の有無に関わらず Ames 試験陰性（ただし、Hastwell ら (1979) による試験では、S9 mix 非添加の TA1538 で弱

陽性)、染色体異常試験陰性、マウスリンフォーマ試験陰性であった。また、*in vivo* では小核試験陰性、不定期 DNA 合成試験陰性であった。以上の結果より、PHMB には変異原性を含む遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

ただし、本物質は殺菌剤として使用されていることから、細菌を用いた Ames 試験結果は信頼性が低いかもしれない。

4-4. 発がん性

4-4-1. 吸入

ヒト、動物共に、吸入曝露による発がん性に関する情報はなかった。

4-4-2. 経皮

1) ヒト

ヒトの吸入曝露による発がん性に関する情報はなかった。

2) 動物

①マウス 80 週間反復経皮投与試験 (Clapp, 1977b): 非 GLP 試験

雌雄 Alpk:APfCD-1 マウスの剃毛した背部皮膚に PHMB を 0, 0.2%, 2.0%, 10.0% (0, 15, 150, 750 mg/kg/day に相当)の用量で週 5 日 80 週間塗布した。その結果、高用量群で死亡率が高く(試験終了前までに 76-78%が死亡)、雌雄とも体重減少(最大 50%)や強い皮膚刺激性が確認された。中間用量群では、25 週目に一時的な皮膚刺激性が雄にみられ、18 週目から体重減少(最大 7%)がみられたが、2 年目には認められなくなった。腫瘍性病変については、低・中間用量群では発生増加が認められず、高用量群では肝臓に肝細胞腺腫(雌雄不明:対照群 1 例に対し高用量群 4 例)のほか、血管腫(対照群 0 例に対し、高用量群の雄 2/50 例、雌 1/49 例)、血管肉腫(雄は対照群、高用量群ともに 1/50 例、雌は対照群 0 例に対し 2/49 例で EPA による pair-wise

comparison により統計学的有意差あり)の軽微な発生増加が認められた。なお、この試験では高用量群の多くの動物に *Helicobacter hepaticus* 感染による肝炎が認められ、ヘリコバクター属の感染は肝炎や肝腫瘍の発生と関連することが知られているが、本試験では肝細胞腺腫が対照群を含む全群にみられ、高用量群ではわずかに増加しただけ、さらに肝細胞がんの発生は認められなかったことから、*H. hepaticus* 感染は本試験での発がん性には関連性がないと考えられた。

以上の結果より、本評価では本試験の発がん性に関する NOAEL を 150 mg/kg/day と判断した。

4-4-3. 経口

1) ヒト

ヒトへの経口曝露による発がん性に関する情報はなかった。

2) 動物

①ラット 2 年間発がん性試験 (APVMA 2011)

雌雄 Wistar ラット(64 匹/群/性)に PHMB を 200, 600, 2,000 ppm(雄 12.1, 36.3, 126.1 mg/kg/day, 雌 14.4, 45.3, 162 mg/kg/day に相当)を 2 年間混餌投与した。その結果、雌の高用量群で生存率の低下(13%)、体重減少、血清中 ALP 高値が認められた。腫瘍性病変として、高用量群に血管腫(雌雄とも各 2/64 例)、血管肉腫(雌 1/64 例)が認められた。本試験の結果の詳細は確認できず、これらの腫瘍の背景値は示されていなかったが、比較的最近実施され、信頼性がある情報源 (Canada CMP (Final Screening Assessment) (2023), AICIS IMAP (2016))が採用していたことから、本評価でも採用することとした。

本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL を 600 ppm (36.3 mg/kg/day)と判断した。

②マウス 2 年間発がん性試験 (Milburn, 1996) :
US EPA guideline 準拠

雌雄 C57BL/10JfCD-1 マウス (55 匹/群/性) に PHMB を 400, 1200, or 4,000 ppm (雄 54.7, 167, 715 mg/kg/day、雌 69, 216.5, 855.5 mg/kg/day に相当) を 2 年間混餌投与した。その結果、最大耐容用量を超える高用量群では、12 週目までに体重の低値、体重増加抑制、摂餌量増加、摂餌効率の低下がみられ、2 年目の体重は対照群に比し雄で 20%、雌で 15%低値であった。また、高用量群の 53-79 週目の体重増加抑制は、雄 35-42%、雌 22-33%であった。同群の雌雄に、摂餌量の増加と摂餌効率の低下が認められた。死亡率は高用量群の雌で 26 週目から試験期間を通して増加し、雄では試験終了時の生存動物数は対照群と同等であった。高用量群では、特徴的に肛門周囲の浮腫が認められた。腫瘍性病変については、高用量群の雌雄に肝臓の血管肉腫と直腸肛門接合部の扁平上皮がんが発生増加し、同群の雄 2 例に胆嚢上皮細胞の乳頭腫が、雄 1 例に直腸肛門接合部の腺がんが発生した。

本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL を 1200 ppm (167 mg/kg/day) と判断した。

③<参考>マウス 80 週間反復投与試験 (Clapp et al., 1977a)

雌雄 Swiss 系由来マウス (雄 30 匹/群、雌 60 匹/群) に PHMB を 0, 100, 200, 1000 ppm の用量で交配 1 週前から交配中、雌は妊娠中及び哺育期間中に混餌投与した。児動物が 5 週齢になった時点で、各群の雌雄各 50 匹に同じ用量を混餌投与し、80 週目に 10 匹を、死亡率が 80%に達した時点 (児動物を選定してから 97 週後) に残りの動物を解剖した。その結果、腫瘍性病変として肝臓及びその他の臓器・組織に血管系腫瘍の発生がみられた。具体的には、死亡例では、高用量群の雄 1/29 例、雌 1/30 例の肝臓に血管肉腫

が、中間用量群の雄 1/24 例の腸間膜リンパ節及び雌 1/29 例の脾臓に血管腫が、低用量群の雌 2/25 例の子宮に血管腫が認められた。また、80 週後の途中解剖例では、中間用量群の雌雄各 1/10 例の肝臓に血管腫が認められた。97 週後の最終解剖例では、高用量群の雌 1/6 例の肝臓に血管腫が、中間用量群の雄 2/15 例の腸間膜リンパ節に血管肉腫が認められた。試験実施施設の同系統マウスの肝臓における血管系腫瘍の背景データ (1974/75 年)は、雄 2/118 例(1.7%)、雌 1/118 例(0.85%)であった。

本試験は、発がん性試験のプロトコールとして標準的ではないこと、最初の 6 か月以内に闘争により雄の死亡率が高く死亡動物数が報告されていなかったこと (雄の生存動物数が明らかではなかったこと) から、信頼性に欠けるため、本評価では参考扱いとした。

④<参考>ラット 124 週間反復投与試験 (Berry et al., 1977)

雌雄ラット (系統不明 : 60 匹/群/性) に PHMB を 0. 200, 1000, 2000 ppm の用量で混餌投与した。52 週及び 104 週後に途中解剖し、死亡率が 80%を超えた 124 週後に最終解剖を行った。本試験期間中、対照群、投与群に関わらず呼吸器感染症が 2 回発生 (70 週後及び 103 週後) し、死亡率が増加した (群間に差は無し)。腫瘍性病変については、投与による発生増加は認められなかった。血管肉腫については、52 週解剖群の低用量群の雄の腸間膜リンパ節または頸部リンパ節に各 1/12 例、104 週解剖群の中間用量群の雄 2/12 例の腸間膜リンパ節と低用量群の雌 1/8 例の子宮に、最終解剖群の中間用量群の雄 1/20 例の腸間膜リンパ節と高用量群の雄 1/19 例の脾臓に発生した。また、血管肉腫が 104 週解剖群の高用量群の雄 1/21 例の腸間膜リンパ節に発生した。この試験は、前述の通り感染症が発生し生存率が 50%を下回ったことから、発がん性を評価す

るには信頼性が低いと考え、本評価では参考扱いとした。

⑤<参考>ラット発がん性試験（詳細不明：Biocides Assessment Report_PT01 (2017)より引用）

ラットへの混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験について、中間用量（1000 mg/L, 69 mg/kg/day に相当）以上でみられた体重、摂餌量、臨床症状、臓器重量、肉眼及び病理組織学的変化（詳細は記載なし）に基づき、NOAEL 500 mg/L（雄 36 mg/kg/day, 雌 43 mg/kg/day に相当）とされていた。この試験における腫瘍性病変について、肝臓の過誤腫が誘発されたこと、肝細胞腺腫（雌では背景データよりわずかに低い発生頻度）、甲状腺濾胞上皮細胞腫（雄）が 2 高用量群で背景データに比し高い発生頻度であったとされ、本物質を「発がん性あり」と区分する根拠になっていた。また、この試験では、低い発生頻度ではあるものの、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節に血管腫あるいは血管肉腫の発生が認められ、肝臓には用量相関性はないものの血管腫との境界病変と考えられている血管拡張が認められていた。その他、肝臓では嚢胞変性、出血、色素沈着、血管の内側過形成（medial hyperplasia of blood vessels）の発生率も増加していた。本試験については、元文献や詳細を確認できないため、本評価では参考扱いとした。

<考察（発がん性）>

遺伝毒性について、得られた試験結果はすべて陰性であったことから、本物質に遺伝毒性の懸念はないと考えられたが、前述の通り Ames 試験の結果の妥当性に懸念があることから、遺伝毒性の専門家の客観的な評価が必要である。

本評価では、「本物質に突然変異性はない（＝発がん性に閾値あり）」と仮定して発がん性の有害性評価値案を導出することとした。

本物質に関する吸入または経皮経路の発が

ん性に関する情報はなかったため評価できない。そのため、経口経路の動物試験に基づき評価した。

いずれの発がん性試験においても、発生頻度は高くないものの血管腫あるいは血管肉腫の発生が認められたことから、本物質の発がん標的は血管内皮細胞であることが考えられた。

参考扱い以外の試験情報①、②のうち、低い NOAEL を示したのは①ラット 2 年間発がん性試験（APVMA 2011）における 600 ppm (36.3 mg/kg/day)であった。この値を POD として採用し、有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

$$\text{NOAEL } 36.3 \text{ mg/kg/day} \div \text{UFs } 100 = 0.36 \text{ mg/kg/day}$$

化審法の評価Iでは、閾値あり発がん性の有害性評価値を求める場合、影響の重篤性（発がん性あり）として追加の UF 10 を適用する。しかし、根拠とした試験では、血管腫あるいは血管肉腫の発生頻度は低く、影響の重篤性は大きくはないと判断したため、本評価では追加の UF を適用しなかった。

5. 体内動態

毒性評価の参考とするため、以下に PHMB の体内動態についてまとめた。

SCCS (2017)の体内動態に関する結論によると、異なる分子量の PHMB を単回経口（強制経口）投与したトキシコキネティクス試験の結果から、低分子量分画が最も生体利用性が高い分画であると考えられ、雄では尿中に 7.8 %、糞便中に 94.1 % を排泄し、雌では尿中に 2.6 %、糞便中に 93.5 % 排泄される。また、肝臓と腎臓に多く分布し、カーカス（臓器、組織等を除いた動物の遺体）には、投与量の 0.22%または 0.28%が検出された。この結果から、投与量の最大 8.5%（約 10%）が、生体に利用されたものと考えら

れる。反復混餌投与した場合も、主な排泄経路は糞便中であつた。尿中への排泄量は2.3%で生体利用率は4.7%であつた。大部分は最初の24時間以内に排泄され、排泄は1日以内でほぼ完了した。経口試験で総放射能の吸収率が最大8.5%に達したため、SCCSはPHMBを生体利用能の低い物質とは見なしていない。SCCSは、最大8.5%の吸収率はポリマー物質としては非常に高いと指摘している。ただし、経口及び経皮吸収試験でも適切な構造同定は行われていないため（これらの研究では総放射能のみが測定された）、ポリマーの高い吸収率は物質の分解によるものである可能性があると考えられていた。

EU Biocides Assessment Report (2015) や Canada CMP (Final Screening Assessment) (2023) のトキシコキネティクスに関する記載によると、経口曝露したPHMBの0.3%~8%が吸収されるが、リスク評価では低用量の混餌投与試験から得られた値（4%：関連する経口NOAELが決定された試験の実験条件に最も近い条件に相当する）を活用する。PHMBの経皮吸収率は、経皮吸収に関するEFSAガイダンス(2012)に基づいてデフォルトで4%と決定され、経口吸収値に対応している。PHMBの吸入による吸収に関する情報は入手できないため、吸収率100%と仮定するとされていた。

D. まとめ

本検討では、PHMBの一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性について評価し、一般毒性、生殖発生毒性、発がん性については可能な限り有害性評価値案を導出した。その結果、導出できた各毒性項目の曝露経路毎の有害性評価値案は、以下の通りとなった。

＜一般毒性（吸入経路）＞

0.00427 µg/m³

＜一般毒性（経皮経路）＞

・全身影響：0.036 mg/kg/day

・皮膚の局所影響：0.0036 mg/kg/day

＜一般毒性（経口経路）＞

4 ppm (雄 0.55 mg/kg/day, 雌 0.69 mg/kg/day に相当)

＜生殖発生毒性（経口）＞

0.4 mg/kg/day

＜発がん性（経口経路）＞

0.36 mg/kg/day

吸入経路については、一般毒性しか評価できなかった。本物質の刺激性による呼吸器系への影響が主な毒性影響であつた。動物への慢性曝露については評価できないが、28日間試験のNOAELに基づく有害性評価値を下回る濃度であれば、より長期間の曝露であっても呼吸器系への毒性影響の悪化や細胞傷害が起因となる発がん性等を予防できると考えられた。

吸入経路の生殖発生毒性は情報が無く評価できなかったが、経口経路の試験では特記すべき生殖発生毒性が確認されていないことから、体内動態が経口経路と同様と仮定して単位換算した場合に得られる0.24 mg/m³を下回る濃度であれば、吸入曝露により生殖発生毒性影響が生じる可能性は低いと考えた。発がん性については、情報が無いため評価できないが、本物質の刺激性を考えると発がん性試験の実施が困難なことが予想される。試験を実施し発がん性を検出できたとしても、おそらく刺激性による細胞傷害に起因する呼吸器系の腫瘍が発生することが予想される。経口曝露でみられた血管腫、血管肉腫と機序が同じかどうかは確認できず、標的臓器も異なるため、経口曝露でみられた血管腫、血管肉腫の結果から換算し吸入曝露の発がん性に関する有害性評価値案を導出するのは適切ではないと考えた。

なお、EU Biocides Assessment Report (2017)によると、PMHBの家庭用品からの吸入曝露は、本物質に揮発性はないため、エアロゾルが発生

するスプレー製品を使用した場合に生じうる。そのため、本物質の吸入曝露に関するリスク評価を行う際は、国内での使用実態や使用方法（空間に噴霧するのか、物品に対して噴霧するのか等）を考慮した曝露評価が必要になると考える。

経皮曝露についても、一般毒性（全身及び局所影響）しか評価できず、その他の毒性項目については情報が無いため評価できず、有害性評価値案を求めることができなかった。得られた有害性情報からは、全身影響は認められず、皮膚刺激性が懸念されたため、皮膚に曝露可能な用量の範囲であれば、経皮経路で憂慮すべき毒性は皮膚刺激性のみである可能性がある。

経口経路では特記すべき生殖発生毒性は認められなかったことから、経口と経皮経路で曝露された後、同様の体内動態を示すと仮定すると、本物質が経皮曝露で生殖発生毒性を示す可能性は低いと考えた。発がん性については、経口曝露と同様の体内動態を示すと仮定すると、血管内皮細胞を標的とした腫瘍を誘発する可能性がある。そのため、経皮経路の発がん性に関する有害性評価値案として、経口経路の評価値を暫定的に採用することで、発がん性を予防できると考えられる。

経口経路については、一般毒性、生殖発生毒性、発がん性について有害性評価値案を提案することができた。そのうち、最も低い値となっ

たのは、発がん性に基づく 0.36 mg/kg/day であったことから、経口経路を代表する有害性評価値案として妥当であると考えられる。ただし、家庭用品に含有する本物質が経口経路で曝露される可能性がある対象（例：乳幼児）や曝露シナリオ（含有製品を口でしゃぶる等）を踏まえ、有害性評価において考慮が必要か（例：乳幼児における毒性影響の高感受性など）を検討する必要があるかもしれない。

本検討では、PHMB の長期影響（一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性）を評価するため、得られた有害性情報を毒性項目毎及び曝露経路毎に整理し、各試験情報の有用性（信頼性）評価、有害性評価（NOAEL 判断含む）、有害性評価値案の提案を行った。

ただし、本検討による評価結果については一研究者による判断に基づくものであるため、調査会等で議論する際は、事前に複数の毒性学専門家等により客観的レビューを受ける必要がある。また、本分担研究は化学物質のハザードに着目し、有害性情報の収集及び有害性評価値案の提案を行ったものであり、化学物質のリスク管理の在り方を検討する上では、暴露評価の結果も考慮する必要がある。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

- 1) 井上薫・田原麻衣子・河上強志: 実態調査により家庭用品から検出された未規制物質の有害性評価, 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 大阪, 2024 年 11 月 21 日
(ポスター発表)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

表 1 の通り。なお、本文中に記載した試験報告書や科学論文は、各機関の評価資料からの二次引用である。

表 1. 入手した PHMB に関する有害性情報源と各評価資料が対象とした CAS 番号

入手できた評価資料	対象としていた CAS 番号
米 国 環 境 保 護 庁 Reregistration Eligibility Decision (EPA RED), 2004	32289-58-0
欧州化学物質庁リスク評価委員会 The Committee for Risk Assessment (EU RAC Background Doc., 2011, 2014)	32289-58-0, 27083-27-8
欧州消費者安全科学委員会 Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), 2014, 2017	32289-58-0, 27083-27-8, 28757-47-3, 133029-32-0
欧州殺生物性製品規則 (Biocidal Products Regulation) Biocides Assessment Report, 2015 ^a , 2017 ^b .	32289-58-0, 27083-27-8, 1802181-67-4
Health Canada Screening assessment - Other polymers group (Canada CMP (Final Screening Assessment, 2023)	32289-58-0、27083-27-8
Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme, the Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation (AICIS IMAP), 2016	27083-27-8, 28757-47-3

^a: 数平均分子量 (Mn): 1610、重量平均分子量 (Mw): 2986の物質 (CAS. 32289-58-0, 27083-27-8)が対象。

^b: 数平均分子量 (Mn): 1415、重量平均分子量 (Mw): 6629 の物質 (CAS. 32289-58-0, 1802181-67-4)が対象。

