

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）

R2～R4 年度年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 井上 薫 室長

要旨

本分担研究は、家庭用品規制法により「検出されないこと」とされている有害物質について、試験法の改正に伴い基準値の設定が必要となるため、規制当時から現在までのハザード等に関する知見を収集し、その情報に基づき人健康に関する有害性評価値案の導出を試み、他の分担研究により開発された試験法の精度及び感度も考慮した規制基準値の設定を検討することを目的に実施した。令和2年度は、(トリス(2,3-ジブromoプロパン-1-イル)ホスファート (TDBPP)及びビス(2,3-ジブromoプロピル)ホスフェイト (BDBPP)化合物を、令和3年度は、塩化ビニルモノマー及びトリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (APO)を、令和4年度は有機水銀化合物を対象とした。

各物質の有害性情報は、信頼性が担保された国際機関及び国内外のリスク評価機関から公表された評価資料を情報源として収集した。また、得られた人健康に関する有害性情報を毒性項目及び曝露経路毎に整理しまとめ、有害性評価値の導出の可能性の検討及び可能な場合は有害性評価値案の提案を行った。

その結果、TDBPP及びBDBPPについては、TDBPPのげっ歯類における腎発がん性に基づく 10^{-5} 発がんリスクレベルを、塩化ビニルモノマーについては、化審法の評価Ⅱにおいて導出された吸入経路の有害性評価値を、APOについては、類似物質と考えられたThio-TEPAのラット及びマウスを用いた発がん性試験で認められた造血系腫瘍の発生頻度に基づく 10^{-5} 発がんリスクレベルを、有機水銀化合物については、有害性情報が唯一得られた酢酸フェニル水銀のラットにみられた非発がん影響（腎毒性）に基づく値を、各物質の有害性評価値案として提案することができた。

A. 研究目的

本分担研究は、家庭用品規制法により「検出されないこと」とされている有害物質について、試験法の改正に伴い基準値の設定が必要となるため、規制当時から現在までのハザード等に関する

知見を収集し、その情報に基づき人健康に関する有害性評価値案の導出を試み、他の分担研究により開発された試験法の精度及び感度も考慮した規制基準値の設定を検討することを目的に実施した。

本検討での対象物質は、以下の通りである(表1参照)。

- ・(トリス(2,3-ジブロモプロパン-1-イル) =ホスファート (TDBPP)
- ・ビス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト化合物 (BDBPP)
- ・塩化ビニルモノマー
- ・トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (APO、別名 TEPA)
- ・有機水銀化合物
 - 塩化フェニル水銀 (CAS 100-56-1)
 - 酢酸フェニル水銀 (CAS 62-38-4)
 - 硝酸フェニル水銀 (CAS 55-68-5)
 - オレイン酸フェニル水銀 (CAS 104-60-9)
 - phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate (CAS 38565-43-4)

これらの物質について、有害性情報の収集及び各毒性項目の情報整理ならびに有害性情報に基づく評価値案の導出を試みた。

B. 研究方法

有害性情報の収集は、基本的に、「政府向け GHS 分類ガイダンス (令和元年度改訂版 (Ver. 2.0))」の図表 3.1.2 に記載されている「List 1 の情報源リスト」を情報源とした。また、情報が少ない場合には、上記ガイダンスの「List 2 の情報源リスト」、EU ECHA の REACH 登録情報及びインターネット検索を調査し、情報収集を行った。塩化ビニルモノマーについては、平成 26 年に化審法の評価Ⅱが実施されていたため、既存の評価結果及び評価書を有効に活用することとした。具体的には、評価Ⅱ以降に公表された有害性情報を新たに検索・収集し、有害性情報の信頼性評価を行った上で、有用と考えられた毒性試験等の情報を、評価Ⅱの評価書を附属資料として扱いながら整理することとした。また、有害性情報が乏しい

対象物質については、類似物質の有害性情報や体内動態等を追加的に調査し、有害性評価値案導出のために必要な情報を可能な限り入手した。最後に、入手できた情報を毒性項目毎及び曝露経路毎に整理し、各物質の有害性評価値案の導出を試みた。

C. 結果及び考察

C1. TDBPP 及び BDBPP

1) 有害性情報収集

TDBPP については、以下に示す情報源を入手することができた。TDBPP を主として扱った最新の評価資料は、豪州 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) のための Priority Existing Chemical Assessment Report (2005) であった。また、BDBPP については、単独の情報源はなく、TDBPP の代謝物として TDBPP と同じあるいは臭素化難燃剤に関する評価資料に記載があった。その他、TDBPP、BDBPP からさらに分解され生成される 2,3-dibromopropanol (DBP)についても、入手した評価資料から可能な限り有害性情報を収集し整理した。また、急性毒性等の一部の毒性項目に関する情報は、U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database より収集した。

<入手できた主要な有害性情報>

- ・ WHO 国際化学物質安全性計画 (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY/EHC, IPCS)における環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria, EHC) 173 (1995)
- ・ WHO INTERNATIONAL AGENCY FOR

RESEARCH ON CANCER (IARC)による IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Volume 71. RE-EVALUATION OF SOME ORGANIC CHEMICALS, HYDRAZINE AND HYDROGEN PEROXIDE. p. 912-929 (1999).

- ・ 豪州 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) による Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27.(2005)
- ・ AU NICNAS による Polybrominated Flame Retardants (PBFRs) に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20 (2001)
- ・ 環境省 化学物質の環境リスク初期評価 (2004)
- ・ European Food Safety Authority (EFSA)による Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food (2012)

2) 有害性情報のとりまとめ

1) で収集した情報源から、TDBPP, BDBPP 及び DBP の人健康に関する有害性情報を、毒性項目及び曝露経路毎に整理しまとめた。その結果は別添 1 のとおりである。各評価資料から収集できた有害性情報の多くは、本物質規制時前後の古いものがほとんどであり、特にヒトにおける有害性情報は、子供用パジャマ等から TDBPP を経口または経皮曝露することを想定したデータが散見された。TDBPP 及びその代謝物の慢性曝露による毒性影響のうち、重視すべきと考えたのは、規制時の根拠となった遺伝毒性と発がん性であった。別添 1 に示した通り、TDBPP 及び BDBPP

は、いずれも変異原性を有し、発がん性試験によりラット及びマウスに各種臓器組織を標的とした発がん性を示すことが報告されている。したがって、TDBPP 及び BDBPP の有害性評価値は、発がん性試験データに基づき導出することが妥当であると考えた。

3) TDBPP の有害性評価値 (案) の導出

別添 1 に示した通り、TDBPP は *in vitro*, *in vivo* 共に変異原性を示し、発がん性については、ヒトに関する情報はなかったが、動物についてはラット及びマウスを用いた混餌投与による発がん性試験 (National Cancer Institute (NCI), 1978) とマウスを用いた経皮曝露による発がん性試験 (Van Duuren et al., 1978) の情報がある。本検討では、一般市民が繊維製品に加工された TDBPP を経皮経路で慢性的に曝露されることを想定した有害性評価値を導出することを目指しているため、経皮曝露による Van Duuren らによる発がん性試験結果に基づき評価値を導出することが望ましい。しかし、本試験は試験ガイドラインが策定される前に実施したと考えられ、雌動物しか用いていないこと、各群の試験期間が異なること (溶媒対照群: 424 日、低用量群: 496 日、高用量群: 474 日)、無処置対照群の試験期間に幅があること (400-649 日)、体重や摂餌量等の他の検索項目について情報がないこと (公開されていない) 等の課題があったため、有害性評価値導出の根拠試験として本試験データを採用するのは妥当ではないと考えた。

そこで、本検討では、NCI が実施したラット及びマウスを用いた経口曝露による発がん性試験をキースタディとし、当該試験において誘発された各種腫瘍の発生頻度データに基づき、発がん性に関する有害性評価値導出を試みた。このとき、本研究で想定する TDBPP の曝露経路 (経皮) と、

発がん性試験の曝露経路（経口）が異なることから、本物質の吸収率や分布等の体内動態が経口と経皮曝露で同じという仮定をおいて、評価値を導出することにした。

TDBPP は、前述の通り変異原性を有することから、本物質の発がん性は閾値がないと考えられた。発がん性の有害性評価値は、化審法における評価Ⅱと同様の方法で導出することとした。つまり、ベンチマークドーズ（BMD）法により、バックグラウンドに比して 10%の反応量の変化（Benchmark Response, BMR）をもたらす用量である BMD 及びその信頼区間の下限値である Benchmark Dose Lower Confidence Limit, BMDL を算出し、求めた BMDL に基づき生涯過剰発がんリスクを 10^{-5} とした実質安全量（VSD at 10^{-5} ）を導出した。BMD 法による計算は、米国 EPA が開発した公開ソフトウェア BMDS version 3.2 を用いた。また、適合する数理モデル及び BMDL の選定法は、「BMDS を用いたベンチマークドーズ法適用ガイダンス (https://dra4.nihs.gov/BMD/BMDS_guidance.pdf)」に従った。

BMD 法を適用した腫瘍の発生頻度データは、以下の通りである。

- ①雄性ラット腎臓（腎細胞腺腫またはがん）
- ②雄性マウス腎臓（腎細胞腺腫またはがん）
- ③雄性ラット包皮腺（腺腫 NOS、がん NOS または腺がん）
- ④雄性マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）
- ⑤雌性マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）
- ⑥雄性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん）
- ⑦雌性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫

またはがん）

- ⑧雌性マウス肝臓（肝細胞腺腫またはがん）

上記の腫瘍は、投与群において統計学的に有意にかつ用量依存的に増加していたものを選択した。

BMD 法による計算結果を別添 2 に示した。計算の結果が妥当であると考えられたのは、腎腫瘍に基づく①及び②のみであり、求めた BMDL₁₀ 及び VSD at 10^{-5} は、各々①0.219 mg/kg/day 及び 0.0219 µg/kg/day、②31.807 mg/kg/day 及び 3.18 µg/kg/day であった。ラット及びマウスの発がん性試験を比較すると、ラットの方が設定した投与用量は低く腎腫瘍の発生率が高い、つまり感受性が高かったため、安全側の評価とする場合は、ラットの計算結果を採用することが第 1 案であると考えられた。

以上は、発がん性に基づく TDBPP の有害性評価値を独自に導出する場合の案である。

一方、既存の発がん性に関する指標に基づき有害性評価値を求める場合を、第 2 案として以下に提案する。

別添 1 に示した通り、米国カリフォルニア州 EPA は、NCI が実施したラットを用いた発がん性試験（経口）でみられた腎細胞腺腫に基づき、経口スロープファクター 2.3 (mg/kg/day)⁻¹、体重 70 kg のヒトの VSD at 10^{-5} 相当の値として 0.3 µg/day を導出している(CalEPA. 1992: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/report/expcancer.pdf>)。このスロープファクターに基づき、VSD at 10^{-5} を求めると、
⑨ VSD at 10^{-5} = $0.00001 \div 2.3 = 0.0000043$ (mg/kg/day) = 0.0043 (µg/kg/day)
(CalEPA による体重 70 kg のヒトの VSD at 10^{-5} 相当値と同じ値)

以上で求めたラットまたはマウスの腎発がん性に基づく VSD at 10^{-5} を表 2 にまとめた。

また、TDBPP の一般毒性等の発がん性以外の毒性項目に関する評価値について追加的に検討した結果、最小の評価値となったのは、ラットを用いた 103 週間混餌投与試験（発がん性試験）でみられた腎臓の非腫瘍性病変（近位尿管細管の拡張と過形成及び異型尿管（前がん病変））に基づく LOAEL 2 mg/kg bw/day から導出された値 0.002 mg/kg bw/day（不確実係数合計 1000：種差 10、個体差 10、LOAEL 採用 10）であった。なお、発がん性以外の毒性項目についても、経皮曝露による妥当な試験情報が無かったため、有害性評価値を求めることができなかった。

4) BDBPP の有害性評価値（案）の導出

別紙 1 のとおり、BDBPP についても、TDBPP と同様に変異原性を有し発がん性があることが示されたため、発がん性に基づき有害性評価値を導出することが望ましいと考えた。しかし、唯一入手できた BDBPP マグネシウム塩のラットを用いた混餌投与による発がん性試験 (Takada et al., 1991) は、試験ガイドラインに準拠した条件で実施されておらず、最高用量については 18 ヶ月以上（雄）または 24 ヶ月（雌）の投与群で全例死亡し、腫瘍の発生頻度が検索されていない等、用量反応関係を解析するにはデータが不十分であったため、キースタディとして妥当な試験ではないと考えた。したがって、BDBPP については、発がん性に関する有害性評価値を導出することができなかった。なお、BDBPP の発がん性以外の毒性項目について有害性評価値の導出を試みたところ、BDBPP マグネシウム塩に関するラッ

トを用いた 45 日間混餌投与でみられた肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加と腎尿管上皮細胞の剥離、腫大、核の大型化及び尿管拡張等に基づく NOAEL 300 mg/kg bw/day から導出された値 0.5 mg/kg bw/day（不確実係数合計 600：種差 10、個体差 10、試験期間 6）が得られた。この値は、門馬らの報告（1982）による試験における発生毒性の NOAEL 540 mg/kg/day から導出された値 0.54 mg/kg bw/day（不確実係数合計 1000：種差 10、個体差 10、試験の質（経世代の影響に関する情報不十分 10）とほぼ同値であった。したがって、一般毒性及び生殖発生毒性に関する BDBPP マグネシウム塩の有害性評価値案として、0.5 mg/kg bw/day を提案する。

5) 考察

以上の通り、本検討では変異原性を有する TDBPP 及び BDBPP の発がん性に基づく有害性評価値案の導出を試みた。

TDBPP については、経口曝露の発がん性試験でみられた腎腫瘍の発生頻度に基づき評価値案を導出することができた。しかし、本来は経皮曝露を想定した評価値が必要であった。入手できた体内動態に関する情報（別添 1）によると、経口と経皮曝露による体内動態の相違点は、吸収速度（経口：ラット消化管で速やかに吸収、経皮：ラット及びウサギ皮膚から緩やかに吸収）の差があるようだが、曝露経路に関わらず腎臓等の諸臓器に分布し、TDBPP を経口曝露されたラット腎臓では半減期が他臓器に比し長く、経皮曝露されたウサギでも腎臓に高レベルで検出された。また、動物及びヒトにおいて、TDBPP の代謝物が主に尿中に排泄される。そして、90 日間（13 週間）反復投与毒性試験結果から、動物種や曝露経路にかかわらず、TDBPP は腎尿管上皮細胞を傷害

し腎炎を誘発した。以上のことから、動物種や曝露経路に関わらず、TDBPPは腎臓を標的とすることが明らかである。したがって、発がん性についても、曝露経路に関わらず腎臓が標的となる可能性が高いと考えられたため、TDBPPの経口曝露により誘発された腎腫瘍の発生頻度データに基づき本検討の有害性評価値案は、経皮曝露の場合にも適用できると考えた。

評価値案からわかる通り、ラット及びマウスにはTDBPPによる発がん感受性に違いがあり、ラットの方が高い感受性を示した。また、*in vitro*の代謝に関する研究結果から、げっ歯類に比しヒト由来の肝ミクロソームの方が反応性代謝物の生成率が低いことが示されている。TDBPPは変異原性を有することから、本物質による腎発がんはヒトにも起こりうると考えられるが、発がん感受性には種差がある可能性がある。得られた情報からはラットが最も高感受性であることが考えられたため、ラットの発がん性データに基づき評価値を導出すれば、おそらく人健康が担保されることになるだろう。

BDBPPについては、妥当な発がん性試験結果がないため、BDBPPの発がん性試験データに基づき有害性評価値を導出することができなかった。しかし、TDBPPの代謝に関する情報から、TDBPPは吸収後、肝臓における酸化的代謝により速やかにTDBPPからBDBPPが生成され、多くは腎臓に分布し、グルタチオン抱合により反応性代謝物を生成し、DNAあるいは蛋白質に結合することが考えられている。したがって、BDBPPの発がん性に関する有害性評価値は、TDBPPと同じ値でもよいと考えることもできるのではないかと。

C2. 塩化ビニルモノマー

1) 有害性情報収集

塩化ビニルモノマーについては、化審法の評価Ⅲにおいて詳細評価が行われ、経口及び吸入経路の有害性評価値が導出されている(評価書は平成26年12月に公表)。そこで、本検討では、家庭用品のための人健康影響評価の効率化を図るため、既存の評価結果及び評価書を有効に活用することとした。具体的には、評価Ⅱ以降に公表された有害性情報を新たに検索・収集し、有害性情報の信頼性評価を行った上で、有用と考えられた毒性試験等の情報を、評価Ⅱの評価書を附属資料として扱いながら整理することとした。新たに行った有害性情報の検索・収集は、化審法のスクリーニング評価における有害性情報の収集方法に従って、信頼性が担保された国際機関及び国内外のリスク評価機関から公表された評価資料を情報源とし、人健康に関する有害性情報を収集した。その際、経口及び吸入経路の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する情報の他、評価Ⅱの評価対象ではない経皮経路の毒性試験等の情報や、短期曝露による影響(急性毒性、刺激性・腐食性、感作性：全ての曝露経路について)を対象とした。

2) 有害性情報のとりまとめ

塩化ビニルモノマーの有害性情報を毒性項目及び曝露経路毎に整理した結果を別添3に示す。

一般毒性について、経口及び吸入経路の曝露については、評価Ⅱでの評価結果の更新を要する新たな有害性情報はなかった。吸入曝露については、ヒトへの影響(中枢及び末梢神経系障害、四肢障害、肝臓障害、循環器障害、呼吸器障害、免疫障害、甲状腺障害等)に関する情報が多数あったが、無毒性量等を明確に判断できる詳細な情報はないため、これらの情報に基づき有害性評価値

を導出するのは困難であると考えた。また、本物質の経皮曝露による一般毒性については、ヒト及び動物ともに有害性情報はなかった。以上より、家庭用品のための有害性評価において、本物質の一般毒性については、評価IIの評価結果及び有害性評価値を採用することが望ましいと考えた。

生殖発生毒性については、本物質の吸入曝露によるヒトへの影響についての情報が4件あったが、いずれも対象集団や曝露状況の詳細が不明であるため、有害性評価値の導出の根拠とするには不適切であった。また、その他にヒトや動物を対象とした新たな有害性情報は、いずれの曝露経路に関しても無かった。以上より、家庭用品のための有害性評価において、本物質の生殖発生毒性については、評価IIの評価結果及び有害性評価値を採用することが望ましいと考えた。

遺伝毒性（変異原性）については、事故による曝露あるいは労働者曝露（曝露量は不明）により染色体異常や点突然変異が検出された報告が複数あった。評価IIにおいても、種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験において陽性結果が得られていることから、変異原性ありと判断されている。この判断を覆す新たな情報な無かったため、家庭用品のための有害性評価において、本物質については、遺伝毒性（変異原性）物質として扱うべきと考えた。

発がん性については、本物質の吸入曝露によるヒトでの発がん性が多数報告されていた（別添3表5）。しかし、その情報のほとんどは曝露量が明確ではなく、曝露量が明らかな情報は評価IIにおいて有害性評価値導出に参照されていた。ラットを用いた吸入曝露による発がん性試験情報が2件あったが、いずれも年代が古く、ガイドラインに準拠していないため、化審法の評価IIの際に採用されなかったと考えられたため、参考扱いとした。ヒト及び動物に関する経皮曝露による

発がん性情報は無かった。以上より、家庭用品のための有害性評価において、本物質の発がん性については、評価IIの評価結果及び有害性評価値を採用することが望ましいと考えた。

短期曝露による毒性影響のうち、急性毒性については経口及び吸入曝露のLD₅₀またはLC₅₀を確認することができた。これらの値が高値であり、政府向けGHS分類結果*でも区分外となっていたことから、本物質の急性毒性は弱いと考えられた。

皮膚または眼に対する刺激性・腐食性については、別添3の表9に示した事故によって本物質を高濃度曝露されたヒトでの刺激性に関する事例があった。また、動物における粘膜や眼への刺激性を示唆する報告があった。政府向けGHS分類結果*では、皮膚刺激性のみ区分2とされている。

以上より、本物質は皮膚や眼への刺激性を有することが示唆された。

*<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/09-mhlw-2076.html>。

感作性については、いずれの曝露経路についても情報が無かったため、評価できなかった。

3) 有害性評価値（案）の導出

前述の通り、今回の検討で収集した有害性情報からは、化審法の評価IIの評価結果を更新するに値する情報は無かったため、家庭用品のための有害性評価においては、評価IIでの評価結果及び有害性評価値を活用するのが良いと考えた。

附属資料とした評価IIでの評価書のとおり、経口及び吸入経路の有害性評価値は、いずれも最も感受性の高い指標とされた発がん性に基づく値となる。

経口： 6.8×10^{-5} mg/kg/day

Feron ら(1981) の発がんデータのうち最も感度の高い指標である雌ラットに対する肝細胞がんの発生率に基づきベンチマークドース法で算出して求めたBMDL₁₀ 0.678 mg/kg/dayから原点まで直線外挿したときの、10⁻⁵ リスクに相当する用量。

吸入：0.010 mg/m³

(一日摂取量4.0×10⁻³ mg/kg/day に相当)
中央環境審議会 (2003) が採用したユニットリスク (UR) 1.0×10⁻⁶ (μg/m³)⁻¹(Fox ら (1976) の報告における肝がんの UR)から求めた10⁻⁵ リスクに相当する用量。

4) 考察

塩化ビニルモノマーについては、化審法の評価II以降に公表された有害性情報を検索・収集し、入手できた情報を確認したが、結局、家庭用品のための本物質の慢性影響に関する有害性評価においては、評価IIの評価結果及び有害性評価値を活用するのが良いと考えた。本物質は、家庭用品としてはスプレー噴霧剤として使用されることが想定されているため、ヒトへの主要な曝露経路は吸入経路であると考えられる。したがって、本物質のリスク評価においては、吸入経路の有害性評価値 0.010 mg/m³ (一日摂取量 4.0 × 10⁻³ mg/kg/day に相当) を活用し、推定曝露量との比 (ハザード比) を求めるのが良いと考えた。また、経皮曝露の情報が無かったため、家庭用品を介して本物質がヒトに曝露されることが想定される場合は、現時点では吸収率等が経口経路と同じだと仮定して経口の有害性評価値を援用するしかないと考えた。短期曝露による影響については、皮膚や眼への刺激性が示唆されたため、有害性評価においては考慮が必要になると考えた。

C3. APO

1) 有害性情報収集

APO については、既存の評価書がないため、有害性情報の収集から始めた。情報収集の情報源は、「政府向け GHS 分類ガイダンス (令和元年度改訂版 (Ver. 2.0))」の図表 3.1.2 に記載されている「List 1 の情報源リスト」とした。また、情報が少ない場合には、上記ガイダンスの「List 2 の情報源リスト」、EU ECHA の REACH 登録情報及びインターネット検索を調査し、情報収集を行った。情報収集の結果、本物質の毒性情報が記載されていたのは、WHO の国際がん研究機関 (IARC)によるモノグラフ (1975)のみであり、有害性情報が非常に限られていた。他に WHO による難燃剤に関する General Introduction がまとめられた ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 192 に情報があつたが、毒性に関する情報は記載がなかった。そのため、構造が類似し、肝臓で代謝されると APO となり尿中に排泄されることが報告されている Tris(aziridin-1-yl)phosphane sulfide (Thio-TEPA : CAS. 52-24-4)の有害性情報も、APO と同様に収集し、Thio-TEPA の有害性情報を活用した APO の有害性評価が可能かを検討した。

2) 有害性情報のとりまとめ

APO 及び Thio-TEPA 各々について、毒性項目及び曝露経路毎に有害性情報を整理した。その結果は、別添 4 及び 5 の通りである。なお、APO は繊維製品に含まれるとされ、ヒトへは経皮経路で暴露されることが想定されるが、いずれの物質についても経皮曝露による有害性情報はなかった。

APO の唯一の情報源である IARC (1975)には、有害性情報として、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、急性毒性と体内動態に関する情報が掲載

されていたが、一般毒性や刺激性、感作性については情報がなかった。また、得られた有害性情報はいずれも古く、有害性評価値を導出するには情報が不十分であったため、APO そのものの情報からの有害性評価値導出は困難であると判断した（別添4参照）。

Thio-TEPA については、複数の情報源から有害性情報を得ることができた。本研究では、IARC (1975, 1990, 2012)及び NTP (1999)から得られた Thio-TEPA の体内動態、遺伝毒性、発がん性についての情報を別添5に整理した。

NTP(1999)には、Thio-TEPA の主要な代謝物である APO についても一部言及があり、Thio-TEPA 及び APO はいずれも強力なアルキル化剤であり、このアルキル化能が動物及びヒトにおける発がん性の原因であるとしていた。したがって、本研究では、Thio-TEPA の発がん性試験情報を中心に精査し、発がん性に関する有害性評価値の導出が可能か、Thio-TEPA の有害性情報から APO の有害性評価値に相当する値を求めることは妥当かを検討することとした。

3) 有害性評価値（案）の導出

前述の通り、APO の発がん性試験情報はあったが、試験条件が不十分だったことから、有害性評価値導出は困難であった。

Thio-TEPA については、別添5に示した通り、NCI (1978)が実施したマウス及びラットの発がん性試験（週3回、52週間腹腔内投与）でみられた悪性リンパ腫及び白血病（ヒトでも発生の報告あり）の発生頻度に基づき、有害性評価値を導出することを試みた。NCI(1978)では、上記の造血系腫瘍いずれかが認められた動物数を統計学的解析に供していたため、本試算では統計学的解析に用いられていた発生頻度データを採用することとした。また、本試算では溶媒対照群での発

生頻度を採用することとした。

ここでの有害性評価値の導出方法は、化審法の評価IIと同じ方法を採用することとした。Thio-TEPA は遺伝毒性発がん物質であるため、ベンチマークドース (BMD)法により BMDL₁₀ を求め、10⁻⁵ 発がんリスクレベルを有害性評価値として求めた。

a) 悪性リンパ腫またはリンパ球性白血病の担腫瘍動物数（マウス：雄）^{*1}

溶媒対照群：1/14 匹

低用量群 (1.15 mg/kg bw/day)：2/30 匹

中間用量群 (2.3 mg/kg bw/day)：26/34 匹

^{*1}: Lymphoma or lymphocytic leukemia の発生頻度を採用 (NCI(1978) Table F1 より)。

b) 悪性リンパ腫またはリンパ球性白血病の担腫瘍動物数（マウス：雌）^{*2}

溶媒対照群：0/15 匹

低用量群 (1.15 mg/kg bw/day)：5/30 匹

中間用量群 (2.3 mg/kg bw/day)：32/32 匹

^{*2}: Lymphoma or lymphocytic leukemia の発生頻度を採用 (NCI(1978) Table F2 より)。

c) 悪性リンパ腫、リンパ球系白血病、顆粒球系白血病の担腫瘍動物数（ラット：雄）

溶媒対照群：0/10 匹

低用量群 (0.7 mg/kg bw/day)：8/37 匹^{*3}

中間用量群 (1.4 mg/kg bw/day)：6/30 匹^{*4}

^{*3}: 顆粒球系白血病（2例）と悪性リンパ腫、リンパ球系白血病（6例）を合算した (NCI(1978) Table E1 より)。

^{*4}: 全ての白血病 (All leukemia)の発生頻度を採用 (NCI(1978) Table E2 より)。

注) 高用量群で死亡率が高く 52 週より前に死亡

した動物数が多かったため、time-adjusted alalysis が行われた後の発生頻度データが NCI (1978) の Table E5 以降に示されていたが、計算の過程が不明であるため、本試算では同分析を行っていない発生頻度データを採用した。また、ラットの試験では、低用量群と、低用量群用と中間用量群用の溶媒対照群の試験開始日が他群とは異なるため、本来はこれらの群から得られたデータと中間用量群のデータを横並びに等しく扱うべきではないが、本試算では用量反応分析を行うため、いずれかの群の溶媒対照群（発生頻度は同じことを確認）と、低及び中間用量群のデータを同等に扱った。

以上に挙げた a)~c)のデータに基づき、米国 EPA が開発した BMDS ver. 3.2 を用いて BMDL₁₀ を求めた（別添 6）。最小の BMDL₁₀ を示したのは、c) に基づく 0.11 mg/kg bw/day であった。この最小 BMDL₁₀ 値を採用した場合、発がん性試験での投与頻度が週 3 日であったことから、毎日曝露した場合の換算をした上で 10⁻⁵ 発がんリスクレベルを求めると、 $0.11 \times 3 / 7 \div 10,000 = 0.0000471 \text{ mg/kg bw/day}$ (0.0047 µg/kg bw/day) となる。

4) 考察

APO については、有用な有害性情報を得ることができなかったが、Thio-TEPA に関する情報源から、遺伝毒性発がん物質であることが示唆された。有害性情報が不十分であったため、本物質独自の有害性評価値案を求めることはできなかったが、本研究では、類似物質と考えられた Thio-TEPA の有害性情報から APO の有害性評価値に相当する値を求めることが可能かを検討した。結果的に、Thio-TEPA の発がん性試験で認められた造血系腫瘍の発生頻度に基づく有害性評価値を

試算し数値を得ることはできたが、以下の点については今後議論しなければならない。

- 1) APO と Thio-TEPA のヒト及び動物での体内動態（代謝含む）や毒性は同等であると言えるか。
- 2) APO は家庭用品から経皮曝露されることが想定されるため、腹腔内投与による発がん性試験に基づく有害性評価値を採用できるか（考慮すべき点は何か）。
- 3) 採用したエンドポイント（ラット及びマウスでみられた造血系腫瘍）は妥当か。
- 4) キースタディとした発がん性試験の条件等に課題があるが、有害性評価値の根拠として扱う場合に考慮すべき点はあるか。
- 5) BMD 法を適用したエンドポイントや採用したモデルの結果等は妥当か。

1)、2) については、現時点では以下のように考察している。

別添 5 に示した Thio-TEPA の体内動態に関する情報から総合的に判断すると、Thio-TEPA をラットまたはマウスに腹腔内投与した場合、速やかに血漿中に移行し全身に分布されることが推測された。Thio-TEPA が経皮曝露された場合の体内動態に関する情報はないが、Thio-TEPA が皮膚からどの程度吸収されるかを確認する必要があると考え、Thio-TEPA の分子量及び脂溶性について調査した結果、Pubchem では分子量 189.22、log P 0.53 であることを確認した。また、NTP (1999) に本物質の有機溶媒への溶解性に関する記載（Freely Soluble in Alcohol, Soluble in Benzene, Ether, and Chloroform）があったため、本物質は皮膚から比較的吸収されやすい物質であることが予想された。一般的に、化学物質の毒性は、吸収の面から経皮曝露より腹腔内投与の方が強く出ることが知られる。したがって、本物質がヒトや動物に経皮曝露または腹腔内投与された場合、経

皮曝露の場合の吸収率等は腹腔内投与の場合と同程度あるいはそれ以下であると仮定して、腹腔内投与による発がん性試験の結果からヒトに経皮経路でばく露される Thio-TEPA の有害性評価値を求めることは可能であると考えた。

また、ラットとマウスでは、主要な尿中代謝物が異なったことから代謝効率に種差があることが推察されるが、体内動態データから、Thio-TEPA は吸収された後、速やかに全身に分布し肝臓にて代謝され TEPA 等の代謝物が生成されることが推察されたため、Thio-TEPA の発がん性試験結果に基づき導出した有害性評価値を APO に援用することは可能と考えた。

C4. 有機水銀化合物

1) 有害性情報収集

別添 7 に示した通り、対象とした 5 種の有機水銀化合物の有害性情報を検索した結果、酢酸フェニル水銀の情報しか得ることができなかった。したがって、以降の検討では、酢酸フェニル水銀のみを扱うこととした。

酢酸フェニル水銀の有害性情報は、米国 EPA Integrated Risk Information System (IRIS, 1987), 米国 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 1999, 2022), 豪州 AICIS IMAP (2015) 等から得ることができた (別添 7: 3. 参照文献を参照のこと)。

2) 有害性情報のとりまとめ

2-1) 酢酸フェニル水銀の有害性情報

入手できた酢酸フェニル水銀の有害性情報については、別添 7 のとおり、一般毒性 (反復投与)、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、その他 (生体内運命 (体内動態)、急性毒性、刺激性・腐食性、感作性) の毒性項目別に整理し、ヒト及

び動物にみられた毒性影響について曝露経路 (経口、経皮、吸入) 毎にまとめた。その結果、酢酸フェニル水銀のヒトへの影響に関する情報は、一部の毒性項目で得ることができたが、定量的評価に資する情報は無かった。また、動物への慢性曝露による影響 (反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性) については、主に経口経路の情報があつた。他機関による有害性評価値の導出は 1 件のみで、米国 EPA IRIS (1987) による Reference Dose (RfD) 8×10^{-5} (mg/kg bw/day) (酢酸フェニル水銀として) が得られた。この評価値は、Fitzhugh *et al.* (1950) によるラット 2 年間反復投与試験 (混餌) において、0.5 ppm (酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg bw/day に相当) でみられた腎障害 (近位曲尿細管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化) を根拠とした無毒性量 NOAEL 0.1 ppm (酢酸フェニル水銀 0.0084 mg/kg bw/day 相当) を、不確実性係数 100 (種差 10、個体差 10) で除したものである。

上記の RfD 根拠試験の他に、Solecki *et al.* (1991) によるラット 2 年間反復投与試験 (飲水) が実施されており、0.4 mg Hg/kg bw bw/day 以上から腎尿細管上皮細胞の変性を含むネフローゼ症候群等が認められている。また、発がん性試験情報として、前述の 2 件のラット 2 年間反復投与試験のうち、飲水投与による試験 (Solecki *et al.*, 1991) では、4.2 mg/kg bw/day の用量で腎細胞腺腫の有意な増加が認められた。以上の通り、ラットにおける酢酸フェニル水銀の標的は腎臓であることが示唆された。しかし、混餌投与によるラット 2 年間反復投与試験では腫瘍の発生増加がみられなかったこと、2 件の発がん性試験情報は、検索動物数や病理組織学的データの不足があつたため、発がん性の有無について確証を得られず、発がん性の定量的評価もできなかった。

酢酸フェニル水銀の遺伝毒性については、*in*

vitro 及び *in vivo* の試験結果が得られ、酢酸フェニル水銀に染色体異常誘発能を示唆する結果が得られた。また、変異原性については、Ames 試験結果のみが存在し、結果は陰性であった。したがって、現時点で得られた有害性情報からは、本物質は変異原性を有しない可能性が高いと判断した。また、前述の発がん性試験でみられた腎腫瘍の発生機序には、変異原性は関与していないと考えられた。

酢酸フェニル水銀の生殖発生毒性については、動物に対し発生毒性（奇形）を有することを示唆する情報があったが、いずれも利用可能なデータが不足しているため、酢酸フェニル水銀の発生毒性について定量的に評価できなかった。生殖毒性に関する情報はなかった。

酢酸フェニル水銀の急性毒性については、経口経路の情報のみ得られ、経口 LD₅₀ はラットで 22～41 mg/kg、マウスで 13.25 mg/kg であった。GHS 分類ガイダンスに従って分類を実施すると、区分 2 に該当し、経口経路の急性毒性は強い。

また、刺激性、感作性について、政府による GHS 分類結果（平成 21 年度）では、皮膚腐食性／刺激性は区分 1（重篤な皮膚の薬傷及び眼の損傷）、眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性は区分 1（重篤な眼の損傷）、呼吸器感作性は分類できない（データなしのため）、皮膚感作性は区分 1（アレルギー性皮膚反応を起こすおそれ）であった。

体内動態について、酢酸フェニル水銀は経口曝露により容易に吸収され、肝臓で速やかに代謝され、無機二価水銀まで代謝される。反復投与の場合、投与直後は酢酸フェニル水銀が主に糞便中に排泄され、やがて無機水銀として排泄される。そのため、本物質に関する有害性情報からは分布に関する情報を得られなかったが、酢酸フェニル水銀による毒性の本体は、無機二価水銀であると考えられた。

2-2) 追加調査

酢酸フェニル水銀による腎毒性の原因が無機水銀であると予想されたため、1) 酢酸フェニル水銀の体内動態について追加調査した。また、2) 無機水銀（主に塩化水銀（Ⅱ））に関する有害性評価値とその根拠を調査し、腎毒性を重要なエンドポイントとしてよいかを検討した。また、3) 他の有機水銀化合物（メチル水銀）の曝露により生じる神経系への影響が、酢酸フェニル水銀の曝露でも生じる可能性があるかについて、入手できた他機関の評価書等の資料を情報源として調査を行い、検討した。最終的に、追加調査の結果に基づき、酢酸フェニル水銀に関する妥当な有害性評価値の提案を試みた。追加調査の結果及び提案した有害性評価値案は、別添 8 に示した。

①酢酸フェニル水銀の体内動態についての追加調査

別添 7 の情報源としていた評価書以外にも追加的に収集し、酢酸フェニル水銀の体内動態について調査した。

ECHA による ANNEX XV RESTRICTION REPORT PROPOSAL FOR A RESTRICTION (2010)によると、研究対象となった全ての動物種において、酢酸フェニル水銀は腎臓と肝臓に取り込まれ蓄積され、哺乳動物の腎臓では高レベルに検出され、これらの臓器内で酢酸フェニル水銀は主に細胞間液の蛋白質に結合し、核にはほとんど取り込まれていなかったことが示されていた。動物での検討から、酢酸フェニル水銀は、腎臓に分布した後、一部は変化せずに急速に尿中に排泄され、一部は排泄しにくい無機水銀化合物に代謝されることが示唆された。その他、本物質は、わずかに脳、心臓、骨、中枢神経系、脾臓にも分布することがわかった。

別添 7 で情報源とした ATSDR (2022) に記載されていた有機水銀化合物（主にメチル水銀）の体内動態の記載の中にも、上記と同様の内容が示されていた。

<考察>

以上より、酢酸フェニル水銀により誘発された腎毒性の原因は、代謝されて腎臓に分布・蓄積する無機二価水銀であると判断した。

②無機水銀（主に塩化水銀（II））に関する有害性評価値とその根拠

酢酸フェニル水銀の腎毒性の原因は代謝された無機二価水銀であると考えられたことから、その代表と考えられる塩化水銀（II）に関する有害性情報を追加的に収集し、各機関が導出した塩化水銀（II）の有害性評価値とその根拠を調査した。

食品安全委員会では、清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、2012年に水銀の食品健康影響評価を行っており、非発がん影響及び発がん影響に関する TDI を各々導出した結果、最終的にはラット 6 カ月間反復経口投与試験（強制経口）でみられた腎重量の増加（雄の腎絶対及び相対重量並びに雌の腎相対重量が増加）を根拠とした LOAEL 0.23 mg/kg bw/day を基点とし、不確実係数 3000（種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験及び LOAEL 使用、並びに、臓器重量のみの変動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性 3）で除して得た 0.7 µg/kg bw/day（水銀として）を TDI に採用していた。

ATSDR (2022) では、Inorganic Mercury Salts としての中期 Oral MRLs（暫定値）を、Apyadin *et al.* 2016 による塩化水銀のラット 28 日間反復経口投与試験（強制経口）* でみられた腎機能低下及び病理組織学的変化（血清中の尿素、尿

酸、クレアチニン値の有意な高値及び尿細管拡張と糸球体の分葉化）に基づく LOAEL 15 mg/kg/day を基点とし、UF 1000（種差 10、個体差 10、LOAEL 使用 10）で除して求めた 0.00001 mg Hg/kg bw/day としていた。なお、この根拠試験は 1 用量で実施された試験だが、他の試験より低い用量で腎臓への影響を誘発していたため、キースタディとしていた。なお、Inorganic Mercury Salts としての慢性 MRL は、情報不足のため設定されていなかった。

EPA IRIS (1995) では、Brown Norway ラットを用いた 3 つの試験において認められた腎糸球体への影響に基づく LOAEL を基点に導出された Drinking Water Equivalent Level (DWEL) 0.010 mg/L から換算して RfD を求めている (RfD = 0.010 mg/L x 2 L/day/70 kg bw = 0.0003 mg/kg bw/day)。3 つの試験は、いずれも塩化水銀により誘発された自己免疫性の糸球体腎炎に関する研究であった。

JECFA (2011) では、食品由来の無機水銀の健康影響を評価するため塩化水銀 (II) の評価を行い、無機水銀の provisional tolerable weekly intake (PTWI：暫定耐容週間摂取量) を 4 µg/kg bw/week と設定した。これは、NTP 試験 (1993) において認められた雄ラットの腎比重量の増加を根拠に BMD 解析を実施し、最小 BMDL₁₀ 0.11 mg/kg bw/day (塩化水銀 (II) として：水銀としては 0.06 mg/kg bw/day) を、週 5 日曝露からの毎日曝露に補正し、さらに塩化水銀 (II) の用量から無機水銀としての用量に補正した値を、不確実係数 100 で除した値であった。

<考察>

以上の通り、塩化水銀に関する有害性評価値は、いずれの機関においても腎臓での非発がん影響を根拠に導出されていた。酢酸フェニル水銀についても、一般毒性試験において腎臓への

毒性影響が認められている。これは、生体内に吸収された酢酸フェニル水銀は、速やかに無機二価水銀に代謝されることから、両者の毒性が同じ腎臓への毒性として現れたものと考えられる。

また、酢酸フェニル水銀のラット2年間飲水投与試験（20匹/群）において腎発がん性を示唆する所見（Hgとして0.42 mg/kg bw/day以上で腎細胞腺腫が発生、有意に増加したのは4.2 mg/kg bw/day）が認められたが、1群当たりの動物数が十分な条件で実施された塩化水銀（II）のラット及びマウスの2年間反復経口投与試験では同腫瘍の有意な発生増加が認められなかったこと（ラット試験の最高用量はHgとして3.7 mg/kg bw/day）、塩化水銀（II）のラット2年間慢性毒性/発がん性試験において前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺濾胞細胞癌の発生増加が認められたが、入手可能な情報からは塩化水銀（II）及び酢酸フェニル水銀に変異原性の懸念は無いことから、この発がん性には閾値を設定できること、いずれの機関も塩化水銀（II）の発がん性を根拠とした評価値を導出していないことから、酢酸フェニル水銀の発がん性に基づく有害性評価値導出の必要性は低いと判断した。

生殖発生毒性については、酢酸フェニル水銀には定量的評価に資する有害性情報が無かったため、十分な評価ができない状況であるが、酢酸フェニル水銀の毒性の主体が無機水銀である場合、各機関において生殖発生毒性を根拠にした有害性評価値が導出されていないことから、現時点では酢酸フェニル水銀の生殖発生毒性について追加調査する必要はないと考えた。

③有機水銀化合物の神経系への影響

酢酸フェニル水銀と同じ有機水銀化合物であるメチル水銀については、多数の評価事例があ

り、ヒトでの神経系への影響（発達神経毒性）を根拠に評価値が導出されている。そこで、メチル水銀に関する有害性評価値とその根拠を調査し、酢酸フェニル水銀による神経系への影響について考慮する必要性の有無を検討した。

ATSDR (2022)では、メチル水銀に関する慢性影響の経口MRL（暫定値）0.1 µg Hg/kg bw/dayを設定している（吸入経路の急性～慢性及び経口経路の急性及び中期に関するMRLは、情報不足のため設定していない）。その根拠は、Axelrad *et al.* 2007a, 2007b による疫学調査（セイシェル諸島等における調査結果のメタ解析）においてみられた、日常的に魚を摂取しているヒトにみられた神経発達毒性（知能指数IQの低下）であり、本所見をエンドポイントとしたNOAEL 0.41 µg Hg/kg bw/dayをUF3で除して導出していた。

食品安全委員会 (2005)では、魚介類等に含まれるメチル水銀について評価し、耐容週間摂取量を2.0 µg/kg bw/week（水銀として0.29 µg/kg bw/day）と設定した。これは、フェロー諸島前向き研究（神経行動学的エンドポイントの一つBoston Naming Testでの母親の毛髪水銀濃度）のBMDLとセイシェル小児発達研究（胎児期のメチル水銀曝露と小児の神経、認知、行動への影響がみられなかった）のNOAELを考慮し、両者の毛髪水銀濃度10 ppmと12 ppmの平均値である11 ppmから、JECFAあるいはEPA等の評価でも使用された代謝モデルのワンコンパートメントモデルを用いて算出された、妊婦の一日当たりのメチル水銀摂取量を根拠とした。この際、不確実性（毛髪水銀と血中水銀の濃度比および排泄係数の個体差）を考慮して、不確実係数4を適用した。また、評価の対象集団であるハイリスクグループを胎児とし、妊婦あるいは妊娠している可能性がある女性も対象としてい

た。

EPA IRIS (2001)では、メチル水銀について、Grandjean *et al.*, 1997 及び Budtz-Jørgensen *et al.*, 1999 (フェロー諸島前向き調査の胎児期曝露の児の神経発達の研究) によるヒトの疫学研究においてみられた発達神経生理学的障害を根拠として、7歳児の神経生理学的影響から母親臍帯血水銀濃度 46~79 ppb を BMDL₀₅ とし、それを母親血中水銀濃度としてそれに相当する母体の摂取量がワンコンパートメントモデルを用いて 0.857~1.472 µg/kg bw/day に相当すると算定された。これに不確実係数 10 を用いて経口経路の RfD 0.1 µg/kg bw/day (メチル水銀の分子量 215.63 として換算したとき、水銀として 0.09 µg/kg bw/day) を設定していた。

<考察>

以上より、発達神経毒性を指標としたメチル水銀の評価値について、水銀としての値に換算した場合の最小値は、EPA IRIS による RfD 0.09 µg/kg bw/day であった。酢酸フェニル水銀について唯一得られた腎毒性に基づく RfD を水銀としての値に換算すると 0.05 µg/kg bw/day となり、上記のメチル水銀の RfD を下回っていた。メチル水銀の方が酢酸フェニル水銀より吸収率が高いことを踏まえると、メチル水銀の神経系への影響に基づく評価値は、酢酸フェニル水銀にとっては過大になることが考えられる。したがって、酢酸フェニル水銀の有害性評価値が 0.05 µg/kg bw/day (酢酸フェニル水銀としては 0.08 µg/kg bw/day) であれば、メチル水銀のようにヒトに発達神経毒性が生じる懸念は無いと考えられた。

3) 有害性評価値(案)の導出

酢酸フェニル水銀の有害性情報及び追加調査結果に基づく検討の結果、酢酸フェニル水銀の有害

性評価値案としては、反復投与毒性(腎毒性)を根拠とした米国 EPA IRIS (1987) による Reference Dose (RfD) 8×10^{-5} (mg/kg bw/day) (酢酸フェニル水銀として) が妥当であると考えた。この値は、Fitzhugh *et al.* (1950) によるラット2年間反復投与試験(混餌)において、0.5 ppm(酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg bw/day に相当)でみられた腎障害(近位曲尿細管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化)を根拠とした無毒性量 NOAEL 0.1 ppm (酢酸フェニル水銀 0.0084 mg/kg bw/day 相当)を、不確実性係数 100 (種差 10、個体差 10) で除したものである。

4) 考察

前述の通り、酢酸フェニル水銀はおむつ等の繊維製品等に使用されていたものであり、家庭用品からの曝露経路は皮膚であると考えられる。上記評価値は経口経路で曝露された場合の値であるため、経皮曝露を想定して本評価値を活用する場合は、皮膚から及び消化管からの吸収率は同等で、その後の体内動態も同じであると仮定する必要があることに留意すべきである。

なお、本研究で対象としたその他の有機水銀化合物については、有害性情報がなく特定の評価値案を導出することができなかったが、フェニル水銀部分としての体内動態は酢酸フェニル水銀と同様だと考えられる。

D. まとめ

本検討では、家庭用品規制法により「検出されないこと」とされている有害物質について、有害性情報に基づく有害性評価値案を提案することができた。ただし、本分担研究において提案した全ての有害性評価値は、あくまでも一研究者による検討結果であり、特に対象物質そのものの有害性情報を根拠としていないケースについては、

その妥当性について客観的な意見に基づき確認する必要がある。したがって、本検討で導出した有害性評価値を将来審議会等で提案する場合は、毒性及び体内動態等を専門とする複数の専門家による議論を要することに留意していただきたい。

E. 研究発表

E1. 論文発表

特になし

E.2 学会発表

特になし

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

表 1. 本検討の対象物質

物質名	別名	CAS No.	用途	規制状況
トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (APO)	トリアジリジニルホスフィンオキシド	545-55-1	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
ビス(2,3-ジプロムプロピル)ホスフェイト化合物 (BDBPP化合物)	マグネシウム=ビス(2,3-ジプロムプロピル)=一水素=ホスファート(1:2)	36711-31-6	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
	アンモニウム=ビス(2,3-ジプロムプロピル)=ホスファート	34432-82-1	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
トリス(2,3-ジプロムプロピル)ホスフェイト (TDBPP)		126-72-7	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
塩化ビニルモノマー	クロロエチレン(別名塩化ビニル)	75-01-4	噴射剤 (エアロゾル製品)	検出せず
有機水銀化合物	塩化フェニル水銀	100-56-1	防臭加工剤(殺菌剤) (おしめ、よだれ掛け、手袋、靴下等)	検出せず
	酢酸フェニル水銀	62-38-4	防臭加工剤(殺菌剤)	
	オレイン酸フェニル水銀	104-60-9	防臭加工剤(殺菌剤)	
	phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate	(38565-43-4)	防臭加工剤(殺菌剤)	

表 2. ラットまたはマウスの腎発がん性に基づく 10^{-5} 発がんリスクレベル

	10^{-5} 発がんレベル ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	POD ¹	根拠 ²
①	0.0219	BMDL ₁₀ 0.219 mg/kg/day (本研究にて計算)	ラット経口発がん性試験における腎細胞腺腫またはがんの発生頻度データ(雄)
②	3.18	BMDL ₁₀ 31.807 mg/kg/day (本研究にて計算)	マウス経口発がん性試験における腎細胞腺腫またはがんの発生頻度データ(雄)
⑨	0.0043	経口スロープファクター 2.3 (mg/kg/day) ¹ (CalEPA)	ラット経口発がん性試験における腎細胞腺腫の発生頻度データ(雄)

¹ Point of Departure (POD)、各種の動物試験等から得られた用量反応評価の結果から得られ、評価値導出の基点となる値。

² 根拠となった発がん性試験は、いずれも NCI (1978)。

別添 1

トリス（2，3－ジブロモプロパン－1－イル）＝ホスファート及びその代謝物に関する有害性情報

はじめに

本報告書では、トリス (2,3-ジブロモプロパン-1-イル) =ホスファート (CAS No. 126-72-7、以下 TDBPP)に関する毒性情報を収集し、毒性項目毎、曝露経路毎にまとめた。また、体内動態の項に詳細を記載したが、TDBPP の代謝物である bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BBBP)のマグネシウム塩であるマグネシウム=ビス (2,3-ジブロモプロピル) =一水素=ホスファート (1:2) (CAS No. 36711-31-6)及びアンモニウム塩であるアンモニウム=ビス (2,3-ジブロモプロピル) =ホスファート (CAS No. 34432-82-1)、そして 2,3-dibromo-1-propanol (CAS No. 96-13-9)についても、毒性情報があった場合は収集し、本報告書にまとめた。

対象とした各物質に関する信頼性が担保された評価文書等を検索した結果、主に以下の情報源から毒性情報を得ることができた。

- ・ WHO 国際化学物質安全性計画 (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY/EHC, IPCS)における Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate 及び Bis(2,3-dibromopropyl) phosphate に関する環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria, EHC) 173 (1995).
- ・ WHO INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) による IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Volume 71. RE-EVALUATION OF SOME ORGANIC CHEMICALS, HYDRAZINE AND HYDROGEN PEROXIDE. p. 912-929 (1999).
- ・ 豪州 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) による Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27.(2005)
- ・ AU NICNAS による Polybrominated Flame Retardants (PBFRs)に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20 (2001)
- ・ 環境省 化学物質の環境リスク初期評価 (2004)
- ・ European Food Safety Authority (EFSA)による Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food (2012)

また、急性毒性等の一部の毒性項目に関する情報は、U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database より収集した。RTECS は、政府向け GHS 分類ガイダンス ver. 2.0 においては List 3 の情報源として扱われているため、審議等で扱う場合は、その扱い (参照するだけか評価資料として本採用するか) について判断を要する。

上記の各情報源から得られた毒性情報を、毒性項目毎及び曝露経路毎に以下の通りまとめた。ただし、試験条件や結果の詳細が不明であった試験については、評価に資する情報とはみなすことができないため、記載しなかった。また、一部の有害性情報 (発がん性試験情報等) については、試験ガイドラインに従った試験条件ではない等の留意点があるため、評価に採用することを検討する場合は、複数の毒性専門家による確認が必要である。

I. TDBPP

1. 急性毒性

(1) 経口

ヒト

ヒトの経口曝露による急性毒性に関する情報はなかった。

動物

AUNICNAS (2005)及び WHO IPCS (1995)によると、体重 202-250 g の雄性 Spartan ラットに 5 用量の TDBPP をプロピレングリコールの懸濁液として投与し 14 日間観察した結果、1980 および 3150 mg/kg 体重を投与されたすべての動物が生存し、5000 mg/kg 体重以上で死亡が観察された (Kerst, 1974)。本試験の結果より、経口 LD₅₀ は 5240 mg/kg 体重と計算された。

また、AUNICNAS (2005)によると、TDBPP の急性毒性試験において、雌雄 Wistar ラット (1 群 10 匹/用量) に 6 用量の TDBPP を投与した結果、LD₅₀ は各々 810 mg (雄) および 1000 mg (雌) TDBPP/kg 体重であった。臨床症状として鎮静及びうずくまりが認められた。剖検では肝うっ血が観察された (Hasegawa et al., 1989)。

(2) 経皮

ヒト

ヒトの経皮曝露による急性毒性に関する情報はなかった。

動物

AUNICNAS (2005)及び WHO IPCS (1995)によると、雌雄 NZW ウサギ (1 群 2 匹/性) の背中に、1、2、4、または 8 g/kg 体重の濃度で TDBPP を閉塞性包帯下で 24 時間適用し 14 日間観察した結果、どの濃度でも死亡または臨床徴候は見られなかった。経皮 LD₅₀ は > 8000 mg/kg 体重と判断された (Kerst, 1974)。また、WHO IPCS (1995)によると、皮膚毒性試験においてウサギの急性 LD₅₀ が 17.6 g/kg 体重であることが示された (Ulsamer et al., 1980)。

(3) 吸入

ヒト及び動物の吸入曝露による急性毒性に関する情報はなかった。

以上の急性毒性試験及び RTECS から得られた LD₅₀ 値を下表にまとめた。

表1. TDBPPの急性毒性

動物種	曝露経路	LD ₅₀	元文献
ラット	経口	810 mg/kg	Hasegawa et al., 1989
ラット	経口	5,240 mg/kg	Kerst, 1974
マウス	経口	6,800 mg/kg	Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Diseases., 29(12)(53),

			1985
マウス	経口	1,149 mg/kg	JNCI, Journal of the National Cancer Institute., 66(691), 1981
ウサギ	経皮	>8,000 mg/kg	Kerst, 1974
ウサギ	経皮	17600 mg/kg	Ulsamer et al., 1980

2. 刺激性・腐食性及び感作性

刺激性・腐食性及び感作性に関する情報は、AU NICNAS (2005)からの情報をまとめた。

2-1. 皮膚刺激性

ヒト

ヒトの皮膚刺激性に関する情報はなかった。

動物

動物については、6匹のアルビノウサギに TDBPP 1100 mg を 24 時間皮膚に局所塗布し、塗布部位を洗浄直後及び 48 時間後に検査した。本試験は、OECD テストガイドライン 404 で推奨されている曝露時間より 4 時間長く、適用用量も推奨用量を超えていたが、ウサギに皮膚刺激性は認められなかった (Kerst, 1974)。さらに、NZW ウサギに TDBPP を最高 8000 mg / kg bw の用量で 24 時間背部皮膚に適用した急性毒性試験においても、皮膚刺激性は認められなかった (Kerst, 1974)。

2-2. 眼刺激性

ヒト

ヒトの眼刺激性に関する情報はなかった。

動物

6匹のウサギに TDBPP 220 mg を単回点眼し、24, 48, 72 時間後に検査した。本試験は OECD テストガイドライン 405 で推奨されているよりも高い用量で実施したが、刺激性は認められなかった。(Kerst, 1974)。

2-3. 皮膚感作性

ヒト

ボランティアによる 3 件のマキシマイゼーション法に関する報告があり、いずれもラウリル硫酸ナトリウムの前処理を行った。最初の試験では、感作曝露濃度を 100%、惹起曝露濃度を 25% として実施した結果、24 人中 8 人 (33%) が感作された。第 2 の試験では感作および惹起曝露濃度をともに 20% とした結果、25 人中 2 人 (8%) が感作された。第 3 の試験では、感作曝露濃度を 20%、惹起曝露濃度を 5% とした結果、20 人中 4 人がごく軽度から中等度の感作性がみられた。これらの 4 人の被験者にパッチを 48 時間適用し、除去してから適用終了 24 時間後に再検査した結果、2 人は明確に感作され、1 人は弱い感作性が認められたが、残り 1 人は陰性であった (Morrow et al., 1976)。同試験について、環境省 (2004) によると、20% 溶液に感作反応を示したボランティアでは本物質で処理した布地に対する反応もみられたが、その反応

は布地（基質）の種類で異なった。感作の程度は繊維表面の薬剤の吸収率や布地の種類、難燃処理方法で異なり、洗濯により布地表面の TDBPP 濃度は減少した。

TDBPP に感作及び非感作された 3 名のボランティアに TDBPP を処置した 8 種の布地を 72 時間皮膚に適用し、適用後 24 時間目に検査した結果、1 人以上の感作者において 8 種のうち 7 種の布地に反応がみられた。全ての感作者に反応を誘発した布地は 3 種のみだった。非感作者には反応は見られなかった(Morrow et al., 1976)。また、200 名のボランティアによるパッチテスト試験では、布地に 4.5% または 8% の TDBPP を含ませ、男性には腕の、女性には腕または脚の皮膚に 6 日間適用し、適用 2 日目及びパッチ除去後 6 日目に検査した。さらに、適用 2 日目の検査後またはパッチ除去した 15 日後に新しいパッチを 48 時間適用したが、どの被験者にも皮膚炎は認められなかった(Morrow et al., 1976)。

52 人のボランティアの上腕に 1100 mg の TDBPP を含むパッチを 24 時間適用し、適用 1～3 日後から 10 個のパッチを 24 日間にわたって適用する間、同じ操作を繰り返した。50 人の被験者については、試験期間中皮膚に反応は見られなかった。6 回目または 7 回目の適用後に 2 名の被験者に痒みと蕁麻疹が認められた。この 2 人の被験者に対する試験は 1 か月間中止され、その後再開した。各被験者において、その他の有意な影響はみられなかった (Kerst, 1974; US EPA, 1976)。この試験結果から、TDBPP に皮膚感作能があるとは言えなかった。

その他、感作性については、欧州内 7 か国から集まった 1103 名の被験者を対象としたパッチテストにおいて、2 名の陽性者がみられたとの報告がある (Andersen, 1977)。

動物

AU NICNAS (2005)及び WHO IPCS (1995)によると、1 群 5-10 匹モルモットを用いた 2 本の試験(Landsteiner 変法及び footpad technique) の結果、両試験共に TDBPP はモルモットに感作性を惹起しなかった (試験の詳細は不明) (Morrow et al., 1976)。

2-4. 呼吸器感作性

AU NICNAS (2005) によると、動物及びヒトにおける呼吸器感作性については、利用できる情報はなかった。

3. 一般毒性

(1) 経口

ヒト

TDBPP の経口曝露によるヒトでの一般毒性に関する情報はなかった。

動物

環境省 (2004) 及び WHO IPCS (1995)によると、雄性ラット (系統ほか不明) に 0、250 mg/kg/day の TDBPP を 10 日間強制経口投与した結果、投与 2 日目からネフローゼの症状が現れ、経時

的に症状は悪化した。本試験では、肝臓や精巣への毒性影響を認めなかった。なお、AU NICNAS(2005)では、本試験情報は WHO IPCS (1995)に報告されているものの原著である Osterberg et al (1979)には同様の内容の記載がなかったため、信頼性が不十分と判断されている。

環境省 (2004)によると、雌性 Sprague-Dawley ラット (10 匹/群) に、0、100、150、500、1,000 mg/kg/day の用量で TDBPP を 10 日間強制経口投与した結果、死亡率は 0、0、0、70、100%であった (Seabaugh et al., 1981)。

AU NICNAS (2005)によると、離乳した雄性ラット (系統ほかは不明、5 匹/1 群) に、TDBPP を 0、100 または 1000 ppm (各々 0、10、100 mg/kg 体重/日に相当：環境省 (2004) での換算値は各々 0、90、850 mg/kg/day 程度) の用量で 4 週間混餌投与した。投与 7 日目と 28 日目に血液学及び血清生化学並びに尿検査を実施した。投与 28 日目は病理組織学的検査に加え、筋肉、肝臓、脂肪の臭素レベルを測定した。その結果、100 mg/kg 体重/日群において、対照群に比し、体重増加 (16%) と摂餌量 (12%) の有意な減少がみられた。血液学的、血清生化学及び尿検査では、投与に関連した影響は観察されなかった。100 mg/kg 体重/日群では、対照群に比し心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣の重量減少 (13%以上) が認められたが、各臓器において病理組織学的変化は伴っていなかった。また、100 mg/kg 体重/日 g 群では、筋肉、肝臓、脂肪における臭素の組織残留量が、対照群に比し約 40~50 倍増加していた (Kerst, 1974)。以上の結果より、本試験の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と判断された。

上記試験 (Kerst, 1974) の回復群では、投与終了後 6 週目までに、TDBPP 投与群における体重増加量、摂餌量、臭素の筋肉、肝臓および脂肪中残留量は、対照群と同等であった。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌雄ラット (系統ほか不明) に TDBPP を 0、10、50、100 mg/kg/day の用量で 6 週間強制経口投与した結果、血中臭素濃度の増加を認めた以外には、投与に関連した影響はなかった。この結果より、本試験の NOAEL は 100 mg/kg/day であった。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌雄 Osborne-Mendel ラット (48 匹/群) に TDBPP (溶媒：プロピレングリコール) を 0、25、100、250 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の全ての投与群で体重増加抑制 (対照群に比し雄 34-50%、雌 40%減) がみられた。また、投与群において雌雄の腎臓相対重量 (18%)及び精巣相対重量 (25%) の有意な減少と、雌雄 25 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の減少、250 mg/kg/day 群の雌で肝臓相対重量の増加がみられた。雌雄全ての投与群の腎臓において、尿細管上皮細胞の再生と肥大及び核の異形性を伴う慢性腎炎が、用量依存性に発生頻度および重症度を増して発生した。重症度は雌より雄の方が高かった。他の臓器・組織には投与による影響はみられなかった。この結果から、この試験における LOAEL は 25 mg/kg/day と判断された (Osterberg et al., 1978)。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌雄 B6C3F1 マウス (50 匹/性) に、TDBPP を 500 または 1000 ppm (雄は 60 および 120 mg/kg 体重/日、雌は 65 および 130 mg/kg 体重/日に相当) の用量で 103 週間投与し、その後 1 週間の観察期間を設けた後に解剖した。TDBPP 投与群と対照群の動物の生存率に関する有意差の有無は報告されていないが、投与群の体重増加量は試験期間を通して対照群に比し 20%低値だった。腎臓の組織病理学的検査結果のみが報告され、唯一の重要な非腫瘍性所見として、近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管が認められた。異型尿細管および過形成は対照群では認めず、投与群での発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 46/50、49/50、雌で 20/50、40/46 であった (Reznik et al., 1979)。以上の結果より、

本試験の LOAEL は雌雄各々 60 および 65 mg / kg 体重/日であると判断された。

また、雌雄 Fischer 344 ラット (55 匹/群/性) に、TDBPP を 50 または 100 ppm (雄は 2 および 4 mg / kg bw / day、雌 2.5 および 5 mg / kg bw / 日に相当) の用量で 103 週間混餌投与し、その後 1 週間の観察期間を設けた後に解剖した。各性の対照群 (50 匹) は試験開始 107 週後に解剖した。TDBPP 投与群と対照群の動物の生存率に関する有意差の有無は報告されていないが、投与群の体重増加量は対照群と同様であった。腎臓の組織病理学的検査結果のみが報告され、唯一の重要な非腫瘍性所見として、近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管(前がん病変)が認められた。異型尿細管および過形成は対照群では認めず、投与群での発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 53/54、39/54、雌で 25/54、46/54 であった (Reznik et al., 1979)。以上の結果より、本試験の LOAEL は雌雄各々 2 及び 2.5 mg / kg bw / day であると判断された。

(2) 吸入

ヒト及び動物共に、TDBPP の吸入経路からの曝露による一般毒性に関する情報はなかった。

(3) 経皮

ヒト

TDBPP の経皮経路からの曝露によるヒトにおける一般毒性に関する情報はなかった。

動物

AU NICNAS (2005) 及び WHO IPCS (1995) によると、ウサギに TDBPP を 2200、4400、または 8800 mg / kg bw / 日の用量で剃毛した皮膚への局所適用した結果、すべてのウサギが 4 週間以内に死亡した。血中及び尿中の臭素レベルが用量依存的に増加した。剖検では、腎臓と肝臓に変性 (詳細不明) がみられ、投与群ではコリンエステラーゼ活性のわずかな低下が認められた (Brieger et al., 1968)。また、ウサギに 50 および 250 mg / kg 体重/日を投与した別の研究 (投与期間不明 : おそらく 4 週間) では、血中および尿中の臭化物レベルは増加したが、死亡動物は認められなかった (Ulsamer et al., 1980)。この試験は簡単に要約されただけだったが、AU NICNAS (2005) は本試験の NOAEL を 250 mg TDBPP / kg 体重/日と判断した。

AU NICNAS (2005) 及び WHO IPCS (1995) によると、3 か月齢の雌雄 New Zealand White (NZW) ウサギ (6 匹/群) に、TDBPP を毎週 0 または 2270 mg TDBPP / kg 体重/日の用量で週 1 回、13 週間擦過または非擦過の背部皮膚に局所塗布した。また、対照群として、6 匹のウサギを剃毛し無処置のまま同期間飼育した。

TDBPP を塗布した部位は閉塞せず、ウサギにエリザベスカラーを装着し、試験物質の経口摂取を防いだ。その結果、投与に関連した死亡および有意な体重の変動はみられなかった。試験期間中に皮膚刺激性は観察されなかった。

TDBPP 投与群において、病理組織学的変化を伴わない相対肝臓重量の有意な高値 (擦過及び非擦過群で各々 53% または 59%) がみられた。投与群においては、精巣重量の有意な低値 (擦過及び非擦過群で各々 54% 及び 40%) および萎縮が認められ、8 匹中 7 匹の精細管内に精原細胞及び二次精母細胞は認められたものの、精子は認められなかった。腎臓においては、臓器重量に投与の影響は見られなかったが、病理組織学的に尿細管萎縮や尿細管上皮細胞の異型性を伴う慢性間質性腎炎が、雄の投与群の 6/8 にみられた。雄のその他の臓器及び雌の投与群には投与による影響は見られなかった (Osterberg et al., 1977, 1978)。本試験は 1 用量試験であり、投与群で毒性影響がみられたことから、NOAEL は判断できなかった。

4. 生殖発生毒性

(1) 経口

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、Sprague-Dawley ラット雌 (10 匹/群) に、TDBPP を 0、250、1,000 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群では妊娠 9~11 日目に全動物が、250 mg/kg/day 群では 1 匹死亡した。各群の死亡率は各々 0、10、100%であった (次に示す試験の用量設定試験として実施)。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)、WHO IPCS (1995)によると、雌性 Sprague-Dawley ラット (30 匹/群) に TDBPP を 0、5、25、125 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与し、妊娠 20 日目に解剖した。その結果、125 mg/kg/day 群の母動物に有意な体重増加の抑制 (12%) を認めたが、黄体数、着床数、胎仔の妊娠期間中の早期または後期死亡、体重、頭殿長に影響はみられず、さらに吸収胚の発生率、胎仔の生存率、着床前胚損失率も投与に関連した変化を示さなかった。また、軟組織及び骨格で変異がみられたものの、用量依存性はなく、有意な差も認めなかった。この結果から、本試験における母動物の生殖能および児動物の発生に関する NOAEL は最高用量の 125 mg/kg/day であった。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌性 Wistar ラット (匹数不明) に 0、25、50、100、200 mg/kg/day の用量で妊娠 7 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、200mg/kg/day 群の母動物に、死亡および臨床症状 (詳細不明) のほか、顕著な体重増加抑制と摂餌量低下がみられた。200 mg/kg/day 群の胎仔で骨格変異の発生率に有意な増加を認めた。また、50、100 mg/kg/day 群で生存率の有意な低下を認めたが、授乳期と 10 週間の生存率は対照群と同等であった。機能試験では、投与の影響は見られなかった。これ以上の詳細情報を得ることができなかった。この結果から、環境省 (2004)は本試験における児動物の発生に関する NOAEL を 100 mg/kg/day と判断した。また、母動物の一般状態についても NOAEL は 100 mg/kg/day であると考えられた。AU NICNAS(2005) によると、本試験について詳細情報はないが、母動物への影響がみられた本試験で、唯一発生毒性がみられたとしている。

(2) 吸入

ヒト及び動物共に、吸入経路の TDBPP 曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

(3) 経皮

生殖発生毒性試験ではないが、動物における生殖器への影響についての情報は以下の通りであった (一般毒性の章に同じ試験情報の記載あり)。

AU NISNAS(2005)及び WHO IPCS (1995)によると、3 か月齢の雌雄 NZW ウサギ (6 匹/群) に、TDBPP を毎週 0 または 2270 mg TDBPP / kg 体重/日の用量で週 1 回、13 週間擦過または非擦過の背部皮膚に局所塗布した。また、対照群として、6 匹のウサギを剃毛し無処置のまま同期間飼育した。TDBPP を塗布した部位は閉塞せず、ウサギにエリザベスカラーを装着し、試験物質の経口摂取を防いだ。その結果、投与に関連した死亡および有意な体重の変動はみられなかった。TDBPP 投与群の精巣においては、臓器重量の有意な低値 (擦過及び非擦過群で対照群に比し各々 54%及び 40%) が認められ、8 匹中 7 匹に中等度から重度の精巣委縮が認められた。病理組織学的に、精細管内に精原細胞及び二次精母細胞は認められたものの、精子はまれにしか認められなかった。また、精細管内腔は線維様物で満たされ、巨細胞または合胞体

細胞も一部認められた。一方、対照群と皮膚を擦過した投与群の1例の精巣に変化は認められなかった。雌においては、TDBPP投与群の卵巣に投与による影響は認められなかった(Osterberg et al., 1977)。以上より、2270 mg TDBPP / kg 体重/日の皮膚への局所適用は、肝臓及び腎臓に対する毒性(一般毒性の項参照)と共に、精巣に重篤な毒性影響をもたらした。

(4) その他の投与経路

腹腔内投与による試験において、TDBPPによる精巣および精子への影響がみとめられたが、家庭用品を介したヒトへの曝露経路としては想定されないため、以下は参考資料とした。

環境省(2004)及びAU NICNAS(2005)によると、Sprague-Dawley ラット雄6匹を1群とし、0、0.4、0.9、1.8、3.5、7.1、14.2、28.4、56.8、113.5 mg (0、2.0、4.5、9.0、17.5、35.5、71.0、142.0、284.0、567.5 mg/kg bw に相当)をプロピレングリコールに添加して72日間(3回/週)腹腔内投与した(対照群にはプロピレングリコール投与または無処置)。14.2 mg以上の用量では、被検物質は完全に溶解しなかったため、乳濁液として投与した。その結果、TDBPP投与群において臨床症状は認められなかったが、最高用量群で2匹死亡した。また、142.0 mg TDBPP / kg 体重以上の群で統計的に有意で用量相関性がある体重増加抑制(9-25%)が観察された。投与群の雄性生殖器の重量が、用量相関性はないが統計学的に有意な減少を示した：71.0 mg TDBPP / kg 体重で前立腺(15-24%)および精嚢重量(22-43%)、142.0 mg TDBPP / kg 体重以上で精巣上体重量(19-55%)、284.0 mg TDBPP / kg 体重以上で精巣重量(42-58%)の減少がみられた。最高用量群の精細管には生殖細胞がほとんどなく、間質にマクロファージの活発な食作用が認められた。最高用量群のライディヒ細胞や284.0 mg TDBPP / kg 体重未満の群の雄性生殖器には、病理組織学的変化は認められなかった。142.0 mg TDBPP / kg 体重以上群の精巣上体に精子含有量の減少(41~96%)が、284.0 mg TDBPP / kg 体重以上群の精巣に精子産生減少(40~82%)が、統計学的有意差及び用量相関性をもって認められた。また、567.5 mg TDBPP / kg 体重群で精子運動能の統計的に有意な減少(36%)が見られた。なお、投与群において、精子頭部の形態や血清テストステロン濃度に治療関連の影響は見られなかった(Cochran & Wiedow, 1986)。結論として、他の毒性影響がない場合、前立腺と精嚢の相対重量の減少がみられたが、全身への影響(体重増加抑制)が認められた場合は、精巣への影響(病理組織学的変化や精子産生減少など)がみられたことが確認された。

環境省(2004)及びAU NICNAS(2005)、WHO IPCS(1995)によると、15週齢の雄性B6C3F1マウス(12~15匹/群)にTDBPPを0、400、600、800、1,000 mg/kg/dayの用量で5日間腹腔内投与し、最終投与後35日目に解剖し精巣上体内の精子頭部の奇形について検査した結果、400 mg/kg/day以上の群で精子奇形の発生率に有意な増加を認め、800 mg/kg/day以上の群で顕著であった。全身への影響等について、詳細は記載されていなかった(Salamone & Katz, 1981)。

5. 遺伝毒性

AU NICNAS(2005)からの遺伝毒性に関する情報を以下にまとめた。

細菌を用いた試験

Ames試験プレート法により、TDBPPを最高1µL/プレートの用量で*S. typhimurium* TA 1535、TA 1538に処理した結果、代謝活性化の有無に関わらずTA 1535では最低用量0.1 µL/plateから陽性、TA 1538では陰性であった。本試験では代謝活性化の有無に関わらず細胞

毒性は認められず、陽性対照は試験の有効性を保証する結果を示した(Carr & Rosenkranz, 1978)。

その他のプレート法による Ames 試験でも陽性結果が得られた。短報の試験報告では、TDBPP を最高用量 11200 µg/プレートの用量で *S. typhimurium* TA 100 に処理した結果、代謝活性化系の存在下では 112 µg/プレート (本試験の最低用量) 以上から、代謝活性化系の非存在下では 2240 µg/プレートから陽性であった。本試験では代謝活性化の有無に関わらず細胞毒性は認められなかったが、陽性対照が設定されたか等の詳細情報は得られなかった (Salamone & Katz, 1981)。また、TDBPP の Ames 試験については、代謝活性化の有無に関わらず *S. typhimurium* TA 100 及び TA 1535 で陽性、TA 1537 及び TA1538 で陰性であった(Blum & Ames, 1977; Brusick et al., 1978; Prival et al., 1977)。同様に、代謝活性化系の存在下で *S. typhimurium* TA 100 及び TA 1535 で陽性 (Lynn et al., 1982)という報告があったが、代謝活性化系の非存在下では両菌株とも弱陽性であった。

フェノバルビタール (PB)で前処理したラット S9 肝臓画分を用いたプレインキュベーション法による Ames 試験では、*S. typhimurium* TA 100 及び TA 104 で陽性結果を示し(Van Beerendonk et al., 1998)、TA100 では、TDBPP 0.05 mmol/L で処理した時、PB 未処理 S9 使用時よりも変異原性が増加した (Holme et al., 1983)。

TDBPP をラットに経口投与で最高 500 mg/kg、経皮投与で最高 5000 mg/kg 曝露、または最高 67,000 mg の TDBPP を表面に含ませた布地を皮膚に 5 日間適用したラットの尿サンプルを用いて TA1535 株で実施した Ames 試験の報告がある (Brusick et al., 1978; Ulsamer et al., 1980)。その結果は、最高用量の TDBPP をラットに経口または経皮投与したときの尿サンプルは陽性、布地を適用したときの尿サンプルは陰性であった (代謝活性化の有無については詳細不明)。

また、CD-1 マウスに TDBPP を 500 mg/kg bw の用量で皮膚に適用し尿サンプルを用い Ames 試験を行った結果、*S. typhimurium* TA 100 では陽性、TA 1535 及び TA 1537 では陰性であった (Brusick et al., 1982)。

他にも、TDBPP は Ames 試験で陽性だったという報告が複数ある (WHO IPCS, 1995)。以上より、TDBPP は細菌において変異原性を有すると結論付けられた。

哺乳類細胞を用いた試験

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞 (*tk* 遺伝子座) を用いた遺伝子突然変異試験において、TDBPP は 5 mg/L の用量で突然変異を 2-3 倍増加させた (*Brusick et al., 1978)。TDBPP による遺伝子突然変異頻度の増加は、0.02 mmol/L の用量で、フェノバルビタールで前処理したラット S9 肝臓画分存在下の V79 チャイニーズハムスター細胞においても認められた(Holme et al., 1983; Söderlund et al., 1985)。一方、TDBPP を最高 150 µg/mL までの用量でチャイニーズハムスターV79 細胞に処置した試験では、代謝活性化の有無に関わらず変異頻度の増加は見られなかった。この試験では、陽性対照では代謝活性化しない場合に變異頻度の明らかな増加が認められたものの、代謝活性化した場合の結果が示されていなかった (Sala et al., 1982)。

TDBPP の染色体異常試験については、相反する結果が報告されている。マウスリンパ腫 L5178Y 細胞(Brusick et al., 1980)及び代謝活性化系存在下のチャイニーズハムスター肺細胞 (Ishidate et al., 1981)において陽性との報告がある一方、チャイニーズハムスターV79 細胞 (Furukawa et al., 1978)または代謝活性化系非存在下でのヒト線維芽細胞株 HE 2144 (10 週齢の

雄胚由来)に TDBPP 0.349 mg/ml を処理した結果、陰性であった(Sasaki et al., 1980)。

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE)試験については、陽性結果が報告されている(*Furukawa et al.,1978)。同様の細胞を用いた Sala らによる試験では、代謝活性化系非存在下で 35 µg/ml 以上の用量および代謝活性化系存在下で 50 µg/ml (本試験の最高用量。細胞毒性は伴わず) の用量で陽性であった (Sala et al.,1982)。

陽性結果は、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞(Brusick et al,1980)、ヒト線維芽細胞 HB2144 に代謝活性化系非存在下で TDBPP 0.070 mg/ml を処理した場合にも見られた (Sasaki et al., 1980)。

TDBPP を単層培養増殖中のラット肝細胞に 0.01 - 0.1 mmol/L の用量で 18-19 時間処理したとき UDS の誘発が認められた(Holme et al., 1983; Holme & Söderlund, 1984; Gordon et al., 1985; Söderlund et al., 1985)。同様にヒト KB 細胞においては UDS 及び DNA 傷害の誘発が認められた(Gutter & Rosenkranz, 1977; Blum & Ames, 1977)。DNA 傷害は TDBPP を 5 µmol/L 処理したラット単離肝細胞でも認められた一方、精巣細胞では 10 倍以上高い用量が DNA 傷害を誘発するのに必要であった(Söderlund et al., 1992)。一方、TDBPP 10-99 あるいは 100-400 µg/ml を凍結保存した包皮上皮細胞に 24 時間処理した非標準的な試験において、UDS 陰性との報告がある(Lake et al., 1978)。さらに代謝活性化系非存在下での Reuber ラット肝細胞では DNA 障害はみられなかった (Gordon et al., 1985)。

以上より、哺乳類細胞を用いた各種試験で相反した結果が得られているが、TDBPP は *in vitro* で再現性をもって陽性結果が認められていることから、TDBPP は哺乳類細胞に対して明らかに変異原性及び染色体異常誘発性を有すると考えられた。

***In vivo* 試験**

TDBPP を雌性 B6C3F1 マウスに 1 回あるいは複数回腹腔内投与した小核試験については、以下の通りである。1 群 3-8 匹のマウスに TDBPP を 0, 1020 or 1530 mg/kg 単回投与し、25 時間後に骨髄を採取した。また、追加群として TDBPP を 1020 mg/kg、単回投与後 44 時間後に骨髄を採取する群 (4 匹) も設定した。1 匹あたり 500 個の多染赤血球を観察し小核の有無を確認した。その結果、1020 mg TDBPP/kg を 44 時間処理した群のみ対照群と比較して小核出現数の統計学的に有意な増加がみられ、この結果は 2 回目の同様の試験において再現性を示した。より高用量では死亡率の増加がみられたため、より長い処理時間の群は採用できなかった。本試験については、これ以上の詳細情報を得ることができなかった(Salamone % Katz, 1982)。また、TDBPP を雌性 B6C3F1 マウスに 1 群 3 から 4 匹で 0, 204, 408, 612, 816, 1020 mg TDBPP/kg の用量で 24 時間ごとに 2 回腹腔内投与し、48, 72 または 96 時間後に骨髄を採取した試験では、投与群において統計学的に有意な小核出現増加は認められなかった (Salamane & Katz, 1982)。

小核試験に関する短報によると、TDBPP を 0, 200, 400, 800 mg TDBPP/kg bw の用量で雌雄チャイニーズハムスター (1 群 2 匹) に単回腹腔内投与し、24 時間後に採取した骨髄を用いて 1 匹あたり 2000 個の多染赤血球(PCEs)中の小核の有無を解析した結果、400 mg/kg bw 以上の用量で用量依存性のある統計学的に有意な小核出現数の増加がみられた。陽性対照では明らかな小核出現数の増加が確認された。これ以上の詳細情報は得ることはできなかった (Sala et al., 1982)。

in vivo 染色体異常試験と SCE 試験に関する短報によると、雄性 C57BL/6J マウス (1 群当たりの動物数は不明) に TDBPP を最高 1500 mg TDBPP/kg の用量で静脈内投与し、骨髄を採取 (処理時間は不明) し検査した結果、最高用量で明白な染色体異常と姉妹染色分体交換数 (SCE)の増加が認められた (最高用量での結果のみの報告)。1500 mg/kg TDBPP/kg 以上で

は、細胞毒性がみられた。陽性対照群でも統計学的に有意な染色体異常と姉妹染色分体交換数の増加が認められた (Nakanishi and Schneider, 1979)。

アルカリ溶出法で解析した TDBPP の DNA 損傷能については、雄性 Wistar ラット (1 群当たりの動物数不明) に ^{14}C -TDBPP を 0, 36, 72 or 143 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で単回腹腔内投与し、20, 60 または 180 分後に剖検して調べた。DNA 損傷は、肝臓及び腎臓における核の溶出率により測定し(重水素置換)、肝臓及び腎臓の溶出率が明白に用量依存的な増加を示した(結果はグラフで示した)。肝臓に比し腎臓の方が DNA 損傷の程度が強かった。腎臓では 36 $\mu\text{mol/kg}$ TDBPP を投与し 20 分後の DNA 損傷が顕著であったが、肝臓では同等の DNA 損傷誘発に 143 $\mu\text{mol/kg}$ TDBPP の投与量が必要であった。

以上の結果から、TDBPP は DNA 損傷性を検出する本試験法で陽性と判断された (Pearson et al., 1993b)。また、雄性 Wistar ラットに TDBPP を 350 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で単回腹腔内投与し、2 時間後に DNA 損傷を自動化アルカリ溶出法で解析した試験では、広範な DNA 損傷が肝臓、腎臓、小腸に、相当な DNA 損傷が脳と肺に認められた。精巣、脾臓、大腸では損傷は軽度であった (Holme et al., 1983; Söderlund et al., 1992)。

トランスジェニック動物を用いたガイドラインに準拠しない試験に関する報告は以下の通りである。

標準化した *lambda/lacI* (Big Blue) トランスジェニック B63F1 マウス (5 匹/群) に TDBPP を 150 mg/kg の用量で 5 匹の雄マウスに 2 日間または 300, 600 mg/kg の用量で 4 日間強制経口投与した。対照群 (6 匹/群) には溶媒を 5 日間同様に投与した。動物は、投与後 20 日目に剖検し、肝臓、腎臓、胃における *lacI* の突然変異頻度を解析した。その結果、腎臓のみ 300 (63 %) 及び 600 mg/kg (45 %) の用量で統計学的に有意な増加が認められた (Provost et al., 1996)。腎臓における変異のシーケンス解析では、G : C 塩基対の欠失増加を伴う G : C から A : T への変異が用量依存的に減少した (De-Boer et al., 1996)。

雄性 *lacI* (Big Blue) トランスジェニック F344 ラット (4-6 匹/群) に TDBPP を 0, 100, 2000 ppm の用量で 45 日間混餌投与し、腎皮質と髄質内層及び外層における *lacI* 遺伝子の変異を解析した。その結果、対照群と比較して 3 領域全てにおいて用量依存性ある変異頻度の増加がみられ、その変異頻度の増加は髄質内層から皮質に向かって徐々に誘発されていたことがわかった。最高レベルの変異頻度の誘発は、皮質、髄質外層、髄質内層において、対照群に比し各々 6.4, 3.7, 2.2 倍にそれぞれ増加していた (De Boer et al., 2000)。

単回投与による 2 つの小核試験、染色体異常試験の短報、DNA 損傷試験及び 2 つのトランスジェニック動物を用いた突然変異試験で陽性結果が得られた。一方で、反復投与による小核試験では陰性結果が得られた。以上のことから、TDBPP は明らかに動物の体細胞に遺伝子突然変異と染色体異常を誘発することが示された。

6. 発がん性

6-1. 発がん性分類

主な機関による発がん性分類を表 2 に示す。

表 2. TDBPP の発がん性分類

機関名・発表年	分類
---------	----

IARC (1999)	2A
NTP (2000)	R 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
EPA	情報なし
ACGIH	情報なし
EU	情報なし
日本産業衛生学会 (1992)	2A

6-2. 発がん性試験等

(1) 経口

ヒト

経口経路の TDBPP 曝露によるヒトでの発がん性に関する情報はなかった。

動物

環境省 (2004) 及び AUNICNAS (2005)によると、雌雄 B6C3F1 マウス雌雄 (50 匹/群) に TDBPP を 0、50、100 ppm (雄 : 0、59、120 mg/kg/day、雌 : 0、64、130 mg/kg/day) の用量で 103 週間混餌投与し、投与終了 1 週後に解剖した。対照群は試験開始 105 週間後に解剖した。その結果、高用量群の雄の腎臓に、腎細胞がん単独及び腎細胞腺腫またはがんの発生頻度が対照群に比し統計学的に有意に増加した。腎腫瘍の発生増加は雌の投与群では認められなかった。また、雌雄の両投与群における前胃の扁平上皮乳頭腫またはがん、雄の両投与群及び雌の高用量群における肺の扁平上皮乳頭腫またはがんが、統計学的に有意に発生増加していた。その他、雌の両投与群において、肝細胞腺腫またはがんが統計学的に有意に増加していた (表 3) (NCI, 1978; Reznik et al., 1979)。なお、一般毒性の章 (3. (1)) に記載した通り、同試験の投与群の腎臓には非腫瘍性病変 (近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管) が認められ、異型尿細管および過形成の投与群での発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 46/50、49/50、雌で 20/50、40/46 であった。対照群にはいずれの病変もみられなかった。

この結果から、米国カリフォルニア州 EPA は、雄の腎尿細管腺腫またはがんの発生率に線形化多段階モデルを適用し、スロープファクターを $2.3 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している (CalEPA, 1992)。

また、雌雄 Fischer 344 ラット (各 55 匹/群) に TDBPP を 0、50、100 ppm (雄 : 0、2.0、4.0 mg/kg/day、雌 : 0、2.5、5.0 mg/kg/day) の用量で 103 週間混餌投与し、投与終了 1 また 2 週間後に解剖した。対照群は試験開始 107 週間後に解剖した。その結果、腎臓において腎細胞腺腫の発生が雌雄の投与群に認められ、同病変の発生頻度は、雄の両投与群及び雌の高用量群において統計学的に有意に増加していた。雄の投与群では腎細胞がんも発生し、腎細胞腺腫またはがんの発生頻度は対照群に比し有意に高かった (表 4)。

その他に、同系統の加齢ラットに高頻度で認められる各種自然発生腫瘍の発生が、対照群を含む雌雄のすべての群に認められたが、雄の高用量群にわずかに発生増加した下垂体腺腫またはがん (対照群及び低、高用量群各々において 1/54、3/55、7/55*) を除き、各腫瘍の発生頻度に対照群との統計学的有意差は認められなかった (NCI, 1978; Reznik et al., 1979)。なお、一般毒性の章 (3. (1)) に示した通り、同試験の雌雄の高用量群において、腎臓・近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管が認められ、異型尿細管および過形成の発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 53/54、39/54、雌で 25/54、46/54 であった (Reznik et al., 1979; AUNICNAS (2005) からの二次引用)。

Table 3. Incidence of neoplastic lesions in mice treated with TBPP by gavage for 103 weeks.						
Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (ppm)			Dose (ppm)		
	0	500	1000	0	500	1000
Kidney						
Tubular cell adenoma	ND	ND	ND	0/55	2/50	2/46
Tubular cell adenocarcinoma	0/54	1/50	5/49*	ND	ND	ND
Tubular cell adenoma or adenocarcinoma	0/54	4/50	14/49***	ND	ND	ND
Forestomach						
Squamous cell carcinoma	0/51	0/47	2/48	0/53	4/48*	4/44*
Squamous cell papilloma or carcinoma	0/51	10/47***	13/48***	2/53	14/48***	22/44***
Lung						
Alveolar/bronchiolar carcinoma	6/54	8/44	13/50*	1/55	1/50	3/50
Alveolar/bronchiolar adenoma or carcinoma	12/43	18/44*	25/50**	4/55	9/50	17/50***
Liver						
Heparcellular carcinoma	24/54	20/49	19/49	7/54	12/50	20/49**
Heparcellular adenoma or carcinoma	28/54	31/49	23/49	11/54	23/50**	35/49***
ND, not detected						
*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively (Fisher exact test).						

Table 4. Incidence of neoplastic lesions in rats treated with TBPP by gavage for 103 weeks.						
Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (ppm)			Dose (ppm)		
	0	50	100	0	50	100
Kidney						
Tubular cell adenoma	0/53	26/54***	26/54***	0/52	4/54	10/54**
Tubular cell adenocarcinoma	0/53	0/54	3/54	ND	ND	ND
Tubular cell adenoma or adenocarcinoma	0/53	26/54***	29/54***	ND	ND	ND
Preputial gland						
Carcinoma NOS or Adenocarcinoma	1/54	2/55	4/55	ND	ND	ND
Adenoma NOS or carcinoma NOS or Adenocarcinoma	1/54	3/55	7/55*	ND	ND	ND
ND, not detected						
*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively (Fisher exact test).						

(2) 吸入

ヒト

環境省 (2004) によると、米国の化学工場で 1935 年から 1976 年の間に本物質を含む種々の臭素化合物や DDT の曝露を受けた白人男性労働者 3,579 人を対象とした疫学調査の結果、本物質の曝露を受けたと推定される 628 人のうち 36 人 (期待値 35 人) が死亡しており、米国白人男性人口から求めた標準化死亡比 (SMR) は 1.03 (95%信頼区間 0.72~1.43) であった。また、このうちがんによる死亡は 7 人 (期待値 6.6 人) で、SMR は 1.05 (同 0.42~2.17) であり、死亡率の有意な上昇はなかった。ただし、この結果は TDBPP 単独曝露によるものではないため、参考情報とする。

動物

TDBPP の吸入曝露による発がん性試験の情報はなかった。

(3) 経皮

ヒト

経皮経路の TDBPP 曝露によるヒトでの発がん性に関する情報はなかった。

動物

AUNICNAS (2005)によると、雌性 ICR/Ha Swiss マウス (29 または 30 匹/群) の剃毛した皮膚に、TDBPP (溶媒はアセトン) を 0、10、30 mg (0, 400 and 1200 mg/kg bw/day に相当) の用量で週 3 回、最長 71 週間局所適用した。その結果、適用部位の皮膚において乳頭腫 (低及び高用量で各々 1 例及び 3 例)、がん (低及び高用量群で各 1 例)、肉腫 (高用量群で 1 例) が、前胃において乳頭腫 (低及び高用量群で各々 7 例及び 13 例)、扁平上皮がん (低及び高用量群で各々 3 例及び 7 例) が、口腔内において歯肉の乳頭腫 (低用量群で 1 例) 及び扁平上皮がん (低用量群及び高用量群で各々 1 例及び 2 例) と舌の扁平上皮がん (高用量群で 2 例) が、肺において papillary tumor (おそらく細気管支肺胞上皮腺腫またはがんの乳頭型: 低及び高用量群で各々 26 例及び 28 例) の発生増加がみられた (表 5) (Van Duuren et al., 1978, AUNICNAS, 2005, WHO IPCS, 1995)。原著を確認したところ、本試験は試験ガイドラインが策定される前に実施したと考えられ、片性のみ用いたこと、各群の試験期間が異なること (溶媒対照群: 424 日、低用量群: 496 日、高用量群: 474 日)、無処置対照群の試験期間に幅があること (400-649 日)、体重や摂餌量等の他の検索項目について情報がないこと等から、発がん性に関する定量評価に本試験データを採用するには留意が必要だと考えられた。

表 5: 雌性 ICR/Ha Swiss マウスへの TDBPP 局所皮膚適用により誘発された腫瘍の発生頻度 (WHO IPCS, 1995)

試験動物数	用量 (mg/個体)	各臓器・組織における腫瘍の発生頻度 ^a			
		前胃	肺	皮膚	口腔
29	0 (溶媒)	1	7	0	0
29	10	10	26	2	2
30	30	20	28	5	4

^a投与群における各腫瘍の発生頻度は、対照群に比し統計学的に有意に増加していた ($p < 0.05$).

(参考) AU NICNAS (2005)及びWHO IPCS (1995)によると、雌性 Swiss マウス (28-34 匹/群) を用いた二段階皮膚発がん性試験において、TDBPP をイニシエーターとして、tetradecanoyl phorbolacetate (TPA)をプロモーターとして投与した場合、対照群に比し皮膚腫瘍の発生率は有意に増加した。一方、dimethylbenzanthracene (DMBA)をイニシエーターとして、TDBPP をプロモーターとして投与した場合、対照群に比し肺腺腫の有意な増加がみられた (Sala et al., 1982)。

EFSA による科学的意見書 (2012)では、TDBPP の発がん性について、以下のように結論付けている。

WHO IPCS (1995) 及び IARC (1978, 1999)が結論付けている通り、TDBPP は動物に対し発がん性を有することが明らかであるが、疫学データからは TDBPP 曝露とヒトでの発がん性の関係性を評価するのに十分ではなかった。IARC (1999)は TDBPP を Group 2A (ヒトに対しおそらく発がん性がある) として分類した。2011 年の NTP による発がん性に関する報告では、動物のデータより、TDBPP がヒトに発がん性を有すると考えるのは合理的であるとしている。

7. 生体内運命 (体内動態)

以下は、主に AU NICNAS (2005)及び環境省 (2004) の情報に基づきまとめた。

ヒト

AU NICNAS (2005)及び環境省 (2004) によると、7 才の女兒に TDBPP で防燃加工したパジャマを着用させた試験報告があった。本試験では、繰り返し洗濯したパジャマを 1、2 日目及び 8 ~12 日目に、新品のパジャマを 3~7 日目に着用させて尿中代謝産物の 2,3-ジブロモプロパノール (DBP) を分析したところ、新品着用前には尿中 DBP 濃度は $0.4 \mu\text{g/L}$ であったが、新品着用 2 日後には尿中 DBP 濃度が最高値 ($29 \mu\text{g/L}$)となり、新品着用終了後も DBP の尿中への排泄は $6-14 \mu\text{g/L}$ の濃度で 5 日間続いた。また、子供 10 人と大人 1 人の尿中 DBP を分析した結果、十分に洗濯した TDBPP 加工パジャマを着用していた子供 7 人に約 $0.5 \mu\text{g/L}$ 、1 人に $5 \mu\text{g/L}$ の濃度で尿中 DBP が検出されたが、未着用の子供と大人では未検出であった。これらの結果から、TDBPP で加工された子供用パジャマによる経皮吸収量は約 $180 \mu\text{g/日}$ ($9 \mu\text{g/kg/day}$) と推定された (Blum et al., 1978)。

この結果から、TDBPP は、防燃加工したパジャマからヒトに経皮吸収されることがわかった。

また、AU NICNAS (2005)によると、5 歳男児または成人 (各 1 名) に TDBPP で防燃加工した 100%ポリエステル製のパジャマを 7 晩着用させた試験では、尿中に DBP は検出されなかった。パジャマを着用した 7 日間とその後 8 日間の毎朝、尿サンプルを採取した結果、本試験での測定限界は 0.2mg/L であった (St John et al., 1976)。

動物

以下は、主に AU NICNAS (2005)からの情報に基づく。

吸収

雄性 Sprague-Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で経口投与したとき、投与量の 24.0%が 24 時間かけて尿中に排泄された (Nomeir & Matthews, 1983)。

NZW ウサギの背部に ^{14}C -TDBPP を 0.9 ml/kg または 0.05 ml/kg の用量で経皮曝露させたとき、各々の用量の 3.5 - 3.8 %または 15.2%が 96 時間以内に吸収された。また、Osborne Mendel ラットにも同様に TDBPP を経皮曝露したとき、各用量の約 1/6 が吸収されたことを確認した (Ulsamer et al., 1980)。

以上より、TDBPP はラットの消化管で速やかに、ラット及びウサギの皮膚からは緩やかに吸収されることが示唆された。

分布

雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で経口投与し、血液、筋肉、肝臓、皮膚、脂肪組織、腎臓、肺における放射性同位体レベルを測定した結果、投与後 15 分後は肺、肝臓及び腎臓に高レベルで分布していた。投与 1 日後の血液、筋肉、肝臓、皮膚、脂肪、腎臓及び肺における分布割合は、各々 6.6, 5.5, 3.4, 3.4, 1.3, 0.7, 0.2%であった。半減期は、ほとんどの臓器、組織では約 2.5 日であったが、肝臓と腎臓では 3.8 日であった (Nomeir & Matthews, 1983)。

NZW ウサギの皮膚に ^{14}C -TDBPP を含んだポリエステル製布地を適用したところ、他臓器に比し腎臓と肝臓においてかなり高いレベルで検出された(Ulsamer et al., 1980)。

雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を単回静脈内投与し、5 分、30 分、8 時間及び 24 時間後に各臓器・組織の放射性同位体レベルを測定した結果、5 分後は全ての臓器、組織で検出されたが、多くの臓器で急速に減退した。しかし、腎臓においては、投与後 5 日の平均体内レベルの 11 倍の放射性活性が検出された。投与 5 分後は、精巣を除くすべての臓器で TDBPP が検出されたが、8 時間後には TDBPP は全ての臓器から消失していた。複数の臓器で主に検出されたのは、bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BDBPP)であった。血漿中の BDBPP 濃度は TDBPP 投与 1 時間後に二相性の減少を示し、1 相目の半減期は 6 時間、その後 (1~5 日) は約 36 時間であった。BDBPP の半減期はほとんどの臓器で比較的長かった (Lynn et al., 1982)。同様に、雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で静脈内投与した結果、投与 15 分後には筋肉、肝臓、皮膚、腎臓及び肺等の全ての臓器、組織に放射性活性が検出された (Nomeir & Matthews, 1983)。

以上より、TDBPP とその代謝物 (BDBPP 等)は、ラットとウサギにおいて、吸収後速やかに各臓器、組織に分布することが示唆された。

代謝

雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したとき、TDBPP は直ちに代謝された。投与 24 時間後の尿中及び投与 3 時間後の胆汁中に 6 種の代謝物が検出された。各代謝物の尿中及び胆汁中に検出された割合は以下の通り：

代謝物	尿中	胆汁中
2,3-dibromopropanol (DBP)	1.0 %	1.1%
bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BDBPP)	2.8%	25.8%
2-bromo-2-propenyl 2,3-dibromopropyl	4.8 %	13.8%

phosphate		
bis(2-bromo-2-propenyl) phosphate	10.3%	5.2%
2,3-dibromopropyl phosphate	4.1%	2.6%
2-bromo-2-propenyl phosphate	9.5%	2.4%

TDBPP は尿中及び胆汁中にわずかに認められた (各々0.8%及び2.0%)。尿中に排泄された放射性標識物質の大部分 (66.7%) 及び胆汁中の放射性標識のほぼ半分 (47.1%) は同定できなかった (Nomeir & Matthews, 1983)。

雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を静脈内投与し、投与後最長 120 時間までの血漿中の TDBPP, BDBPP, DBP 濃度を測定した。投与 2 分後の血漿中の主要成分は TDBPP だったが、5 分後までに 75%以上が BDBPP となった。TDBPP は投与 1 時間後には検出されなくなり、BDBPP 濃度は 1 時間後から減少した。DBP 濃度は BDBPP より急速に減少し 8 時間後には検出されなくなった (Lynn et al., 1982)。

さらに、Lynn らは各組織中の TDBPP 及び BDBPP 濃度を測定した。投与 5 分後には、精巣を除くすべての組織に TDBPP が分布していたが、投与 8 時間後には検出されなくなった。一方、BDBPP は投与後 24 時間までにほぼ全ての組織において検出された (「分布」の項の記載内容と同じ)。

Nomeir & Matthews (1983) 及び Lynn et al (1982)によって同定された代謝物に加え、2-bromoacrolein (2-BA)、2-bromoacrylic acid、bis(2,3-dibromopropyl)-3-hydroxypropyl phosphate、S-(2,3-dihydroxypropyl) glutathione、S-(3-hydroxypropyl) glutathione、S-(2-carboxyethyl) glutathione が *in vitro* 及び/または *in vivo* で検出された (Marsden & Casida, 1982; Nelson et al., 1984)。

BDBPP の生成に関する研究により、TDBPP の酸化的代謝により BDBPP が形成されることは *in vivo* では重要であることが明らかになった。さらに、TDBPP の P450 を介した C3 位の酸化だけでなく、C2 位での酸化によっても肝臓において BDBPP が形成される可能性があることがわかった (Pearson et al., 1993; Dybing et al., 1989)。

グルタチオンは TDBPP の反応性代謝物を解毒する (Søderlund et al., 1984)が、抱合により反応性エピスルホニウムイオン中間体を形成することが示唆されている (Pearson et al., 1993a)。Sprague-Dawley ラットの胆汁中に S(2,3-dihydroxypropyl) glutathione が検出されたとの報告もある (Van Beerendonk, 1994)。TDBPP 及び/または BDBPP は、グルタチオン S トランスフェラーゼにより直接グルタチオン抱合され、その後、エピスルホニウムイオンが形成されることが示されている (Pearson et al., 1993)。

in vitro の代謝に関する複数の研究報告がある。マウス、モルモット、ハムスター、ヒト由来の肝ミクロソームは、TDBPP を代謝し反応性中間体を生成する。しかし、ヒト肝ミクロソームによる反応性代謝物の生成率は、げっ歯類の肝ミクロソームによる生成率よりも低かった (Søderlund et al., 1982)。ラット肝ミクロソームを用いた研究では、TDBPP の主要代謝物は BDBPP であった (Nomeir & Matthews, 1983)。代謝物は、BDBPP に加え、2-bromoacrolein, 2-bromoacrylic acid、プロピルヒドロキシル化化合物及びグルタチオン抱合された代謝物が検出された (Marsden & Casida, 1982; Nelson et al., 1984)。

TDBPP は、*in vitro* および *in vivo* で蛋白質および DNA に共有結合する反応性代謝物を生成する

(Søderlund et al., 1981; 1984; Pearson et al., 1993a; 1993b)。

NMRI マウス、B6C3F1 マウス、Fischer 344 ラット、Duncan-Hartley モルモット (いずれも雄) に $^3\text{H-TDBPP}$ を 250 mg/kg bw の用量で腹腔内投与した結果、投与 9 時間後の肝臓と腎臓における蛋白質との共有結合率は、ラット以外の動物においては同レベルであった。ラットでは、腎臓においてかなり高いレベルで蛋白質との共有結合が確認された (Søderlund et al., 1982)。一方、*in vitro* の試験では、5 名のヒトから採取した肝マイクロソームを用いた時の蛋白質との共有結合率がヒト肝マイクロソームサンプル間で 3 倍の差があったにもかかわらず、NMRI マウス、ラット、モルモット、ハムスター由来肝マイクロソームを用いた場合とヒト由来肝マイクロソームを用いた場合の共有結合率に差はみられなかった (Søderlund et al., 1982)。

以上をまとめると、ラットの *in vivo* データから、TDBPP は急速に代謝される。*in vivo* 及び *in vitro* での主要な代謝物は BDBPP で、尿中及び胆汁中に存在する。BDBPP は腎臓を含む複数の組織において検出され、TDBPP 由来代謝物は *in vivo* で蛋白質及び DNA に共有結合する。

排泄

雄性 Sprague-Dawley ラットに $^{14}\text{C-TDBPP}$ を 1.39 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの TDBPP の排泄を解析した結果、経口投与後 24 時間目の尿中及び糞中に各々投与量の 24.0%、11.5% が検出されたが、呼気中には検出されなかった。静脈内投与後の尿中及び糞中の TDBPP 排泄量は経口投与と同レベルであった。また、静脈内投与後の呼気中排泄量を測定した結果、投与 24 時間後に総放射活性の 20% が検出された。尿中には TDBPP の他、6 種の代謝物が検出された。主要な代謝物は bis (2-bromo-2-propenyl) phosphate (総放射活性の 10.3%) 及び 2-bromo-2-propenyl phosphate (総放射活性の 9.5%) であった。尿中 TDBPP はごくわずか (0.8%) で、尿中の他の物質 (66.7%) は同定することができなかった。尿中と同様に、胆汁中では TDBPP はわずか (2.0%) で、他のほとんどの物質を同定できなかった。尿中に検出された 6 種の代謝物は胆汁中でも検出され、主要な代謝物は BDBPP (25.8%) 及び 2-bromo-2-propenyl 2,3-dibromopropyl phosphate (13.8%) であった (Nomeir & Matthews, 1983)。

ラットに TDBPP を処置したポリエステル製布地を噛ませた後、尿中に少量の DBP 及びその抱合体を検出したとの報告がある (St John et al., 1976)。

$^{14}\text{C-TDBPP}$ をラット及びウサギの皮膚に適用した後、ほとんどの放射活性が尿中に (各々 50% 及び 70%)、それより少量が糞中に、12-18% が呼気中に検出された。TDBPP は尿中に検出されず、DBP 等のいくつかの代謝物が尿中に検出された (Ulsamer et al., 1980)。また、100 mg の TDBPP を 7 日間皮膚に局所適用した結果、DBP 及び抱合化 DBP が各々 17.61 mg/L 及び 23.58 mg/L の濃度で尿中に検出された (St John et al., 1976)。一方、TDBPP を処置したポリエステル 100% のフランネル製衣服を剃毛したラットの皮膚に 9 日間適用した結果、尿中に DBP は検出されなかった (St John et al., 1976)。

雄性 Sprague-Dawley ラットに $^{14}\text{C-TDBPP}$ を静脈内投与した後、尿、糞及び呼気を 5 日間、露出した胆管から胆汁を 1 日間採取した。投与後 5 日間で投与量の 58% が尿中に、9% が糞中に、19% が呼気中に、9% が体内に検出された。尿中及び糞中には TDBPP は検出されなかった。胆管を露出させたラットでは、胆汁中に 1 時間で投与量の 20% が、24 時間で投与量の 34% が検出されたが、胆汁中に排泄された放射活性の最低 74% が再吸収されたことが確認された (Lynn et al., 1982)。この結果から、胆汁中排泄と腸肝循環が本物質の生体内分布における主経路と考

えられた

臭素レベルの測定により TDBPP の体内蓄積性を検索した試験において、雄性ラットに TDBPP を 0, 100, 1000 mg/kg の用量で 8 日間混餌投与し、筋肉、肝臓、脂肪組織中の臭素レベルを測定した結果、100 及び 1000 mg/kg 群において、臭素残留量は無処置群に比し各々約 6-7 倍及び約 40-50 倍であった。6 週間の回復期間後では、筋肉、肝臓、脂肪組織中の臭素残留量は、最高用量群であっても無処置群と同レベルであった (Kerst, 1974)。

以上より、ラットとウサギにおける主要な排泄経路は尿中で、TDBPP としてはごくわずかに排出されることが示唆された。また、TDBPP の代謝物が腸肝循環することも明らかになった。

8. 作用機序

AU NICNAS (2005) 及び EFSA (2012) によると、TDBPP の腎毒性について、投与初期にみられる変化を明らかにするための研究報告 (Fukuoka et al., 1988) がある。雄性 Wistar ラット 56 匹に TDBPP を 286.8 $\mu\text{mol/kg bw}$ (約 0.4 $\mu\text{g/kg bw}$) の用量で経口単回投与し、その後 7 日間毎日及び投与 10 日目 (4 匹/日。対照群は 15 匹/日) に動物を解剖した。尿細管上皮細胞において、投与後 1 日目に核濃縮、2 日目に壊死、3 日目から再生がみられ、4 日から大型核の形成がみられた。腎臓への影響は、腎臓の構成成分と酵素活性の変化によって特徴づけられていた。腎臓のシアル酸含有量の増加が 1 日目に観察されたが、これは尿細管上皮の細胞膜破壊を示唆している。また、5 日目にはイノシトール含有量の増加を伴う尿細管上皮細胞の再生がみられた (Fukuoka et al., 1988)。

NTP (1993) によると、DBP は TDBPP の代謝により生成し尿中に排泄されるにもかかわらず、TDBPP の腎毒性の主要な原因とはならないと考えられる。Soderlund et al. (1980) によると、雄性 Wistar ラットに TDBPP を 250 mg/kg 以上の用量で単回腹腔内投与すると、腎近位尿細管上皮細胞の壊死や血清中の尿素およびクレアチニンレベルの高値がみられたが、TDBPP 投与前にシトクローム P450 レベルの低下及びグルタチオンレベルの増加を誘発する塩化コバルトをラットに投与したとき、TDBPP による尿細管壊死は軽減した。また、DBP を 100 mg/kg bw (致死量の半分) の用量で同様に単回腹腔内投与したとき、尿細管壊死は生じなかった。また、同モル濃度の DBP と TDBPP を各々 SD ラットに腹腔内投与したとき、TDBPP により急性尿細管壊死や血清中尿素およびクレアチニン値の高値が認められたが、DBP はこれらの変化を誘発しなかった。一方、BDBPP は、TDBPP より高度な腎障害を誘発した (Elliot et al., 1982)。Soderlund らによる追加検討 (1982) においても、BDBPP 及び 2,3-dibromopropyl)phosphate は、TDBPP より高度の腎病変や血清中尿素及びクレアチニンの高値を誘発したことが確認された。以上より、TDBPP 投与後にみられる尿細管壊死等の腎障害は、同物質及びその代謝物である BDBPP が主原因であると考えられた。

TDBPP の腎発がん機序については、AU NICNAS (2005) の Appendix 1 にまとめられていた。その内容の概要を以下に示す。

TDBPP のヒトへの曝露と発がん性との関係を調査した疫学研究はないが、ラット及びマウスの経口投与による発がん性試験において腎尿細管上皮細胞由来の腫瘍の発生率増加が認められた。現在までに、TDBPP による腎発がんのキーイベント及び腫瘍誘発につながる先行キーイベントに関する研究データはない。腎発がんの用量相関性は、腎細胞腺腫については雌ラットで明ら

か(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/52, 5/54, 13/54)であったが、雄ラットでは明確ではなかった(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/53, 30/54, 27/54)。腎細胞がんは、雄の最高用量でのみ認められた(3/54)。同様に、マウスの発がん性試験においては、腎細胞腺腫については雌(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/55, 3/50, 3/46)及び雄(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/54, 5/50, 12/49)に、腎細胞がんについては雄(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/54, 1/50, 5/49)に、用量相関性が認められた。ラット及びマウスの発がん性試験は、2用量での試験であったが、TDBPP曝露と腎発がん用量反応関係があることが示された。

げっ歯類にみられたTDBPPによる腎発がん機序は明らかになっていないが、*in vivo*で遺伝毒性を示したことから、根拠は限られているもののTDBPP誘発腎腫瘍の発生に遺伝毒性作用の関与があることが示唆される。また、TDBPPの体内動態から、TDBPPは吸収されると急速に全身に分布し、¹⁴C-TDBPP由来の放射能の半減期が腎臓(および肝臓)で著しく遅い。これらのことから、TDBPPは体内で吸収された後、腎臓に分布し、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。また、TDBPPの腎発がん機序には、遺伝毒性の関与の可能性があり、ヒトへの外挿性ありと考えるべきである。ただし、TDBPPの腎発がん機序については未だ不確実性があるため、腎発がん機序における遺伝毒性の関与については、更なる研究が必要である。

9. 国内の他法令による規制値等

国内の一般環境、労働環境等における大気や水の基準値、指針値、勧告値等の主な規制値について、下表にまとめた。

表 6: TDBPP の国内の他法令による規制値

法令	規制値
大気汚染防止法	大気基準：設定されていない 有害大気汚染物質（中環審第9次答申の247）
水質汚濁防止法	排水基準：設定されていない
水道法	水質基準：設定されていない
労働安全衛生法	名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物（ラベル表示・SDS 交付義務対象物質） 表示または通知の対象となる範囲（重量%） ≥0.1
室内濃度指針値	設定されていない
有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律	所定の試験法で検出せず 対象家庭用品：繊維製品のうち寝衣、寝具、カーテン及び床敷物

II. BDBPP 及び DBP

TDBPP の生体内運命（体内動態）の章に示した通り、BDBPP 及び DBP は TDBPP の代謝物である。TDBPP と同様に、BDBPP とそのマグネシウム塩及びアンモニウム塩は、1960 年代および 70 年代に布地やプラスチックの難燃剤として使用されていたが、欧米で使用禁止となった。BDBPP 及び DBP の毒性情報は、曝露経路や毒性項目が限られていたが、WHO IPCS (1995)の他、主に AU NICNAS による Polybrominated Flame Retardants (PBFs)に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20 (2001) 及び DBP に関する Human health tier II assessment (2015)並びに WHO IPCS (1995)に記載があったため、これらの情報源から得た毒性情報を、以下の通りまとめた。なお、一部の情報については RTECS から得たものであるため、データの質や信頼性を考慮し、試験情報の採用可否を判断する必要がある。

1. 急性毒性

○BDBPP

表 7：BDBPP マグネシウム塩の急性毒性（RTECS より）

Organism	Test Type	Route	Reported Dose (Normalized Dose)	Effect	Source
rat	LD50	oral	262 mg/kg	SENSE ORGANS AND SPECIAL SENSES (NOSE, EYE, EAR, and TASTE): Eye: Ptosis; LIVER: Other changes; KIDNEY, URETER, AND BLADDER: Other changes	Science Reports of the Research Institutes, Tohoku University, Series C: Medicine. (Tohoku University, Research Institute for Tuberculosis and Cancer, 4-1 Seiryomachi, Sendai, Japan) V.1-1949- 36(1-4),10,1989

上記のほか、BDBPP 及びそのマグネシウム塩の急性毒性については、WHO IPCS (1995)に下記情報があつた。

BDBPP のマグネシウム塩を Wistar ラットに強制経口投与したとき、閉眼、うずくまり、振戦及びよろめき歩行が観察された。雌雄ラットの LD50 は各々 283 及び 261 mg/kg と判断された(衛生試験所報告, 1991; Takada et al., 1991b)。

この他に、腹腔内投与による試験報告を、参考情報として以下に記載する。

雄性 Wistar ラット（5 匹/群）に、溶媒として DMSO（2.5 ml / kg）を用い、BDBPP を 0（対照群）、10、25、50、100、または 200 mg / kg 体重の用量で単回腹腔内投与し、投与 40-48 時間後に解剖した。その結果、最高用量群の 1 匹が死亡した。腎臓の相対重量が 200mg / kg 群で増加した。同群の腎臓は肉眼的に退色し浮腫性であり、皮質内帯に壊死がみられた。病理組織学

的に、50mg/kg以上の群に尿細管壊死が認められた。さらに、血漿クレアチニン値は10mg/kg体重以上の群で有意に高値を示し、血漿中の尿素およびGOT値は200mg/kg体重群で高値であった(Soderlund et al., 1982b)。

雄性 Sprague-Dawley ラットに 120 mg/kg 体重の用量で BDBPP を腹腔内投与し、投与 48 時間後に解剖した。その結果、血清クレアチニン値が高値を示し、腎皮質ではパラアミノ馬尿酸と N-[¹⁴C]-メチルニコチンアミドの取り込みの減少が確認された。また、病理組織学的に、ヘンレールの尿細管上皮細胞の壊死が認められた (Elliot et al., 1982)。

○DBP

AU NICNAS (2015)によると、ラットにおける経口経路の LD50 は 177-375 mg/kg bw (NTP, 1993) または 681 mg/kg bw in rats (RTECS)であった。また、ラットにおける経皮経路の LD50 は、316 mg/kg bw (RTECS)または 750-1500 mg/kg bw (NTP, 1993)とされていた。吸入経路のラットにおける LC50 は 9.92 mg/L/4 hours(RTECS)であった。

2. 刺激性・腐食性及び感作性

○BDBPP とその塩

WHO IPCS (1995)によると、BDBPP とその塩に関する皮膚及び眼刺激性、感作性に関する情報はなかった。

○DBP

表 8 : RTECS より

Route/Organism	Dose	Effect	Reference
administration into the eye (irritant), rabbit	100 uL/24H	severe irritation effect	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific and Technical Information. OTS0528368

3. 一般毒性

○BDBPP のマグネシウム塩

WHO IPCS (1995)及び衛生試験所報告 (1991) によると、Wistar ラット(各性 5 匹/群)に BDBPP マグネシウム塩を 0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg の用量で 45 日間混餌投与した結果、いずれの投与群にも死亡例はみられず、体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。血液検査において、雌では RBC が 300 mg/kg 以上で統計学的有意に減少した (ただし、用量相関性は明確ではなかった)。血清生化学的検査において、雄では 1000 mg/kg 群で CRN および Na の有意な減少および P の有意な増加が認められた。雌では BUN, ChE および TG が用量相関的に減少し、その他、1000 mg/kg 群で GPT の有意な低値、A/G 比の有意な高値が認められた。臓器重量は、雄の 300 mg/kg 群で腎臓の絶対重量の増加、雄の 1000 mg/kg 群では肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。病理組織学的に、雄の 1000 mg/kg 群では、腎尿細管上皮細胞の剥離、腫大、核の大型化及び尿細管拡張が認められたことから、BDBPP のマグネシウム塩は腎毒性物質であることが明らかになった (Takada et al., 1991b)。

○DBP

AU NICNAS (2015)によると、F344/N ラット (各性 10 匹/群) に DBP を 0, 44, 88, 177, 375 or 750 mg/kg bw/day の用量で週 5 日、13 週間反復経皮投与した結果、雄の 375 mg/kg bw/day 群で腎症の発生頻度及び重症度の有意な増加、雌の 750 mg/kg bw/day 群の全ての動物に軽度な肝細胞の単細胞壊死が認められたことから、NOAEL は 177 mg/kg bw/day と判断された (NTP, 1993)。

また、B6C3F1 マウス(各性 10 匹/群)に DBP を 0, 44, 88, 177, 375 or 750 mg/kg bw/day の用量で週 5 日、13 週間反復経皮投与した結果、雄の 88 mg/kg bw/day 以上の群に肺の細気管支上皮細胞の多型性 (核の大小不同を伴う細胞の大型化、異形成、合胞体化) が、雌の 177 mg/kg bw/day 以上の群に肝細胞の単細胞壊死または微小壊死巣の発生が認められたことから、NOEL は 44 mg/kg bw/day であると判断された。同試験では、雄の 750 mg/kg bw/day 群に気管支及び細気管支上皮細胞の壊死及び小葉中心性肝細胞壊死がみられ、これらの病変を示した動物は投与開始 4 日目までに死亡した。また、雌の 375 mg/kg bw/day 以上の群にも肺の細気管支上皮細胞の多型性が認められた (NTP, 1993)。

4. 生殖発生毒性

○BDBPP マグネシウム塩

門馬らの報告(1982)によると、雌性 Wistar ラット(1群 28-42匹)に BDBPP マグネシウム塩を 0, 167, 300, 540 mg/kg/day の用量で妊娠 8~16 日目に強制経口投与し、各群の母動物の 2/3 を妊娠 20 日目に帝王切開し妊娠末期胎子の観察を、1/3 を自然分娩させ児動物の観察に供した。その結果、母動物については 540 mg/kg/day 群に摂餌量の減少、体重増加抑制、死亡率の増加が認められた。また、投与群において、摂水量及び腎重量が用量相関性を持って増加した。胎子においては、540 mg/kg/day 群において、死亡率の有意な増加(母動物における全胎子の早期死亡)が認められたが、その他に BDBPP マグネシウム塩投与による影響はみられなかった。また、出生子については、出産仔数、4 日齢及び 8 週齢での生存率、哺育率、体重、臓器重量に投与による影響はみられなかった。以上の結果から、母動物における NOAEL は 300 mg/kg/day であると判断した。また、540 mg/kg/day 群における胎子死亡率の有意な増加は、母動物の全身状態の悪化による二次影響と考えられたため、本物質は胎子及び出生子に発生毒性や催奇形性を誘発しない(NOAEL 540 mg/kg/day)ことが示唆された(衛生試験所報告, 1982)。

○DBP

DBP に関する生殖発生毒性試験に関する情報はなかったが、13 週間反復投与試験における生殖器への影響について下記報告があった。

AU NICNAS (2015)によると、DBP を 188 または 375 mg/kg bw/day の用量でラットに経皮曝露した 13 週間反復投与試験において、投与群に精巣及び精巣上体重量の低下及び精子密度の低下(精子の運動能低下を伴わない)が認められたが、用量相関性等の詳細は確認できなかった。雌においては性周期に投与の影響はみられなかった(NTP, 1993)。

5. 遺伝毒性

BDBPP 及びそのマグネシウムまたはアンモニウム塩と DBP の遺伝毒性に関する情報は、主に WHO IPCS (1995)、NTP(1993) 及び RTECS から収集した。

1) 細菌を用いる遺伝毒性試験 (Ames 試験、DNA 損傷性試験)

BDBPP は、TA 100, TA 1535 の直接法では陰性であったが、代謝活性化法では陽性となった(Lynn et al., 1982; Holme et al., 1983)。BDBPP のマグネシウム塩では、TA 100, TA 1535 において代謝活性化の有無に関わらず陽性となり、代謝活性化によりその活性は増強した。また、TA98 の代謝活性化法で弱陽性を示し、TA1537, TA1538 では陰性であった(Nakamura et al., 1979)。BDBPP のアンモニウム塩は、TA100 で比較するとマグネシウム塩より強い変異原活性を示した(Nakamura et al., 1983)。

DBP は *Salmonella typhimurium* TA 100, TA 1535 において代謝活性化の有無に関わらず陽性の結果を示し、代謝活性化によりその活性は増強した(Blum and Ames, 1977; Prival et al., 1977; Carr and Rosenkranz, 1978; Nakamura et al., 1979; Haworth et al., 1983; Lynn et al., 1982; Holme et al., 1983)。また TA98 では直接法、代謝活性化法とも陽性(Haworth et al., 1983)、TA1538 では代謝活性化の有無に関わらず陰性であった(Carr and Rosenkranz, 1978; Prival et al., 1977)。さらに、*Salmonella typhimurium* TA102、大腸菌 WP2/pkM101、WP2*uvrA*/pKM101 の代謝活性化法で陽性であった(Watanabe et al., 1998)。DBP の大腸菌(polA1-)を用いる DNA 損傷性試験では陽性と判定された(Hyman et al., 1980)。

2) ほ乳類培養細胞を用いる遺伝毒性試験

DBP は、遺伝子突然変異(*tk* 遺伝子座)を検出する L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ試験(MLA)の直接法で陽性(NTP, 1993)、また DBP, BDBPP とも V79 細胞を用いる遺伝子突然変異(*Hprt* 遺伝子座)試験で陽性(Holme et al.,1983)であった。また DBP は、CHO 細胞を用いる染色体異常試験並びに姉妹染色分体交換(SCE)試験で、代謝活性化の有無に関わらず陽性と判定された(NTP, 1993)。また、DBP, BDBPP とも CHL 細胞を用いる染色体異常試験の直接法において陽性と判定された (祖父尼監修, 1999)。ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験(UDS)では、BDBPP は陰性、DBP は陽性であった(Holme et al.,1983)。DBP では、同様の試験で陰性の報告もある(Gordon et al., 1985)。コメットアッセイにおいて DBP はヒト皮膚細胞に対して陽性であった(Reus et al., 2012)。ラット肝細胞を用いるアルカリ溶出法では DBP は陽性と判定され(Gordon et al., 1985)、また BDBPP ではアルカリ溶出法で肝並びに精巣細胞に対して陽性と判定された(Søderlund et al.,1992)。さらに、DBP はシリアンハムスター胎児細胞を用いる細胞形質転換試験で陽性と報告されている(Gordon et al., 1985)。

3) *in vivo* 試験

DBP を雄マウスに 25, 50 及び 100 mg/kg を 3 回腹腔内投与した小核試験では陰性であった(NTP, 1993)。BDBPP をラットに 70 µM/kg を腹腔内投与し、20 分後にアルカリ溶出法により腎の DNA 損傷性を検討したところ陽性であった(Søderlund et al.,1992)。また、ショウジョウバエを用いる試験で DBP は伴性劣性致死試験、相互転座試験で陽性 (NTP, 1993; Yoon et al., 1985) と判定され、染色体切断も誘発することが報告されている(Zimmering, 1983)。

表 9 : BDBPP の遺伝毒性試験 (*in vitro*)

試験名	材料	処理条件	用量	結果	文献
Ames	TA100, TA1535	直接法、代謝活性化法	25-1000 nM/plate	直接法:陰性、代謝活性化法:陽性	Lynn et al. (Tox. Appl. Pharma.,63-105-119,1982)
Ames	TA100	代謝活性化法	50 µM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)
Ames マグネシウム塩	TA100, TA1535 TA98, TA1537, TA1538	直接法、代謝活性化法	3-100 µM / plate	陽性 (TA100, TA1535, TA98 は代謝活性化法のみ陽性)TA1537,TA1538 は陰性	Nakamura et al. (Mutat Res., 66, 373-380, 1979)
Ames (マグネシウム並びにアンモニウム塩)	TA100	直接法、代謝活性化法	2-20 µM / plate	陽性、塩は代謝活性化法のみ実施	Nakamura et al. (Mutat Res., 117, 1-8, 1983)
遺伝子突然変異	V79 細胞(<i>Hprt</i>)	代謝活性化法	0.02 mM	陽性	Holme e al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)

染色体異常 (マグネシウム塩)	CHL 細胞	直接法, 24,48 時間	1-3 mg/ml	陽性	Sofuni T. (Ed.): Data Book of Chromosomal Aberration Test In Vitro, LIC, Tokyo (1999) in Japanese
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	—	0.025-0.1 mM	陰性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213- 224,1983)
アルカリ溶 出法	ラット肝細胞、 精巣細胞	—	10-100 μM	陽性	Søderlund et al., (Chem. Biol. Inter., 82,195- 207,1992)

表 10 : DBP の遺伝毒性試験 (*in vitro*)

試験名	材料	処理条件	用量	結果	文献
Ames	TA100	代謝活性化 (PCB 誘導)	0-100 μg/plate	陽性	Blum and Ames (Science,195,17- 23,1977)
Ames	TA1535, TA1538	直接法、代謝 活性化法	0.01-10 μl	陽性(直接法、代 謝活性化 法),TA1538 は陰性	Prival et al. (Science,195,76- 78,1977)
Ames	TA100, TA1535, TA1538	直接法、代謝 活性化法 (TA1538 は 直接法のみ)	0.1-10 μl	陽性(直接法、代 謝活性化法)、 TA1538 は陰性	Carr and Rosenkranz (Mutat Res., 57,381- 384,1978)
Ames	TA100, TA1535	直接法、代謝 活性化法	1-100 μM / plate	陽性(直接法、代 謝活性化法)	Nakamura et al. (Mutat Res., 66, 373-380, 1979)
Ames	TA100,TA98,TA 1537,TA1535	直接法、代謝 活性化法	3.3-2000 μg / plate	陽性(直接法、代 謝活性化法)、た だし TA1537 直接 法は陰性、代謝活 性化法は陰性～疑 陽性	NTP (1993), Haworth et al. (Environ Mutagen., Suppl.3,142 ,1983)
Ames	TA102, WP2/pkM101, WP2 <i>uvrA</i> / pkM101	代謝活性化法	313-5000 μg/plate	陽性	Watanabe et al., (Mutat Res., 412,17-31,1998)
Ames	TA100, TA1535	直接法、代謝 活性化法	25-1000 nM/plate	陽性	Lynn et al.(Tox. Appl. Pharma.,63- 105-119,1982)
Ames	TA100	代謝活性化法	50 μM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213- 224,1983)
DNA 損傷	大腸菌(polA1-)	不明	5 × 10 ⁻² M	陽性	Hyman et al.(Mutat Res.,74,107- 111,1980)
マウスリン フォーマ	L5178Y 細胞	直接法	0.0625-0.75 μg/ml	陽性	NTP, 1993

遺伝子突然変異	V79 細胞(Hprt)	代謝活性化法	0.02 mM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)
染色体異常	CHO 細胞	直接法、代謝活性化法	620.6-2493.1 µg/ml	陽性	NTP, 1993
染色体異常	CHL 細胞	直接法, 24,48 時間	300-500 µg/ml	陽性	Sofuni T. (Ed.): Data Book of Chromosomal Aberration Test In Vitro, LIC, Tokyo (1999) in Japanese
姉妹染色分体交換	CHO 細胞	直接法、代謝活性化法	50.9-1700 µg/ml	陽性	NTP,1993
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	—	0.025-0.1 mM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	—	5-50 µM	陰性	Gordon et al. (Carcinogenesis,6,7 05-709,1985)
コメットアッセイ	ヒト皮膚細胞	—	160-1600 µg/cm ²	陽性	Reus et al. (Tox. Appl.Pharma.,261,1 54-163,2012)
アルカリ溶出法	ラット肝細胞	—	1-5 µM	陽性	Gordon et al. (Carcinogenesis,6,7 05-709,1985)
細胞形質転換	シリアンハムスター胎児細胞	—	0.1-0.5 µM	陽性	Gordon et al. (Carcinogenesis,6,7 05-709,1985)

表 11 : DBP, BDBPP の遺伝毒性試験 (in vivo)

試験名	材料	処理条件	用量	結果	文献
小核 (DBP)	マウス	腹腔内投与 3 回, 24 時間後に標本	25, 50, 100 mg/kg	陰性	NTP,1993
アルカリ溶出法 (BDBPP)	雄 Wister ラット	腹腔内投与, 1 回,20 分後に処理	70 µM/kg	陽性 (腎)	Søderlund et al., (Chem. Biol. Inter., 82,195-207,1992)
ショウジョウバエ伴性劣性致死 (DBP)	ショウジョウバエ	混餌	500 ppm	陽性	NTP, 1993, Yoon et al., Environ Mutagen,7,349-367,1985)
ショウジョウバエ相互転座(DBP)	ショウジョウバエ	混餌	400 ppm	陽性	NTP,1993, Yoon et al., Environ Mutagen,7,349-367,1985)
染色体異常	ショウジョウバエ	混餌	50 mg/ml	陽性	Zimmering

(DBP)	エ				(Environ Mutagen, 5,907-921, 1983)
-------	---	--	--	--	------------------------------------

DBP, BDBPP とも多くの *in vitro* 試験 (Ames, MLA, 染色体異常試験など) で陽性結果を示した。これらの結果から、両化合物とも変異原性を有する化合物と判断された。一方、*in vivo* 試験では DBP はショウジョウバエを用いる試験では陽性の結果であったが、マウス小核試験では陰性であった。BDBPP は、アルカリ溶出法で陽性(腎)と判定された試験以外に報告は見当たらなかった。これら代謝物が *in vivo* で変異原活性を示すか否かを検討するには、DBP などの Ames 試験における比活性が 1000 以上と強いことを考慮すれば、実際の曝露経路なども考慮しトランスジェニック動物を用いた試験など他の *in vivo* 試験によるさらなる検討が必要と考えられた。

6. 発がん性

OBDBPP マグネシウム塩

WHO IPCS (1995) 及び原著 (Takada et al., 1991a) によると、雌雄 Wistar ラット (5 週齢) に BDBPP のマグネシウム塩を 0, 80, 400, 2000 mg/kg (ppm) の用量で最高 24 ヶ月間混餌投与した。投与開始後 6、12、18、24 ヶ月後に雌雄各群 8 匹の動物を解剖し、各種検査を実施した (テストガイドラインに準じた試験ではない)。その結果、有意な体重増加抑制が雌雄 2000 mg/kg 群にみられ、雄では 18 及び 24 か月投与群、雌では 24 か月投与群の全ての動物が試験期間終了前に死亡した。また、肝臓と腎臓の絶対・相対重量の有意な増加が雌雄の 2000 mg/kg 群及び雌の 400 mg/kg 群で認められた。腫瘍については、両性に高頻度で認められ、消化器系 (舌、食道、前胃) における乳頭腫及び扁平上皮がんや小腸における腺がん、肝細胞腺腫及びがんが認められた (表 12)。腎腫瘍については、腎細胞腺腫またはがんが雄の 400 mg/kg 群及び雌の 2000 mg/kg 群に認められたが、統計学的に有意な増加や用量相関性はみられなかった。なお、試験期間中の死亡率は、両性にみられた前胃の乳頭腫、雄にみられた小腸の腺がん、雌にみられた肝細胞がんの発生増加と相関していた。非腫瘍性病変は主に 400 mg/kg 群以上の腎臓に認められ、尿細管上皮細胞の腫大、剥離、大型異型核、核濃縮、尿細管基底膜の肥厚がみられた。血清生化学的検査では、主に 2000 mg/kg 群に、400 mg/kg 群にもわずかに影響がみられ、総蛋白質、アルブミン、コリンエステラーゼの有意な低値及び尿素窒素、総コレステロール、ALP、 γ -GT、Mg、GOT 及び GPT の有意な高値が認められた (Takada et al., 1991a)。なお、この試験において誘発された腫瘍の発生頻度データは、1 群 40 匹として集計されているが、実際は投与開始後 12、18、24 ヶ月目における 1 群 8 匹の検索結果と途中死亡例の検索結果を合算したものである。また、2000 ppm 群では、雄は 18 ヶ月目以降の群が、雌は 24 か月目の群が、試験終了より前に全ての動物が死亡し、腫瘍の検索が行われていないため、発がん性に関する用量反応解析及び本試験データに基づく有害性評価値導出は困難であると考えられた。

Organ/lesions	Males				Females			
	Dose (ppm)				Dose (ppm)			
	0	80	400	2000 ^a	0	80	400	2000 ^a
Total number of animals examined	40	40	40	40	40	40	40	40
Tongue								
Papilloma	0	0	1	0	0	0	1	5
Squamous cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	1	0
Oesophagus								
Papilloma	0	0	6*	2	0	0	0	6*
Squamous cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Forestomach								
Papilloma	0	0	8*	17**	0	0	4	20**
Squamous cell carcinoma	0	0	1	2	0	0	2	4
Small intestine								
Adenoma	0	0	0	2	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	0	2	14**	0	0	0	9**
Liver								
Neoplastic nodule	7	3	7	2	1	2	5	5
Hepatocellular carcinoma	1	2	2	2	0	1	7	24
Kidney								
Renal cell adenoma	0	0	5	0	0	0	0	1
Renal cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	1
^a : All male and female rats at 2000 ppm did not survive until the end of the 18 and/or 24 month experiment.								
*, **: Significantly different from controls at p<0,05 or p<0.01, respectively (Chi-square test).								

○DBP

DBP の発がん性区分は、下表のとおりである。

表 13 : DBP の発がん性区分

機関名・発表年	分類
IARC (2000)	2B
NTP (2000)	R 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
EPA	情報なし
ACGIH	情報なし
EU	1B
日本産業衛生学会 (2001)	2B

また、WHO IPCS (1995)によると、2,3-Dibromo-1-propanol (DBP)のラット及びマウスを用いた2年間発がん性試験において、DBPをラットには0, 188, 375 mg/kg bw、マウスには0, 88, 177 mg/kg bwの用量で経皮投与した結果、DBPが両動物の両性に明らかな発がん性を有することが確認された (US NTP, 1993)。ラットでは、皮膚、鼻腔、口腔粘膜、食道、前胃、小腸及び大腸、ジンバル腺、肝臓、腎臓に、雄にはその他に、精巣鞘膜と脾臓に、雌には陰核腺と乳腺に腫瘍の発生増加がみられた。また、マウスでは両性の皮膚と前胃に、雄ではさらに肝臓、肺に腫瘍の発生増加がみられた (表 14 及び 15)。

Table 14.
Incidences of Neoplasms and Nonneoplastic Lesions in Rats in the Long-Term Dermal Study of 2,3-Dibromo-1-propanol

Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	88	177	0	88	177
Skin						
Hyperkeratosis	0/50	1/50	23/50***	0/50	0/50	24/50***
Squamous Cell Papilloma	1/50	3/50 ^a	0/50	0/50	0/50	2/50
Squamous Cell Carcinoma	0/50	5/50*	8/50**	0/50	0/50	1/50
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	1/50	8/50*	8/50*	0/50	0/50	3/50
Basal Cell Tumor	0/50	13/50***	21/50***	0/50	3/50	12/50***
Sebaceous Adenoma	0/50	5/50*	5/50*	0/50	0/50	2/50
Keratoacanthoma	0/50	4/50	12/50***	0/50	0/50	5/50*
Basal Cell Tumor, Sebaceous Adenoma, or Keratoacanthoma	0/50	20/50***	31/50***	0/50	3/50	18/50***
Epithelial Neoplasms(all types)	1/50	22/50***	33/50***	0/50	3/50	18/50***
Oral Mucosa						
Squamous Cell Papilloma	0/50	40/50***	33/50***	0/50	27/50***	41/50***
Squamous Cell Carcinoma	0/50	16/50***	25/50***	0/50	15/50***	27/50***
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	47/50***	48/50***	0/50	39/50***	49/50***
Esophagus						
Hyperkeratosis	0/50	18/50***	48/50***	1/50	20/50***	49/50***
Squamous Cell Papilloma	0/50	19/50***	33/50***	0/50	9/50**	38/50***
Squamous Cell Carcinoma	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	1/50
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	20/50***	33/50***	0/50	9/50**	38/50***
Forestomach						
Hyperkeratosis	2/50	6/50	32/50***	0/50	6/50*	30/50***
Epithelial Dysplasia	0/50	6/50*	1/50	0/50	1/50	8/50**
Forestomach (continued)						
Acanthosis	0/50	1/50	6/50*	0/50	0/50	1/50
Squamous Cell Papilloma	0/50	1/50	17/50***	1/50	3/50	23/50***
Small Intestine						
Adenomatous Polyp	0/50	1/50	3/50	0/50	1/50	0/49
Adenocarcinoma	0/50	8/50**	11/50***	0/50	3/50	4/49
Adenomatous Polyp or Adenocarcinoma	0/50	9/50**	12/50***	0/50	4/50	4/49
Large Intestine						
Adenomatous Polyp	1/50	13/50***	29/50***	0/50	12/50***	37/50***
Adenocarcinoma	1/50	1/50	2/50	0/50	0/50	0/50
Adenomatous Polyp or Adenocarcinoma	2/50	14/50***	30/50***	0/50	12/50***	37/50***

Table 14.
Incidences of Neoplasms and Nonneoplastic Lesions in Rats in the Long-Term Dermal Study of 2,3-Dibromo-1-propanol

Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	88	177	0	88	177
Nose						
Adenoma	0/50	48/50***	48/50***	0/50	44/50***	49/50***
Adenocarcinoma	0/50	2/50	1/50			
Adenoma or Adenocarcinoma	0/50	49/50***	49/50***			
Zymbal's Gland						
Adenoma	0/50	1/50	7/50**	0/50	7/50**	3/50
Adenocarcinoma	0/50	8/50**	29/50***	1/50	2/50	19/50***
Adenoma or Adenocarcinoma	0/50	9/50**	35/50***	1/50	9/50**	22/50***
Kidney						
Hyperplasia	0/50	1/50	5/50*	0/50	1/50	2/50
Renal Tubule Adenoma	0/50	0/50	4/50	0/50	1/50	4/50
Liver						
Basophilic Cytoplasmic Change	2/49	28/50***	16/50***	5/50	27/50***	19/50***
Clear Cell Cytoplasmic Change	2/49	15/50***	5/50	1/50	8/50*	7/50**
Eosinophilic Cytoplasmic Change	0/49	2/50	4/50	0/50	1/50	3/50
Cellular Pleomorphism	0/49	0/50	37/50***	0/50	0/50	44/50***
Angiectasis	2/49	26/50***	46/50***	0/50	1/50	3/50
Periportal Bile Duct: Hyperplasia	20/49	13/50	10/50*	1/50	6/50	37/50***
Neoplastic Nodule	0/49	3/50	2/50	0/50	10/50***	11/50***
Hepatocellular Carcinoma	0/49	1/50	3/50	0/50	2/50	6/50*
Neoplastic Nodule or Hepatocellular Carcinoma	0/49	4/50	5/50*	0/50	11/50***	14/50***
Clitoral Gland						
Adenoma	ND	ND	ND	0/50	1/50	3/50
Adenocarcinoma	ND	ND	ND	0/50	0/50	3/50
Adenoma or Adenocarcinoma	ND	ND	ND	0/50	1/50	6/50*
Mammary Gland						
Adenocarcinoma	ND	ND	ND	0/50	0/50	5/50*
ND: not detected						
*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively.						

Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	88	177	0	88	177
Skin						
Sebaceous Gland Hyperplasia	0/50	1/50	9/50**	0/50	0/50	0/50
					-	-
Epithelial Hyperplasia	0/50	6/50*	3/50	0/50	3/50	2/50
Hyperplasia, NOS	0/50	1/50	9/50**	0/50	5/50*	3/50
Squamous Cell Papilloma	0/50	3/50	9/50**	0/50	1/50	5/50*
Squamous Cell Carcinoma	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	1/50
		-				
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	3/50	11/50***	0/50	1/50	6/50*
Sebaceous Gland Adenoma	0/50	1/50	8/50**	0/50	3/50	2/50
Epithelial Neoplasms (all types)	0/50	4/50	18/50***	0/50	4/50	9/50**
Forestomach						
Epithelial Dysplasia	0/50	14/50***	33/49***	0/50	16/49***	41/50***
Squamous Cell Papilloma	0/50	12/50***	20/49***	0/50	12/49***	17/50***
Squamous Cell Carcinoma	0/50	2/50	1/49	0/50	7/49**	6/50*
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	14/50***	21/49***	0/50	18/49***	19/50***
Lung						
Focal Hyperplasia	0/50	1/50	6/50*	0/50	6/50*	5/50*
Pleomorphism (Lung/bronchiole)	0/50	50/50***	50/50***	0/50	46/50***	50/50***
Alveolar/bronchiolar Adenoma	1/50	1/50	6/50	0/50	3/50	4/50
Alveolar/bronchiolar Carcinoma	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
Alveolar/bronchiolar Adenoma or Carcinoma	1/50	1/50	6/50	1/50	3/50	4/50
Liver						
Eosinophilic Cytoplasmic Change	0/50	0/50	11/50***	0/50	0/50	2/50
Hepatocellular Adenoma	1/50	2/50	9/50**	0/50	0/50	1/50
Hepatocellular Carcinoma	0/50	0/50	3/50	1/50	0/50	0/50
Hepatocellular Adenoma or Carcinoma	1/50	2/50	11/50**	1/50	0/50	1/50

*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively.

参考文献

(評価書から二次引用した文献は以下にリストアップしていない。ただし文献を入手し内容を確認したものは、リストアップした)

WHO International Programme on Chemical Safety (IPCS). 1995. Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis(2,3-dibromopropyl) phosphate. Environmental Health Criteria (EHC) 173.

WHO International Agency for Research on Cancer (IARC). 1999. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 71. Re-Evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. p. 912-929.

Australian Government. Department of Health and Ageing. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). 2005. Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate. Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27.

Australian Government. Department of Health and Ageing. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). 2001. Polybrominated Flame Retardants (PBFRs). Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20.

環境省. 2004. 化学物質の環境リスク初期評価 第3巻. [21] リン酸トリス(2,3-ジブロモプロピル)

European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Contaminants in the Food Chain. 2012. Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food. EFSA Journal 10(10): 2908.

California Environmental Protection Agency (CalEPA). 1992. Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain Proposition 65 carcinogens.
<https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/report/expcancer.pdf>

National Cancer Institute. 1978. Bioassay of Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate for Possible Carcinogenicity. CAS No. 126-72-7. Technical Report Series No. 76.

National Toxicology Program (NTP). 1993. Toxicology and Carcinogenesis studies of 2,3-dibromo-1-propanol (CAS No. 96-13-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Dermal studies). Technical Report Series No. 400.
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr400.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tr400

Van Duuren BL, Loewengart G, Seidman I, Smith AC, Melchionne S. 1978. Mouse skin carcinogenicity tests of the flame retardants tris(2,3-dibromopropyl)phosphate, tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride, and polyvinyl bromide. Cancer Res. 38: 3236-3240.

Momma J., Takada K., Aida Y., Kawamata K., Yoshimoto H., Suzuki Y and Tobe M. Effect of oral administration of bis(2,3-dibromopropyl)phosphate to pregnant rats on prenatal and postnatal developments. Bull. Natl. Inst. Health Sci. Jpn, 100: 85-92.
[http://www.nihs.go.jp/library/078-100/100\(1982\).pdf](http://www.nihs.go.jp/library/078-100/100(1982).pdf)

Takada K, Naito K, Kobayashi K, Tobe M, Kurokawa Y, & Fukuoka M. 1991a. Carcinogenic effect of

bis(2,3-dibromopropyl) phosphate in Wistar rats. *J. Appl. Toxicol.* 11: 323-331.

Takada K, Naito K, Aida Y, Momma J, Yoshimoto H, Nakaji Y, Kurokawa Y, and Tobe M. 1991b. Acute and subacute toxicity studies of bis(2,3-dibromopropyl) phosphate magnesium in rats. *Bull Natl Inst Health Sci Jpn*, 109: 25-31.
[http://www.nihs.go.jp/library/101-138/109\(1991\).pdf](http://www.nihs.go.jp/library/101-138/109(1991).pdf)

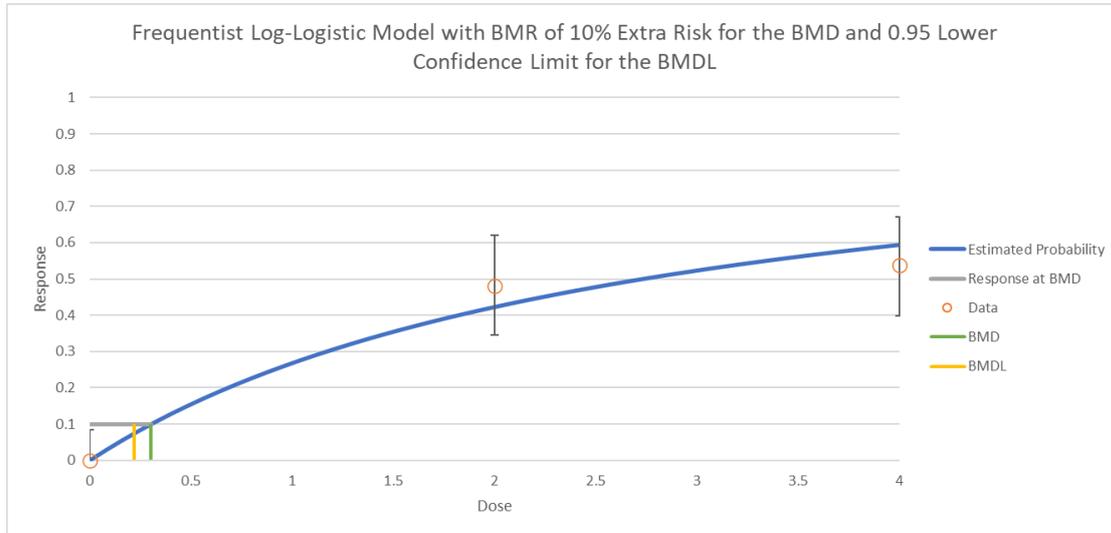
別添2：BMDs 解析結果（TDBPP 発がん性）

①雄性ラット腎臓（腎細胞腺腫またはがん）

*ラットの方がマウスより感受性が高い

Dose (mg/kg/day)	N	Incidence
0	53	0
2.0	54	26
4.0	54	29

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRf	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDs Recommendation	BMDs Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.102886	0	#DIV/0!	Infinity	NA	155.3491337	-	-0.00089886	-0.00089886	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351743	1.245908	0.7040112	0.152123	155.025297	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.302502	0.21917	1.380003	0.635815	0.47313	152.829145	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Recommended	Lowest AIC BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.766563	0.627632	1.221358	0.9849114	0.0667606	156.5879544	-	-0.000898437	-0.000898437	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351733	1.245951	0.5973764	0.152123	155.025297	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351732	1.245948	0.5545358	0.0523004	157.0253297	-	-0.000898516	-0.000898516	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351743	1.245908	0.6706169	0.0523004	157.0253297	-	-0.000899773	-0.000899773	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.002684	0	#DIV/0!	0.4784831	6535	157.3491339	-	-0.000937289	-0.000937289	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.000823	0.000395	2.084728	Infinity	0.9900572	151.3691067	-	-0.000898437	-0.000898437	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.134723	0.91482	1.218516	1.357853	<0.0001	173.9406288	-	2.981423072	-2.350099988	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 (Residual for Dose Group Near BMD) > 2 (Residual at control) > 2
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.002685	0	#DIV/0!	0.4784763	0.992832	153.3491337	-	-0.000898437	-0.000898437	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.004306	0	#DIV/0!	0.5389364	NA	155.3491339	-	-0.000939789	-0.000939789	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Dose 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.235050	0.152366	1.542725	0.4113918	NA	155.3491339	-	-0.00089844	-0.00089844	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Dose 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351732	1.245948	0.5545358	0.0523004	157.0253305	-	-0.00110663	-0.00110663	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.059154	0.874904	1.210595	1.2903038	<0.0001	172.3257864	-	3.013395357	-2.116037489	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 (Residual for Dose Group Near BMD) > 2 (Residual at control) > 2
Quadratic Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351743	1.245908	0.5545258	0.152123	155.025297	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.000684	0	#DIV/0!	Infinity	0.9989766	153.3491346	-	-0.000898437	-0.000898437	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose



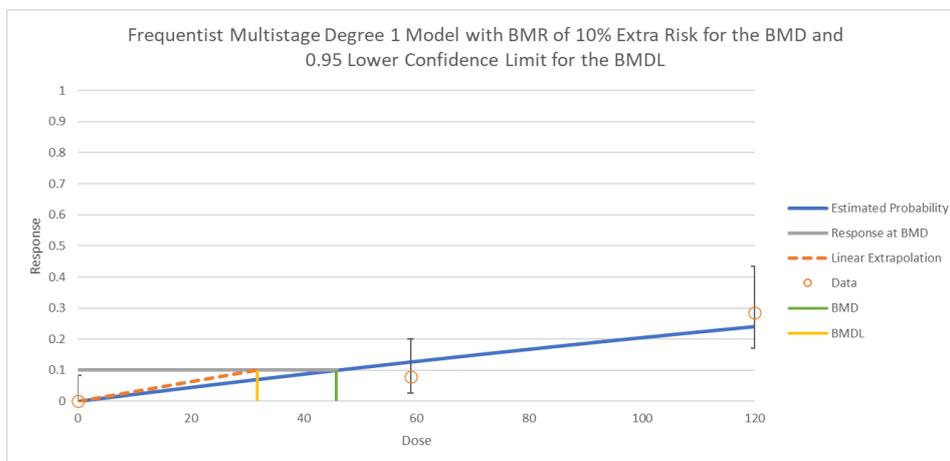
BMDL₁₀ 0.219 mg/kg/day

VSD at 10⁻⁵=0.219/10000=0.0000219 mg/kg/day = 0.0219 μg/kg/day (経口：ラット)

②雄性マウス腎臓（腎細胞腺腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	54	0
59	50	4
120	49	14

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRf	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	65.08029	35.12276	1.852938	65.012719	NA	92.50735851	-	4.65687E-05	-0.000906873	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	66.09917	36.22517	1.824474	64.342033	0.9932764	90.5073585	-	2.69804E-08	-0.000906873	Viable - Alternate	
Log Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	66.12685	35.051	1.886589	65.002756	0.9992764	90.5073585	-	5.44613E-06	-0.000906873	Viable - Alternate	
Log Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	108.7123	40.0019	2.717703	118.49156	NA	98.53822736	-	4.65327E-05	-1.469711446	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	65.50436	35.2285	1.835687	62.438881	0.9932705	90.50735852	-	0.000112816	-0.000906873	Viable - Alternate	
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	45.83631	31.807	1.44108	69.45833	0.46674	90.1406359	-	-0.994963781	-0.000906873	Viable - Recommended	Lowest AIC
	WebFit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	66.46175	35.2289	1.834506	65.82693	0.9992651	90.50735853	-	0.00013964	-0.000906873	Viable - Alternate
Quasi-Bayesian Log	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.08040	33.93203	1.940731	64.889901	60539	94.9073585	-	2.50695E-06	-0.000907080	Viable - Alternate	
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.09888	32.81177	2.014487	64.342251	NA	92.50735851	-	-2.34408E-05	-0.000907265	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
	Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	80.35359	66.21115	1.213596	94.348613	0.3275101	91.96139684	-	0.628462952	-0.733330653	Viable - Alternate
Log Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.12712	33.92058	1.949447	65.002495	0.9992702	90.50735851	-	3.02801E-05	-0.000906873	Viable - Alternate	
Log Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	65.49984	35.25211	1.85804	62.842625	NA	92.50735854	-	2.42902E-05	-0.000915309	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Degree 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.50292	35.11413	1.893908	63.786227	NA	92.5073585	-	1.70625E-06	-0.000906893	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
	WebFit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	45.83631	31.80781	1.44104	69.458342	0.2170204	92.14063703	-	-0.994963826	-0.00115697	Viable - Alternate
Quasi-Bayesian Log	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	76.32421	62.19664	1.227105	90.829369	0.42775	91.44699037	-	0.516028386	-0.57717156	Viable - Alternate	
WebFit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	45.83631	31.80863	1.441042	69.438672	0.4667403	90.14063593	-	-0.994963804	-0.000906873	Viable - Alternate	
WebFit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.46095	33.93111	2.008272	65.82658	0.9992764	90.5073585	-	3.43849E-06	-0.000906873	Viable - Alternate	



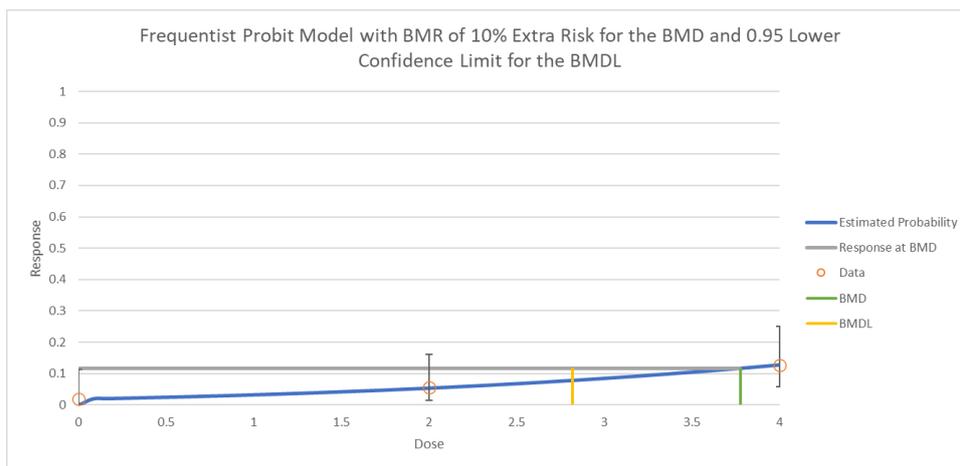
BMDL 31.807 mg/kg/day

VSD at 10^{-5} = $31.807/10000 = 0.00318$ mg/kg/day = 3.18 μ g/kg/day (経口：マウス)

③雄性ラット包皮腺（腺腫 NOS、がん NOS または腺がん）

Dose	N	Incidence
0	54	1
2	55	3
4	55	7

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRP	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	2.354085	0	#DIV/0!	Infinity	65535	83.17357536	-	-0.00011914	-5.08801E-05	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.739912	2.273247	1.645185	Infinity	NA	81.17357535	-	6.78028E-07	-4.03398E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.740341	2.230439	1.678953	Infinity	NA	81.17357541	-	4.13859E-05	0.00023048	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	4.019375	2.482841	1.618861	8.6380098	NA	82.22042115	-	4.58479E-05	-0.71053494	Questionable	BMD higher than maximum dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Dose2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.75537	2.273162	1.652047	Infinity	NA	81.17357535	-	6.48147E-06	1.50592E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Dose3	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.965138	2.223246	1.763491	Infinity	0.6323162	79.41051676	-	0.26149329	0.09536449	Viable - Alternate	
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.745483	2.273267	1.647622	Infinity	NA	81.17357535	-	4.1726E-05	3.85024E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.639169	0	#DIV/0!	Infinity	65535	83.17357564	-	-7.7534E-05	-0.00047079	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.738129	1.477264	2.530406	Infinity	NA	81.17379662	-	0.09042791	0.011570187	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.799997	2.931309	1.296348	8.490393	0.9058631	79.18755539	-	-0.029931276	-0.071617128	Viable - Alternate	
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.740126	0	#DIV/0!	Infinity	NA	81.17357567	-	-4.86342E-05	0.000566441	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	4.018284	0	#DIV/0!	Infinity	NA	82.22042119	-	8.29024E-05	-0.710596654	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD higher than maximum dose
Multistage Dose2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.755369	1.784256	2.104607	Infinity	NA	81.17357535	-	-6.24533E-07	-5.89661E-07	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Dose3	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.965132	2.223241	1.763491	Infinity	0.6323165	79.41051676	-	0.261493282	0.095368075	Viable - Alternate	
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.775159	2.81736	1.33997	8.847109	0.977644	79.1743601	-	-0.008389199	-0.015667258	Viable - Recommended	Lowest AIC5
Quasi-Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.965155	2.223255	1.763491	Infinity	0.6323163	79.41051676	-	0.261493484	0.09536931	Viable - Alternate	
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.74548	0	#DIV/0!	Infinity	NA	81.17357535	-	2.76866E-06	-1.54296E-07	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated



BMDL 2.82 を得ることができたが、低用量より高値であり、同値は本試験における NOAEL 相当値であるとは言い難いと考え、本計算結果は妥当とは言えないと考えた。

④雄マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	51	0
59	47	10
120	48	13

Model	Analysis Type	Restriction	Risk Type	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDs Recommendation	BMDs Recommendation Notes
Doubtless Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	42.49456	0	#DIV/0!	Infinity	65535	110.7264966	-	0.000128062	0.000128062	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	115.3441	26.14061	4.412449	Infinity	65535	110.7264967	-	4.03452E-05	0.000293733	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	78.53736	21.64388	3.628617	Infinity	NA	108.7264966	-	9.27966E-05	9.27966E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-ProbIt	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	121.6404	50.1601	2.425044	Infinity	65535	110.726497	-	-3.21817E-05	3.18703E-05	Viable - Recommended	Lowest AIC BMD higher than maximum dose
Multistage-DeGuzis-1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	83.89418	26.13813	3.209648	Infinity	NA	108.7264966	-	-0.000118556	-0.000118556	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	83.87759	26.13897	3.20891	Infinity	NA	108.7264966	-	1.55017E-06	1.55017E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Doubtless Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	42.73544	0	#DIV/0!	Infinity	65535	112.7264966	-	4.62842E-05	4.62842E-05	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	87.06779	0.262744	331.3792	Infinity	65535	110.7264966	-	-1.03857E-05	-1.03857E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	98.42075	51.83467	1.898744	Infinity	NA	108.7264966	-	1.18709E-05	-6.51023E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	8.129018	0	#DIV/0!	48.962319	65535	110.7264966	-	-2.93625E-07	-2.93625E-07	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Log-ProbIt	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	122.1881	0	#DIV/0!	Infinity	65535	110.7264966	-	4.37583E-05	-9.30768E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD higher than maximum dose
Multistage-DeGuzis-1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	33.90149	24.47266	1.38528	Infinity	NA	109.748548	-	0.830342794	0.830342794	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	96.72829	49.15621	1.967716	Infinity	NA	108.7264966	-	-3.31423E-07	-5.92013E-07	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quasi-Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	83.20317	26.1388	3.183129	Infinity	NA	108.726529	-	0.004961006	0.004961006	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	57.39685	0	#DIV/0!	Infinity	65535	110.7264985	-	-0.001126533	-0.001126533	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated

いずれのモデルにおいても P 値が異常に大きいか NA となり、いずれのモデルの計算結果も不適合であると判断した。

⑤雌性マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	53	2
59	48	14
120	44	22

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRP	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	21.90369	0.048178	454.6364	202.15514	65535	126.946128	-	6.39618E-06	6.39618E-06	Questionable	☐ BMD/BMDL ratio > 20☐ BMD/BMDL ratio > 30☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 10x lower than lowest non-zero dose☐
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	55.72196	13.9117	4.095411	127.4259	65535	124.946128	-	-6.19383E-07	-6.19383E-07	Viable - Recommended	☐ BMD/BMDL ratio > 3☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	108.896	10.30763	10.5646	133.4461	65535	124.946128	-	6.27141E-06	-7.28236E-06	Viable - Alternate	☐ BMD/BMDL ratio > 30☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	113.7871	25.04459	4.543382	136.10976	65535	124.946128	-	-8.09687E-05	6.27657E-05	Viable - Alternate	☐ BMD/BMDL ratio > 3
Multistage-DeGroot-1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	18.45105	13.9089	1.326565	94.328855	NA	122.946128	-	9.56045E-05	9.56045E-05	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐ d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	112.1295	15.91135	0.060792	123.02489	65535	124.946128	-	-3.06924E-05	-0.000108007	Viable - Alternate	☐ BMD/BMDL ratio > 30☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	20.68555	0.064188	322.2651	41.104013	65535	126.946128	-	-7.19616E-08	-7.19616E-08	Questionable	☐ BMD/BMDL ratio > 20☐ BMD/BMDL ratio > 30☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 10x lower than lowest non-zero dose☐
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	17.60672	0.067644	305.4389	40.435403	65535	124.946128	-	-2.11708E-07	-2.11708E-07	Questionable	☐ BMD/BMDL ratio > 20☐ BMD/BMDL ratio > 30☐ BMD 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 10x lower than lowest non-zero dose☐
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	38.37988	30.17243	1.272018	101.14782	NA	122.946128	-	-2.35365E-07	-2.35365E-07	Questionable	☐ d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	95.0238	0.06461	1470.727	133.45473	65535	124.946128	-	-7.99218E-06	6.76346E-06	Questionable	☐ BMD/BMDL ratio > 20☐ BMD/BMDL ratio > 30☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 10x lower than lowest non-zero dose☐
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	111.4185	0.112484	990.5313	136.09689	65535	124.946128	-	-9.6432E-06	1.01515E-05	Questionable	☐ BMD/BMDL ratio > 20☐ BMD/BMDL ratio > 30☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 10x lower than lowest non-zero dose☐
Multistage-DeGroot-1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	18.15567	13.91101	1.305129	94.393832	NA	122.9472016	-	0.026563939	0.026563939	Questionable	☐ BMD 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐ d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	36.45556	28.79161	1.266187	100.61253	NA	122.946128	-	1.68764E-06	1.68764E-06	Questionable	☐ d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quantal Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	18.4521	13.90951	1.326582	94.332408	NA	122.946128	-	4.9065E-07	4.9065E-07	Questionable	☐ BMD 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐ d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	86.14647	0.03307	2604.963	123.06282	65535	124.946128	-	3.81282E-06	3.81282E-06	Questionable	☐ BMD/BMDL ratio > 20☐ BMD/BMDL ratio > 30☐ BMDL 3x lower than lowest non-zero dose☐ BMDL 10x lower than lowest non-zero dose☐

P 値が非常に大きい=全モデルとも不適切と判断した。

⑥雄性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	43	12
59	44	18
120	50	25

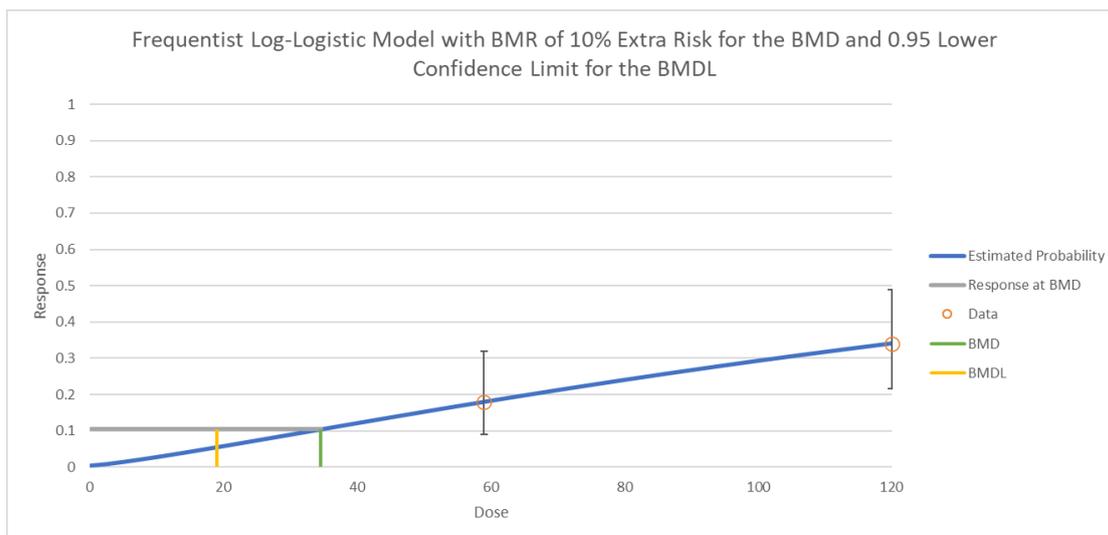
Model	Analysis Type	Restriction	Risk Type	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Doubtless Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	20.22606	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	-2.89507E-06	-2.89507E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	38.64238	13.4821	2.8662	Infinity	65535	134.8490026	-	-0.000109174	-0.000109174	Viable - Alternate	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	110.0054	8.4569	13.0077	Infinity	65535	134.849003	-	-1.64293E-05	9.94373E-06	Viable - Recommended	Lowest BMDL BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	116.291	28.30406	4.108632	Infinity	65535	134.8490026	-	-2.59003E-05	2.40985E-05	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	38.47255	13.48133	2.853766	Infinity	NA	132.8490026	-	-5.76749E-07	-5.76749E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	38.47157	13.48164	2.853627	Infinity	NA	132.8490026	-	1.70021E-05	1.70021E-05	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Doubtless Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	8.049662	0	#DIV/0!	Infinity	65535	136.8490026	-	3.46778E-07	3.46778E-07	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	37.70401	0.018202	2071.424	Infinity	65535	134.8490026	-	5.63099E-05	5.63099E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	48.56904	28.18511	1.73216	Infinity	NA	132.8490026	-	-1.23313E-05	-1.23313E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	108.4385	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	-5.12912E-06	-2.8161E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	117.7403	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	1.43175E-05	-7.13673E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	15.50477	12.12352	1.2789	Infinity	NA	134.7089499	-	1.111228932	1.111228932	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	47.95212	27.30183	1.756383	Infinity	NA	132.8490026	-	8.53764E-06	8.53764E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quasi-Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	38.4725	13.48169	2.853685	Infinity	NA	132.8490026	-	3.37152E-07	3.37152E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	39.81309	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	1.51493E-05	1.51493E-05	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated

P 値が異常に高く BMDU が無限大のため、いずれのモデルの結果も信頼性低い (BMDL 不採用) と考えた。

⑦雌性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	55	4
59	50	9
120	50	17

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	36.08522	0.001453	24837.32	58.242893	65535	117.242895	-	-1.36989E-06	-1.36989E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	45.71376	22.93661	2.073036	165.45126	65535	117.242895	-	6.06373E-07	6.06373E-07	Viable - Alternate	
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	34.28202	19.072	1.813233	289.504	65535	117.242896	-	-3.4844E-08	-3.4844E-08	Viable - Recommended	Lowest AIC BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Prob	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	112.9016	17.88073	2.92627	231.22083	65535	117.242895	-	-1.04656E-05	0.000128918	Viable - Alternate	
Multistage Dose₁	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	30.74023	22.59056	1.360758	286.11462	NA	115.2478326	-	-0.056388125	-0.056388125	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	114.9049	22.59846	5.084636	136.4636	65535	117.242895	-	-9.9853E-07	8.43495E-06	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	34.74731	0.007045	4931.411	214.9158	65535	119.242895	-	-1.69024E-07	-1.69024E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	32.19138	0.354224	90.87855	58.150626	65535	117.242895	-	-2.12629E-07	-2.12629E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	58.50216	45.73361	1.277797	269.99858	NA	115.242895	-	-3.70586E-05	-3.70586E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	34.62311	0.007064	4901.304	293.37695	65535	117.242895	-	1.79317E-06	1.79317E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Log-Prob	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	111.5108	0.013295	8387.732	Infinity	65535	117.242895	-	-2.36342E-05	4.31238E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose₁	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	30.74028	22.59052	1.36076	286.11456	NA	115.2478326	-	-0.056388442	-0.056388442	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Eubck	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	55.45865	43.23729	1.282658	271.75908	NA	115.242895	-	1.62948E-06	1.62948E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quantal Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	30.74023	22.59053	1.36076	286.11744	NA	115.2478326	-	-0.056388183	-0.056388183	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	68.3186	0.004919	13889.96	288.62534	65535	117.2428993	-	-0.001508741	-0.001508741	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose



log-logistic のグラフは見かけ上はフィットしているが、P 値が異常に大きいため、不適合と考えた。

⑧ 雌マウス肝腫瘍

Dose	N	Incidence
0	54	11
59	50	23
120	49	35

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRP	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDs Recommendation	BMDs Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	41.2337	3.537874	11.65494	115.57085	65535	135.6247955	-	5.97159E-05	5.97159E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	10.09617	8.104741	1.245712	27.47216	NA	131.6247955	-	8.19349E-07	8.19349E-07	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	78.7714	4.864638	16.19265	114.53251	65535	133.6247956	-	-0.00016057	-0.00016057	Questionable	BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose-1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	10.09618	8.104638	1.245729	28.805048	NA	131.6247955	-	-1.21388E-06	-1.21388E-06	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	108.5882	8.104689	13.2982	115.02295	NA	131.6247955	-	3.25047E-08	8.73457E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	33.74534	0.776315	43.47961	116.0872	65535	135.6247955	-	-1.22944E-06	-1.22944E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	10.06994	0.044685	225.3552	27.419758	NA	131.6247958	-	-0.000354141	-0.000354141	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	22.23655	17.83511	1.246785	35.39547	NA	131.6247955	-	-2.84815E-07	-2.84815E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	103.8713	0.776833	133.7113	114.51213	65535	133.6247955	-	-9.03358E-06	1.48699E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	100.6675	0.998143	100.8548	116.98935	65535	133.6247956	-	-0.000313741	0.000149608	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose-1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	10.09062	8.104495	1.245065	28.404184	NA	131.6247976	-	0.001085002	0.001085002	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	21.58848	17.60596	1.226203	35.51212	NA	131.6247955	-	1.58093E-07	1.58093E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quantal Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	10.09619	8.104755	1.245711	28.401353	NA	131.6247955	-	-2.03419E-06	-2.03419E-06	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	108.0395	0.294727	366.5753	114.96176	65535	133.6247955	-	9.23671E-06	-1.61154E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose

BMD/BMDL 比、P 値が全て不適合と考えた。

塩化ビニルモノマー

CAS 75-01-4

目次

1	はじめに	1
2	収集した有害性情報の概要	1
2-1	一般毒性	1
2-1-1	経口	1
2-1-2	吸入	1
2-1-3	経皮	10
2-2	生殖発生毒性	10
2-2-1	経口	10
2-2-2	吸入	11
2-2-3	経皮	12
2-3	変異原性 (遺伝毒性)	12
2-4	発がん性	14
2-4-1	経口	14
2-4-2	吸入	14
2-4-3	経皮	22
2-4-4	国内外機関の発がん性区分	22
2-5	その他の有害性に関する情報	22
2-5-1	生体内運命 (体内動態)	22
2-5-2	急性毒性	23
2-5-3	刺激性・腐食性及び感作性	25
2-5-4	作用機序	26
3	参考文献	27

1 はじめに

本文書では、塩化ビニルモノマー (CAS 番号 75-01-4) の毒性情報を整理した。具体的には、本物質は既に化審法の評価Ⅱにおいて詳細評価されたため、その評価書「優先化学物質のリスク評価 (一次) 人健康影響に係る評価Ⅱ (2014)」を附属資料として扱いながら、必要に応じて参照し、評価Ⅱ以降に公表された本物質に関する有害性情報 (経口及び吸入経路の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する情報及び評価Ⅱの評価対象ではない経皮経路の毒性試験等の情報や、短期曝露による影響 (急性毒性、刺激性・腐食性、感作性: 全ての曝露経路について)) のうち、評価に資する信頼性が担保された情報を、毒性項目及び曝露経路毎に整理した。

なお、新たに検索・収集した有害性情報の情報源の範囲は、「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」の図表 8 に記載されている「優先順位 1 の情報源」とし、EU ECHA の REACH 登録情報も対象とした。

2 収集した有害性情報の概要

2-1 一般毒性

2-1-1 経口

(1) ヒト

経口経路での一般毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経口経路での一般毒性について、実験動物に関する情報は多数報告されている。これらの情報の詳細は附属資料「4-1-2 経口」を参照のこと。

2-1-2 吸入

(1) ヒト

塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響については、職業曝露に関する報告が多数得られた。表 1 に塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響 (一般毒性) を示す。概要は以下のとおりである。なお、各情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

a. 神経系障害

塩化ビニルモノマーの吸入による影響について、ヒトに対する神経系障害（中枢神経系障害及び末梢神経系障害）の症例が報告されている。

a-1. 中枢神経系障害

25,000 ppm の塩化ビニルモノマーに3分間曝露したボランティアは、曝露中にめまい、見当識障害、足の灼熱感がみられた。これらの影響は、曝露終了時には速やかに回復したが、ボランティアは頭痛を発症した (ATSDR, 2006 [Patty et al. 1930])。

4,000～20,000 ppm の濃度の塩化ビニルモノマーに、1日2回、5分間、6時間おきに、3日間連続してボランティアに曝露させる研究を行った。4,000 ppm では影響は認められなかったが、8,000 ppm では6人中1人がめまいを感じると報告している。めまいの発生率は、濃度が高くなるほど高くなった。高濃度では吐き気を催したが、いずれの影響も曝露を中止すると速やかに回復した。20,000 ppm の曝露後、頭痛が発症した (ATSDR, 2006, SIAR, 2001 [Lester et al., 1963])。

25,000 ppm の塩化ビニルモノマーに約3分間曝露されたことにより、めまい、見当識障害、足裏の燃える感覚がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Danziger, 1960])。

塩化ビニルモノマー1,000 ppm に1か月～数年間曝露されたヒトに、耳痛、頭痛、めまい、不明瞭な視界、疲労感、食欲不振、吐き気、不眠、呼吸不全、胃痛、肝臓及び脾臓部位の痛み、手足のひりひり感、四肢の冷感、性欲の欠如、体重減少がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Thiess and Versen, 1974])。

塩化ビニルモノマーの慢性曝露により、知覚-運動性の多発神経病を含む神経障害、三叉神経知覚性神経症、軽度の錐体路症候、大脳、錐体外路性運動神経障害、神経衰弱やうつ症状、EEG (electroencephalogram) の変化がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005, ATSDR, 2006 [Perticoni et al., 1986, Podoll et al., 1990, Langauer-Lewowicka et al., 1983, Penin et al., 1975])。

a-2. 末梢神経系障害

調査した塩化ビニルモノマー工場の労働者の70%で、手足に最も重篤な末梢神経障害（脱髄性ニューロパチーに関連した線維束性収縮と細動、運動単位電位の持続時間と振幅の増加（側枝発芽を示す）が観察された (ATSDR, 2006 [Perticoni et al., 1986, Magnavita et al., 1986])。

その他の末梢神経系の症状で最も多く報告されている症状は、四肢の知覚異常（チクチク・ヒリヒリ感）であり、その他、手足の指の無力ないし脱力感、反射能の低下、手足の温感及び指の痛みなどが報告されている。これらの症状の一部が、血管機能不全による組織の酸素欠乏状態と関連しているのか、あるいは塩化ビニルの末梢神経への直接的な有害影響なのかは不明である (ATSDR, 2006 [Lilis et al. 1975, Sakabe 1975, Spirtas et al. 1975, Suci et al. 1963, 1975, Veltman et al. 1975, Walker 1976, Langauer-Lewowicka et al., 1983, NIOSH, 1977])。

b. 四肢障害

1,000名(40～55歳)の塩化ビニルモノマー工場の労働者について、7年間の追跡調査により、レイノー病¹の他に主に高血圧症を含む循環障害が増加したことが判明した(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Laplanche et al., 1992])。

725名への塩化ビニルモノマーの曝露により、3%に四肢先端の骨端融解、10%にレイノー現象、6%に強皮症がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Lelbach and Marsteller, 1981])。

塩化ビニルモノマー25～250 ppm (64～639 mg/m³) に曝露された化学プラント労働者にレイノー現象がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Occidental Chemical Corporation, 1975])。

塩化ビニルモノマーに曝露された労働者で、退職した128名の患者の9%にレイノー病の症状がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Fontana et al., 1995])。

塩化ビニルモノマーを原料とするポリ塩化ビニル製造工程で重合缶の内部を削り落とす作業に従事した労働者で、痛み、過敏、蒼白、チアノーゼを先行とする四肢先端の骨端融解がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Harris and Adams, 1967])。

c. 肝臓障害

塩化ビニルモノマー曝露により、種々の肝臓の組織所見をともなった肝臓腫大、脾臓腫大がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Lange et al., 1974])。

塩化ビニルモノマー1～20 ppm (2.5～50 mg/m³) に曝露された労働者(19～55歳)271名中、12名に肝機能不全がみられた。この内4名に肝臓腫大、4名に肝脾腫大、2名に脾臓腫大がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Ho et al., 1991])。

塩化ビニルモノマー25～250 ppm (64～639 mg/m³) に曝露された労働者に肝臓腫大がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Occidental Chemical Corporation, 1975])。

塩化ビニルモノマー重合作業に従事した180名において、17/180例で肝線維症をともなった門脈性高血圧症がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Lelbach and Marsteller, 1981])。

d. 循環障害

塩化ビニルモノマーに曝露された21名において、2/21例で肝線維症と門脈性高血圧症により死亡がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Lelbach, 1996])。

塩化ビニルモノマー4～1,036 mg/m³を曝露された105名の塩化ビニルモノマーまたはポリ塩化ビニル労働者について、5年間の追跡調査により高血圧症が有意に増加し、曝露量と発症頻度に相関性がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Kotseva, 1996])。

e. 呼吸器障害

塩化ビニルモノマー曝露により、呼吸器の気腫、呼吸不全、肺線維症がみられた(NITE

¹ レイノー病はある種の震顫障害であり、四肢の運動血管の障害となって現れる。冷感、情動などによって発作的に現れ、手指まれには足指がチアノーゼにより蒼白となる時期に続いて赤くなる時期がある。感覚障害を伴うしびれ感、こわばりを蒼白時に感じ、さらに灼けるような疼痛感、ピンで刺すような痛みなどを感じる(NITE 初期リスク評価書, 2005)。

初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Suciu et al., 1975])。

塩化ビニルモノマーに最大 30 年間曝露された労働者 10,173 名の死亡調査で、肺気腫による死亡が有意に増加していたが、曝露期間との相関はみられなかった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Dow Chemical Company, 1986])。

f. 免疫障害

塩化ビニルモノマー労働者において、IgG のポリクローナルな増加をともなった高免疫グロブリン血症、寒冷グロブリン血症 (cryoglobulinaemia)、寒冷高線維素原血症 (cryofibrinogenaemia)、有意な免疫複合体の増加がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Ward et al., 1976])。

g. 甲状腺障害

塩化ビニル製造工場で塩化ビニルモノマーに曝露された労働者を対象とした研究では、強皮症を呈した労働者のほとんどが甲状腺機能不全であることが示された (ATSDR, 2006 [Suciu et al., 1963])。

h. その他の影響

本物質の重合反応作業に従事した労働者で、「塩化ビニル疾患」と呼ばれる病理症候群が報告されている。耳痛、頭痛 (眩暈)、視力低下、疲労、食欲不振 (吐き気)、不眠症、息切れ、腹痛、肝臓・脾臓域の痛覚、手足の刺痛感覚や冷感覚、性欲低下、体重減少などの自覚症状を伴い、指端骨溶解、強皮症様皮膚変化、レイノー症候、門脈圧亢進症、肝臓の線維化、肝細胞の過形成などが認められている (MOE 初期評価, 2003 [Thiess, A.M. and P. Versen, 1974、Lange, C. E., 1974、Berk, P.D., 1976、Doss, M., 1984])。

開放バルブから放出された高濃度の塩化ビニルに曝露された労働者の死亡例が報告されている。また、重合槽の清掃を担当していた労働者が槽内で死亡しているのが発見された。剖検の結果、内臓、特に肺と腎臓にうっ血、血液凝固障害がみられた。死因は非常に高濃度の塩化ビニルを吸入したことによると考えられた (ATSDR, 2006 [Danziger, 1960])。

表 1 塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響 (一般毒性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	ボランティア	3 分間曝露	25,000 ppm	曝露中のめまい、見当識障害、足の灼熱感(曝露終了時に速やかに回復したが、頭痛を発症)	ATSDR (2006) [Patty et al. 1930]
2	ボランティア (6 名)	5 分間曝露 2 回/日 6 時間おき 3 日間連続	4,000～ 20,000 ppm	4,000 ppm: 影響なし 8,000 ppm: めまい(1 例) 20,000 ppm: 頭痛	ATSDR (2006)、 SIAR (2001)[Lester et al., 1963]

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
				めまいの発生率は、濃度が高くなるほど高くなった。高濃度では吐き気を催したが、いずれの影響も曝露を中止すると速やかに回復した(詳細不明)。	
3	不明	約3分間曝露	2.5% (25,000 ppm)	めまい、見当識障害、足裏の燃える感覚	NITE 初期リスク評価書(2005) [Danziger, 1960]
4	不明	1か月~数年間曝露	1,000 ppm	耳痛、頭痛、めまい、不明瞭な視界、疲労感、食欲不振、吐き気、不眠、呼吸不全、胃痛、肝臓及び脾臓部位の痛み、手足のひりひり感、四肢の冷感、性欲の欠如、体重減少	NITE 初期リスク評価書(2005) [Thiess and Versen, 1974]
5	不明	慢性曝露	不明	知覚-運動性の多発神経病を含む神経障害	NITE 初期リスク評価書(2005)、ATSDR(2006) [Perticoni et al., 1986, Podoll et al., 1990]
6	不明	慢性曝露	不明	三叉神経知覚性神経症、軽度の錐体路症候、大脳、錐体外路性運動神経障害	NITE 初期リスク評価書(2005) [Langauer-Lewowicka et al., 1983]
7	不明	慢性曝露	不明	神経衰弱やうつ症状、EEG (electroencephalogram) の変化	NITE 初期リスク評価書(2005) [Penin et al., 1975]
8	塩化ビニルモノマー工場の労働者	不明	不明	手足に最も重篤な末梢神経障害(塩化ビニル労働者の70%で診断された)末梢神経障害としては、脱髄性ニューロパチーに関連した線維束性収縮と細動、運動単位電位の持続時間と振幅の増加(側枝発芽を示す)がみられた。	ATSDR(2006) [Perticoni et al., 1986, Magnavita et al., 1986]
9	塩化ビニルモノマー工場の労働者	不明	不明	その他の末梢神経系の症状で最も多く報告されている症状は、四肢の知覚異常(チクチク・ヒリヒリ感)であり、その他、手足の指の	ATSDR(2006) [Lilis et al. 1975, Saka

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
				無力ないし脱力感、反射能の低下、手足の温感及び指の痛みなどが報告されている。 これらの症状の一部が、血管機能不全による組織の酸素欠乏状態と関連しているのか、あるいは塩化ビニルの末梢神経への直接的な有害影響なのかは不明である。	be 1975, Spirtas et al. 1975, Suciú et al. 1963, 1975, Veltman et al. 1975, Walker 1976, Langauer-Lewowicka et al., 1983, NIOSH, 1977]
10	労働者 (1,000名, 40~55歳)	塩化ビニルモノマー曝露	不明	7年間の追跡調査により、レイノー病の他に主に高血圧症を含む循環障害の増加	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Laplanché et al., 1992]
11	不明 (725名)	塩化ビニルモノマー曝露	不明	四肢先端の骨端融解(3%)、レイノー現象(10%)、強皮症(6%)	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Lelbach and Marsteller, 1981]
12	労働者 (化学プラント)	塩化ビニルモノマー曝露	25~250 ppm (64~639 mg/m ³)	レイノー現象	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Occidental Chemical Corporation, 1975]
13	塩化ビニルモノマーに曝露された労働者で、退職した 128名の患者	塩化ビニルモノマー曝露	不明	レイノー病の症状(9%)。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Fontana et al., 1995]
14	労働者	塩化ビニルモノマーを原料とするポリ塩化ビニル製造工程で重合缶の内部を削り落とす作業に従事	不明	痛み、過敏、蒼白、チアノーゼを先行した四肢先端の骨端融解	NITE 初期リスク評価書 (2005)、EHC (1999) [Harris and Adams, 1967]
15	不明	塩化ビニルモノ	不明	種々の肝臓の組織所見をとま	NITE 初

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
		マー曝露		た肝臓腫大、脾臓腫大	期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999)[La nge et al., 1974]
16	労働者 (271名, 19~ 55歳)	不明	1~20 ppm (2.5~50 mg/m ³)	12名が肝機能不全(うち、肝臓腫 大(4名)、肝脾腫大(4名)、脾臓腫 大(2名))	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Ho et al., 1991]
17	労働者	不明	25~250 ppm (64~639 mg/m ³)	肝臓腫大	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 [Occidenta l Chemical Corporatio n, 1975]
18	労働者 (180名)	重合作業に従事 した	不明	17/180例で肝線維症をともなった 門脈性高血圧症	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Lelbach and Marsteller, 1981]
19	21名	不明	不明	2/21例で肝線維症と門脈性高血圧 症により死亡	NITE 初 期リスク 評価書 (2005) [Lelbach, 1996]
20	労働者 105名	不明	4~1,036 mg/m ³ (1.54~398.5 ppm)	5年間の追跡調査により高血圧症 の有意な増加 曝露量と発生頻度に相関性がみら れた。	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Kotseva, 1996]
21	不明	塩化ビニルモノ マー曝露	不明	呼吸器の気腫、呼吸不全、肺線維 症	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Suciu et al., 1975]
22	労働者	最大 30年間曝	不明	肺気腫による死亡が有意に増加し	NITE 初

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
	(10,173名)	露 死亡調査		ていたが、曝露期間との相関はみ られなかった。	期リスク 評価書 (2005) [Dow Chemical Company, 1986]
23	労働者	不明	不明	IgG のポリクローナルな増加をと もなった高免疫グロブリン血症、 寒冷グロブリン血症 (cryoglobulinaemia)、寒冷高線維 素原血症 (cryofibrinogenaemia)、 有意な免疫複合体の増加	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Ward et al., 1976]
24	労働者	塩化ビニル製造 工場で塩化ビニ ルに曝露された	不明	強皮症を呈した労働者のほとんど が甲状腺機能不全である	ATSDR (2006) [Suciu et al., 1963]
25	労働者	塩化ビニルモノ マーの重合反応 作業	不明	「塩化ビニル疾患」と呼ばれる病 理症候群がみられた。(耳痛、頭痛 (眩暈)、視力低下、疲労、食欲不 振(吐き気)、不眠症、息切れ、腹 痛、肝臓・脾臓域の痛覚、手足の 刺痛感覚や冷感覚、性欲低下、体 重減少などの自覚症状を伴い、指 端骨溶解、強皮症様皮ふ変化、レ イノー症候、門脈圧亢進症、肝臓 の線維化、肝細胞の過形成など)	MOE 初 期評価 (2003)[Thi ess, A.M. and P. Versen, 19 74、 Lange, C. E., 1974、 Berk, P.D., 1976、 Doss, M., 1984]
26	労働者	開放バルブから 放出された高濃 度の塩化ビニル モノマー曝露 /重合槽の清掃	不明	死亡 剖検の結果、内臓(特に肺と腎臓) にうっ血、血液凝固障害 死因は非常に高濃度の塩化ビニル を吸入したことによると考えられ た。	ATSDR (2006) [Danziger, 1960]

以上、塩化ビニルモノマーへの吸入曝露によって、中枢及び末梢神経系障害、四肢障害、肝臓障害、循環器障害、呼吸器障害、免疫障害、甲状腺障害が報告されている。また、消化器系への影響等の多臓器への毒性影響が報告されている。なお、ここに示した症例及び疫学調査結果に基づき評価値等を導出した評価機関はなかった。

(2) 実験動物

吸入経路での一般毒性について、実験動物を用いた情報が多数報告されている。これらについては、詳細は附属資料「4-1-3 吸入」を参照のこと。附属資料に記載がない2件の毒性試験情報が検索されたが、いずれも年代が古く、ガイドラインに準拠していないため、化審法の評価IIの際に採用されなかったと考えられる。これらの情報は、REACH登録情報に掲載され、SIAR(2001)及びATSDR(2006)にも記載されているため、参考データとした。概

要は以下のとおりである。

ラットに塩化ビニルモノマー (0、50、250、1,000 ppm) を12ヶ月間 (6時間/日、5日/週) 反復吸入曝露した試験 (Non-GLP、non-guideline study) において、8～12ヶ月の間に全投与群での動物が瀕死状態または死亡した。全投与群の死亡に基づき、LOAECは50 ppmと設定された (REACH登録情報, 2022、SIAR, 2001、ATSDR, 2006 [Lee, 1977])。

マウスに塩化ビニルモノマー (0、50、250、1,000 ppm) を12ヶ月間 (6時間/日、5日/週) 反復吸入曝露した試験 (Non-GLP、non-guideline study) において、全投与群で死亡例や気管支肺胞腺腫、悪性リンパ腫がみられ、250 ppmや1,000 ppmでは乳腺腫瘍や肝臓における血管肉腫等がみられた。死亡率の増加、全投与群における気管支肺胞腺腫、乳腺腫瘍、血管肉腫の発生率の増加に基づき、LOAECは50 ppmと設定された (REACH登録情報, 2022、SIAR, 2001、ATSDR, 2006 [Lee, 1977])。

表2 塩化ビニルモノマーの吸入曝露による反復投与毒性試験結果

No.	動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	情報源 [元文献]
1	ラット 36匹/性/群	吸入 (非 GLP)	12ヶ月間 6時間/日 5日/週	0、50、 250、1,000 ppm	0 ppm: 異常なし 50 ppm: 8～12ヶ月の間に死亡または瀕 死状態: 雌2匹 大網、腸間膜、皮下組織を含む他 の組織に血管肉腫が時折発生 250 ppm: 8～12ヶ月の間に死亡または瀕 死状態: 雄4匹、雌10匹 9～12ヶ月: 肝および/または肺に 発生した血管肉腫、曝露期間の 延長に伴って発生率の増加 大網、腸間膜、皮下組織を含む他 の組織に血管肉腫が時折発生 1,000 ppm: 8～12ヶ月の間に死亡または瀕 死状態: 雄8匹、雌13匹 4週間: 体重減少 (雌) 大網、腸間膜、皮下組織を含む他 の組織に血管肉腫が時折発生 LOAEC: 50 ppm	REACH 登録情報 (2022)、 SIAR (2001)、 ATSDR (2006) [Lee, 1977]
2	マウス 36匹/性/群	吸入 (非 GLP)	12ヶ月間 6時間/日 5日/週	0、50、 250、1,000 ppm	0 ppm: 異常なし 50 ppm: 10～12ヶ月の間に死亡または瀕 死状態: 雄2匹、雌3匹 気管支肺胞腺腫: 雌雄9/72匹 肺に転移した扁平上皮腫瘍及び/ または未分化腫瘍: 雌9/36匹 悪性リンパ腫: 雌雄1/72匹 11ヶ月: 肝臓におけるDNA合成 の増加 (雄) 250 ppm:	REACH 登録情報 (2022)、 SIAR (2001)、 ATSDR (2006) [Lee, 1977]

No.	動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	情報源 [元文献]
					9 ヶ月: 全例死亡 (雌)、肺マクロファージ数の増加 (雌雄) 10～12 ヶ月の間に死亡または瀕死状態: 雄 2 匹 気管支肺胞腺腫: 雌雄 20/72 匹 肝血管肉腫: 雌雄 31/72 匹 乳腺腫瘍: 雌 3/36 匹 悪性リンパ腫: 雌雄 2/72 匹 1,000 ppm: 9 ヶ月: 全例死亡 (雌雄)、体重減少 (雌雄)、肺マクロファージ数の増加 (雌雄) 気管支肺胞腺腫: 雌雄 48/72 匹 肝血管肉腫: 雌雄 21/72 匹 他の臓器に発生した血管肉腫: 雌雄 8/72 匹 乳腺腫瘍: 雌 13/36 匹 悪性リンパ腫: 雌雄 5/72 匹 LOAEC: 50 ppm	

2-1-3 経皮

(1) ヒト

経皮経路での一般毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経皮経路での一般毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-2 生殖発生毒性

2-2-1 経口

(1) ヒト

経口経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経口経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-2-2 吸入

(1) ヒト

塩化ビニルモノマーの吸入経路での生殖発生毒性について、ヒトへの影響に関する情報が報告されている。表3に塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響（生殖発生毒性）を示す。概要は以下のとおりである。なお、各情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

塩化ビニルモノマー曝露の胎児数、出生児数への影響を調べた疫学研究がいくつかあるが、曝露との明確な関連性はみられていない（NITE 初期リスク評価書, 2005 [Hatch et al., 1981、Infante et al., 1976、Waxweiler et al., 1977]）。

塩化ビニルモノマー曝露により、男性の性的障害（性交能力の低下、アンドロゲン分泌の低下等）がみられた（NITE 初期リスク評価書, 2005 [Makarov, 1984、Sanotsky et al., 1980、Suciu et al., 1975、Veltman et al., 1975、Walker,1976]）。

236名の女性が塩化ビニルモノマー3.9～89.3 ppm に曝露された事例では、高濃度に曝露されたケースでは妊娠中毒症は多かったが、妊娠、出生児、分娩状況に影響はみられなかった（NITE 初期リスク評価書, 2005、ATSDR, 2006 [Bao et al.,1988、Jiangl, 1990]）。

ポリ塩化ビニル工場で塩化ビニルモノマーに曝露された女性において、妊娠での問題（詳細記載なし）が増加した（NITE 初期リスク評価書, 2005 [Huang, 1994]）。

表3 塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響（生殖発生毒性）

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	不明	不明	不明	塩化ビニルモノマー曝露の胎児数、出生児数への影響を調べた疫学研究で、明確な関係はみられていない。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Hatch et al., 1981、Infante et al., 1976、Waxweiler et al., 1977]
2	不明	不明	不明	塩化ビニルモノマー曝露により、男性の性的障害（性交能力の低下、アンドロゲン分泌の低下等）がみられた。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Makarov, 1984、Sanotsky et al., 1980、Suciu et al., 1975、Veltman et al., 1975、Walker,1976]
3	女性 236名	不明	3.9 ～ 89.3 ppm	高濃度に曝露されたヒトでは妊娠中毒症は多かったが、妊娠、出生児、分娩状況に影響はみられなかった。	NITE 初期リスク評価書 (2005)、ATSDR (2006)[Bao et al.,1988、Jiangl, 1990]
4	不明	不明	不明	ポリ塩化ビニル工場で塩化ビニルモノマーに曝露された女性に	NITE 初期リスク評価書

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
				において、妊娠での問題（詳細記載なし）が増加した。	(2005)[Huang, 1994]

以上、塩化ビニルモノマーの吸入経路での生殖発生毒性について、ヒトへの影響に関する報告が得られたが、得られた情報からは塩化ビニルモノマーの吸入経路における生殖発生毒性を確認するには曝露量や曝露期間等の詳細なデータが不足しており、生殖発生毒性について、評価できなかった。

(2) 実験動物

吸入経路での生殖発生毒性について、実験動物に関する情報は多数報告されている。これらについて、詳細は別添資料「4-2-3 吸入」を参照のこと。

2-2-3 経皮

(1) ヒト

経皮経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経皮経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-3 変異原性 (遺伝毒性)

(1) ヒト

塩化ビニルモノマーの変異原性について、調査範囲の中でヒトに関する情報を収集した。表4に塩化ビニルモノマーのヒトへの影響(変異原性)を示す。概要は以下のとおりである。なお、各情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

鉄道で塩化ビニルモノマー輸送中に脱線・炎上した事故で塩化ビニルモノマーを曝露された29名に、末梢血リンパ球に染色体異常の有意な増加がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Huttner and Nikolova, 1998])。

また、労働者が塩化ビニルモノマーに曝露されることにより染色体異常が起こり、その暴

露濃度に相関した染色体異常の増加がみられたとする報告が多数あり (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Purchase et al., 1978、Anderson et al., 1980、Fucic et al., 1996、Hansteen et al., 1978、Picciano et al., 1977、Fucic et al., 1994]))、塩化ビニルモノマーまたはポリ塩化ビニルの製造に従事する 57 名の労働者 (対照群 24 名) の末梢血リンパ球で、染色体異常の増加と作業内容に明確な相関がみられた (Purchase et al., 1978)。

高濃度に曝露された重合缶清掃労働者の肝血管肉腫及び塩化ビニルモノマー労働者の肝細胞癌の *p53* 及び *ras* 遺伝子に点突然変異が検出された (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Boivin et al., 1997、DeVivo et al., 1994、Hollstein et al., 1994、Marion et al., 1991、1996])。

表 4 塩化ビニルモノマーのヒトへの影響 (変異原性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	29 名	鉄道で塩化ビニルモノマー輸送中に脱線・炎上した事故	不明	末梢血リンパ球に染色体異常の有意な増加がみられた。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Huttner and Nikolova, 1998]
2	労働者	塩化ビニルモノマー曝露	不明	染色体異常が起こり、暴露濃度に相関した染色体異常の増加がみられた。	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Purchase et al., 1978、Anderson et al., 1980、Fucic et al., 1996、Hansteen et al., 1978、Picciano et al., 1977、Fucic et al., 1994]
3	労働者 (57 名) (対照群 24 名)	塩化ビニルモノマーまたはポリ塩化ビニルの製造に従事	不明	末梢血リンパ球で、染色体異常の増加と作業内容に明確な相関がみられた。	Purchase et al., 1978
4	労働者	重合缶清掃における高濃度曝露	不明	肝血管肉腫及び肝細胞癌の <i>p53</i> 及び <i>ras</i> 遺伝子に点突然変異が検出された。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Boivin et al., 1997、DeVivo et al., 1994、Hollstein et al., 1994、Marion et al., 1991、1996]

以上、得られた情報から塩化ビニルモノマーは、曝露量は不明であるが、ヒトに対して変異原性を有することが示唆された。

(2) 実験動物

変異原性について、実験動物に関する情報は多数報告されている。これらについて、詳細

は別添資料「4-3-2 変異原性に関する情報」を参照のこと。

2-4 発がん性

2-4-1 経口

(1) ヒト

経口経路での発がん性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経口経路での発がん性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-4-2 吸入

(1) ヒト

吸入経路での発がん性について、調査範囲の中でヒトに関する情報を収集した。表5に塩化ビニルモノマーを吸入曝露したヒトの発がん性の症例及び疫学調査を示す。概要は以下のとおりである。なお、各情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

塩化ビニルモノマーまたは塩化ビニルモノマーとポリ塩化ビニルに曝露された142人の労働者の死亡原因の調査において、高い肝臓がんの発生がみいだされた(観察値8:期待値0.7)。この内、5例が血管肉腫であった。この調査において脳腫瘍(観察値5:期待値1.2)及び肺がん(観察値13:期待値7.9)の発生もみられたが、統計学的解析は行われていない(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Monson et al., 1974])。

塩化ビニルモノマーに最低5年間曝露された1,294人の労働者を10年間以上追跡した研究で、肝臓及び胆道がんの有意な増加がみられた(観察値7:期待値0.6)。これら14例のがんの内、11例が血管肉腫であった。最初の曝露後15年以上経過した労働者で脳腫瘍の有意な増加がみられたが(観察値3:期待値0.6)、10年以内では有意な増加はみられなかった。この研究でリンパ系及び造血系がんの僅かな増加が報告された(観察値4:期待値2.5)。また、報告された肺がん14例の内、5例が未分化の大細胞がん、3例が腺がんであった(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Waxweiler et al., 1976])。

Fox 及び Collier (1977) は、英国の塩化ビニルモノマー労働者7,717人の疫学研究で、4例の肝臓がんを報告し、その内2例が血管肉腫であった。著者らは労働者を塩化ビニルモノマーへの曝露濃度と曝露期間によってグループ分けをした。曝露濃度は12.5、70、300 ppm あ

るいは 11、71、316 ppm と見積もられた。血管肉腫の 2 例はいずれも塩化ビニルモノマー 200 ppm 及び TWA 以上の高い濃度でみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Fox and Collier, 1977])。

Jones ら (1988) の塩化ビニルモノマー労働者 5,498 人についての死亡率に関する追跡調査で、11 人の死亡例に有意な肝臓がんの増加が認められた。その内の 7 例が血管肉腫であった。血管肉腫の潜伏期間の中央値は 25 年であった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Jones et al, 1988])。

ほとんどが 5 年より短い期間従事していた塩化ビニルモノマー労働者 2,767 人の疫学研究で、肝臓がんの有意な増加がみられたが (観察値 14 : 期待値 4.2)、血管肉腫はみられなかった。(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Wu et al., 1989])。

Pirastu ら (1990) は、イタリアの 3 つの塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル製造及びポリ塩化ビニル射出工場の労働者 63 名を病理学的に検査した。肝臓がんによる死亡が 14 例みられ、その内 7 例は血管肉腫で、2 例は肝細胞がんであった。著者らは塩化ビニルモノマー曝露と肝臓がん及び血管肉腫の発生に相関があると報告している (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Pirastu et al, 1990])。

欧州の塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者 12,706 人についての疫学研究で、肝臓がんによる有意な死亡の増加がみられた (観察値 24 : 期待値 286)。労働者は曝露濃度に応じて 50 ppm 未満、50~499 ppm、500 ppm 以上にグループ分けした。3 つのグループの平均曝露期間は 9 年、平均曝露濃度はそれぞれ 25、158、600 ppm であった。病理組織検査で 17 例の肝臓がんが認められ、その内 16 例は血管肉腫で、1 例が肝臓がんであった。肝臓がんの増加は曝露期間及び総曝露量に相関していた。リンパ肉腫の増加が見られたが(観察値 661、95%信頼性限界=136-1,931)、雇用期間との相関はみられなかった。脳腫瘍も増加していたが、曝露期間との相関はみられなかった。肺がんの増加はみられなかった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Simonato et al., 1991])。

Cooper (1981) は、10,173 人の米国の塩化ビニルモノマー労働者について調べ、この研究期間中に米国の労働者に発生した 9 例の血管肉腫の内、8 例がこのコホートに含まれていること及び統計学的解析で脳及び中枢神経系がんが有意に増加 (観察値 12 : 期待値 203、 $p < 0.05$) していることを認めた。このコホートについての新しい研究で、Wong ら (1991) は 15 例の血管肉腫による死亡を同定した。この数は統計学的解析は行っていないが、一般人における数と比較すると明らかに高い。この研究では他のがんの発生と塩化ビニルモノマー曝露の関係も調べた。血管肉腫を除いた肝臓及び胆道がんの発生は 14 例で、有意な増加がみられた (期待値 243、 $p < 0.01$)。また、脳腫瘍及び中枢神経系がんについても有意な増加がみられた (観察値 23 : 期待値 180、 $p < 0.05$)。呼吸器系、リンパ系及び造血系でのがんの増加は認められなかった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Cooper, 1981])。

Chemical Manufacturers Association (CMA) (1998) は、Wong ら (1991) の研究を 1995 年までのデータを含めて解析し、死亡例 (80 例) では肝臓及び胆道がんによる死亡率が有意に増加していた (期待値 359、95%信頼性限界 284-446)。期待値は曝露された期間 1~4 年、5~9 年、10~19 年及び 20 年以上に相関して、それぞれ 83 (95%信頼性限界 33-171)、215 (95%信頼性限界 103-396)、679 (95%信頼性限界 483-929) 及び 688 (95%信頼性限界 440-1,023) に

増加した。また、脳腫瘍及び中枢神経系がんによる死亡 (36 例) (期待値 142、95%CI=100-197) は、曝露期間に相関して 5~9 年で期待値 193 (95%信頼性限界 96-346)、20 年以上で期待値 290 (95%信頼性限界 132-551) と増加した。また、結合組織及び軟部組織腫瘍による死亡 (12 例) (期待値 270 95%信頼性限界 129-472) も曝露期間に相関して 10~19 年で期待値 477 (95%信頼性限界 155-1,113)、20 年以上で期待値 725 (95%信頼性限界 197-1,856) と増加した (NITE 初期リスク評価書, 2005 [CMA, 1998])。

塩化ビニルモノマー曝露により肝臓で血管肉腫の増加の報告がある。また、塩化ビニルモノマー曝露と肝臓の血管肉腫との関連性については他に多数の報告がある (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Creech and Johnson, 1974、Falk et al., 1974])。

スウェーデンにおいて塩化ビニルモノマーに曝露された 750 人の労働者に膵臓及び肝臓がん (観察値 4 : 期待値 0.97) の有意な増加がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Byren et al., 1976])。

塩化ビニルモノマー製造プラントのそばの産業廃棄物置き場から数百メートル離れたところに 8 年間以上住んで塩化ビニルモノマーを曝露された男性 1 名において、肝臓、骨、肺の類上皮性血管内皮腫がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Shin et al., 1991])。

13 のポリ塩化ビニル製造工場では塩化ビニルモノマーに曝露された中国の 5,291 名の作業員で、肝がん発生率が増加 (肝がんを診断された年齢は対照作業員と比較して若年齢) した (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Huang, 1993a, b])。

ドイツ及びオーストリアの塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者 7,021 人及びドイツのポリ塩化ビニル加工労働者 4,007 人についての死亡調査で、前者において曝露期間に相関した肝臓がんの有意な増加がみられた (観察値 12 : 期待値 0.79)。また、ポリ塩化ビニル加工労働者に有意な脳腫瘍の増加がみられたが (観察値 5 : 期待値 535、 $p < 0.05$)、塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者にはみられなかった。リンパ系及び造血系がんの発生は、塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者において曝露期間に相関して有意に増加した (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Weber et al., 1981])。

イタリアの塩化ビニルモノマー製造工場の労働者 464 人についての死亡調査で、呼吸器がんの有意な増加がみられ (観察値 5 : 期待値 289、 $p < 0.03$)、増加は曝露期間及び濃度に相関していた。また、塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者 437 人における疫学研究で、肺がんの有意な増加がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Belli et al., 1987])。

カナダにおいて塩化ビニルモノマーを 5 年間曝露された 1,659 名の作業員についての死亡調査で、塩化ビニルモノマー曝露による発がんの増加はみられなかった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Therriault and Allard, 1981])。

塩化ビニルモノマーを曝露されたポリ塩化ビニル製造作業員において、皮膚で悪性黒色腫の発生がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Heldaas et al., 1984, 1987])。

塩化ビニルモノマー曝露によりリンパ系及び造血系でのがん発生、乳がんの発生の報告がある (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Monson et al., 1975、Waxweiler et al., 1976、Greiser et al., 1982、Smulevich et al., 1988、Chiazze et al., 1977])。

米国における少なくとも 1 年間以上の曝露を受けた男性労働者のコホート調査で、最大の曝露量を受けたグループでは、肝臓のがん (主に血管肉腫)、消化器、呼吸器、脳などの

がん及びリンパ腫のような不特定部位のがんについて、一般人口と比較し、過剰発生を認めた (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [Tabershaw, I.R., 1974])。

米国において、本物質、少量の塩化ビニリデン及びその他の混合物 (メタクリル酸メチル、アクリロニトリル) の曝露を受けた労働者 594 名を対象としたコホート調査では、血管肉腫を認めなかったが、本物質に高度に曝露されたグループで悪性腫瘍の過剰発生を認めた (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [Ott, MG, 1975])。

米国の本物質及びポリ塩化ビニルを製造する 4 工場、直接、本物質に曝露された職歴が 5 年以上で、かつ初めて曝露を受けてから 10 年以上経過した 1,294 人の労働者についてがん死亡実態調査が実施され、曝露群に生じた脳・中枢神経系、呼吸器系、肝臓及びリンパ・造血系の 4 臓器のがん発生率を一般の白人男性人口と比較した結果、過剰発生を認めた。各臓器のがんの過剰発生は曝露開始後 15 年以上経過した労働者に限られた。曝露に関連した全ての悪性腫瘍についての SMR は 184 であり、臓器別にみると脳・中枢神経系では 498、呼吸器系では 194、肝臓系では 1,606、リンパ・造血系では 176 であった。4 工場の労働者の、組織学的に確定された胆管及び肝臓のがん 14 例のうち、11 例は肝臓の血管肉腫であった。また、脳腫瘍 10 例のうち 9 例は組織学的に多形の神経膠芽腫と分類されたが、これは米国ではまれな脳腫瘍である。原発性肺がん 14 例のうち 5 例は未分化型大細胞がん、3 例は腺がんであった (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [Waxweiler, R.J., 1976])。

旧西ドイツで、本物質の製造と重合作業に従事した男性 7,021 人のがん死亡率調査において一般男性人口と比較し、肝臓、脳、肺およびリンパ系の 4 つの臓器でがんの過剰発生を認めた。臓器特有のがん過剰発生は、曝露期間が長いほど増加した (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [von Reinl, W., 1977])。

英国において 27 年以上本物質に曝露した 2,100 人の男性労働者の死因別死亡率研究において、本物質に初めて曝露した時点から 15 年後に消化器系のがんのリスクが増加したと報告されている (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [Duck, B.W., 1976])。

塩化ビニル重合工場で働いていた 3 人の労働者からめったに見られない肝血管肉腫が見られたことから、1974 年、職業性塩化ビニル曝露は、初めて肝臓がんの発症と関連があると考えられた (SIAR, 2001、ACGIH, 2001 [Creech and Johnson, 1974])。

塩化ビニルモノマー曝露に伴う悪性腫瘍の発生臓器について中枢神経系、肺、造血系のがんによる死亡率上昇を報告した事例があり、副腎血管肉腫発生例の報告もあるが、肝血管肉腫のみが確定的とされている (産衛学会許容濃度の提案理由書, 2017 [Infante PF, 1981、Boffetta P, 2003、Criscuolo M, 2014、Doll R, 1988、Simonato et al, 1991、McLaughlin, 1999])。

表 5 塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響 (発がん性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	労働者 (142 名)	塩化ビニル モノマーま たは塩化ビ ニルモノマ ーとポリ塩 化ビニル曝 露	不明	死亡調査で高い肝臓がんの発 生がみられ、5 例に肝臓血管肉 腫 脳腫瘍及び肺がんの発生(統計 学的解析なし)	NITE 初期リスク評 価書 (2005)[Monson et al., 1974]

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
2	労働者 (1,294名)	塩化ビニル モノマーに 5年間以上 曝露	不明	10年間の追跡調査で肝臓及び 胆道がんの有意な増加がみら れ、14例のうち11例が血管肉 腫 曝露後15年以上経過した労働 者で脳腫瘍の有意な増加 リンパ系及び造血系がんの僅 かな増加	NITE 初期リスク評 価書(2005) [Waxweiler et al., 1976]
3	労働者 (7,717人, 英 国)	塩化ビニル モノマーに 曝露	11~316 ppm	肝臓がん(4例)、その内200 ppm及びTWAより高い濃 度で血管肉腫(2例)	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Fox and Collier, 1977]
4	労働者 (5,498名)	塩化ビニル モノマーに 曝露	不明	死亡調査で11名に有意な肝臓 がんの増加がみられ、その内7 例が血管肉腫	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Jones et al, 1988]
5	労働者 (2,767名, 5 年以下従事)	塩化ビニル モノマーに 曝露	不明	肝臓がんの有意な増加、血管 肉腫はみられない	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Wu et al.,1989]
6	労働者 (63名, イタ リア, 塩化 ビニルモノ マー/ポリ塩 化ビニル射 出工場)	塩化ビニル モノマー/ポ リ塩化ビニ ルに曝露	不明	肝臓がんによる死亡例14例、 内7例が血管肉腫 塩化ビニルモノマー曝露と肝 臓がん及び血管肉腫の増加に 相関性あり	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Pirastu et al, 1990]
7	労働者 (12,706名, 欧州)	塩化ビニル モノマー/ポ リ塩化ビニ ルに平均9 年間曝露	平均曝露 濃度25- 600 ppm	肝臓がんによる死亡の増加、 17例の肝臓がんの内16例が血 管肉腫 肝臓がんの増加は総曝露量及 び曝露期間に相関 脳腫瘍の増加、リンパ肉腫の増 加 肺がんの増加はみられず	NITE 初期リスク評 価書(2005) [Simonato et al., 1991]
8	労働者 (10,173名, 米国)	塩化ビニル モノマー曝 露	不明	この研究期間に米国で発生し た血管肉腫9例の内、8例がこ のグループに含まれていた。 脳腫瘍及び中枢神経系がんの 有意な増加	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Cooper, 1981]
9	労働者 (10,173名, 米国)	塩化ビニル モノマー曝 露	不明	Cooperら(1981)の研究を再調 査 血管肉腫による死亡15例、血 管肉腫を除いた肝臓及び胆道 がんの発生14例 脳腫瘍及び中枢神経系がんの 有意な増加 呼吸器系、リンパ系及び造血系 のがんの増加はみられず	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Wong et al., 1991]
10	労働者 (10,173名, 米国)	塩化ビニル モノマー曝 露	不明	Wongら(1991)の研究に1995 年までの結果を追加して解析 80例の死亡調査で肝臓及び胆 道がんの曝露期間に相関した 有意な増加、脳腫瘍、中枢神 経系がん、結合組織及び軟部 組織腫瘍の曝露期間に相関し た増加	NITE 初期リスク評 価書(2005)[CMA, 1998]
11	労働者 (米国)	ポリ塩化ビ ニル樹脂工	不明	肝臓で血管肉腫の増加	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Creech

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
		場			and Johnson, 1974、 Falk et al., 1974]
12	労働者 (750名,スウェーデン)	塩化ビニルモノマー曝露	不明	膵臓及び肝臓がんの有意な増加	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Byren et al., 1976]
13	男性 (1名)	塩化ビニルモノマー製造プラントのそばの産業廃棄場から数百メートル離れたところに8年間以上住んで曝露	不明	肝臓、骨、肺の上皮様血管内皮腫	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Shin et al., 1991]
14	労働者 (5,291名,中国)	13のポリ塩化ビニル製造工場で塩化ビニルモノマー曝露	不明	肝がん発生率の増加(肝がんと診断された年齢は対照作業員と比較して若年齢)	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Huang,1993a, b]
15	労働者 (7,021名,ドイツ) (4,007名,オーストリア)	塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニルに曝露	不明	死亡調査で曝露期間に相関した肝臓がん、リンパ系及び造血系がんの有意な増加	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Weber et al., 1981]
16	労働者 (464名,イタリア)	塩化ビニルモノマーに曝露	不明	死亡調査で曝露期間及び濃度に相関した呼吸器がんの有意な増加	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Belli et al., 1987]
17	労働者 (1,659名,カナダ)	5年間曝露	不明	死亡調査で塩化ビニルモノマー曝露による発がんの増加なし	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Theriault and Allard, 1981]
18	労働者	ポリ塩化ビニル製造	不明	皮膚で悪性黒色腫の発生	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Heldaas et al., 1984, 1987]
19	不明	塩化ビニルモノマー曝露	不明	リンパ系及び造血系でのがん発生	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Monson et al., 1975、 Waxweiler et al., 1976、Greiser et al., 1982、Smulevich et al., 1988]
20	不明	塩化ビニルモノマー曝露	不明	乳がんの発生	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Chiazze et al., 1977]
21	労働者 (男性,米国)	1年以上の曝露	不明	コホート調査で、最大の曝露量を受けたグループで、肝臓のがん(主に血管肉腫)、消化器、呼吸器、脳などがん及びリンパ腫のような不特定部位のがんについて、一般人口と比較し、過剰発生を認めた。	MOE 発がん性の定量的リスク評価結果 (2003)[Tabershaw,I.R., 1974]
22	労働者 (594名,米国)	塩化ビニルモノマー曝露	不明	血管肉腫を認めなかったが、塩化ビニルモノマーに高度に曝露されたグループで悪性腫瘍の過剰発生を認めた。	MOE 発がん性の定量的リスク評価結果 (2003) [Ott, MG, 1975]

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
23	労働者 (1,294名, 米国)	塩化ビニルモノマー及びポリ塩化ビニルを製造する4工場で職歴5年以上、曝露されてから10年以上経過	不明	がん死亡実態調査で、曝露群に生じた脳・中枢神経系、呼吸器系、肝臓及びリンパ・造血系の4臓器の過剰発生を認めた。 4工場の労働者の、組織学的に確定された胆管及び肝臓のがん14例のうち、11例は肝臓の血管肉腫 脳腫瘍10例のうち9例は組織学的に多形の神経膠芽腫と分類された(米国ではまれな脳腫瘍) 原発性肺がん14例のうち5例は未分化型大細胞がん、3例は腺がん	MOE 発がん性の定量的リスク評価結果 (2003)[Waxweiler, R.J., 1976]
24	労働者 (男性, 7,021名, 旧西ドイツ)	塩化ビニルモノマーの製造と重合作業	不明	肝臓、脳、肺およびリンパ系の4つの臓器でがんの過剰発生を認めた。 臓器特有のがん過剰発生は、曝露期間が長いほど増加した。	MOE 発がん性の定量的リスク評価結果 (2003) [von Reinl, W., 1977]
25	労働者 (男性, 2,100名, 英国)	27年以上の塩化ビニルモノマー曝露	不明	塩化ビニルモノマーに初めて曝露した時点から15年後に消化器系のがんのリスクが増加した。	MOE 発がん性の定量的リスク評価結果 (2003)[Duck, B.W., 1976]
26	労働者 (3名)	塩化ビニル重合工場	不明	肝血管肉腫がみられた。	SIAR (2001)、ACGIH (7th, 2001) [Creech and Johnson, 1974]
27	不明	塩化ビニルモノマー曝露	不明	曝露に伴う悪性腫瘍の発生臓器について中枢神経系、肺、造血系のがんによる死亡率上昇、副腎血管肉腫の発生(肝血管肉腫のみが確定的である)	産衛学会許容濃度の提案理由書 (2017) [Infante PF, 1981、Boffetta P, 2003、Criscuolo M, 2014、Doll R, 1988、Simonato et al, 1991、McLaughlin, 1999]

以上、得られたヒトに関する情報から、塩化ビニルモノマーの曝露と肝臓血管肉腫の発症との間には関連がみられた。また、肝臓がん、脳腫瘍、肺がん、リンパ系及び造血系の悪性腫瘍を誘発する可能性についても報告されている。

(2) 実験動物

吸入経路での発がん性について、実験動物を用いた情報が多数報告されている。これらについては、詳細は別添資料「4-4-3 吸入」を参照のこと。今回の調査では、別添資料に記載されていない情報を収集した。これらの情報は、年代が古く、ガイドラインに準拠していないため、化審法の評価Ⅱの際に採用されなかったと考えられるが、REACH登録情報(2022)に掲載され、SIAR(2001)、ATSDR(2006)及びIARC(2008)にも記載されていたため、参考

データとして記載する。表 6 に塩化ビニルモノマーの吸入曝露による発がん性試験結果を示す。概要は以下のとおりである。

雌雄ラットに塩化ビニルモノマー50、250、1,000 ppm を6時間/日、5日/週、12ヶ月間吸入曝露した試験で、雄では有意な変化は認められなかったが、雌では250 ppm以上で肝臓の血管肉腫、1,000 ppmで肺の血管肉腫の有意な増加が認められた。肝臓の血管肉腫は用量依存的に発生増加していた (IARC, 2008、REACH 登録情報, 2022)。

雌雄マウスに塩化ビニルモノマー50、250、1,000 ppm を6時間/日、5日/週、12ヶ月間吸入曝露した試験で、雄では250～1,000 ppmで肝臓の血管肉腫、50 ppmのみで他の臓器の血管肉腫、雌では250 ppmのみで肝臓の血管肉腫、1,000 ppmのみで他の臓器の血管肉腫の有意な増加が認められた。雄の肝臓の血管肉腫は用量依存的に発生増加していた (IARC, 2008、REACH 登録情報, 2022)。

表 6 塩化ビニルモノマーの吸入曝露による発がん性試験結果

No.	動物種等	投与期間	投与量	結 果	情報源 [元文献]				
1	ラット 36匹/性/群 (非 GLP)	12ヶ月間 6時間/日 5日/週	0、50、 250、 1,000 ppm	<雄>					SIAR (2001)、 ATSDR (2006)、 IARC (2008)、 REACH 登録情報 (2022) [Lee CC, 1977、 Lee CC, 1978]
				腫瘍発生率	0	50	250	1000	
				肝血管肉腫	0/35	0/36	2/36	6/34	
				肺血管肉腫	0/35	0/36	0/36	4/34	
				他の臓器に 発生した血 管肉腫	0/35	1/36	2/36	0/34	
				<雌>					
				腫瘍発生率	0	50	250	1000	
				肝血管肉腫	0/35	0/36	10/34	15/36	
				肺血管肉腫	0/35	0/36	3/34	9/34	
				他の臓器に 発生した血 管肉腫	0/35	1/36	0/34	1/36	
2	マウス 36匹/性/群 (非 GLP)	12ヶ月間 6時間/日 5日/週	0、50、 250、 1,000 ppm	<雄>					SIAR (2001)、 ATSDR (2006)、 IARC (2008)、 REACH 登録情報 (2022) [Lee CC, 1978]
				腫瘍発生率	0	50	250	1000	
				気管支肺胞 腺腫	1/26	8/29	10/29	22/33	
				肝血管肉腫	0/26	3/29	7/29	13/33	
				他の臓器に 発生した血 管肉腫	0/26	5/29	2/29	0/33	
				乳腺腫瘍	ND	ND	ND	ND	
				肺に転移し た乳腺腫瘍	ND	ND	ND	ND	
				<雌>					
				腫瘍発生率	0	50	250	1000	
				気管支肺胞 腺腫	0/36	4/34	12/34	26/36	
				肝血管肉腫	0/36	0/34	16/34	18/36	
				他の臓器に 発生した血	0/36	1/34	3/34	9/36	

No.	動物種等	投与期間	投与量	結 果					情報源 [元文献]
				管肉腫	乳腺腫瘍	肺に転移した 乳腺腫瘍			
				0/36	9/34	3/34	13/36		
				0/36	2/34	2/34	8/36		

2-4-3 経皮

(1) ヒト

経皮経路での発がん性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経皮経路での発がん性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-4-4 国内外機関の発がん性区分

塩化ビニルモノマーの発がん性について、国内外の機関では表 7 に示すような評価が行われている (2022 年 2 月現在)。

表 7 国内外機関における塩化ビニルモノマーの発がん性区分

評価機関	評価年 ^{*1}	区分	情報源
IARC	2012	I：ヒトに対して発がん性を示す	IARC (2012)
U.S.EPA	2000	K/L：ヒト発がん性が知られている物質/可能性が高い物質	IRIS (2000)
U.S.NTP	2021	K：ヒト発がん性があることが知られている物質	NTP RoC 15th (2021)
EU	2008	1A：ヒトに対して発がん性があることが知られている物質	ECHA (2022)
ACGIH	2001	A1：ヒトに対して発がん性が確認された物質	ACGIH (2001)
日本産業衛生学会	2021 (1981, 1986 ^{*2})	第 1 群：人間に対して発がん性のある物質	産衛学会発がん分類 (2021)
国内 GHS 分類	2009	区分 1A：ヒトに対する発がん性が知られている化学物質	GHS 分類結果 (2009)

*1 公開された評価文書の最新年

*2 発がん性区分の提案年度

2-5 その他の有害性に関する情報

2-5-1 生体内運命 (体内動態)

塩化ビニルモノマーの生体内運命について、NITE 初期リスク評価書 (2005) によれば、塩化ビニルモノマーは経口及び吸入経路から速やかに吸収される。本物質のヒトへの曝露

の主要な経路は吸入経路である。ヒト及び実験動物において、定常状態で吸入した塩化ビニルモノマーの約40%が吸収されており、実験動物での経口投与による実験では、その95%以上が吸収されたと報告されている。

ラットを用いた経口投与及び吸入曝露による実験では、吸収された塩化ビニルモノマーは体内で速やかに広範囲に分布しその後、速やかに代謝、排泄され、高濃度での蓄積はみられていない。塩化ビニルモノマーはラットで胎盤移行性が認められている。

また、低用量の塩化ビニルモノマーを経口投与または吸入曝露した実験では、代謝後、主に非揮発性の代謝物となって尿中に排泄されることが確認されている。投与量の増加とともに、排泄時の主要経路は呼気になり、代謝経路の飽和により未変化体の塩化ビニルモノマーが排泄される。投与量に関係なく糞中への排泄は微量である。塩化ビニルモノマーがシトクロム P450 (CYP2E1) により酸化されてできる塩化ビニルモノマーオキシド (CEO) は塩化ビニルモノマーの変異原性及び発がん性に関係しており、生体内の最も重要な代謝物と考えられる。

2-5-2 急性毒性

調査範囲の中で収集した塩化ビニルモノマーの急性毒性試験結果を以下の表 8 に示す。なお、経皮経路の急性毒性データは調査した範囲の中では得られなかった。

ラットの経口 LD₅₀ は 500 mg/kg と >4,000 mg/kg の情報が得られた。吸入 LC₅₀ (2 時間) は、ラットで 390,000~649,931 mg/m³、マウスで 293,000~294,000 mg/m³、モルモットで 595,000~649,931 mg/m³、ウサギで 295,000~595,000 mg/m³ であった。

NITE 初期リスク評価書 (2005) では、上記の種々の実験動物の吸入 LC₅₀ (2 時間) から塩化ビニルモノマーの急性毒性は弱いと判断している。

表 8 塩化ビニルモノマーの急性毒性試験結果

No.	動物種等	投与方法	死亡動物数	LD ₅₀ or LC ₅₀	情報源 [元文献]
1	ラット	経口	不明	LD ₅₀ = 500 mg/kg	MOE 初期評価 (2003)[US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) RTECS Database.]
2	ラット	経口	不明	LD ₅₀ > 4,000 mg/kg	SIAR (2001)[Hoechst AG, 1973]
3	ラット	経口	死亡例なし	LD ₅₀ > 4,000 mg/kg	REACH 登録情報 (2022)[-]
9	ラット	吸入 2 時間	不明	LC ₅₀ = 150,000 ppm (390,000 mg/m ³)	NITE 初期リスク評価書 (2005)、JECFA FAS (1984)[Prodan et al., 1975]
10	ラット	吸入 2 時間	不明	LC ₅₀ = 390 g/m ³ (390,000 mg/m ³) LC ₁₀₀ = 525 g/m ³ (525,000 mg/m ³)	EHC (1999)[Prodan et al., 1975]
11	ラット	吸入	375 mg/L (7/30 匹),	LC ₅₀ = 390 mg/L	SIAR (2001)、REACH

No.	動物種等	投与方法	死亡動物数	LD ₅₀ or LC ₅₀	情報源 [元文献]
		2時間	400 mg/L (8/10 匹), 425 mg/L (9/10 匹), 500 mg/L (9/10 匹), 525 mg/L (10/10 匹)	(390,000 mg/m ³)	登録情報 (2022) [PCA Services, IncPCA Services, Inc. Kingsport, TN]
12	ラット	吸入 2時間	不明	LC ₅₀ = 200,000~ 250,000 ppm (519,945 ~649,931 mg/m ³)	SIAR (2001)[Hoechst AG Frankfurt am MainHuels AG MarlEUROPEAN COMMISSION - European Chemicals BureauIspra (VA)]
13	マウス	吸入 2時間	不明	LC ₅₀ = 293 g/m ³ (293,000 mg/m ³) LC ₁₀₀ = 375 g/m ³ (375,000 mg/m ³)	EHC (1999)[Prodan et al., 1975]
14	マウス	吸入 2時間	225 mg/L (0/40 匹), 250 mg/L (0/40 匹), 275 mg/L (15/76 匹), 287.5 mg/L (37/90 匹), 300 mg/L (21/39 匹), 325 mg/L (13/20 匹), 350 mg/L (18/20 匹), 362.5 mg/L (19/20 匹), 375 mg/L (61/61 匹), 500 mg/L (40/40 匹)	LC ₅₀ = 294 mg/L (294,000 mg/m ³)	SIAR (2001)[PCA Services, IncPCA Services, Inc. Kingsport, TN]
15	マウス	吸入 2時間	不明	LC ₅₀ = 113,000 ppm (294,000 mg/m ³)	NITE 初期リスク評価書 (2005)、JECFA FAS (1984)[Prodan et al., 1975]
16	モルモット	吸入 2時間	不明	LC ₅₀ = 230,000 ppm (595,000 mg/m ³)	NITE 初期リスク評価書 (2005)、JECFA FAS (1984)[Prodan et al., 1975]
17	モルモット	吸入 2時間	不明	LC ₅₀ = 595 g/m ³ (595,000 mg/m ³) LC ₁₀₀ = 700 g/m ³ (700,000 mg/m ³)	EHC (1999)[Prodan et al., 1975]
18	モルモット	吸入 2時間	500 mg/L (0/4 匹), 575 mg/L (1/6 匹), 600 mg/L (9/12 匹), 650 mg/L (3/4 匹), 700 mg/L (4/4 匹)	LC ₅₀ = 595 mg/L (595,000 mg/m ³)	SIAR (2001) [PCA Services, IncPCA Services, Inc. Kingsport, TN]
19	モルモット	吸入 2時間	不明	LC ₅₀ = 250,000 ppm (649,931 mg/m ³)	SIAR (2001) [Hoechst AG Frankfurt am MainHuels AG MarlEUROPEAN COMMISSION - European Chemicals BureauIspra (VA)]
20	ウサギ	吸入 2時間	不明	LC ₅₀ = 113,000 ppm (295,000 mg/m ³)	NITE 初期リスク評価書 (2005)、JECFA FAS (1984) [Prodan et al., 1975]
21	ウサギ	吸入 2時間	不明	LC ₅₀ = 295 g/m ³ (295,000 mg/m ³)	EHC (1999) [Prodan et al., 1975]

No.	動物種等	投与方法	死亡動物数	LD ₅₀ or LC ₅₀	情報源 [元文献]
				LC ₁₀₀ = 700 g/m ³ (700,000 mg/m ³)	
22	ウサギ	吸入 2 時間	500 mg/L (0/4 匹), 575 mg/L (1/4 匹), 600 mg/L (2/4 匹), 625 mg/L (3/4 匹), 700 mg/L (4/4 匹)	LC ₅₀ = 595 mg/L (595,000 mg/m ³)	SIAR (2001) [PCA Services, Inc. PCA Services, Inc. Kingsport, TN]

以上、塩化ビニルモノマーの急性毒性について、得られた吸入経路の情報から、種差はなく、塩化ビニルモノマーの急性毒性は弱いと考えられた。

2-5-3 刺激性・腐食性及び感作性

刺激性・腐食性について、ヒト及び実験動物を用いた情報が得られた。表 9 に塩化ビニルモノマーによるヒトへの影響 (刺激性・腐食性) を示す。概要は以下のとおりである。なお、感作性に関する情報は調査範囲の中では報告されていない。

男性 1 名が誤って塩化ビニルモノマーを手にはスプレーした結果、紅斑、第二度熱傷がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005、ATSDR, 2006 [Harris, 1953])。

液体塩化ビニルの噴霧事故後に角膜の化学熱傷がみられた (温熱効果によるものと想定される) (REACH 登録情報, 2022、SIAR Dossier, 2001 [McLaughlin, 1946、Cordier et al, 1966])。

開放バルブから放出した塩化ビニルモノマーに曝露されて死亡した男性は、眼の結膜と角膜に局所的火傷が観察された (ATSDR, 2006 [Danziger, 1960])。

表 9 塩化ビニルモノマーによるヒトへの影響 (刺激性・腐食性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結果	文献 [元文献]
1	男性 (1名)	誤って塩化ビニルモノマーを手にはスプレー	不明	紅斑、第二度熱傷	NITE 初期リスク評価書 (2005)、ATSDR (2006) [Harris, 1953]
2	不明	液体塩化ビニルの噴霧事故	不明	角膜の化学熱傷 (温熱効果によるものと想定される)	REACH 登録情報 (2022)、SIAR Dossier (2001)[McLaughlin, 1946、Cordier et al, 1966]
3	男性	開放バルブから放出した塩化ビニルモノマーに曝露	不明	死亡 眼の結膜と角膜に局所的火傷	ATSDR (2006) [Danziger, 1960]

また、実験動物では、高濃度 (375~700 mg/L) の塩化ビニルモノマーガスに急性曝露 (2 時間) されたラット、モルモット、ウサギで激しい唾液分泌と流涙が認められている (SIAR,

2001 [Prodan et al., 1975])。

2-5-4 作用機序

塩化ビニルモノマーの作用機序についての研究は多数報告されている。その中から、産業技術総合研究所の詳細リスク評価書 (産総研, 2007) から得られた情報の概要及び図 1 に塩化ビニルモノマーによる想定される発がんフローを示す。

塩化ビニルモノマーは、経口及び吸入経路において、肝臓のミクロソーム上で CYP2E1 による酸化反応を受け、2-クロロエチレンオキシド (CEO) になり、2-クロロアセトアルデヒド (CAA) に転位する。CEO 及び CAA は核酸との反応性があり、7-(2'-オキシエチル) グアニン (7-OEG)、イプシロン A (ϵ A)、イプシロン C (ϵ C)、イプシロン G (ϵ G) などの DNA 付加体が形成される。これらの DNA 付加体形成に寄与するのは、代謝体の中でも特に CEO である。この結果、フレームシフト型突然変異ではなく、 ϵ A、 ϵ C、 ϵ G による点突然変異が予想される。実際、Ames 試験や各種変異原性試験で、点突然変異が確認されており、動物試験を用いた点突然変異の解析でもこの DNA 付加体が寄与していることが示唆された。さらに、塩化ビニルモノマー曝露により、肝血管肉腫や肝細胞がんを発症した被験者の腫瘍の *p53* 遺伝子や *Ki-ras* 遺伝子から、DNA 付加体を原因とする点突然変異が検出された。

塩化ビニルモノマーに曝露した労働者においては、その曝露濃度に応じて、塩基配列の変異を意味する血液中の変異タンパク質 (*p53* や *Ki-ras-p21*) が増加することが示されており、これらは塩化ビニルモノマー曝露によりヒトの遺伝子の変異することを示唆している。また、塩化ビニルモノマー曝露による肝発がんには肝炎ウイルスとの関連性も示唆されている。

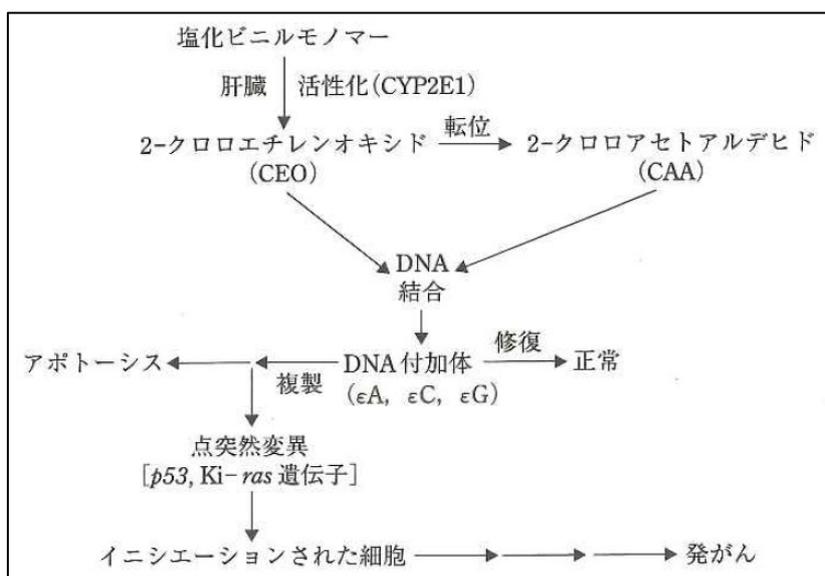


図 1 塩化ビニルモノマーによる想定される発がんフロー (産総研 (2007) より引用)

3 参照文献

- ACGIH (2001) VINYL CHLORIDE; American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) TLVs and BEIs.
- ATSDR (2006) Toxicological Profile for vinyl chloride, U.S. Department of Health and Human Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ECHA (2022) <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/11609>
- EHC (1999) ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 215; Vinyl Chloride
- GHS 分類結果 (2009) 政府による GHS 分類結果, 塩化ビニル
- IARC (2012) IARC Monograph, chemical agents and related occupations volume 100 F, A review of human carcinogens, VINYL CHLORIDE
- IRIS (2000) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary, U.S. Environmental Protection Agency, Vinyl chloride; CASRN 75-01-4
- MOE 初期評価書 (2003) 環境省化学物質の環境リスク評価結果 第2巻, [4]塩化ビニルモノマー
- MOE 発がん性の定量的リスク評価結果 (2003) 環境省発がん性の定量的なリスク評価の結果 第2巻, [4]塩化ビニルモノマー
- NITE 初期リスク評価書 (2005) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.75, クロロエチレン (別名 塩化ビニル)
- NTP RoC 15th (2021) Report on Carcinogens, Fifteenth Edition, Vinyl Chloride (CAS No. 75-01-4)
- REACH 登録情報 (2022) : <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16163>
- SIAR (2001) VINYL CHLORIDE, CAS: 75-01-4, OECD SIDS (SIDS Initial Assessment Report)
- 産衛学会許容濃度の提案理由書 (2017) 日本産業衛生学会提案理由書: 許容濃度, 塩化ビニル
- 産衛学会発がん分類 (2021) 日本産業衛生学会提案理由書: 発がん分類, 塩化ビニル
- 産総研 (2007) 産業技術総合研究所, 詳細リスク評価書シリーズ 12, 塩化ビニルモノマー

Tris (1-aziridinyl) phosphine oxide (APO、別称 TEPA)に関する毒性情報

APO に関する毒性情報を収集し、一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、急性毒性、刺激性、腐食性、感作性について、暴露経路毎に整理した。また、体内動態に関する情報も併せてまとめた。

情報収集の際の情報源は、「政府向け GHS 分類ガイダンス(令和元年度改訂版(Ver. 2.0))」の図表 3.1.2 に記載されている「List 1 の情報源リスト」とした。また、情報が少ない場合には、上記ガイダンスの「List 2 の情報源リスト」、EU ECHA の REACH 登録情報及びインターネット検索を調査し、情報収集を行った。情報収集の結果、本物質の毒性情報が記載されていたのは、WHO の国際がん研究機関 (IARC)によるモノグラフ (1975)のみであった。他に WHO による難燃剤に関する General Introduction がまとめられた ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 192 に情報があったが、毒性に関する情報は記載がなかった。以下に、IARC (1975)に記載があった有害性情報について整理した。

1. 一般毒性

APO による一般毒性に関する情報は、いずれの暴露経路についても得ることができなかった。

2. 生殖発生毒性

妊娠 11 日目の Sherman ラットに APO を 5-10 mg/kg bw の用量で腹腔内投与した結果、高用量で母毒性を示し、胚吸収、胎児数減少、胎盤重量の低値が認められた。母動物の耐容用量では、多数の胚吸収が認められたが、奇形は認められなかった(Kimrough & Gaes, 1968)。また、妊娠 4 及び 5 日目、7 及び 8 日目または 11 及び 12 日目にゴマ油に混濁させた APO を 5 mg/kg の用量で筋肉内投与した結果、ほとんど全ての胎児が胚吸収された (Thersch, 1957)。

APO による生殖発生毒性に関するその他の情報はなかった。

3. 遺伝毒性

APO は、*Schizosaccharomyces pombe* (分裂酵母) の栄養要求性株の逆突然変異 (Zetterberg, 1971)、*Musca domestica* (イエバエ) の優性致死性 (LaChance and Leopold, 1969)、キイロショウジョウバエの優性致死性、性連鎖劣性致死性および Y-II-III 染色体転座(Sram, 1972)を誘発した。いずれの試験方法も、最近の有害性評価では採用されない古い試験方法であった。

0.156~20 mg / kg 体重の用量で APO を腹腔内投与した雄性スイスマウスの子孫において、優性致死性が有意に増加した (Epstein et al., 1970)。Srâm ら (1970a) も、A/L および C57BL / 6J マウスで同様の結果を得た。10 mg / kg 体重の用量で APO を腹腔内投与した CD ラットにおいて、骨髄細胞の 87.5% に染色分体異常が認められた (Adler et al., 1971)。

雄性スイスアルビノ (Epstein et al., 1971) 及び A/L マウス (Sram et al., 1970b) に APO を単回腹腔内投与したとき、伝染性転座が誘発された。ヒト白血球培養物を APO で処理した後、染色体異常が *in vitro* で高頻度に認められた (Chang and Klassen, 1968)。

以上の遺伝毒性試験については、原著が古く、詳細を確認することができなかった。

遺伝毒性については、IARC (1975) 以外からも情報を得ることができた。一部の情報については、有害性情報の信頼性評価を行うことができていないが、入手できた遺伝毒性試験情報の概要を下表に示す。

表 2 TEPA の遺伝毒性試験一覧

試験名	材料	用量	代謝の有無	結果	文献
Ames	TA1535 WP2 $uvrA$	不明	直接法	TA1535(陽性)、 WP2 $uvrA$ (陰性)	Mutat Res., 28, 405,1975
Ames	TA100, TA98	0.5-50 $\mu\text{g}/\text{plate}$	直接法, 代謝活性化法	陽性(TA100,直接 法、代謝活性化 法), 陰性(TA98)	
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	ヒト リンパ球	10^{-5} M	直接法	陽性	Human Genetics., 49,41 - 50,1979.(未入 手)
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	ヒト リンパ球	不明	不明	陽性	Chromosoma, 24,314- 323,1968(未入手), IARC (1975)
SCE (<i>in vitro</i>)	ヒト リンパ球	不明	直接法	陽性	Human Genetics., 49, 41 - 50, 1979. (未入手)
SCE (<i>in vitro</i>)	ヒト リンパ球	10^{-2} ~ 10^{-7} mg/ml	直接法	陽性	Mutat Res., 53, 215,1978(要旨)
DNA 合成 阻害 (<i>in vitro</i>)	P388 細胞 (白血病細 胞)	1 $\mu\text{mol}/\text{L}$	なし	陽性	Cancer Lett., 41,157-168,1988

染色体異常 (<i>in vivo</i>)	マウス	不明, 腹腔内投与	-	陽性	Tox.Appl.Pharma., 19, 134 -146,1971(未 入手), IARC(1975)
染色体異常 (<i>in vivo</i>)	CD ラット	10 mg/kg (腹腔内投 与)	-	陽性	Mutat Res., 13, 263- 273,1971.
染色体異常 (<i>in vivo</i>)	CD ラット	10 mg/kg (腹腔内投 与)	-	陽性	Mutat Res., 65, 121,1979
優性致死	マウス	0.156-20 mg/kg (腹 腔内投与)	-	陽性	Tox.Appl. Pharma., 17, 23 -40,1970.
優性致死	マウス	不明	-	陽性	IARC(1975), Folia biol.(Praha) ,16,407- 416, 1970.(未入手)
優性致死	ショウジョ ウバエ	不明	-	陽性	IARC(1975), Folia biol.(Praha) ,18,139- 148, 1972.(未入手)
染色体転座	ショウジョ ウバエ	不明	-	陽性	IARC(1975), Folia biol.(Praha) ,18,139- 148, 1972.(未入手)
伴性劣性致 死試験	ショウジョ ウバエ	不明	-	陽性	IARC(1975), Folia biol.(Praha) ,18,139- 148, 1972.(未入手)
伴性劣性致 死試験	ショウジョ ウバエ	不明	-	陽性	Mutat Res., 222, 359-373,1989

Thio-TEPA に関する NTP の Report on Carcinogens, Fourteenth Edition(1999)によると、Thio-TEPA 及び APO は、アルキル化作用を有する強力な遺伝毒性活性を有する物質とされている。以上より、総合的に判断すると、本物質は遺伝毒性物質であると考えられた。

4. 発がん性

IARC による APO の発がん性区分は 3 であった (IARC, 1975)。

No data are available in humans. Inadequate evidence of carcinogenicity in animals.

OVERALL EVALUATION: Group 3: The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans.

動物を用いた発がん性試験については、IARC (1975)に 1 件の報告 (Hadidian et al., 1968)があった。

雌雄 Fischer ラットに、APO を 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 mg (ステロイドに懸濁) の 6 用量(雌雄合わせて 4 匹、6 匹または 30 匹/群)で週 5 日、1 年間強制経口投与した。その結果、平均生存期間は、2 高用量では各々 240 日間および 500 日間であったが、他の投与群では 560 日間であった。投与動物 58 匹中 34 匹に腫瘍の発生が認められた。各腫瘍の発生頻度は以下のとおり：

- ・乳腺腫瘍：腺がん 1 例、線維肉腫 1 例、線維腺腫 6 例
- ・精巣腫瘍：間細胞腫 10 例、中皮腫 1 例
- ・線維腫 1 例、線維肉腫 1 例、
- ・肺腺腫 1 例、気管支上皮腺腫 2 例
- ・肝細胞腫 1 例
- ・扁平上皮癌 (耳) 2 例
- ・乳頭腫 (皮膚) 1 例
- ・リンパ腫 3 例
- ・基底細胞がん 1 例、その他 2 例 (口唇)：適用部位にみられた唯一の腫瘍

無処置対照群では、腫瘍の発生がみられたのは 653 匹中 56 匹だった。対照群では、精巣の間細胞腫 25/26 例 (600 日目)、乳腺の線維腺腫は高頻度でみられず、ほとんどは加齢雌動物に認められた (5/160 例：531-600 日目に解剖)。

以上の発がん性試験情報は 1960 年代に報告されたものであるため、1 群当たりの動物数が発がん性試験としては不十分であり、OECD テストガイドラインに準拠した試験方法ではなかった。したがって、発がん性に関する定量的評価が困難であり、有害性評価値を求めることはできなかった。

5. 急性毒性

APO の経口及び吸入経路の急性毒性試験に関する以下の情報があった。

ラットにおける LD₅₀ は、経口暴露の場合 37 mg/kg bw (Stecher, 1968)、経皮暴露の場合 87 mg/kg bw であった。また、ウサギにおける最大耐用量 (単回投与) は、筋肉内注射の場合 5 mg/kg bw、経口投与の場合は 0.5 mg/kg bw であった (Schmidt, 1954)。上記急性毒性試験の詳細や、吸入暴露の場合の LD₅₀ については、情報がなかった。

6. 皮膚及び眼に対する影響（刺激性、腐食性、感作性）

APO の皮膚及び眼に対する刺激性、腐食性または感作性に関する情報はなかった。

7. 体内動態

マウスに ^{32}P -TEPA (APO) を腹腔内投与した結果、検査したいずれの組織においても放射活性は検出されなかった。投与 24 時間後に、投与量の 60-75% が尿中に、2-5% が糞中に検出された。尿中で検出された放射活性のうち、80% は無機リンであり、その他は同定されていない代謝物（水酸化され生成した有機リン）であった (Nadkarni et al., 1957)。

ラットにおいては、血中の放射活性の 80% はヘモグロビンと関連していた。投与後 24 時間までに放射活性の 89-90% が尿中で検出された。しかし、マウスとは異なり、尿中放射活性の 50-70% は TEPA であった (Craig & Jackson, 1955)。

イヌにおける代謝パターンは、ラットと同様であった。投与後 24 時間の尿中には、投与量の約 25-30% の TEPA が検出された。組織への分布については、残留量は一律に低かったが、骨髄においては選択的に取り込まれ、他の組織に比し 6 - 10 倍高い濃度で検出された (Mellett & Woods, 1960)。

IARC (1975) に記載された本物質の物理化学的性状に関する情報によると、本物質の分解性は pH 依存性であり、pH 9 であれば比較的安定だが、pH 4 では急速に分解するとされていた。このことから、本物質が経口投与された場合、胃内では胃酸により容易に分解されることが考えられた。

8. ヒトへの影響

APO のヒトへの毒性影響（中毒を含む）に関する情報はなかった。

参考文献

Hadidian, Z., Fredrickson, T. N., Weisburger, E. K., Weisburger, J. H., Glass, R.M. & Matel, N. (1968) Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines and purine antimetabolites. J. Natl. Cancer Inst., 41, 985-1036.

NTP REPORT ON CARCINOGENS BACKGROUND DOCUMENT FOR THIOTEPA FINAL (1999).

WHO International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some aziridines, *N*-, *S*- and *O*-mustards and selenium. 1975. Volume 9. 75-84.

Tris(aziridin-1-yl)phosphane sulfide (Thio-TEPA)に関する毒性情報

APO (別称：TEPA) CAS No. 545-55-1 (左下図) の有害性情報は乏しく、入手できた情報に基づく有害性評価値導出は難しい。そこで、類似物質の毒性情報に基づき評価することが可能かを検討した。

類似物質として挙げた候補の一つは、Tris(aziridin-1-yl)phosphane sulfide (Thio-TEPA) CAS. 52-24-4 (右下図) である。



Thio-TEPA は、抗がん剤として膀胱がん、乳腺及び卵巣における腺がん等の治療や転移した腫瘍による胸水、心嚢水及び腹水のコントロールのために使用されるアルキル化剤である (IARC, 2012)。本物質は肝臓で代謝されると APO になり、尿中に排泄されることが報告されている。以下に Thio-TEPA に関する情報をまとめ、Thio-TEPA が APO の妥当な類似物質と言えるかを検討した。

1. 体内動態

IARC (2012)に記載された体内動態に関する情報は以下のとおりである。

ヒトに Thio-TEPA を静脈内投与したとき、投与後 5 分以内に血中濃度がピークとなった。また、腹腔内投与したとき、投与後 25 分以内に血漿中濃度がピークとなった。Thio-TEPA の分布は急速で、血漿分画から急速に排泄される (半減期 1-3 時間)。代謝物である TEPA は、静脈内投与 5-10 分後に血漿中に検出され、長時間 (半減期 3-21 時間) 血漿中に残る。Thio-TEPA, TEPA は、いずれも脳脊髄液に浸透する (IARC 1990; Maanen et al., 2000)。

Thio-TEPA の尿中排泄量は、総投与量の約 0.1-1.5% であり、TEPA の排泄量は 0.2-25% である。Thio-TEPA はグルタチオン抱合され、尿中に Thio-TEPA-メルカプツール酸抱合体として排泄される (Maanen et al., 2000)。

げっ歯類への静脈内あるいは腹腔内投与により、Thio-TEPA は全身諸臓器に急速に分布し、多くは肝臓で代謝される (IARC 1990; Maanen et al., 2000)。さまざまな種 (ラット、イヌ、ウサギ、ヒト) での Thio-TEPA の代謝実験により、TEPA が主要な代謝物であることがわかった。Thio-TEPA から TEPA への代謝には、肝臓のチトクローム P450 (CYP)

が関与している (Teicher et al., 1989; Hagen et al., 1991; Chang et al., 1995)。マウスへの Thio-TEPA 静脈内投与後の血漿中半減期は第 1 相が 0.21 分、第 2 相が 9.62 分である。Thio-TEPA を静脈内投与した後のラット、ウサギ、イヌにおける主要な尿中排泄物は、TEPA である。TEPA はラットの場合、多くは無変換のまま排泄され、5-30%はリン酸に変換される (IARC, 1990; Maanen et al., 2000)。

IARC (1990)に掲載があった 1950 年代～1990 年代に発表された体内動態に関する各種試験情報 (上記概要の根拠) を以下に示す。

SD ラットに Thio-TEPA を 9.3 mg/kg bw(49 μmol/kg bw)の用量で腹腔内投与した 1 時間後、放射活性は血漿 (5.4%)、腹水 (26%)、尿 (1.9%)、腎臓 (0.7%)、肝臓 (3.8%)、肺 (0.6%)、筋肉 (25.9%)で検出された (Litterst et al., 1982)。SD ラットへの Thio-TEPA の静脈内あるいは動脈内投与 5 分後には、血漿、心臓、腎臓、肺に他臓器よりわずかに高レベルの放射活性が検出された。静脈内投与後、8.5 時間以内に投与量の 94-98%が尿中に排泄された。尿中に排泄された物質のほとんど(詳細な割合等は不明) は非変換体の Thio-TEPA であり、TEPA は尿中排泄された放射活性のうちの約 30%であった。

雌の雑種犬に静脈内投与したとき、投与量の 75-85%が尿中に検出され、そのうち非変換体の Thio-TEPA は 0.2-0.3%だけだった (Mellett et al., 1962)。イヌに Thio-TEPA を静脈内投与(3 mg/kg bw)または経口投与 (6 mg/kg bw)したとき、投与量の約 13%が TEPA として排泄された。Thio-TEPA の静脈内投与 2 時間後の TEPA の血漿中濃度は約 1.2 μg/ml であった。著者らは、投与した Thio-TEPA の 50%は吸収されたと結論付けた (Mellett & Woods, 1960)。

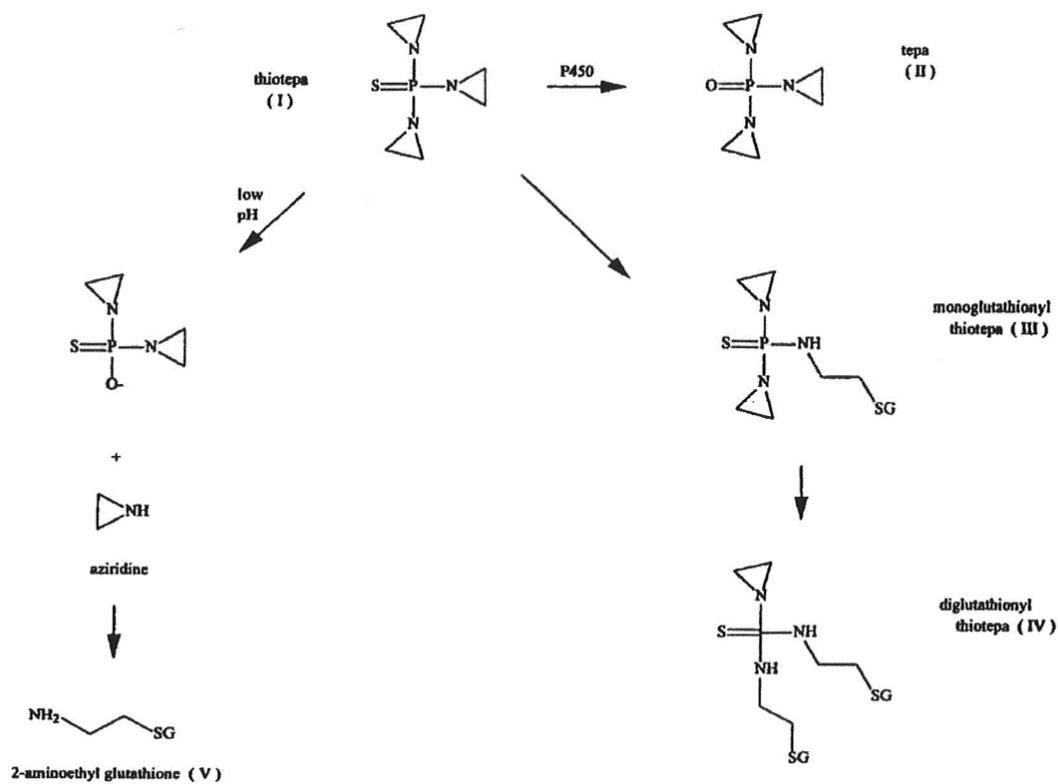
Swiss-Webster マウスに Thio-TEPA を 5 mg/kg bw の用量で静脈内投与した後、1 時間以内に血漿中濃度の二相性減少が認められた。半減期は一相目が 0.21 分、二相目は 9.62 分であった (Egorin et al., 1984)。

アカゲザルに Thio-TEPA を静脈内投与した後、腰部での血漿レベルと脳室の脳脊髄液は急速に均衡となった。静脈内投与後、Thio-TEPA の全身クリアランスは約 35 ml/分であった (Strong et al., 1986)。

Thio-TEPA を静脈内単回投与したときのラット、ウサギ、イヌでの主要な尿中代謝物は、TEPA であった。一方、マウスの尿中ではほとんどが無機リン酸であった。マウスとラットでは、Thio-TEPA を静脈内投与した 9 日後にほとんどの組織に放射活性が検出されたが、ラットでは血中に高レベルで検出された (Craig et al., 1959)。

患者と健常人の血清に Thio-TEPA を加えたとき、約 10%が蛋白質に結合した (Hagen & Nilsen, 1987)。

NTP (1999)に掲載があった Thio-TEPA の代謝経路を以下に示す (Figure 6 を転用)。



2. 遺伝毒性

米国 National Toxicology Program (NTP)による REPORT ON CARCINOGENS BACKGROUND DOCUMENT FOR THIOTEPA, FINAL (1999) (以下、NTP 1999)によると、Thio-TEPA とその主要代謝物である TEPA は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験系を含む様々な遺伝毒性試験系で強力な遺伝子毒性活性を持つことが確認されている直接アルキル化剤であるとしている。げっ歯類、ウサギ、霊長類から採取された体細胞および生殖細胞に DNA 損傷、突然変異、小核及び/または染色体異常を誘発する能力やヒト末梢血リンパ球での染色体異常が確認されている (IARC 1990)ことから、Thio-TEPA が遺伝子毒性発がん物質であることを示している。

下表に、Thio-TEPA の遺伝毒性試験の概要を示す。

表 1. Thio-TEPA の遺伝毒性試験

試験名	材料	用量	代謝活性の有無	結果	文献
Ames	TA100, TA98, TA1535,	100 µg/plate (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
Ames	TA100, TA98	0.5-50 µg/plate	直接法, 代謝活性化法	陽性(TA100, 代謝活性化法)	Cell Biology and Tox.,1,21-30,1984
Ames	TA1535	400-1200 µg/plate	直接法	陽性	Cancer Res.,37,2209-2213.1977.
遺伝子突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	V79 (Hprt)	2.0 µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	CHL	0.94-3.75 µg/ml	直接法	陽性	染色体異常試験データ集 (1999)
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	CHO	2.0 µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	1.0 µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
SCE (<i>in vitro</i>)	CHO	0.05 µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)

SCE (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	0.03µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
不定期DNA 合成阻害 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	1.0 µg/ml (LED)	なし	陽性	NTP report (1999)
細胞形質 転換試験 (<i>in vitro</i>)	C3H 10T1/2	0.1 µg/ml (LED)	-	陽性	NTP report (1999)
染色体異常, 骨髄細胞 (<i>in vivo</i>)	マウス	0.32 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
染色体異常, 精母細胞 (<i>in vivo</i>)	マウス	1.0 mg/kg (LED), 経口投与	-	陽性	NTP report (1999)
小核, 骨髄細胞 (<i>in vivo</i>)	マウス	1.0 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
小核, 骨髄細胞 (<i>in vivo</i>)	ラット	4.0 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
染色体異常 (<i>in vivo</i>)	ヒト末梢血	0.14 mg/kg (LED), 10日 間, 筋肉内投 与, 5人の患者)	-	陽性	NTP report (1999)
転座試験 (<i>in vivo</i>)	マウス	1.25 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
優性致死 (<i>in vivo</i>)	マウス	0.2 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
伴性劣性致 死試験 (<i>in vivo</i>)	ショウジョウバエ	0.23 µg/ml (LED)	-	陽性	NTP report (1999)

精子形態異常試験 (<i>in vivo</i>)	マウス	2.5 mg/kg (LED), 静腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
遺伝子突然変異 (<i>in vivo</i>)	Big blue ラット (lac I)	1.4 mg/kg (3回/週)を4週間 (腹腔内)	-	陽性	Mutat. Res., 403, 199-214,1998.

LED: 最小有効用量

3. 発がん性

IARC では、以下に示すデータに基づき、ヒト及び実験動物いずれにおいても発がん性について十分な証拠があるとした上で、「ヒトに対して発がん性を有する (Group 1)」と判断している。

また、NTP (1999)には、ThioTEPA の Mode of Action (機序) について、以下の記載があった。

Thio-TEPA 及び TEPA は、強力なアルキル化剤であり、*in vitro* 及び *in vivo* 試験系にて変異原性及び染色体異常誘発性を示すことから、このアルキル化能が動物及びヒトにおける発がん性の原因であることが考えられる。また、Thio-TEPA が有する3つの環状ヘテロサイクリック構造が容易に開環し、DNA のアルキル化作用を発揮すると考えられる。

1) ヒト

ヒトでの発がん性については、IARC (2012)に概要がまとめられていた。

Thio-TEPA による治療後に白血病が発症したという報告が複数ある。IARC (1990)に記載がある通り、ヒトでの発がんリスクに焦点を当てた分析研究 (Kaldor et al., 1990)があり、卵巣がんの治療を受けた女性に関するコホート調査の中の症例対照 (ケースコントロール) 研究において、白血病発症のリスクと Thio-TEPA による治療に強い相関性があることが明らかになった (相対リスクは、低用量群(n=4) 8.3, 高用量群 (n=5) 9.7)。

IARC (1975)では、この情報がヒトでの発がんリスクを判断するには十分な証拠とは言えないとしていたが、前述の通り、IARC は本物質を「ヒトに対して発がん性を有する (Group 1)」と判断している。

2) 動物

動物における発がん性については、マウス及びラットへの腹腔内投与試験と、雄ラットへの静脈内投与試験の報告がある。投与経路は、おそらく抗がん剤としての投与経路に基

づくと考えられ、試験の概要は IARC (2012) に、各発がん性試験の詳細は IARC (1990) に記載があった。いずれの試験についても 1970 年代に報告されており、テストガイドラインに則った試験ではなかった。以下に、各試験の詳細と各試験の発がん性試験としての課題、用量反応解析の適切性について示した。

①マウス

肺腫瘍の発生に感受性が高い系統のマウスでの Thio-TEPA による肺腫瘍の修飾的誘発を確認するスクリーニング試験を行った。雌雄 A/He マウス (6-8 週齢、各性 10 匹/群) に Thio-TEPA (純度 95-99%) を 19, 47, 94 mg/kg bw の用量で週 3 回、4 週間腹腔内投与した (溶媒はトリカプリリン 0.1 ml)。対照群として、雌雄同マウス (各性 80 匹) に同量のトリカプリリンを 24 回投与した。最初の Thio-TEPA 投与から 24 週間後に全てのマウスを解剖した結果、雌雄の投与群における肺腫瘍の発生数の合計は、低、中間、高用量群で各々 16/20, 10/20, 11/20 であり、雌雄対照群の発生率は各々 28% 及び 20% であった。1 匹当たりの肺腺腫の発生数は、高用量群で 1.50 ($p < 0.001$)、中間用量群で 0.74 ($p < 0.05$) であり、対照群 (雄 0.24, 雌 0.20) に比し有意に発生数が増加していた (Stoner et al., 1973)。

<本試験の課題と用量反応解析の適切性>

この試験では、A/He マウスにおける本物質の肺腫瘍誘発性を確認することはできたが、高感受性の系統が用いられており、用量反応解析を行うには動物数が不十分なことから、用量反応解析を行うには不適切だと考えた。

6 週齢の雌雄 B6C3F1 マウス (各性 35 匹) に Thio-TEPA (純度 $98.0 \pm 1.0\%$) を 1.15, 2.3 mg/kg bw の用量で週 3 回、52 週間腹腔内投与し、その後 34 週間観察した。また、雌雄各 15 匹に無処置または溶媒であるリン酸緩衝食塩水を投与群と同様に投与し、対照群とした。さらに、溶媒対照群の動物数を増やすため、他剤の試験における溶媒対照群 (雌雄各 15 匹) を追加して用いた。その結果、最高用量群の雌が 43 週までに、雄が 56 週までに全例死亡した。86-87 週目に、低用量群の雄 5/35 例、雌 17/35 例と溶媒対照群の雄 7/15 例、雌 12/15 例が生存し、試験を終了させた。早期に死亡が発生したため、52 週より前に死亡した動物を除き、腫瘍の時間調整発生頻度について統計学的解析を行った (以下に示す発生頻度は、時間調整解析後のデータ)。高用量群では、無処置対照群及び溶媒対照群に比し、悪性リンパ腫及びリンパ球性白血病の合算した発生数が有意に増加していた (無処置対照群：雄 1/8, 雌 0/14、溶媒対照群：雄 1/18, 雌 0/29、高用量群：雄 32/32, 雌 26/28 ($p < 0.001$)) (National Cancer Institute (NCI), 1978)。

<本試験の課題と用量反応解析の適切性>

本試験については、投与頻度が限られていたこと、高用量群の死亡率が高いこと、溶媒対照群に他の試験に由来するものが含まれていること、発がん性試験として 1 群当たりの

動物数が不十分なこと等に留意が必要である。発がん性試験としては課題があるが、ヒトでも白血病の発生が報告されていることから、本試験でみられた悪性リンパ腫及びリンパ球性白血病の発生頻度に基づき用量反応解析を試みることとした。

②ラット

SD ラット（雄 35-39 匹、雌 31-35 匹：35, 42, 58 日齢）に Thio-TEPA（純度 98.0+1.0%）を 0.7, 1.4, 2.8 mg/kg bw の用量で週 3 回、52 週間腹腔内投与し、その後経過観察した。また、雌雄各 10 匹に無処置または溶媒であるリン酸緩衝食塩水（2.5ml/kg bw）を投与群と同様に投与し、対照群とした。両対照群及び低用量群については、本試験開始後 69 週目に試験を開始した。溶媒対照群については、上記のマウス試験と同様、他剤の試験における溶媒対照群（雌雄各 10 匹）を追加して用いた。その結果、高用量群において、雄は 19 週までに、雌は 21 週までに全例死亡した。中間用量群については、34 週まで投与し、その後 78-81 週目（全例死亡した時点）まで観察した。その他の群は、82-87 週目まで投与後の観察を実施した。マウスと同様に、ラットも早期に死亡が発生したため、52 週より前に死亡した動物を除き、腫瘍の時間調整発生頻度について統計学的解析を行った（以下に示す発生頻度は、時間調整解析後のデータ）。悪性リンパ腫、リンパ球系白血病、顆粒球系白血病が雄の低用量群で 6/34 例、中間用量群で 6/16 例発生し、これらの腫瘍の発生がみられなかった溶媒対照群に比し有意に増加していた。雌では、子宮の腺がんが低用量群で 2/29 例、中間用量群で 7/21 例発生し、中間用量群の発生数は溶媒対照群に比し有意に増加していた。乳腺の腺がんが、雌の中間用量群で 8/24 例発生し、溶媒対照群に比し有意に増加していた。その他、神経芽細胞腫または鼻腔粘膜上皮の腺がんが雄の低用量群に 3 例、雌の低用量群に 2 例、中間用量群に 2 例認められ、これらの発生頻度には統計学的有意差はなかったが、同腫瘍性病変は対照群及び同試験機関の無処置対照群に発生が無いことから、本物質の投与により誘発された腫瘍であると考えられた（NCI, 1978）。

<本試験の課題と用量反応解析の適切性>

本試験については、投与頻度が限られていたこと、中間用量群と高用量群の死亡率が高いこと、中間用量以上の死亡率が高かったため、低用量群を新たに設定し後発することになったこと、低用量群と中間用量群の投与期間が異なること等に留意が必要である。発がん性試験としては課題があるが、ヒトでも白血病の発生が報告されていることから、本試験の雄動物にみられた悪性リンパ腫、リンパ球系白血病、顆粒球系白血病の発生頻度に基づき用量反応解析を試みることとした。

雄性 BR46 ラット（100 日齢、48 匹）に、Thio-TEPA（純度や溶媒は不明）を 1 mg/kg bw の用量で週 1 回、52 週間静脈内投与した。無処置対照群として同ラットを 89 匹用意した。最初に腫瘍発生が確認できたとき、対照群では 65 匹、投与群では 30 匹が生

存していた。悪性腫瘍は、投与群では 30 例中 9 例（腹腔内肉腫 2 例、リンパ肉腫 1 例、骨髄症 1 例、精上皮腫 1 例、線維肉腫 1 例、副腎・褐色細胞腫 1 例）に、対照群では 65 例中 4 例（乳腺の肉腫 1 例、副腎・褐色細胞腫 1 例）に認められた。良性腫瘍は、投与群では 5/30 例に、対照群では 3/65 例に認められた（Schmahl, & Osswald, 1970; Schmahl, 1975）。

<本試験の課題と用量反応解析の適切性>

本試験は週 1 回、52 週間の投与で投与頻度が限定的であり、1 用量のみの試験であることから、用量反応解析には適さないと判断した。

以上の発がん性に関する試験情報の他に、IARC (1990)の公表以降に報告された、CB6F1-TgHras2 トランスジェニック (rasH2)マウスを用いた試験の機関間バリデーション試験の結果があったため、参考情報として以下に示す。

7-9 週齢の rasH2 マウス(各性 15 匹)に ThioTEPA を 1 または 2 mg/kg bw の用量で週 3 回、24 週間腹腔内投与した。野生型マウスにも同様に投与した。無処置対照群として、各遺伝型マウス(各性 10 匹)に溶媒を投与した。その結果、前胃の乳頭腫、肺の腺腫、胸腺リンパ腫が両遺伝子型の投与群に誘発された。肺腺がんは rasH2 マウスの投与群のみに発生した。野生型マウスの投与群及び rasH2 マウスの無処置群に比し、rasH2 マウスの 2 mg/kg bw 投与群において前胃の乳頭腫が高い発生率を示し、その発生は用量依存的に増加した (Yamamoto et al., 1998a,b)。ただし、この報告には、各腫瘍の発生頻度の詳細について記載がなかった。

4. その他の毒性

IARC (1975)によると、Thio-TEPA の急性毒性及び催奇形性について以下のデータがあった。

急性毒性

LD₅₀ (静脈内または動脈内投与：ラット)：9 mg/kg bw

LD₅₀ (経口：マウス)：46 mg/kg bw

催奇形性

妊娠マウス (系統や動物数不明) に Thio-TEPA を 0.5-30 mg/kg bw の用量で妊娠期の様々な日数に単回腹腔内投与した結果、催奇形性を誘発する最小用量は 1 mg/kg bw であった。10 mg/kg bw では全ての胎児に奇形が、5 mg/kg bw では外形異常や骨格異常が認められた。ただし、この情報の元文献は 1950-60 年代の古いものであるため、試験条件等に課題があり、信頼性は確認できない。

参考文献

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1975. volume 9. Some aziridines, N-, S- & O-mustards and selenium.

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1999. volume 50. Pharmaceutical drugs.

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012. volume 100A. Pharmaceuticals. A review of human carcinogens.

NTP REPORT ON CARCINOGENS BACKGROUND DOCUMENT FOR THIOTEPA FINAL (1999)

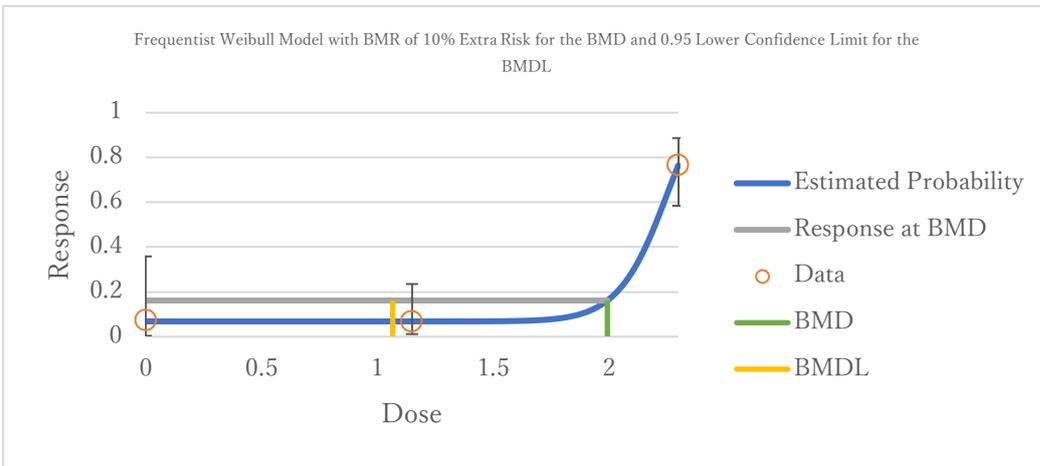
Thio-TEPA のマウス及びラット発がん性試験で認められた造血系腫瘍の発生頻度データに基づく BMD 法解析結果

a) 悪性リンパ腫またはリンパ球性白血病の担腫瘍動物数 (マウス：雄)

BMDL₁₀ = 1.1 mg/kg/day

[Custom]	[Custom]	[Custom]
0	14	1
1.15	30	2
2.3	34	26

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.915669	1.082701	2.0699592	NA	65.00455084
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.430083	1.078347	1.5689162	0.7749719	63.08082831
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.916591	1.08216	1.9990073	0.953351	63.00455069
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	2.024063	1.090532	2.1341072	NA	65.00453564
Multistage Degree 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.732465	0.552351	0.8810822	0.0048166	72.53449048
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.306948	0.22199	0.4514807	<0.0001	83.10998847
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.994003	1.06709	2.046166	0.953407	63.0045426
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.752802	1.08207	2.0700261	65535	67.00550751
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.430084	1.078344	1.5689174	0.7749721	63.08082831
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.07531	0.769587	1.363839	0.0027844	67.08060656
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.756225	1.082051	1.9971723	NA	65.0054487
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	2.000373	1.090626	2.1153157	NA	65.00453561
Multistage Degree 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.312186	1.098673	1.587705	NA	65.00115608
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.306947	0.22199	0.4514798	<0.0001	83.10998847
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.94588	0.662975	1.2177238	0.0002853	69.24219342
Quantal Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.306947	0.221992	0.4514795	<0.0001	83.10998847
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.993997	1.067085	2.0461593	NA	65.00454262

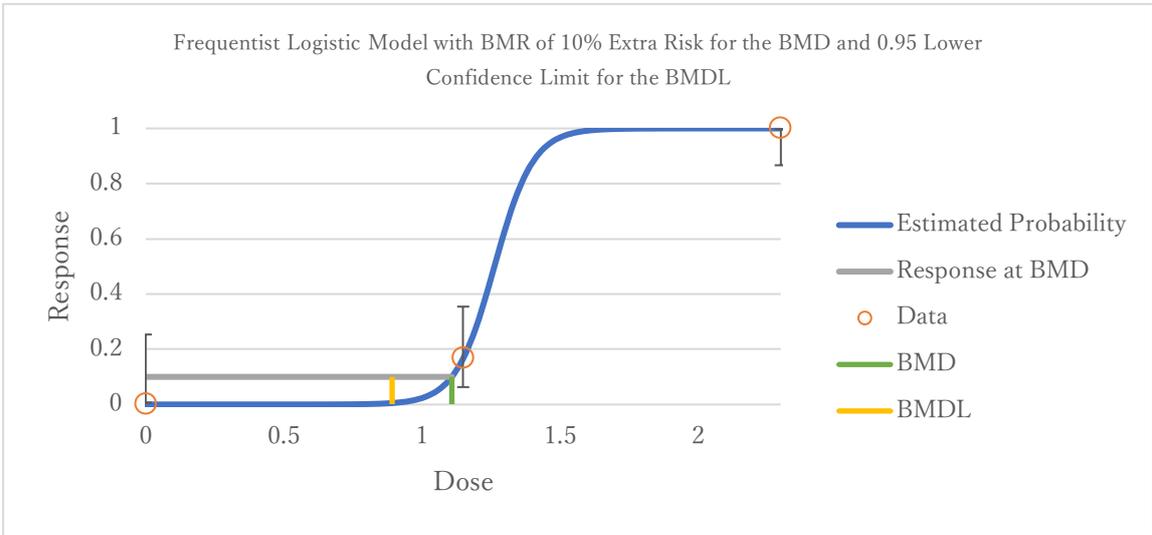


b) 悪性リンパ腫またはリンパ球性白血病の担腫瘍動物数（マウス：雌）

BMDL₁₀ = 0.9 mg/kg/day

[Custom]	[Custom]	[Custom]
0	15	0
1.15	30	5
2.3	32	32

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.113044	0.980065	Infinity	0.9996945	29.03489457
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.031709	0.917719	1.1379488	0.4402683	32.07859366
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.113044	0.980065	1.176374	0.9802858	31.03489366
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.111627	0.974926	1.1714178	0.9991299	31.03367475
Multistage Degree 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.514664	0.395137	0.6045165	0.000613	47.56411711
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.169756	0.128046	0.229631	<0.0001	63.97331002
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.057068	0.854983	1.200532	NA	33.0336777
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.113044	0.980065	Infinity	0.9996945	29.03489457
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.031709	0.917719	1.1379372	0.4402647	32.07860642
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.108761	0.89252	1.185634	0.999994	29.0336974
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.113044	0.980065	1.1763738	0.9802851	31.03489374
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.121367	0.975446	1.17493	NA	33.03367299
Multistage Degree 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.140368	1.025629	1.1714558	0.9994271	31.03367299
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.169756	0.128046	0.229631	<0.0001	63.97331008
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.0971	0.876552	1.1853389	0.9997838	31.03367253
Quantal Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.169756	0.128046	0.2296227	<0.0001	63.97331002
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.05848	0.854929	1.2006942	NA	33.03367621

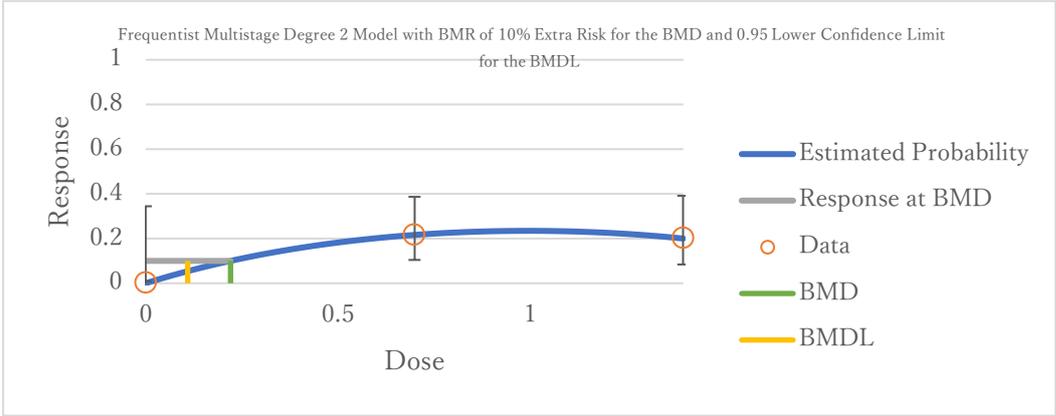


c) 悪性リンパ腫、リンパ球系白血病、顆粒球系白血病の担腫瘍動物数（ラット：雄）

BMDL₁₀ = 0.11 mg/kg/day

[Custom]	[Custom]	[Custom]
0	10	0
0.7	37	8
1.4	30	6

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRf	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.96E-08	0	Infinity	0.8710316	72.68426325
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302395	Infinity	0.1400082	74.76470828
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.415729	0.257616	Infinity	0.1860417	74.37766431
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.198497	0.48022	Infinity	0.0977544	76.54620162
Multistage Degree 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.3024	Infinity	0.3365749	72.76470828
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302392	Infinity	0.1400082	74.76470828
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302395	Infinity	0.3365749	72.76470828
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	6.46E-83	0	Infinity	NA	74.68426324
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.02449	0.004171	0.5856949	0.9026295	70.86307076
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.049696	0.637	Infinity	0.1323673	75.90266684
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0	0	Infinity	0.9868896	70.68430049
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0	0	Infinity	0.8708745	72.68432851
Multistage Degree 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.220784	0.10917	Infinity	0.999661	72.6578485
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302392	Infinity	0.1400082	74.76470831
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.990778	0.598502	Infinity	0.1330386	75.83377117
Quantal Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302395	Infinity	0.1400082	74.76470828
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	65535	0	Infinity	0.9869078	70.68426366



有機水銀化合物

塩化フェニル水銀 (CAS 100-56-1)

酢酸フェニル水銀 (CAS 62-38-4)

硝酸フェニル水銀 (CAS 55-68-5)

オレイン酸フェニル水銀 (CAS 104-60-9)

phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate (CAS 38565-43-4)

目次

1	はじめに	1
2	収集した有害性情報の概要	1
2-1	一般毒性	1
2-1-1	経口	1
2-1-2	吸入	3
2-1-3	経皮	4
2-2	生殖発生毒性	4
2-2-1	経口	4
2-2-2	吸入	5
2-2-3	経皮	5
2-2-4	その他	6
2-3	変異原性 (遺伝毒性)	6
2-4	発がん性	9
2-4-1	経口	9
2-4-2	吸入	11
2-4-3	経皮	11
2-4-4	国内外機関の発がん性分類	11
2-5	その他の有害性に関する情報	12
2-5-1	生体内運命 (体内動態)	12
2-5-2	急性毒性	12
2-5-3	刺激性・腐食性及び感作性	13
2-5-4	作用機序	15
3	参考文献	16

1 はじめに

本報告書では、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）により実施されている「家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究」の分担研究「家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究」における基準値設定のための検討に向けて、有機水銀化合物（下記 5 物質）の毒性情報を整理した。

[本報告書の対象とする有機水銀化合物]

- ・塩化フェニル水銀 (CAS 番号 100-56-1)
- ・酢酸フェニル水銀 (CAS 番号 62-38-4)
- ・硝酸フェニル水銀 (CAS 番号 55-68-5)
- ・オレイン酸フェニル水銀 (CAS 番号 104-60-9)
- ・phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate (CAS 番号 38565-43-4)

なお、本報告書に記載する有害性情報の情報源の範囲は、政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版 (Ver.2.0)）の図表 3.1.2「List1 の情報源リスト」とし、EU ECHA の REACH 登録情報 (Reliability1 または 2) の情報等も対象とした。

2 収集した有害性情報の概要

上記の情報源を調査した結果、塩化フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、オレイン酸フェニル水銀、phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate の 4 物質については、毒性情報は得られなかった。

酢酸フェニル水銀については毒性情報が得られたため、収集した有害性情報について、以下に概要を示す。

2-1 一般毒性

2-1-1 経口

(1) ヒト

経口経路での一般毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経口経路での一般毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報が多数報告されている。表 1 に酢酸フェニル水銀の経口曝露による反復投与毒性試験結果を示す。概要は以下のとおりである。

ラット (10~24 匹/性/群) に酢酸フェニル水銀 (0、0.1、0.5、2.5、10、40、160 ppm) を 2 年間反復経口投与した試験 (混餌) で、0.5 ppm で雌に腎障害 (近位曲尿細管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化) がみられた。また、2.5 ppm 以上の雌雄に腎障害、10 ppm の雄及び 40 ppm 以上の雌雄に成長遅延がみられた。発生した用量や病変の詳細は確認できないが、腎系球体にも影響が認められた (ATSDR, 1999)。本試験の NOAEL は 0.1 ppm 水銀 (酢酸フェニル水銀 0.0084 mg/kg/day に相当) と設定されていた (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999、IRIS, 1987 [Fitzhugh *et al.* 1950])。

ラットに酢酸フェニル水銀 (0~4.2 mg Hg/kg/day (具体的な用量不明)) を 2 年間反復経口投与した試験 (飲水) において、0.4 mg Hg/kg/day 以上で腎尿細管の変性 (ネフローゼ) 及び 10% の体重減少がみられた。4.2 mg Hg/kg/day では、腎臓への影響に加え大腸 (盲腸) の潰瘍及び壊死がみられ、これらの病変に伴う出血によって貧血 (ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少) が生じた。なお、最低用量以下の用量での試験は行われていないため、NOAEL は導出されず、LOAEL は 0.4 mg Hg/kg/day と設定された (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Fitzhugh *et al.* 1950, Solecki *et al.* 1991])。

表 1 酢酸フェニル水銀の経口曝露による反復投与毒性試験結果

No.	動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
1	ラット (10~24 匹/性/群)	経口 (混餌)	2 年間	0、0.1、 0.5、2.5、 10、40、 160 ppm (水銀として測定)	0.5 ppm (酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg/day に相当): 雌に腎障害(近位曲尿細管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化) 2.5 ppm 以上: 雌雄に腎障害 10 ppm: 雄に成長遅延 40 ppm 以上: 雌雄に成長遅延 NOAEL = 0.1 ppm (酢酸フェニル水銀 0.0084 mg/kg/day 相当) LOAEL = 0.5 ppm (酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg/day 相当)	AICIS IMAP (2015)、ATSDR, (1999)、IRIS (1987) [Fitzhugh <i>et al.</i> 1950]
2	ラット Wistar 20 匹/群 (性別不明)	経口 (飲水)	2 年間	0~4.2 mg Hg/kg/day (具体的な用量不明)	0.4 mg Hg/kg bw/day 以上: 腎尿細管の変性(ネフローゼ) 10%の体重減少 4.2 mg Hg/kg bw/day: 腎症に関連した死亡率の増加 (雄のみ) 大腸(盲腸)の潰瘍及び壊死 これらの病変に伴う出血は貧血(ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少)を伴っていた。 LOAEL = 0.4 mg Hg/kg bw/day (低用量での試験は行われていないため、NOAEL は導出されていない。)	AICIS IMAP (2015)、ATSDR (1999) [Fitzhugh <i>et al.</i> 1950, Solecki <i>et al.</i> 1991]

IRIS (1987) では、下記計算式に示す通り、Fitzhugh *et al.* (1950) の結果に基づき、酢酸フェニル水銀の NOEL (Non Observed Effect Level: 無影響量) を 0.0084 mg/kg/day と判断し、種差及びヒト感受性の違いから不確実係数 100 で除することにより、経口経路における有害性評価値 (RfD: Reference Dose) 8×10^{-5} mg/kg/day を導出していた。

$$\begin{aligned} \text{RfD} &= \text{NOEL} / \text{不確実係数} \\ &= 0.0084 \text{ (mg/kg/day)} / 100 \\ &= \mathbf{8 \times 10^{-5} \text{ (mg/kg/day)}} \quad (\text{酢酸フェニル水銀として}) \\ &\quad (\text{水銀として } 0.00005 \text{ mg/kg/day} = \mathbf{0.05 \mu\text{g/kg bw/day}}) \end{aligned}$$

以上、ラットやマウスにおける酢酸フェニル水銀の経口経路での一般毒性について、腎臓及び消化器系に有害影響が報告されていた。また、IRIS (1987) で導出された経口 RfD 8×10^{-5} mg/kg/day は、本調査において唯一入手できた有害性評価値であった。

2-1-2 吸入

(1) ヒト

酢酸フェニル水銀の吸入経路での一般毒性について、ヒトへの影響に関する情報が 2 件報告されている (表 2)。概要は以下のとおりである。なお、各情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

穀物種子を処理する際に、6~7 シーズン (年) にわたって酢酸フェニル水銀に曝露 (曝露濃度不明) された 39 歳の男性農業従事者は、重度の神経毒性 (筋萎縮性側索硬化症に似た進行性の神経疾患) を示し、死亡した。本死亡例には、口の腫れ、歯周病、虫歯、感染性咽頭炎がみられた。剖検時では、化膿性気管支肺炎及び小葉中間帯の肝細胞壊死が観察されたが、本物質の曝露との関連性など発症の原因は不明であった (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Brown, 1954])。また、同様の曝露状況で、5 名の農業従事者に運動障害が報告された (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [HSDB, 2015 (Gosselin *et al.*, 1984)])。

表 2 酢酸フェニル水銀の吸入経路におけるヒトへの影響 (一般毒性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	農業従事者 (男性, 39 歳)	穀物種子を処理する際に、6~7 シーズン(年)にわたってフェニル酢酸水銀(II)に曝露された	不明	重度の神経毒性(筋萎縮性側索硬化症に似た進行性の神経疾患)を示し、死亡(口の腫れ、歯周病、虫歯、感染性咽頭炎) 剖検時: 化膿性気管支肺炎(原因不明)	AICIS IMAP (2015)、 ATSDR (1999) [Brown,

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
				小葉中間帯の肝細胞壊死(原因不明)	1954]
2	農業従事者 (5名)	上記データと同様の曝露状況(詳細不明)	不明	運動障害	AICIS IMAP (2015) [Gosselin <i>et al.</i> , 1984]

以上、酢酸フェニル水銀の吸入経路におけるヒトへの影響について、得られたデータからは詳細が不明であり、データも不足しているため、ヒトに対する有害影響は不明である。

(2) 実験動物

吸入経路での一般毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-1-3 経皮

(1) ヒト

経皮経路での一般毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経皮経路での一般毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-2 生殖発生毒性

2-2-1 経口

(1) ヒト

経口経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

酢酸フェニル水銀の経口経路における実験動物への生殖発生毒性について、1件の報告があった。概要は以下のとおりである。

ラット、ウサギ、ゴールデンハムスター (妊娠 5～12 日) に、酢酸フェニル水銀 (経口 LD₅₀ (実用量不明) の 1/6～半量の用量) を強制経口投与した試験において、胚/胎児毒性 (吸収、死亡、発育遅延) 及び催奇形性 (頭蓋骨の骨化遅延、全身浮腫、血腫、開眼) がみられた (AICIS IMAP, 2015 [HSDB, 2015 (Dzierzawski *et al.*, 1979)])。

また、政府による GHS 分類結果 (2009) によると、上記の発生毒性情報の他、マウスにおいて中枢神経系、眼への障害および尾の欠損、ラットとウサギにおいて多発奇形、ハムスターにおいて脳脱出を引き起こすなど、酢酸フェニル水銀は複数の動物種で強力な催奇形性物質であると明記されている (Birth Defects (3rd, 2000))。

以上のとおり、本物質については発生毒性、催奇形性を示唆する情報があるが、試験情報の動物数、対照群、各所見が認められた用量や発生頻度等については原著が不明のため確認できず、利用可能なデータが不足しているため、本試験情報からは酢酸フェニル水銀の生殖発生毒性について定量的に評価できなかった。

2-2-2 吸入

(1) ヒト

吸入経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

吸入経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-2-3 経皮

(1) ヒト

経皮経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経皮経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報を収集した。概要は以下のとおりである。

妊娠7日目の雌ラットに酢酸フェニル水銀 (0.1 mg) を膣錠剤で投与したところ、出生児に尾部及び神経管の異常が認められた (AICIS IMAP, 2015 [HSDB, 2015 (Shepard *et al.*, 1986)])。

以上、酢酸フェニル水銀の経皮経路における実験動物の生殖発生毒性については、実験動物を用いた曝露量や曝露期間等の詳細なデータが不足しているため、酢酸フェニル水銀による経皮経路の生殖発生毒性については評価できなかった。

2-2-4 その他

経口、吸入、経皮以外の経路での生殖発生毒性について、ヒト及び実験動物に関する情報を収集した。概要は以下のとおりである。なお、得られた情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

(1) ヒト (膣内投与)

妊娠が判明するまで (中央値：妊娠19週)、避妊のために酢酸フェニル水銀を殺精子剤として局所適用 (膣内投与) した母親 (889名) から生まれてくる小児の先天異常を調査した研究において、殺精子剤を使用した母親から生まれた小児では、殺精子剤を使用していなかった母親から生まれた小児と比較して、発達障害の割合の増加は認められなかった (AICIS IMAP, 2015 [Shapiro *et al.*, 1982])。本情報は曝露量や曝露期間が明確ではないため、本物質の膣内投与曝露によるヒトでの生殖発生毒性について評価できなかった。

(2) 実験動物 (静脈内投与)

酢酸フェニル水銀の静脈内投与での生殖発生毒性について、限られたデータしかないが、催奇形性を示す重篤な発生毒性が報告されている。

ハムスター (妊娠8日目) に酢酸フェニル水銀 (5、7.5、8、10 mg/kg) を単回静脈内投与した試験において、7.5 mg/kg 以上投与した動物で、口蓋裂、外脳 (頭蓋外の胎児脳) などの催奇形性が認められた (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Gale and Ferm, 1971])。

2-3 変異原性 (遺伝毒性)

(1) *In vitro*

酢酸フェニル水銀の *in vitro* 試験については、下表の通り：

表 3. 酢酸フェニル水銀の *in vitro* 遺伝毒性結果

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献(引用元の評価書)
				-S9	+S9	
細菌を用いる 復帰突然変異 試験(Ame 試験)	ネズミチフス菌 (TA100, TA1535, TA1537,TA98)	直接法、代 謝活性化 法(ラッ ト、ハムス ターS9)	0.001~33 μ g/plate	—	±(TA100, TA1537) それ以外 は—	Zeiger, <i>et al.</i> , (1987) (NTP study No. 64890 and 399829)
姉妹染色分体 交換試験	ヒトリンパ球	直接法	1-30 μ M	+	NT	Lee <i>et al.</i> (1997) (ATSDR, 2022)
染色体異常試 験	ヒトリンパ球	直接法	3-30 μ M	+*	NT	Lee <i>et al.</i> (1997)

*核内倍加(endoreduplication, 異数性異常の一種)

NTP は、Ames 試験における TA100, TA1537 の代謝活性化法による結果を疑陽性(equivocal)と判定している。しかし、いずれの用量においても2倍以上のコロニー数の増加はみられず、現在の標準的な判定に照らし合わせれば、陰性と判定される。また、ATSDR (2022)に記載があった姉妹染色分体交換試験及びその元文献 (Lee *et al.*,1997)に記載があった染色体異常試験の陽性結果から、本物質の染色体異常誘発能が示唆された。他の *in vitro* 試験系による結果は確認できなかった。

(2) *In vivo*

①ヒト

酢酸フェニル水銀の変異原性について、調査範囲の中でヒトに関する情報を収集した。表 4 に酢酸フェニル水銀のヒトへの影響 (遺伝毒性) を示す。概要は以下のとおりである。なお、各情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

酢酸フェニル水銀に曝露した労働者 16 名 (詳細不明) は、対照群 12 名と比較して、リンパ球における染色体異常 (倍数体異常の発生率の増加) が認められた。しかし、他の薬剤への曝露の可能性があり、これ以上の詳細情報が得られていないため、結果の妥当性が低いとされている (AICIS IMAP, 2015 [Verschaeve *et al.*, 1978])。

アルゼンチンにおいて、殺菌剤として酢酸フェニル水銀を使用したおむつを着用していた小児 (生後 1 カ月から 5 歳) 38 名は、曝露されていない小児 19 人と比較して、リンパ球で姉妹染色分体交換 (SCE) 率の上昇し、SCE 率の上昇は、曝露中止後 9 カ月で消失した (AICIS IMAP, 2015 [Mudry de Pargament *et al.*, 1987])。ただし、推定曝露量や曝露期間については本情報から確認できなかった。

以上の結果から、本物質はヒトにおいて染色体異常誘発能を有することが示唆された。MAK (2001) によると、この染色体異常誘発能は、主に紡錘体機能障害の結果である可能性があるとされている。

表 4 酢酸フェニル水銀のヒトへの影響 (遺伝毒性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	労働者 (16名)	酢酸フェニル水銀曝露	不明	リンパ球で染色体異常(倍数体異常の発生率の増加) (他の薬剤への曝露に関する詳細な情報がいないため、結果の妥当性が低い)	AICIS IMAP (2015) [Verschaeve <i>et al.</i> , 1978]
2	小児 (38名, 生後1ヶ月~5歳, アルゼンチン)	酢酸フェニル水銀を殺菌剤として使用したおむつの使用による	不明	リンパ球で姉妹染色分体交換 (SCE) 率の上昇(姉妹染色分体交換率の増加は、曝露中止後9カ月で消失した)	AICIS IMAP (2015)、IARC (1993) [Mudry de Pargament <i>et al.</i> , 1987]

②ヒト以外

酢酸フェニル水銀の変異原性について、調査範囲の中でヒト以外の生物種に関する情報を収集した。表5に酢酸フェニル水銀の変異原性試験結果を示す。概要は以下のとおりである。

マウスに酢酸フェニル水銀 (0、2、5、10 mg/kg) を単回投与した試験では、曝露後24時間に骨髓細胞の染色体異常誘発性 (染色体損傷) が高かった。また、曝露後4週間後には、雄の生殖細胞の一次精母細胞で無対合/不對合及び相互転座が報告され、曝露後8週間では異常精子の割合が高かった (AICIS IMAP, 2015 [HSDB, 2015 (Choudhury *et al.*, 1996)])。

その他にも、枯草菌を用いた試験では酢酸フェニル水銀の 200 µg/mL で細胞死の誘発 (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999、IARC, 1993 [Shirasu *et al.*, 1976、Kanematsu *et al.*, 1980])、キイロショウジョウバエを用いた試験では0.32 mg/kg で異数性の誘発 (AICIS IMAP, 2015、IARC, 1993 [Ramel and Magnusson, 1969])、別の試験における200 mg/kg で伴性劣性致死突然変異が誘発された (AICIS IMAP, 2015、IARC, 1993 [Gayathri and Krishnamurthy, 1985])。

表 5 酢酸フェニル水銀の *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (ヒト以外)

No.	動物種等	方法	投与量	結 果	情報源 [元文献]
1	マウス (Swiss)	単回投与	0、2、5、 10 mg/kg	曝露後24時間: 骨髓細胞の高い染色体異常誘発性(染色体損傷) 曝露後4週間: 雄の生殖細胞の一次精母細胞で無対合/不對合及び相互転座	AICIS IMAP (2015) [HSDB, 2015 (Choudhury <i>et al.</i> , 1996)]

No.	動物種等	方法	投与量	結 果	情報源 [元文献]
				曝露後 8 週間: 異常精子の高い割合	
2	枯草菌 (<i>Bacillus subtilis</i>)	Rec-assay	不明	12 µg/mL: 細胞死の誘発なし 200 µg/mL: 細胞死を誘発 高濃度で DNA を損傷する可能性あり。	AICIS IMAP (2015)、ATSDR(1999)、IARC (1993) [Shirasu <i>et al.</i> , 1976、Kanematsu <i>et al.</i> , 1980]
3	キイロシヨウジョウバエ	不明	不明	0.32 mg/kg bw: 異数性の誘発	AICIS IMAP (2015)、IARC (1993)、[Ramel and Magnusson, 1969]
4	キイロシヨウジョウバエ	混餌投与 (1%の水銀を含む殺菌剤セレサン)	不明	200 mg/kg bw: 伴性劣性致死突然変異の誘発(優性致死突然変異の誘発はなし)	AICIS IMAP (2015)、IARC (1993) [Gayathri and Krishnamurthy, 1985]

以上、酢酸フェニル水銀の遺伝毒性については、*in vitro*, *in vivo* 試験系で染色体異常誘発能を示唆する結果が得られた。変異原性については、Ames 試験結果のみが存在し、結果は陰性であったため、現時点で得られる有害性情報からは、本物質は変異原性を有しない可能性が高いと判断した。表 5 に示した枯草菌やキイロシヨウジョウバエを用いた試験から遺伝毒性陽性のデータが得られたが、年代が古く、現在はガイドラインに記載されていない試験であったため、これらの試験結果を調査会等による有害性評価に採用するかどうかは、専門家の判断が必要になると考えられる。

2-4 発がん性

2-4-1 経口

(1) ヒト

経口経路での発がん性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経口経路での発がん性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報が報告されている。表 6 に酢酸フェニル水銀の経口曝露による発がん性試験結果を示す。概要は以下のとおりである。

ラットに酢酸フェニル水銀 (0~4.2 mg Hg/kg/day (0, 5, 50 mg/L)) を 2 年間飲水投与した

試験において、最高用量 (4.2 mg Hg/kg/day (50 mg/L)) で腎細胞腺腫の有意な増加を示し、2年間混餌投与した試験 (0~66 mg/kg bw/day) では腫瘍は報告されなかった。なお、ATSDRとIMAPは、両試験を発がん性を評価する試験として設計されておらず、投与群の動物数が20匹と不十分で、病理組織学的データも限定的であるとしている (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Solecki *et al.*, 1991])。

上記の飲水投与試験については、MAK (2001)に詳細が記載されていた。

雄性 Ico:WIST ラット (1群 20匹) に酢酸フェニル水銀を5または50 mg/l (Hgとして0.42または4.2 mg/kg/dayに相当)の用量で103週間飲水投与した。その結果、体重は用量依存的に有意に減少した。また、死亡率が高用量群で有意に高かった。同群では、白血球数や副腎重量が有意に増加した。赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値は用量依存的に低値となり、高用量群には大腸に潰瘍性病変が認められた。また、両投与群の腎臓に、皮質尿細管上皮への色素沈着や加齢動物にみられる慢性腎症の発生頻度及び程度の増加がみられた。対照群、低及び高用量群の担腫瘍動物は各々9、8、16匹であり、対照群と高用量群には統計学的有意差がみられた。主な腫瘍は腎細胞腺腫であり、対照群、低及び高用量群に各々0/20、5/20、10/20例みられた (腎腫瘍以外については言及無し)。著者 (Solecki ら) は、腎細胞腺腫の発生機序に本物質のプロモーション作用が関与したと考察していた。

表6 酢酸フェニル水銀の経口曝露による発がん性試験結果

No.	動物種等	投与期間	投与量	結果	情報源 [元文献]
1	ラット (Wister, 雄, 20匹/群)	2年間 (飲水)	0~4.2 mg Hg/kg/day (0, 5, 50 mg/L)	4.2 mg/kg/day: 腎細胞腺腫の有意な増加 (対照群 0/18 に対し投与群 10/20 例)	AICIS IMAP (2015)、ATSDR (1999) [Solecki <i>et al.</i> , 1991]
2	ラット	2年間 (混餌)	0~66 mg Hg /kg/day	腫瘍発生増加の報告なし	AICIS IMAP (2015)、ATSDR (1999) [Fitzhugh <i>et al.</i> 1950]

以上の他、本物質については米国 Carcinogenic Potency Database Project (CPDB) により 50% 発がん用量 (TD₅₀)が求められており、その根拠となった発がん性試験情報があった。Lhasa社の Carcinogenicity Database (<https://carcdb.lhasalimited.org/study-information/44605744>)で概要を確認した。離乳前の雌雄 B6AKF1 マウスに本物質を 3.16 (雄) または 3.39 (雌) mg/kg bw/day の用量で 76 週間混餌投与した結果、雌雄共に本物質投与により発生増加した腫瘍はみられなかった。本試験については原著を入手できず詳細を確認できないため、参考扱いとする。

以上、酢酸フェニル水銀の経口経路での発がん性試験について、実験動物数の不足等により、利用可能なデータが不足しており、本物質の経口経路による発がん性については評価できなかった。

2-4-2 吸入

(1) ヒト

吸入経路での発がん性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

吸入経路での発がん性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-4-3 経皮

(1) ヒト

経皮経路での発がん性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経皮経路での発がん性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-4-4 国内外機関の発がん性分類

国内外の機関の発がん性分類について、情報は得られなかった。なお、IARC (1993) では、酢酸フェニル水銀の分類はなされていないが、メチル水銀化合物はグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある)、金属水銀及び無機水銀化合物はグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) とされている。また、MAK (2001)では、本物質を含む有機水銀類の発がん性区分を 3B (*in vitro* または動物での研究により発がん作用の証拠が得られた物質。ただし、他の区分いずれかに分類するには情報不十分) としている (2019 年も同区分を維持)。

表 7 国内外機関における酢酸フェニル水銀の発がん性分類

評価機関	評価年	区分
IARC	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
U.S.EPA	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
U.S.NTP	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
EU	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
ACGIH	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
日本産業衛生学会	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。

2-5 その他の有害性に関する情報

2-5-1 生体内運命 (体内動態)

酢酸フェニル水銀の生体内運命について、AICIS IMAP(2015)によれば、有機水銀化合物は脂溶性であり、経口曝露により容易に吸収される(90~100%)。吸収の際に、胃腸管内の生体分子(タンパク質など)との結合によって、毒性発現メカニズムが促進される可能性がある。フェニル水銀塩を混餌投与したげっ歯類の場合、マウスでは完全に吸収され、ラットでは容易に吸収されたとする報告がある。

フェニル基を有する有機水銀化合物は速やかに代謝される。ベンゼン環のヒドロキシ化によって不安定な代謝物を經由して無機二価水銀まで代謝される。この代謝プロセスは、酢酸フェニル水銀を腹腔内投与したラットで確認されている。ヒトでは、有機水銀化合物は、胆汁を介して糞便中から主に無機化合物として排泄される。動物では、最初に親化合物そのものが糞便中へ排泄され、続いて尿中に排泄され、その後、無機水銀として排泄される。酢酸フェニル水銀を 0.120 mg Hg/kg を単回経口投与または静脈内投与したラットで、投与から 48 時間以内に経口投与の場合は投与量の 65%、静脈内投与の場合は投与量の 30%が糞便中に排泄された。

また、ATSDR(1999)によれば、酢酸フェニル水銀はヒトが曝露されうる有機水銀化合物の一つであり、メチル水銀と比較して消化管からの吸収率は低く、いったん体内に入ると、フェニル水銀化合物は速やかに無機二価水銀に代謝されるため、ヒトへの毒性影響は二価の水銀塩と同様と考えられている。

2-5-2 急性毒性

調査範囲の中で収集した酢酸フェニル水銀の急性毒性試験結果を以下の表 8 に示す。なお、経皮経路及び吸入経路の急性毒性データは調査した範囲の中では得られなかった。

経口 LD₅₀ はラットで 22~41 mg/kg、マウスで 13.25 mg/kg の情報が得られた。GHS 分類ガイダンスに従って分類を実施すると、区分 2 に該当し、経口経路の急性毒性は強い。

表 8 酢酸フェニル水銀の急性毒性試験結果

No.	動物種等	投与方法	死亡動物数	LD ₅₀	情報源 [元文献]
1	ラット	経口	-	LD ₅₀ = 22 mg/kg LD ₅₀ = 41 mg/kg	AICIS IMAP (2015)[HSDB, 2015]
2	マウス	経口	-	LD ₅₀ = 13.25 mg/kg	AICIS IMAP (2015)[HSDB, 2015]

2-5-3 刺激性・腐食性及び感作性

(1) 刺激性・腐食性

刺激性・腐食性について、ヒト及び実験動物を用いた情報が得られた。表 9 に酢酸フェニル水銀の刺激性・腐食性試験結果を示す。概要は以下のとおりである。

ヒトにおける皮膚の刺激性をみるドレイズ試験では、酢酸フェニル水銀 (100 µg) を 24 時間経皮適用したところ、皮膚刺激性が生じた (詳細情報の記載なし) (AICIS IMAP, 2015 [RTECS (原著不明)])。

マウス (系統及び匹数の記載なし) に酢酸フェニル水銀溶液 (1 mg/mL) を皮下注射したところ、皮膚に重度の壊死が広範囲にみられた (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999、ECHA, 2011 [Swensson, 1952])。

ウサギを用いたドレイズ試験では、酢酸フェニル水銀 (50 µg) を 24 時間点眼投与したところ、重篤な反応が生じた (詳細情報の記載なし) (AICIS IMAP, 2015 [RTECS (原著不明)])。

表 9 酢酸フェニル水銀の刺激性・腐食性試験結果

No.	動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	情報源 [元文献]
1	ヒト	経皮曝露, ドレイズ法	24 時間	100 µg	重度の反応が生じた(詳細情報の記載なし)。	AICIS IMAP (2015)[RTECS (原著不明)]
2	マウス	皮下注射	不明	1 mg/mL	皮膚の広範かつ重度の壊死	AICIS IMAP (2015)、ATSDR(1999)、ECHA (2011)[Swensson, 1952]
3	ウサギ	眼, ドレイズ法	24 時間	50 µg	重篤な反応が生じた(詳細情報の記載なし)。	AICIS IMAP (2015)[RTECS (原著不明)]

その他、皮膚への影響として、除草剤と薬用軟膏を介してフェニル水銀に暴露された 3 名にそう痒性の丘疹発疹が発生したという症例報告があるが、曝露濃度等の詳細は不明であった (Morris 1960)。

政府による GHS 分類結果 (平成 21 年度) では、酢酸フェニル水銀の皮膚腐食性/刺激性は区分 1 (重篤な皮膚の薬傷及び眼の損傷)、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性は区分 1 (重篤な眼の損傷) としている (<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/09-mhlw-2067.html>)。

(2) 感作性

感作性について、動物実験を用いた感作性試験に関する情報は得られなかったが、ヒトに対する感作性の情報は得られたため、表 10 に酢酸フェニル水銀のヒトへの影響 (感作性) を示す。概要は以下のとおりである。

20 年前から両手に湿疹があり、過敏反応の遺伝的素因 (アトピー体質) を持ち、過去 2 年間に鼻結膜炎と喘息を伴うか伴わないかの周期的な軽度の顔面腫脹があった 54 歳の女性農業従事者の事例が報告された。女性は農作物に使用されている農薬や除草剤との接触により、酢酸フェニル水銀に曝露 (曝露量や曝露期間は不明) されていた。背中に 0.01 % の酢酸フェニルを塗布し、オープンテストを行ったところ、塗布 30 分後に紅斑、60 分後に蕁麻疹がみられ、これらの症状は以前から報告されている顔の腫れ、アレルギー、喘息と関連していた。しかし、酢酸フェニル水銀を用いたオープンテストの結果、健康な対照被験者 3 名では陰性であった (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Torresani *et al.*, 1993])。

ドイツとオーストリアの複数の医療施設で受診した 49,256 名のパッチテスト結果をもとに、0.05 % の酢酸フェニル水銀曝露との関係を調べた。対象者は、過去にアレルギー性眼窩周囲接触皮膚炎 (APD)、非 APD (NAPD)、その他の皮膚炎 (OC) と診断された患者である。陽性反応発現率は、APD で 9.2 %、NAPD で 5 %、OC で 6.7 % であった。APD 患者の陽性反応発現率は OC 患者よりも有意に高いことが報告されている (AICIS IMAP, 2015、ECHA, 2011 [Herbst R. A. *et al.*, 2004])。

2 件のパッチテストにおいて、パッチテストでアレルゲンの 1 つに曝露の疑いがある患者 1,151 名を 0.01 及び 0.05 % の酢酸フェニル水銀に曝露させたところ、0.05 % で患者の 14 % が陽性反応を示した。また、慢性湿疹の患者 1,927 名を 0.05 % の酢酸フェニル水銀に曝露させたパッチテストでは、患者の 3.1 % が陽性反応を示した。これらのことから、試験前の患者における酢酸フェニル水銀への感作の可能性が示された (AICIS IMAP, 2015 [Geier *et al.*, 2005、Dastychová *et al.*, 2008])。

4 歳の男児が、高濃度の酢酸フェニル水銀を含む塗料から放出した金属水銀蒸気 (930～955 ppm) に約 1 ヶ月間曝露されたところ、アクロジニア (水銀に対する小児アレルギー反応) と診断された。その症状は、四肢 (腕と脚) の痛みと脱力、手足と鼻の発疹、かゆみ、皮むけ、発赤、頻脈、高血圧であった (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Aronow *et al.* 1990])。

表 10 酢酸フェニル水銀のヒトへの影響 (感作性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	農業従事者 (アトピーの家 族歴のある 54 歳女性)	局所治療	0.01%	曝露後 30 分に紅斑、曝露後 60 分に蕁麻疹を呈した。この陽性反応は顔面浮腫の悪化及び気管支痙攣の発作と関連していた。 女性は、農作物に使用される農薬や除草剤に接触した際に、酢酸フェニル水銀に曝露されたことがありと考えられた。	AICIS IMAP (2015)、ATSDR(1999) [Torresani <i>et al.</i> , 1993]

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
2	患者 (49,256名、過 去にAPD、 NAPD、OCと 診断された患 者)	パッチテス ト	0.05%	陽性反応発現率: APDで9.2%、NAPDで5%、OC で6.7% APDの陽性反応発現率はOCよ りも有意に高い。	AICIS IMAP (2015)、 ECHA (2011)[Herbst R. A. <i>et al.</i> , 2004]
3	パッチテスト でアレルギー の1つに曝露の 疑いがある患 者(1,151名)	パッチテス ト	0.01%、 0.05%	0.05%: 患者の14%が陽性反応 試験前の患者における酢酸フェニ ル水銀への感作の可能性あり。	AICIS IMAP (2015)[Geier <i>et al.</i> , 2005]
4	慢性湿疹の患 者 (1,927名、男性 601名、女性 1,326名、平均 年齢44.3歳)	パッチテス ト	0.05%	患者の3.1%が陽性反応 試験前の患者における酢酸フェニ ル水銀への感作の可能性あり。	AICIS IMAP (2015)[Dasty hová <i>et al.</i> , 2008]
5	子供 (男児、4歳)	高濃度の酢 酸フェニル 水銀を含む 塗料から放 出した金属 水銀蒸気へ の約1ヶ月間 の曝露	水銀とし て930～ 955 ppm	アクロジニア(水銀に対する小児 アレルギー反応)と診断された。 その症状は、四肢(腕と脚)の痛 みと脱力、手足と鼻の発疹、かゆ み、皮むけ、発赤、頻脈、高血圧 であった。	AICIS IMAP (2015)、 ATSDR (1999) [Aronow <i>et al.</i> 1990]

以上、酢酸フェニル水銀の感作性について、限られたデータしかなく、酢酸フェニル水銀の感作性について結論を出すには、利用可能なデータが不足しているため、感作性の有無は不明である。

ただし、MAK (2001)では、フェニル水銀類がヒトでのパッチテストや1件の動物試験で皮膚感作性が確認されたことから、有機水銀類(メチル水銀、エチル水銀も含む)については皮膚感作性物質(Sh)として判定している。また、MAK (2001)では、フェニル水銀類のヒトにおける呼吸器感作性に関する報告があるものの、有機水銀類としては呼吸器感作性物質(Sa)との判定はしなかった。

政府によるGHS分類結果(平成21年度)では、酢酸フェニル水銀の呼吸器感作性は分類できない(データなしのため)、皮膚感作性はモルモットを用いたビューラー試験において、陽性率は14/18=77.8%で陽性結果が得られている(DFGOT vol.15 (2001)) ことに基づき区分1(アレルギー性皮膚反応を起こすおそれ)としている (<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/09-mhlw-2067.html>)。

2-5-4 作用機序

酢酸フェニル水銀の作用機序について、本調査で入手した評価書中には有機水銀化合物として、AICIS IMAP (2015) 及び HSDB (2022) から情報が得られた。

酢酸フェニル水銀を含む有機水銀化合物は、全身に広く分布することが確認されており、その中で最も多く蓄積される臓器は腎臓と肝臓である。また、脂溶性を有する有機フェニル水銀化合物は体内に入ると速やかに無機二価水銀に代謝されて、血液脳関門を通過することができる。血液脳関門を通過した無機二価水銀は脳に蓄積することで、脳に損傷を与え、長期曝露または反復曝露では深刻な中枢神経毒性を引き起こす可能性があり (AICIS IMAP, 2015)、体内に入ると無機二価水銀へ急速に代謝分解される多くの有機水銀化合物は、無機水銀化合物と類似の慢性中毒症状がみられるとされる (HSDB, 2022)。

3 参照文献

- AICIS IMAP (2015) IMAP Group Assessment Report, Phenylmercury compounds: Human health tier II assessment
- ATSDR (1999) Toxicological Profile for Mercury, U.S. Department of Health and Human Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- GHS 分類結果 (2009) 政府による GHS 分類結果, 酢酸フェニル水銀
- GHS 分類結果 (2011) 政府による GHS 分類結果, 硝酸フェニル水銀
- HSDB (2022) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1670>
- IARC (1993) IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 58, Beryllium, Cadmium, Mercury, and exposures in the glass manufacturing industry
- IRIS (1987) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary, U.S. Environmental Protection Agency, Phenylmercuric acetate; CASRN 62-38-4
- ドイツ学術振興会(DFG) (2001) MAK Value Documentation. Mercury, organic compounds.

酢酸フェニル水銀の体内動態に関する追加調査

酢酸フェニル水銀の体内動態に関する情報は限られていたが、ATSDR (1999) によると、体内に吸収されると速やかに無機二価水銀に代謝されるため、ヒトへの毒性影響は二価の水銀塩と同様とされていた。そこで、酢酸フェニル水銀の体内動態について、可能な限り情報を得るために、以下の追加調査を実施した。

1. ECHA による ANNEX XV RESTRICTION REPORT PROPOSAL FOR A RESTRICTION (2010)

https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/annex_xv_restriction_report_phenylmercury_compounds_en.pdf/3a231e8a-cc1a-48c8-8609-9b02f9055183

本文書には、酢酸フェニル水銀の用途や発生源についても言及されていた。

環境中の水銀レベル及び人への曝露量を減少させることを目的とした取組み the Community Strategy Concerning Mercury (European Commission, 2005)において、環境への水銀排出源としてのポリウレタン系の触媒として使用されているフェニル水銀化合物* (酢酸フェニル水銀を含む) が特定されたため、これらの物質の製造と使用を制限して、環境への水銀の影響をさらに削減することを提案している。フェニル水銀化合物の制限については、以下のように提案している。

・物質または混合物として 0.01 % Hg 重量 (w/w) を超える濃度で、製造、上市、または使用してはならない。

・0.01 % Hg wt by wt (w/w) を超える濃度を含む成形品または成形品の均質部分を上市してはならない。

(いずれも発効から 5 年後に適用)。

* Phenylmercury acetate, CAS No 62-38-4

Phenylmercury propionate, CAS No 103-27-5

Phenylmercury 2-ethylhexanoate, CAS No 13302-00-6

Phenylmercuric octanoate, CAS No 13864-38-5

Phenylmercury neodecanoate, CAS No 26545-49-3

これら 5 化合物をグループ化した根拠は、昨今 (2010 年時点) の欧州内での用途がいずれもポリウレタン製品の触媒であること、構造類似性があること、化学的類似性から類似の作用を有することがポリウレタンの触媒として長年使用されていることで示されていることが挙げられている。酢酸フェニル水銀が多くの利用可能な情報を有しており、この情報に

に基づき評価するが、他の 4 物質も同様の環境中運命やハザードプロファイルを有していると仮定している。

欧州でのフェニル水銀触媒ポリウレタンの用途の例は以下の通り：

ガスケット、シール、電子アセンブリの封止材、映画やテレビの小道具、振動ダンパー、ラベルの透明 PU、防水コーティング、コンクリートシーリング材、船舶の修理やコンベアベルトの修理、ベルト、回転椅子のローラー、ローラースケート、靴底。床材にも使用されていたが、現在も使用されているかは確認されていない。

触媒としての水銀はウレタンのポリマー構造に取り込まれ、最終製品に残留する。水銀含有製品は、業務用だけでなく消費者製品にも使用されている。

上記フェニル水銀化合物 5 種については、多くの情報は得られる酢酸フェニル水銀のデータに基づき評価された。フェニル水銀化合物は環境中で有害な分解物（例：無機水銀やメチル水銀に変換される水銀元素）が生成されるため、分解物/変換物が起因するリスクについても考慮しながらリスク評価しなければならないとしている。

また、フェニル水銀化合物の定量的評価については、無機水銀データに基づき環境に対する定量的リスク評価を行うことが提案されているが、単一の製品グループからの水銀および水銀化合物の個別の排出源に基づくリスク評価では、リスクの全体像を捉えることができないことに留意が必要としている。

消費者に対する定量的リスク評価は、屋内環境の物品からの酢酸フェニル水銀の放出が適切に制御されておらず、消費者に健康への悪影響を引き起こす可能性があることを示している。床材にフェニル水銀触媒を使用した学校の体育館での空気中の高レベルの水銀（水銀蒸気）の測定結果から、フェニル水銀化合物が物品から放出されて分解されることを明示している。

Classification and labelling according to CLP Regulation の人健康に関する Hazard Class and Category Code(s)は以下の通り：

- ・ Acute Tox. 3*: Acute toxicity (oral) , hazard category 3
- ・ Skin Corr. 1B: Skin corrosion/irritation, hazard category 1B
- ・ STOT RE 1: Specific target organ toxicity – repeated exposure, hazard category 1

* メモ：家庭用品からフェニル水銀が気体として放出され、水銀蒸気として吸入暴露される可能性がある。

(参考) 環境中での酢酸フェニル水銀の動態

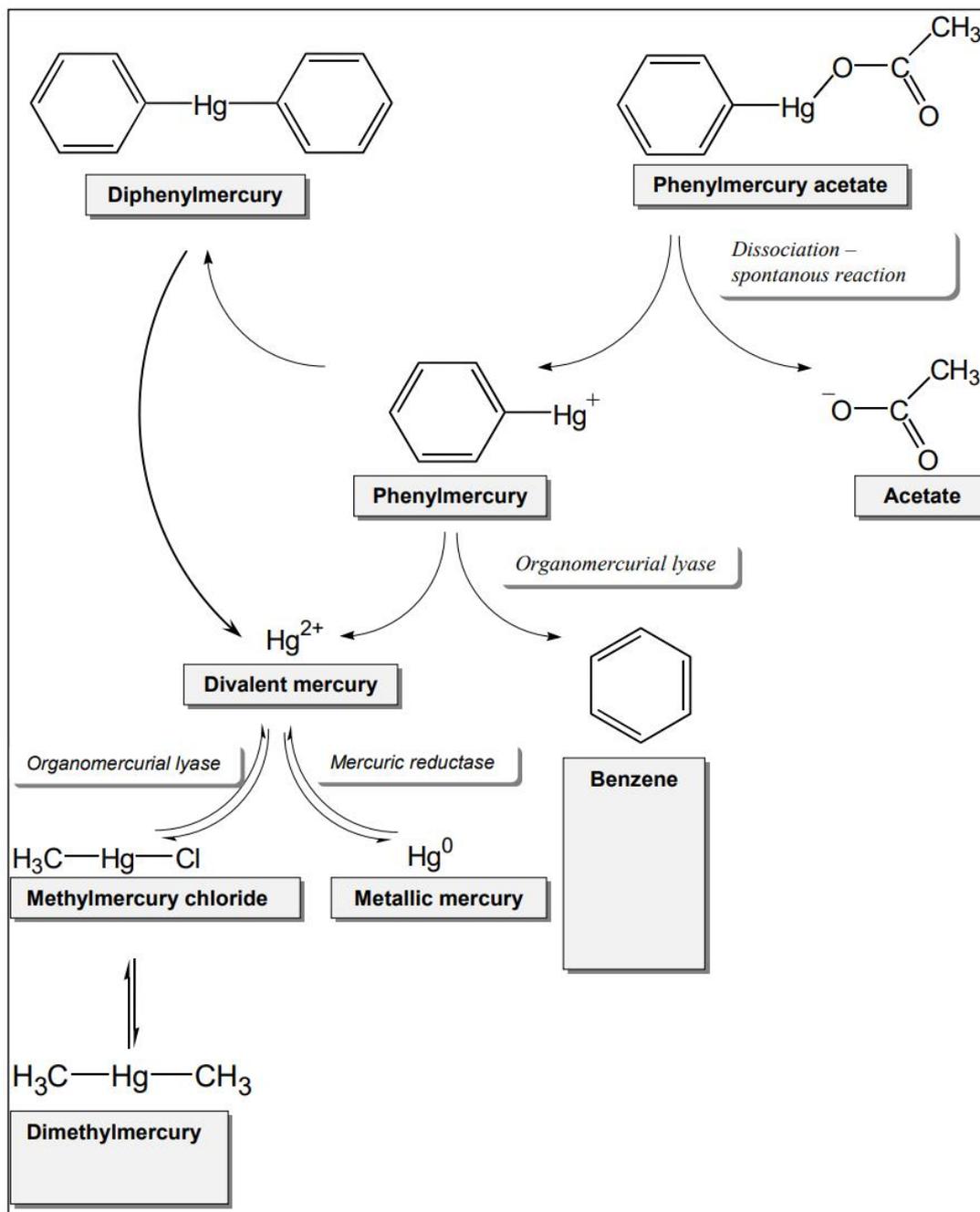


Figure B4.1. Degradation pathway (simplified) of phenylmercury acetate in the aquatic and terrestrial environment. In upper water layers, photodegradation of phenylmercury acetate may occur abiotically.

また、本文書に記載されたトキシコカインेटイクスの Summary (B.5.1.3 Summary and discussion on toxicokinetics)によると、酢酸フェニル水銀を経口または静脈内投与した後に血中濃度が低いことから、本物質は急速に組織中から消失することが示唆される。*In vitro* 研究により、ヒト血液中では酢酸フェニル水銀のほとんどが赤血球に結合しているのに対し、無機水銀化合物は血漿に結合していることが分かった。また、血中の水銀のほとんどが酢酸フェニル水銀の形で存在していた。研究対象の全ての動物種において、酢酸フェニル水銀は腎臓と肝臓に取り込まれ蓄積されていた。哺乳動物においては、腎臓で高レベルに検出され、これらの臓器内で酢酸フェニル水銀は主に細胞間液の蛋白質に結合し、核にはほとんど取り込まれていなかった。また、わずかに脳、心臓、骨、中枢神経系、脾臓で検出された。ある研究では、ラットでは体毛と骨格筋に、イヌでは脾臓に高レベルの酢酸フェニル水銀が検出された。DNEL の導出においては、吸収率のデフォルト値について各々経口 (100 %) および吸入 (50 %) が適用された。

酢酸フェニル水銀の排泄は投与直後から始まり、血中濃度に相関して減少することが示された。肝臓、腎臓以外の組織では、水銀レベルは経口投与後 96 時間後に著しく減少し、腎臓と肝臓では、投与後 24 時間で最高レベルに達し、蓄積された。肝臓では、腎臓に比しより早く水銀レベルが減少した。

投与後ただちに、ほとんどの酢酸フェニル水銀が尿中に有機水銀として回収されたが、そのレベルは急速に低下した。一方、無機水銀の回収量は、単回投与後の時間経過とともに増加し、4 日後に最高レベルに達したことから、酢酸フェニル水銀は、腎臓に分布した後、一部は変化せずに急速に尿中に排泄され、一部は排泄しにくい無機水銀化合物に代謝されることを示している。代謝速度は速く、糞便および尿中では未変化の酢酸フェニル水銀はわずかだった。経口及び静脈内投与いずれにおいても、多くが水銀として糞便中に排泄され、腹腔内または経口投与 2 日後には、回収された水銀の 6~8% および 91~93% が、それぞれ尿中および糞便中に排泄された。尿中排泄率に関しては、ラットよりイヌの方が低かった。

*メモ：酢酸フェニル水銀の慢性曝露により、腎臓及び肝臓において、代謝された無機水銀化合物による影響が生じる可能性がある。

2. Toxicological Profile for Mercury Draft for Public Comment (ATSDR, 2022) より

<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46.pdf>

この評価書では、水銀のトキシコカインेटィクスについては、以下のように区別してまとめられていた。

- elemental mercury (Hg⁰, e.g., mercury vapor)
- inorganic mercuric (Hg²⁺, e.g., mercuric chloride)
- inorganic mercurous (Hg⁺, calomel)
- organic mercuric (Hg²⁺, e.g., methylmercury, dimethylmercury, phenylmercury) compounds.

有機水銀類 (organic mercuric) の体内動態については、以下の通り記載されていた。多くの情報がメチル水銀に関する内容であった。

有機水銀類を吸入曝露した場合の吸収率等を推定した研究結果等はなかった。ヒト、サル、げっ歯類を用いた研究より、塩化メチル水銀の摂取後または魚や他の摂取蛋白質に取り込まれた場合、水銀の消化管吸収率は100%に近いことが示された。ジメチル水銀は急速にヒトの皮膚に吸収された。

メチル水銀を摂取後、水銀は全身に分布し、肝臓、腎臓、脳に高い濃度で検出された。メチル水銀がヒトの臍帯血、胎盤、母乳に検出されたことから、胎児や幼児への移行が示唆されている。ヒトや様々な哺乳類を用いた研究において、メチル水銀曝露後に組織中及び排泄物中にメチル水銀と無機水銀の両方が検出された。ジメチル化が肝臓、食細胞、脳、その他の組織において生じた。吸収されたメチル水銀の主な排泄経路は、糞便、尿、毛髪だった。フェニル水銀曝露後に吸収された水銀は、胆汁、糞便、尿、毛髪から排泄された。

吸収されたメチル水銀の排泄は、多段階であった。ヒトの場合、半減期は50-130日と推定されている。メチル水銀の薬物動態モデルがヒトや他の動物種で開発された。

有機水銀類のヒトへの曝露経路について、ヒトに最も曝露されている有機水銀類はメチル水銀であり、世界的に食品、特に魚類が、メチル水銀の主要な曝露源となっている。

疫学研究については、多数の研究報告がある。

ヒトは、環境経由あるいは特定の状況下(例: HgO 蒸気への職業的曝露、魚の消費によるメチル水銀摂取)からメチル水銀と無機水銀(主に水銀および元素)の混合物に曝露されている。様々な形態の水銀の吸収については、血液または尿中の総水銀(無機+有機)の測定により検出できる。暴露の変化は、血中(BHg)または尿中(UHg)の総水銀の変化に反映される。血中と尿中の総水銀の測定は、総水銀曝露のバイオマーカーと見なすことができ

きる。これらの測定値は、特にメチル水銀、無機水銀化合物、または元素水銀への暴露の大きさを確証高く推定した結果とはならない。

メチル水銀曝露とより強く相関するバイオマーカーは、血中メチル水銀濃度または毛髪 (HHg) または RBC 中の総水銀濃度である。血液と毛髪は、無機水銀よりもメチル水銀蓄積の重要な組織です。無機水銀（主に水銀および元素）への曝露とより強く相関するバイオマーカーは、血液（または血漿）中の無機水銀と、尿中の無機水銀または総水銀である。しかし、吸収後の脱メチル化により血液と尿に無機水銀が生じるため、血液または尿中の総水銀の測定だけでは、その由来が無機水銀あるいはメチル水銀のどちらかを区別することが難しい。

高レベルの水銀蒸気にさらされた労働者では、元素水銀が主要な曝露形態である可能性が高く、尿中の総水銀は、曝露のバイオマーカーとして信頼性が高い。メチル水銀の疫学的研究では、大量の魚や海洋動物を消費する集団に焦点が当てられた。これらの集団では、メチル水銀が曝露の主な原因である可能性が高く、血液または毛髪中の総水銀は、信頼できる曝露バイオマーカーとして役立った。

得られた疫学研究の曝露期間については、少数の例外を除き慢性曝露に関するものだった。水銀元素の職業曝露やイラクでのメチル水銀曝露については、中期間曝露による情報だった。急性曝露に関する疫学情報は無かった。

疫学研究の対象者や曝露源について、すべての集団は、元素、無機および有機水銀化合物に曝露されている。したがって、1つの水銀カテゴリーだけに曝露されることはない。疫学調査の対象となる集団は次のように分類される：(1) 主に水銀元素に曝露されている (2) 主にメチル水銀に曝露されている、(3) 水銀の主な曝露形態が不明で、報告されたバイオマーカー測定値から識別できない一般集団。無機水銀化合物へのヒトの曝露に関する情報は、致命的または致死レベルに近い急性の偶発的または意図的な曝露の報告だけであった。

<以下、各論>

フェニル水銀は皮膚から吸収される（吸収率は不明）。殺菌剤として布おむつに適用されたフェニル水銀に曝露された乳児に、水銀中毒（先端痛）および尿中水銀排泄の増加が報告されている（Gotelli *et al.* 1985）。

フェニル水銀（酢酸フェニル水銀 2.95 mg、Hg 1.76 mg）を皮下投与したラットでは、腎臓の無機水銀画分が 41%（投与後 2 時間）から 80%（投与後 24 時間）に増加した（Daniel *et al.* 1972）。24 時間での腎臓の総水銀濃度は 22 µg/g だった。同じ研究において、肝臓の無機水銀画分が 26%（2 時間後）から 76%（24 時間後）に増加した。24 時間での肝臓の総水銀濃度は 7.4 µg/g だった。約 80-90%の水銀が胆汁中、尿中、糞便中に排泄され、腎臓と肝臓に残留したのは無機水銀だった。排泄物及び組織中の無機分画の

測定結果から、無機水銀への変換時間は約 1 日だった。フェニル水銀はラット肝臓ホモジネートの可溶性分画において NADPH または NADH を介さない反応により脱メチル化された。

フェニル水銀への曝露後、吸収された水銀は胆汁、糞便、尿、毛髪に排出される (Daniel *et al.* 1972; Gotelli *et al.* 1985)。殺菌剤として布おむつに塗布されたフェニル水銀に暴露された乳児の毛髪から、フェニル水銀が検出された (Gotelli *et al.* 1985)。曝露した乳児の尿中に排泄された水銀の 90% 以上が無機水銀だった。フェニル水銀 (酢酸フェニル水銀 2.95 mg、Hg 1.76 mg) を皮下投与されたラットでは、8 日間の観察期間中に、投与された水銀投与量の 13% が尿中に排泄され、52%が糞便中に排泄された (Daniel *et al.* 1972)。尿または胆汁中の水銀の約 80% は無機水銀だった。

*メモ：酢酸フェニル水銀は、投与直後はそのものが急速に排泄されるが、時間の経過と共に代謝された無機水銀が腎臓、肝臓に蓄積し、無機水銀の形で排泄される→反復投与 (慢性曝露) した場合、腎臓でみられる影響は無機水銀による可能性が高い。

2.21 GENERAL MECHANISMS OF ACTION (ATSDR 2022 より)

Inorganic Mercuric Mercury.

無機水銀の毒性作用は、標的組織 (脳、腎臓、赤血球など) の水銀レベルに関連する。標的組織への無機水銀の移行は、S に結合した Hg^{2+} を認識する膜輸送体によって促進される。 Hg^{2+} イオンは、2 つの硫黄配位子 (例: R-S-Hg-S-R') と複合体を形成する傾向が強い (Carty and Malone 1979; Parks and Smith 2016)。これにより、無機 Hg^{2+} の S 複合体と $\text{CH}_3\text{Hg}^{2+}$ によって形成されるもの ($\text{CH}_3\text{Hg-S-R}$) を区別する。

哺乳類の腎近位尿細管における Hg^{2+} -S 複合体の取り込みに関与しているトランスポーターには、近位尿細管の側底膜に存在する有機アニオントランスポーター OAT1 と、管腔膜に存在するアミノ酸トランスポーターシステム $\text{b}^{0,+}$ がある (Bridges and Zalups 2005; Bridges *et al.* 2004; Wei *et al.* 1999; Zalups and Ahmad 2004; Zalups *et al.* 2004)。どちらのシステムも、 Hg^{2+} とアミノ酸システイン (Cys-S-Hg-S-Cys) のチオール結合体を輸送する。近位尿細管の管腔側では、グルタチオン S 抱合体 (GluGlyCys-S-Hg-S-CysGlyGlu) の異化作用によってシステイン S 抱合体の形成が促進され、これは管腔膜酵素 GGT およびシステイニルグリシナーゼによって触媒される (Berndt *et al.* 1985; de Ceaurriz *et al.* 1994; Tanaka *et al.* 1990; Tanaka-Kagawa *et al.* 1993; Zalups 1995; Zalups and Lash 1997)。 Hg^{2+} のチオールへの可逆的結合は、輸送された Hg^{2+} の S 複合体中の Hg^{2+} が、チオール基またはセレノール基をもつタンパク質の各基と交換するのに十分な動力学速さである (Carty and Malone 1979; Parks and Smith 2016; Parks and Smith 2016; Ralston and Raymond 2018)。

水銀とトランスポーター、酵素、および他のタンパク質との相互作用は、無機水銀が細胞機能を破壊する主なメカニズムであると考えられている。いくつかの特定のシステムが、無機水銀の標的として特定されています。水銀は、タンパク質チオール酸化状態の調節に機能する酵素であるチオレドキシソレダクターゼを含むセレノ酵素に結合して阻害する (Branco and Carvalho 2019)。チオレドキシソレダクターゼの阻害は、無機水銀が細胞の酸化還元システムを損傷し、細胞に酸化損傷を与える重要なメカニズムであると考えられている (Branco *et al.* 2012)。酸化還元システムの破壊は、ROS の形成、脂質過酸化、壊死、およびアポトーシスにつながり、RBC ではメトヘモグロビンの形成を促進する (Ahmad and Mahmood 2019; dos Santos *et al.* 2016; Branco *et al.* 2012)。水銀は、シトクロム P450 および一酸化窒素合成酵素を含むヘムチオレートタンパク質のチオール基に結合する (Ynalvez *et al.* 2016)。一酸化窒素合成酵素の阻害は、塩化水銀が血管抵抗の調節を阻害する重要なメカニズムであると考えられている (Omanwar *et al.* 2014; Vassallo *et al.* 2011; Wiggers *et al.* 2008)。心臓組織におけるシトクロム P450 の発現の変化は、塩化第二水銀誘発性の心毒性に寄与するメカニズムだと考えられている (Amara *et al.* 2014)。Hg²⁺ イオンは、メタロチオネイン (および他の金属タンパク質) の結合部位からカチオン性金属 (銅、亜鉛) を置換し、メタロチオニンの合成を誘導する (Aschner *et al.* 2006; Kagi *et al.* 1984, Yasutake and Nakamura 2011)。

無機水銀 (Hg²⁺) による毒性影響について (他機関による評価値を中心に)

酢酸フェニル水銀に関する有害性情報 (体内動態含む) より、本物質は代謝され腎臓では二価の無機水銀として分布すること、ラットを用いた 2 年間反復経口投与試験において腎毒性がみられたこと、定量的評価は困難であるもののラット 2 年間飲水投与試験において腎細胞腺腫の発生増加がみられたことから、二価の無機水銀による毒性影響について、他機関による有害性評価値とその根拠を中心に調査した。

1. 食品安全委員会 (2012)

食品安全委員会では、清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、2012 年に水銀の食品健康影響評価を行った

(<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20030703171>)。

このとき、飲料水中に存在する水銀は、ほぼ全て Hg²⁺の形と考えられていることから、評価対象を無機水銀 (金属水銀、塩化水銀 (I)、塩化水銀 (II)、酢酸水銀 (II)) としている。この評価では、経口経由で曝露される無機水銀のヒト及び動物における一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する有害性情報に基づき評価した。この評価において確認された毒性影響や参照した他機関の評価結果は以下の通り：

○ヒトへの影響

- ・水銀蒸気曝露による神経障害
- ・無機水銀による肝臓及び腎臓障害
- ・急性影響としては、無機水銀の経口摂取によるショックや心血管虚脱、出血性胃炎、大腸炎等の重度の消化管損傷、急性腎不全、肝炎。
- ・慢性影響としては、金属水銀の吸入や塩化水銀 (I) の経口摂取による中毒及び中枢神経障害。

○実験動物への影響

- ・ラット及びマウスに対する塩化水銀 (II) の経口投与による亜急性及び慢性毒性試験でみられた腎臓への蓄積、腎重量の増加、尿細管及び糸球体障害並、腎症。
- ・塩化水銀 (II) または酢酸水銀 (II) の経口投与による生殖・発生毒性試験においてみられた精巣毒性、精子への影響、受胎能低下及び胚死亡。
- ・塩化水銀 (II) のラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験においてみられた前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺濾胞細胞癌の発生増加 (腎細胞腺腫が発生したが、対照群との間に有意差なし)。
- ・塩化水銀 (II) のマウス 2 年間慢性毒性試験では、いずれの臓器・組織にも腫瘍の発生増加を認めず (尿細管腺腫及び尿細管腺癌の有意な増加はなかった)。

○発がん性区分

- ・ IARC は、動物実験では発がん性を示す限定的な証拠があるが、ヒトへの発がん性については十分な証拠がないとして、金属水銀及び無機水銀をグループ 3 に分類。

○遺伝毒性

- ・ *in vitro* 試験系では DNA 損傷作用と染色体異常誘発性を示すが、*in vivo* 試験系で染色体異常の誘発を示す明確なデータはない（食安委は「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない」と判断）。

以上を踏まえ、非発がん影響及び発がん影響に関する TDI を各々導出した結果、最終的にはラット 6 カ月間反復経口投与試験（強制経口）でみられた腎重量の増加（雄の腎絶対及び相対重量並びに雌の腎相対重量が増加）を根拠とした LOAEL 0.23 mg/kg bw/day を基点とし、不確実係数 3000（種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験及び LOAEL 使用、並びに、臓器重量のみの変動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性 3）で除して得た **0.7 µg/kg 体重/日（水銀として）** を TDI に採用した。なお、根拠となったエンドポイントである腎重量増加は、同試験の高用量群で重篤な慢性腎症が認められていること、NTP によるラット 2 年間慢性毒性試験において、高用量（水銀として 3.7mg/kg 体重/日）の雄の 15 か月中間殺例で腎症の重篤度が上昇していることから、6 か月間試験において雌雄の 0.23 mg/kg 体重/日からみられる腎重量の増加は、自然発生性の慢性腎症にマスクされがちな尿細管の組織変化へと続く反応であり、塩化水銀（II）による腎臓を標的とした一連の障害性変化とみなすことができる、としていた。

2. ATSDR (2022)

<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46.pdf>

ATSDR の Toxicological Profile (Draft for Public Comment, 2022) では、水銀の各存在形態について各々の Minimal Risk Levels (MRL) を設定している。無機水銀塩については、以下の通り。

○Inorganic Mercury Salts Inhalation MRLs

無機水銀塩の吸入 MRL は情報不足のため設定されていない。

○Inorganic Mercury Salts Oral MRLs（暫定値）

- ・ 急性 MRL（暫定）：Dieter *et al.* 1992; NTP 1993 による試験でみられた腎相対重量増加に基づく BMDL_{1SD} 290 µg/kg/day (BMDL_{ADJ}: 210 µg/kg/day) を基点とし、UF 100 で除して求めた 2 µg/kg/day
- ・ 中期 MRL（暫定）：Apaydin *et al.* 2016 による塩化水銀のラット 28 日間反復経口投与試験（強制経口）*でみられた腎機能低下及び病理組織学的変化（血清中の尿素、尿酸、クレアチニン値の有意な高値及び尿細管拡張と糸球体の分葉化）に基づく

LOAEL 15 µg/kg/day を基点とし、UF 1000（種差 10、個体差 10、LOAEL 使用 10）で除して求めた **0.00001 mg Hg/kg/day**（*本試験は 1 用量で実施された試験だが、他の試験より低い用量で腎臓への影響を誘発していた）。

- ・慢性 MRL は情報不足のため設定されていない。

3. EPA IRIS (1995)

https://iris.epa.gov/static/pdfs/0692_summary.pdf

EPA IRIS では、塩化水銀（CAS. 7487-94-7）について **Reference Dose for Oral Exposure (RfD) を 0.0003 mg/kg bw/day** (HgCl₂ として) と設定していた（吸入の RfC は設定していない）。この値は、Brown Norway ラットを用いた 3 つの試験において認められた腎系球体への影響に基づく LOAEL を基点に導出された Drinking Water Equivalent Level (DWEL) 0.010 mg/L から換算して求められた (RfD = 0.010 mg/L x 2 L/day/70 kg bw = 0.0003 mg/kg bw/day)。

EPA では、1987 年に無機水銀の人健康影響及びリスク評価に関するワークショップを開催し、以下の 5 つの結論及び推奨事項をまとめた。

- 1) 水銀のリスク評価において最も感受性が高い影響は、2 価水銀が誘発する自己免疫性系球体腎炎である。IgG の産生とその系球体基底膜への沈着が、この自己免疫性系球体腎炎発症機序の最初のイベントであると考えられる。
- 2) 水銀のリスク評価には、Brown Norway ラットが使用されるべきである。このラットは、Hg²⁺誘発自己免疫性系球体腎炎の研究に最も適した動物種である。このような感受性についての特徴は、ウサギにも認められる。
- 3) Brown Norway ラットは、Hg²⁺誘発腎障害に高感受性なヒトを想定した研究に適している。そのため、本ラットに基づくデータによる人健康評価での不確実係数は 10 未満にするべきである。
- 4) 人健康影響評価の際に考慮する Hg²⁺の吸収率は、経口経路の場合 7%、皮下投与の場合は 100%とするべきである。
- 5) Brown Norway ラット及び少数のヒトデータに基づく weight-of-evidence による評価の結果、Drinking Water Equivalent Level (DWEL)は 0.010 mg/L を推奨する。

RfD の根拠となった Brown Norway ラットを用いた 3 つの試験の概要は以下の通り：

- ① Druet *et al.* (1978)：雌雄ラット（7-9 週齢）に塩化水銀(HgCl₂)を 0, 100, 250, 500, 1000, 2000 µg/kg の用量で週 3 回、8 週間皮下投与した。追加の投与群には、50 µg/kg の用量で 12 週間同様に投与した。その結果、尿細管病変が高用量群に認められた。蛋白尿が 100 µg/kg 以上の群でみられ、低アルブミン血漿及び

死亡例が発生した。全ての投与群において IgG（ラット抗糸球体基底膜抗体）の産生がみられた。投与後 2-3 か月では糸球体基底膜への沈着物が病変の進行と共に線状から顆粒状となり、免疫反応は蛋白尿やネフローゼ症候群の発生と関連していた。

- ② Bernaudin *et al.* (1981) : 雌雄ラットに HgCl₂ を 0 または 3000 ug/kg-week の用量で最高 60 日間強制経口投与した。その結果、光学顕微鏡学的検査では著変は認められなかったが、投与 15 日目に投与群の 80% (4/5 匹) の動物の糸球体基底膜に IgG の線状沈着が蛍光免疫染色により認められた。投与 60 日目には、全ての投与動物に糸球体への線状又は顆粒状の IgG 沈着や動脈への顆粒状 IgG 沈着が認められた。
- ③ Andres (1984) : 5 匹の Brown Norway ラット及び 2 匹の Lewis ラットに HgCl₂ を 3 mg/kg の用量で週 2 回 60 週間強制経口投与した。投与 2-3 週目に、Brown Norway ラットは体重及び体毛の減少がみられ、2 匹が 30-40 日目に死亡した。試験期間中に蛋白尿を示す動物はいなかった。通常病理組織学的検査では、腎臓に所見はみられなかったが、免疫蛍光染色をした結果、Brown Norway ラットのみに糸球体への IgG 沈着が認められた。また、同ラットには、腸腺基底膜への IgA 沈着や粘膜固有層への IgG 沈着を伴う回腸と結腸の形態学的異常もみとめられた。無処置群及び Lewis ラットには影響は認められなかった。

4. JECFA (2011)

<https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/1806>

JECFA では、食品由来の無機水銀の人健康影響を評価するため、2011 年に塩化水銀 (II) の評価を行い、無機水銀の provisional tolerable weekly intake (PTWI : 暫定耐容週間摂取量) を **4 µg/kg bw per week** と設定した。これは、NTP 試験 (1993) において認められた雄ラットの腎比重量の増加を根拠に BMD 解析を実施し、最小 BMDL₁₀ 0.11 mg/kg bw/day (塩化水銀 (II) として : 水銀としては 0.06 mg/kg bw/day) を、週 5 日曝露からの毎日曝露に補正し、さらに塩化水銀 (II) の用量から無機水銀としての用量に補正した値を、不確実係数 100 で除した値である。食品安全委員会 (2012) によると、この PTWI を TDI に換算すると **0.57 µg/kg bw/day (0.00057 mg/kg bw/day)** に相当する。

PTWI の根拠は以下のとおり :

無機水銀による腎臓への影響 (重量変化、近位尿細管上皮傷害、進行性腎症) は、様々な動物種で確認されている。塩化水銀 (II) 曝露によるラットにおける腎比重量の増加あるいは近位尿細管及び糸球体の体積を増加させるなどの腎皮質への有意な影響は、腎への水銀蓄積量と用量依存的に相関性を示す。したがって、JECFA では、他の腎臓への影響が生

じる用量と同程度またはより低い用量から生じる腎重量の変化について、モデリングにより用量反応解析を行うのが適していると判断した。

解析に用いた腎重量データは、両性のラット及びマウスに塩化水銀（II）を週5日6カ月間強制経口投与したNTP試験（1993）から採用した。本試験でみられた他の所見（最終体重、血清ALP、コリンエステラーゼ、軽度の腎症の発生増加）についてもBMD解析を行ったが、これらのBMDLは腎比重量の増加に由来する値よりも高値であった。最終的に、腎比重量データから求めたBMD解析結果のうち、最良のフィッティングを示したモデルから求めた最小BMDLを選択した。ラットにおける塩化水銀（II）の半減期は30日未満であり、腎臓での安定的な水銀濃度には4-6カ月までに達すると予測されること、同じ用量でより長期に曝露した場合は早期に死亡例が生じることから、6か月曝露のデータから人健康に関するガイダンス値を導出するには十分であると判断された。また、JECFAでは、腎比重量の10%増加は人健康のガイダンス値設定のためのBMRとして適切であると考へた。その妥当性は、本試験において最低用量（0.325 mg/kg bw per day）から腎比重量の平均値が10%増加しており、腎症は1.25 mg/kg bw/dayから生じていることから説明できる。

<まとめ>

以上の通り、2価の無機水銀を代表すると考えらえる塩化水銀（II）の経口経由の曝露に関する有害性評価値は、いずれも腎臓への非発がん影響を根拠に導出されていた。酢酸フェニル水銀についても、一般毒性試験において腎臓への毒性影響が認められている。これは、生体内に吸収された酢酸フェニル水銀は、速やかに無機二価水銀に代謝されることから、両者の毒性が同じ腎臓への毒性として現れたものと考えられる。また、酢酸フェニル水銀のラット2年間飲水投与試験（20匹/群）において腎発がん性を示唆する所見（Hgとして0.42 mg/kg bw/day以上で腎細胞腺腫が発生、有意に増加したのは4.2 mg/kg/day）が認められたが、1群当たりの動物数が十分な条件で実施された塩化水銀（II）のラット及びマウスの2年間反復経口投与試験では同腫瘍の有意な発生増加が認められなかったこと（ラット試験の最高用量はHgとして3.7 mg/kg bw/day）、塩化水銀（II）のラット2年間慢性毒性/発がん性試験において前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺濾胞細胞癌の発生増加が認められたが、入手可能な情報からは塩化水銀（II）及び酢酸フェニル水銀に変異原性の懸念は無いことから、この発がん性には閾値を設定できること、いずれの機関も塩化水銀（II）の発がん性を根拠とした評価値を導出していないことから、酢酸フェニル水銀の発がん性に基づく有害性評価値導出の必要性は低いと判断した。また、生殖発生毒性について、酢酸フェニル水銀には定量的評価に資する有害性情報が無かったため、十分な評価ができない状況であるが、酢酸フェニル水銀の毒性の主体が無機水銀である場合、各機関において生殖発生毒性を根拠にした有害性評価値が導出されていないことから、現時点では酢酸フェニル水銀の生殖発生毒性について追加調査する必要はな

いと考えた。

有機水銀化合物による神経系への影響について

水銀の毒性標的として神経系が挙げられる。別添 1 に示した通り、酢酸フェニル水銀に関しては、本物質を農業従事者が吸収曝露した際に重度の神経症状(筋萎縮性側索硬化症に似た進行性の神経疾患)あるいは運動障害を生じているが、曝露量が不明であったため、神経系への影響に関する定量的評価ができていない。

ATSDR (1999) によれば、酢酸フェニル水銀は、消化管からの吸収率はメチル水銀と比較して低いものの、脂溶性があるため腸管から容易に吸収される。また、前述の ECHA による ANNEX XV RESTRICTION REPORT PROPOSAL FOR A RESTRICTION (2010) において説明された体内動態の情報によると、酢酸フェニル水銀は腎臓、肝臓の他に脳および中枢神経系にも分布することが報告されている

酢酸フェニル水銀と同じ有機水銀化合物であるメチル水銀については、多数の評価事例があり、ヒトでの神経系への影響(発達神経毒性)を根拠に評価値が導出されている。そこで、メチル水銀に関する有害性評価値とその根拠を調査し、酢酸フェニル水銀による神経系への影響について考慮する必要性の有無を検討した。

1. ATSDR (2022)

最新の水銀に関する評価書である ATSDR (2022) では、メチル水銀に関する慢性影響の経口 MRL (暫定値) $0.1 \mu\text{g Hg/kg bw/day}$ を設定している(吸入経路の急性~慢性及び経口経路の急性及び中期に関する MRL は、情報不足のため設定していない)。その根拠は、Axelrad *et al.* 2007a, 2007b らによる疫学調査(セイシェル諸島等における調査結果のメタ解析)においてみられた、日常的に魚を摂取しているヒトにみられた神経発達毒性(知能指数 IQ の低下)をエンドポイントとした NOAEL $0.41 \mu\text{g Hg/kg bw/day}$ を UF 3 で除して導出された。

2. 食品安全委員会 (2005)

https://www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrievalId=kya20040723175&fileId=06_001_002

食品安全委員会では、2005 年に魚介類等に含まれるメチル水銀について評価し、耐容週間摂取量を $2.0 \mu\text{g/kg bw/week}$ (水銀として $0.29 \mu\text{g/kg bw/day}$) と設定した。これは、フェロー諸島前向き研究(神経行動学的エンドポイントの一つ Boston Naming Test での母親の毛髪水銀濃度)の BMDL とセイシェル小児発達研究(胎児

期のメチル水銀曝露と小児の神経、認知、行動への影響がみられなかった)のNOAELを考慮し、両者の毛髪水銀濃度 10ppm と 12ppm の平均値である 11ppm から、JECFA あるいは EPA 等の評価でも使用された代謝モデルのワンコンパートメントモデルを用いて算出された、妊婦の一日当たりのメチル水銀摂取量を根拠とした。この際、不確実性(毛髪水銀と血中水銀の濃度比および排泄係数の個体差)を考慮して、不確実係数 4 を適用した。また、評価の対象集団であるハイリスクグループを胎児とし、妊婦あるいは妊娠している可能性がある女性も対象としている。

3. EPA IRIS (2001)

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0073_summary.pdf

EPA IRIS (2001)では、CAS. 22967-92-6 のメチル水銀について、Grandjean *et al.*, 1997 及び Budtz-Jørgensen *et al.*, 1999 (フェロー諸島前向き調査の胎児期曝露の児の神経発達の研究)によるヒトの疫学研究においてみられた発達神経生理学的障害を根拠として、7歳児の神経生理学的影響から母親臍帯血水銀濃度 46~79ppb を BMDL₀₅とし、それを母親血中水銀濃度としてそれに相当する母体の摂取量がワンコンパートメントモデルを用いて 0.857~1.472 μg/kg bw/日に相当すると算定された。これに不確実係数 10 を用いて経口経路の RfD 0.1 μg/kg bw/day (メチル水銀の分子量 215.63 として換算したとき、水銀として 0.09 μg/kg bw/day)を設定した。

<まとめ>

発達神経毒性を指標としたメチル水銀の評価値について、水銀としての値に換算した場合の最小値は、EPA IRIS による RfD 0.09 μg/kg bw/day であった。酢酸フェニル水銀について唯一得られた腎毒性に基づく RfD を水銀としての値に換算すると 0.05 μg/kg bw/day となり、上記のメチル水銀の RfD を下回っていた。メチル水銀の方が酢酸フェニル水銀より吸収率が高いことを踏まえると、メチル水銀の神経系への影響に基づく評価値は、酢酸フェニル水銀にとっては過大になることが考えられる。したがって、酢酸フェニル水銀の有害性評価値が 0.05 μg/kg bw/day (酢酸フェニル水銀としては 0.08 μg/kg bw/day)であれば、メチル水銀のようにヒトに発達神経毒性が生じる懸念は無いと考えられた。