

【特集】

OECD 化学物質対策の動向 (第 21 報)

ー第 32 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2011 年パリ)

Progress on OECD Chemicals Programme (21) — SIAM 32 in Paris, 2011

高橋美加¹、松本真理子¹、宮地繁樹²、菅野誠一郎³、菅谷芳雄⁴、
 平田睦子¹、中嶋徳弥¹、小野 敦¹、鎌田栄一¹、広瀬明彦¹

1) 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室、

2) 一般財団法人 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所、

3) 独立行政法人 労働安全衛生総合研究所、

4) 独立行政法人 国立環境研究所環境リスク研究センター

Mika Takahashi¹, Mariko Matsumoto¹, Shigeki Miyachi², Seiichiro Kanno³,
 Yoshio Sugaya⁴, Mutsuko Hirata-Koizumi¹, Noriya Nakajima¹, Atsushi Ono¹,
 Eiichi Kamata¹, and Akihiko Hirose¹

1) Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, Japan, 2) Chemicals Assessment and Research Center, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan, 3) National Institute of Occupational Safety and Health, Japan, and 4) Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies, Japan.

要旨：第 32 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 32) が 2011 年 4 月にフランスのパリで開催され、日本が担当した 2 物質の初期評価プロファイル (SIAP) (2-ヒドロキシベンズアルデヒド: CAS 番号 90-02-8、(トリフルオロメチル)ベンゼン: CAS 番号 98-08-8) および 2 物質の選択的初期評価プロファイル (ITAP) (2-ナフチルイソブチルエーテル: CAS 番号 2173-57-1、2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン: CAS 番号 42240-73-3) について合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれら 4 物質の初期評価文書について紹介する。

キーワード：OECD、HPV プログラム、SIDS 初期評価会議

Abstract: The 32nd Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 32) was held in Paris, France. The initial assessment documents of four substances, 2-hydroxybenzaldehyde (CAS number: 90-02-8), trifluoromethylbenzene (CAS number: 98-08-8), 2-(2-methylpropoxy)naphthalene (CAS number: 2173-57-1), 4-[(4-amino-2,3-dichlorophenyl)methyl]-2,3-dichloroaniline (CAS number: 42240-73-3) were submitted by the Japanese Government. SIDS Initial Assessment Profile (SIAP) of two substances (CAS numbers: 90-02-8, 98-08-8) or Initial Targeted Assessment Profile (ITAP) of two substances (CAS numbers: 2173-57-1, 42240-73-3) were agreed at the meeting. In this report, the documents of these substances are introduced.

Keywords: OECD, HPV programme, SIDS Initial Assessment Meeting

1 はじめに

OECD 加盟各国では高生産量化学物質点検プログラム (High Production Volume Chemical (HPV) Programme) に従い、高生産量化学物質の安全性評価を行っている (長谷川ら 1999、江馬 2006)。第 31 回までの初期評価会議 (Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting : SIAM) で日本政府が担当した化学物質の評価文書については前報までに紹介しており (高橋ら 2011a, b、2012a, b など)、また、SIAM 32 までの各会議内容については松本ら (2010、2011、2012a, b など) が報告した。

SIAM 29 から、初期評価結果 (SIAP: SIDS Initial Assessment Profile) に加え、選択的初期評価結果 (ITAP: Initial Targeted Assessment Profile) についても合意に向けて論議されている。選択的評価とは、環境影響またはヒト健康影響に最も関連の強い一つもしくは複数のエンドポイント (評価項目) に焦点を絞って評価する手法である (松本ら 2009)。これまでに日本が選択的評価のために提出した物質の評価項目は、日本の「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(化審法) の有害性調査項目に基づいている。

本稿では SIAM 32 で合意に至った日本担当物質の評価文書の概要を紹介する。なお、OECD ガイドラインに則した毒性試験については、そのガイドライン番号を示した。

2 SIAM 32 で合意された日本担当物質の初期評価内容

2011 年 4 月にパリ (フランス) で開催された SIAM 32 において、我が国は 2 物質の初期評価および 2 物質の選択的初期評価、計 4 物質について評価文書を提出し、それらの結果は全て合意された。以下、CAS 番号順に紹介する。

(1) 2-ヒドロキシベンズアルデヒド

英名 2-Hydroxybenzaldehyde (CAS 番号 90-02-8)

1) 曝露状況

本物質の融点は -7°C、沸点は 197°C であり、標準状態で無色の油性液体である。香水やクマリン合成に使用され、医薬品や殺虫剤の中間体として用いられる。また、補助燻蒸剤、食品香料、分析化学用試薬、ガソリン添加剤としても使用される。本物質の日本での製造または輸入量は年間 100~1000 トン (2007 年) である。

本物質は蒸気での吸入や皮膚接触による職業曝露の可能性があり、また、本物質を含む製品の使用による消費者曝露の可能性もある。本物質の産業利用による環境への排出が考えられるが、その量が少ないため影響はほとんどないと考えられる。

2) 環境影響

媒体別分配割合の予測の結果、本物質が大気相・土壌相・水相に等量が連続して放出された場合は、主に土壌相 (69.2%) と水相 (29.8%) に分布する。本物質は容易に生分解され、また、魚類への生物濃縮性は低い (BCF : 5.8 [計算値])。

水生生物に対する急性毒性について、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) は 1.6 mg/L (96 時間 : OECD TG 203)、ミジンコの 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 2.6 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、藻類の EC₅₀ は 4.8 mg/L (72 時間、生長阻害 (速度法) : OECD TG 201) であった。慢性毒性については、ミジンコの最大無影響濃度 (NOEC) は 0.13 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 211)、藻類の NOEC は 0.55 mg/L (72 時間、生長阻害 (速度法) : OECD TG 201) であった。

＜結論＞本物質は、環境に対して有害性（魚類・ミジンコ・藻類への急性毒性値：1～10 mg/L、ミジンコ・藻類への慢性毒性値：1 mg/L 未満）を示すが、易生分解性および低生物濃縮性である。

3) 健康影響

ウサギに本物質を 400 mg/kg bw 単回経口投与したところ、投与後 24 時間以内に投与量の約 75%がエーテル溶解性の酸として尿中に排泄されたことから、消化管からよく吸収されることが示唆された。尿分析の結果、投与量の 27%がグルクロン酸抱合体、3%が硫酸抱合体として排出されたことが明らかになった。

雌ラットに 300 または 2,000 mg/kg bw の本物質を強制経口投与した急性毒性試験（毒性クラス分け法、OECD TG 423）では、2,000 mg/kg bw で自発運動の低下、呼吸深大、下痢、下腹部の汚れがみられ、全例が死亡した。剖検時に異常は認められなかった。300 mg/kg bw では 1 例に軟便が観察されたが、その他に本物質による影響は認められなかった。致死量はおおよそ 500 mg/kg bw と推定された。

ウサギの皮膚に本物質の原液を塗布した急性皮膚刺激性／腐食性試験（OECD TG 404）では、塗布 4 時間後にごく軽度～明瞭な紅斑とごく軽度～高度の浮腫がみられ、それらの変化は 7 日後にも認められた。皮膚一次刺激指数（Primary Irritation Index）は 2.54 であった。

ヒト皮膚感作性試験や接触皮膚炎患者へのパッチテストで陽性反応が認められ、本物質はヒトへの感作性を示す可能性が示唆された。

ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では計 49 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで（計 41～46 日間）、0、2.5、10、40 または 160 mg/kg bw/day を強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422：ただし血液学検査と血液生化学検査は雄のみに実施）において、死亡例はみられなかった。一般状態、体重、摂餌量、血液学検査と血液生化学検査の結果に本物質投与の影響は認められなかった。160 mg/kg bw/day の雌で肝臓の絶対・相対重量の高値が認められた。40 mg/kg bw/day 以上の雄で肝臓の細胞質脂肪滴の重篤度や発生率の低下、40 mg/kg bw/day 以上の雌で肝臓にグリコーゲン沈着のわずかな増加が認められた。肝臓への病理組織学的影響から反復投与毒性の NOAEL は 10 mg/kg bw/day とされた。親動物の生殖機能に関して毒性影響は認められなかったが、160 mg/kg bw/day の雌 2 例は乳頭が未発達であり、その全児の死亡が認められた。また、160 mg/kg bw/day で右卵巣の絶対・相対重量の低値が認められた。これらの結果から、生殖毒性の NOAEL は雄で 160 mg/kg bw/day、雌では 40 mg/kg bw/day とされた。死産数、新生児数、出産率、出生率、性比、哺育 4 日の外表および剖検所見に投与による影響は認められなかったことから、160 mg/kg bw/day での全児死亡はその母動物の乳頭が未発達で授乳できなかったためとされた。発生毒性の NOAEL は 160 mg/kg bw/day とされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験（OECD TG 471 および 472）は S9mix の存在/非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験（OECD TG 473）は S9mix の存在/非存在下で陽性であったが、マウスの *in vivo* 小核試験（OECD TG 474）は陰性であったことから、本物質は *in vivo* での遺伝毒性はないとされた。

＜結論＞本物質はヒトの健康に有害性（皮膚刺激性、皮膚感作性、反復投与毒性、生殖毒性）を示す可能性がある。

(2) (トリフルオロメチル)ベンゼン

英名 Trifluoromethylbenzene (CAS 番号 98-08-8)

1) 曝露状況

本物質の融点は-28.95℃、沸点は 102.1℃であり、標準状態で無色の液体である。医薬品や殺虫剤の中間体として用いられ、染料化学の分野、エチレン基含有置換体の製造、高分子化学の分野、および変圧器油のような誘電性流体において使用される。その他の用途として、溶剤、加硫剤、殺虫剤がある。現在、日本において本物質の製造や輸入はほとんど行われていないと思われる。

本物質は蒸気の吸入や皮膚吸収による職業曝露の可能性があるが、消費者製品に含まれないため、消費者曝露は予期されない。

2) 環境影響

媒体別分配割合の予測の結果、本物質が大気相・土壌相・水相に等量が連続して放出された場合は主に水相(45.0%)と大気相(43.6%)に分布する。また、本物質は容易に生分解されないが、魚類への生物濃縮性は低い(BCF: 26~54 [100 µg/L]、31~58 [10 µg/L])。

水生生物に対する急性毒性について、魚類の LC₅₀ は 19 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの EC₅₀ は 3.1 mg/L (48 時間、遊泳障害、OECD TG 202)、藻類の EC₅₀ は 5.4 mg/L (72 時間、生長障害(速度法): OECD TG 201)であった。慢性毒性については、ミジンコの NOEC は 0.59 mg/L (21 日間、繁殖障害: OECD TG 211)、藻類の NOEC は 1.5 mg/L (72 時間、生長障害(速度法): OECD TG 201)であった。

＜結論＞本物質は、環境に対して有害性(魚類・ミジンコ・藻類への急性毒性値: 1~100 mg/L、ミジンコへの慢性毒性値: 1 mg/L 未満)を示し、また、難生分解性であるが、生物濃縮性は低い。

3) 健康影響

ラットの単回経皮投与毒性試験(OECD TG 402)では、最高用量の 2,000 mg/kg bw で死亡例は認められず、経皮 LD₅₀ は 2,000 mg/kg bw 以上であった。

ウサギの皮膚に本物質の原液を塗布した急性皮膚刺激性/腐食性試験(OECD TG 404)において、塗布 4 時間後から 3 日後まで明瞭~中等度の紅斑とごく軽度の浮腫が認められた。急性眼刺激性/腐食性試験(OECD TG 405)では、ウサギの眼に対する刺激性は認められなかった。

ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では計 49 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、20、100 または 500 mg/kg bw/day を強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG 422: ただし血液学検査と血液生化学検査は雄のみに実施)において、500 mg/kg bw/day の雌 1 例が妊娠 23 日の分娩後におそらく異常分娩により死亡した。その他の一般状態、体重、摂餌量に本物質投与の毒性影響は認められなかった。500 mg/kg bw/day で血糖の低値、総タンパク質、アルブミン、総コレステロール、リン脂質、およびカルシウムの高値が認められた。100 mg/kg bw/day の雄で肝臓の相対重量の高値、500 mg/kg bw/day の雌雄で肝臓の絶対・相対重量の高値が認められ、100 mg/kg bw/day 以上の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大がみられた。500 mg/kg bw/day の雄で腎臓の絶対・相対重量の高値が認められ、100 mg/kg bw/day 以上の雄で腎臓の近位尿細管において、上皮に硝子滴の出現、上皮の壊死、拡張、上皮の好塩基性変化が認められた。これらの結果から、反復投与毒性の NOAEL は雌雄ともに 20

mg/kg bw/dayとされた。生殖毒性に関して、500 mg/kg bw/day の雌 1 例に異常分娩による死亡が認められたが、その他の影響は認められなかったことから、生殖毒性の NOAEL は 100 mg/kg bw/dayとされた。発生毒性に関して、新生児数や性比、新生児の外表および剖検所見に影響は認められなかった。全投与群で出生日および生後 4 日の出生児体重の低値が認められたが、その他の発生毒性影響がみられないことから、本物質は発生毒性物質とはみなされなかった。この試験の総合的な最小影響量 (LOEL)は出生児体重の低値から 20 mg/kg bw/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験[ガイドライン (OECD TG 471 および 472) 準拠試験やその他の試験]は S9mix の存在/非存在下において陰性であり、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (OECD TG 473) も S9mix の存在/非存在下で陰性、その他、細菌を用いる DNA 修復試験や酵母を用いる有糸分裂組み換え試験および遺伝子変換試験も陰性であった。これらの結果から、本物質は *in vitro* での遺伝毒性はないとされた。

<結論>本物質はヒトの健康に有害性 (皮膚刺激性、反復投与毒性) を示す可能性がある。

(3) 2-ナフチルイソブチルエーテル

英名 2-(2-Methylpropoxy)naphthalene (CAS 番号 2173-57-1)

本物質は我が国の既存化学物質点検を受けたことから選択的初期評価の対象に相応しく、その評価項目に関する点検結果に基づき選択的初期評価が行われた。評価項目は健康影響 (急性毒性、反復投与毒性、遺伝毒性) である。

1) 曝露状況 [参考情報]

本物質の融点は 31.75℃、沸点は 305.75℃であり、標準状態で淡黄色の結晶である。本物質は食品添加物の香料として使用されるが、現在、日本において本物質の製造や輸入はほとんど行われていないと思われる。

2) 健康影響

ラットの急性経口投与毒性試験において、LD₅₀は雌雄ともに 5,930 mg/kg bw とされ、腎部の湿潤、昏睡、被毛粗剛、黒色軟便がみられた。二次資料のため信頼性は低い、ウサギの経皮 LD₅₀は 5,000 mg/kg bw 以上であった。

ラットに 0、20、100、または 500 mg/kg bw/day の本物質を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、500 mg/kg bw/day において雌雄に流涎、軟便、粘液便および水様下痢がみられ、雌 2 例が死亡した。500 mg/kg bw/day の雌雄で体重増加抑制が認められた。機能観察総合検査 (FOB) では、投与期間中に 500 mg/kg bw/day 群の雄で自発運動量の減少、接近・触覚反応検査において反応性の低下が認められた。尿検査では、投与期間終了時に 500 mg/kg bw/day 群の雌雄で尿量の増加および尿浸透圧の低下、同群の雄でナトリウムおよびカリウム排泄量の減少、尿の中性化が認められた。100 mg/kg bw/day 以上の雌雄に黄褐色の尿がみられ、500 mg/kg bw/day の雌雄にビリルビン陽性例数の増加が認められた。血液学検査では、500 mg/kg bw/day の雌で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値が減少した。血液生化学検査では、500 mg/kg bw/day で雄に血糖の低値、アラニントランスアミナーゼ (ALT) の高値、雌に総タンパク質の低値、中性脂肪およびアルカリホスファターゼ (ALP) の高値が認められた。100 mg/kg bw/day 以上で雌の肝臓と雄の腎臓の相対重量の高値、500 mg/kg bw/day で雄の肝臓と副腎および雌雄の脾臓の相対重量の高値が認められた。病理学検査

では、500 mg/kg bw/day の雌雄で、前胃（扁平上皮過形成）、盲腸と結腸（粘膜上皮細胞の核分裂像増加および好塩基化）、肝臓（肝細胞好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大）、脾臓（鬱血、色素沈着）および副腎（血管拡張、空胞変性、壊死、マクロファージ集簇、皮質肥大）に、雄ではさらに前立腺（腺房の萎縮）と精囊（腺房の萎縮）に影響が認められた。結腸の粘膜上皮細胞の核分裂像増加は 100 mg/kg bw/day の雄でもみられた。14 日間の回復期間後、500 mg/kg bw/day で次の所見がみとめられた：雌雄の脾臓・副腎および雄の前立腺・精囊の病理組織的变化、雄の赤血球数・血糖の低値、雌の中性脂肪・総コレステロールの高値、雄の脾臓および雌の肝臓の相対重量高値。100 mg/kg bw/day でみられた結腸の粘膜上皮細胞の核分裂像増加と黄褐色尿から、**反復投与毒性の NOAEL は 20 mg/kg bw/day とされた。**

細菌を用いる復帰突然変異試験（OECD TG 471）およびチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験（OECD TG 473）は共に陰性であった。これらの結果から、本物質は *in vitro* での遺伝毒性はないとされた。また、記載情報の少なさから信頼性は低い、マウスの *in vivo* 小核試験も陰性であった。

<結論> 選択的評価項目に関する限り、本物質はヒトの健康に有害性（反復投与毒性）を示す可能性がある。

（４）2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン

英 名 4-[(4-amino-2,3-dichlorophenyl)methyl]-2,3-dichloroaniline (CAS 番号 42240-73-3)

本物質は我が国の既存化学物質点検を受けたことから選択的初期評価の対象に相応しく、その評価項目に関する点検結果に基づき選択的初期評価が行われた。評価項目は健康影響（急性毒性、反復投与毒性、*in vitro* 遺伝毒性）である。

１）曝露状況 [参考情報]

本物質の融点は 186.75℃、沸点は 444.66℃（共に計算値）であり、標準状態で褐色の粉末である。本物質は高性能ポリマー研究用試薬として使用されるが、現在、日本において本物質の製造や輸入はほとんど行われていないと思われる。

２）健康影響

急性毒性試験に関する情報は得られなかったが、次に示す反復経口投与毒性試験で最高用量の 1,000 mg/kg bw/day でも死亡や一般症状が認められなかったことから、本物質の LD₅₀ は 1,000 mg/kg bw より大きいと考えられた。

ラットに 0、100、300、または 1,000 mg/kg bw/day の本物質を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験（OECD TG 407）において、死亡や一般症状、体重への毒性影響は認められなかった。300 mg/kg bw/day 以上で雄の血清総タンパク質の低値と α1 グロブリン分画の低値、1,000 mg/kg bw/day で雌の血清中性脂肪の高値が認められた。また、1,000 mg/kg bw/day の雌に肝臓の相対重量の高値が認められ、300 mg/kg bw/day 以上の雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられた。これらの影響には回復性が認められた。300 mg/kg bw/day でみられた血液生化学的变化と小葉中心性肝細胞肥大から、**反復投与毒性の NOAEL は雌雄ともに 100 mg/kg bw/day とされた。**

細菌を用いる復帰突然変異試験（OECD TG 471）およびチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験（OECD TG 473）は共に陰性であった。

<結論> 選択的評価項目に関する限り、本物質はヒトの健康に有害性を示さない。

参考文献：

- 1) 江馬 眞 (2006) : OECD の高生産量化学物質安全性点検プログラムとその実施手順. 化学生物総合管理, 2, 83-103.
- 2) 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2011a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 17 報) ー第 28 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2009 年パリ). 化学生物総合管理, 7, 47-45.
- 3) 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2011b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 18 報) ー第 29 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2009 年ハーグ). 化学生物総合管理, 7, 86-91.
- 4) 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2012a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 19 報) ー第 30 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2010 年パリ). 化学生物総合管理, 8, 47-53.
- 5) 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2012b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 20 報) ー第 31 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2010 年オックスフォード). 化学生物総合管理, 8, 54-60
- 6) 長谷川隆一, 中館正弘, 黒川雄二 (1999) : OECD 化学物質対策の動向. J. Toxicol. Sci., 24, app. 11-19.
- 7) 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2009) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 28 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 5, 201-209.
- 8) 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2010) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 29 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 6, 189-198.
- 9) 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2011) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 30 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 7, 92-98.
- 10) 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2012a) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 31 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理 8, 28-36.
- 11) 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2012b) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 32 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理 8, 37-46.