【再掲】

OECD 化学物質対策の動向（第 6 報）

－第 14 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2002 年パリ）－

Progress on OECD Chemicals Programme (6): SIAM 14 in Paris, 2002.

高橋美加・平田睦子・松本真理子・広瀬明彦・鎌田栄一・長谷川隆一・江馬　眞
国立医薬品食品衛生研究所
Mika Takahashi, Mutsuko Hirata-Koizumi, Mariko Matsumoto, Akihiko Hirose, Eiichi Kamata, Ryuichi Hasegawa and Makoto Ema
National Institute of Health Sciences

要旨：第 14 回の OECD 高生産量化学物質初期評価会議が 2002 年 3 月にパリで開催された。日本が提出した 8 物質の初期評価文書については全ての評価結果の合意が得られた。本稿では、本会議で合意の得られた 8 物質の初期評価報告書の健康影響部分について、その要旨を紹介する。

Abstract: The 14th SIDS, the Screening Information Data Set, Initial Assessment Meeting (SIAM 14) was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France, hosted by the European Commission. The initial assessment documents of eight substances at SIAM 14 (CAS numbers: 88197, 126987, 839907, 2403885, 2867472, 3319311, 3452979, 16219753) were submitted by the Japanese Government with or without the International Council of Chemical Associations (ICCA) and all of them were agreed at the meeting. In this report, the human health effect parts in their eight substance documents are introduced.

Key words: OECD, HPV program, SIDS Initial Assessment Meeting

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日

１　はじめに

経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development：OECD）は加盟各国の経済の持続的な成長、多角的な貿易の拡大等を目的としているが、1960 年代から化学物質貿易の拡大に伴う環境汚染が深刻化して化学品対策がその重要な課題となり、化学品テストガイドラインや Good Laboratory Practice（GLP）の作成等の種々の活動が進められてきた（長谷川ら 1999a）。加盟各国における高生産量化学物質（High Production Volume Chemical：HPV）については、1992 年に始まった OECD 高生産量化学物質点検プログラム（HPV Program）により安全性の評価が行われている（長谷川ら 1999a）。点検プログラムにおいて加盟各国での生産量・既存の毒性データ量に基づき OECD HPV Chemicals List の作成及び評価の優先順位付けが行われ（長谷川ら 1999a）、現在は加盟各国と企業が、生産した化学物質に関する情報収集や試験を行って評価文書を完成させ、順次それらの文書が初期評価会議（SIAM：SIDS, the Screening Information Data Set, Initial Assessment Meeting）で討議されている。

日本政府は初回より評価文書を提出しており、第 6 回までに 27 物質の評価文書について合意を得た。第 7 回から第 13 回の初期評議会議において日本政府が担当し結論および勧告が合意された化学物質の評価文書のヒトの健康影響部分については既に紹介された（長谷川ら 1999b、2000、2001；高橋ら 2004）。

評価文書は、物性、環境毒性、及びヒトの健康影響に関する記述から構成されているが、著者らがヒトの健康影響部分の担当であるため、本稿では SIAM14 で合意に至った化学物質名及び日本担当物質の評価文書のヒトの健康影響についての記述の概要を紹介する。

２　SIAM14 で合意された化学物質名と日本担当物質の初期評価内容

2002 年 3 月にパリ（フランス）で開催された SIAM14 において、33 化学物質の初期評価文書が検討され、表 1 に示す物質の初期評価結果および勧告が合意された。SIAM における合意は FW（Further Work）または LP（Low Priority）として示されている。FW は「今後も追加の調査研究作業が必要である」、LP は「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。日本政府が担当した化学物質の初期評価報告書のヒトへの健康影響についての記述の概要を以下に示す。

（１）*o*-Toluenesulfonamide (88-19-7)（日本政府作成）

本化学物質はスルホンアミド類に属し、サッカリンの原料として使用される。

ラットへの経口投与では、ほとんどが速やかに尿中に排泄される。ヒトではラットより排泄は遅い。ラットとヒトにおける主要な代謝物質は 2-スルファモイル-ベンジルアルコール及びその硫酸塩、グルクロン酸塩である。さらに、ヒトでは代謝物質としてサッカリンが尿中で検知されている。

ラットにおける単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）では、投与直後から鎮静、脱力、側臥位、刺激に対する無反応、促迫呼吸、呼吸数減少、体温低下、カタレプシー等が最低投与量の 700 mg/kg でもみられ、LD_{50} は雄で 2,000 mg/kg を上回り、雌で 1,000 ～ 2,000 mg/kg であった。ウサギの眼に対する刺激性が報告されているが、信頼性は不確実である。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、ラットの雌雄に交配前 2 週間

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日

及び交配期間 2 週間、さらに、雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間及び分娩後哺育３日まで、0、20、100 及び 500 mg/kg/day が強制経口投与された。雄の 100 mg/kg/day 以上の群で自発運動低下、腹臥姿勢、体重増加抑制、摂餌量減少、流涎が観察された。剖検時の血液学検査では、赤血球血色素濃度が 100 mg/kg/day 以上の群で、また、血小板数が 500 mg/kg/day 群で増加した。血液生化学検査では、100 mg/kg/day 以上の群で総コレストロール濃度が増加した。また、500 mg/kg/day 群では総蛋白濃度が増加し、A/G 比、ブドウ糖濃度及びトリグリセライド濃度が低下した。100 mg/kg/day 以上の群で肝臓及び腎臓に暗色化あるいは腫大が認められ、病理組織学検査において、肝臓では小葉中心性肝細胞肥大が認められ、腎臓では好酸性小体が被験物質投与群で頻度及び程度ともに増強された。雌の 500 mg/kg/day 群において自発運動低下、腹臥姿勢、鎮静、紅涙、体温低下、触発反応の喪失、流涙、呼吸困難、褐色尿などを示した後に 13 例中 3 例が死亡し、2 例が瀕死剖検された。雌の生存例では、100 mg/kg/day 以上の群で雄と同様の一般状態の変化が観察され、500 mg/kg/day 群ではさらに四肢の伸展及びよろめき歩行が認められた。哺育 4 日の剖検では、100 mg/kg/day 以上の群の肝臓に腫大あるいは暗色化、胸腺には小型化が観察された。100 mg/kg/day 以上の群の肝臓、500 mg/kg/day 群の腎臓、脳及び副腎の重量あるいは比体重が増加し、病理組織学検査では、100 mg/kg/day 以上の群で小葉中心性肝細胞肥大が、500 mg/kg/day 群では心外膜の線維化及び細胞浸潤、胸腺の萎縮ならびに被膜の線維化および細胞浸潤が認められた。

以上の臨床症状と肝臓の変化に基づいて反復経口投与の無毒性量（NOAEL: No Observed Adverse Effect Level）は 20 mg/kg/day と判断された。

上述の OECD の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において、交尾及び受胎能、分娩及び哺育状態の異常は認められなかった。出生児に被験物質投与に起因した形態異常は観察されなかったが、500 mg/kg/day 群における哺育 0 及び 4 日における雌雄生存児体重に低下が認められた。また、0、2.5、25 及び 250 mg/kg/day を混餌投与したラットの二世代生涯試験では、250 mg/kg/day 群で児数及び体重の減少が認められた。これらの試験結果を考慮して、生殖発生毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在および非存在下で陰性であり、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験でも陰性であった。*In vivo* の 2 種類の小核試験では陰性であったが、マウスの Spot 試験では結果が曖昧であった。これら *in vivo* の試験は実験条件が十分に記載されていないことも考慮して、*in vivo* での遺伝毒性の可能性については結論できないとされた。

上述の二世代生涯試験では、いずれの投与群でも両世代に腫瘍発生率上昇は認められず、２年間経口投与試験でも本物質に発がん性がないことが示された。一世代生涯試験において膀胱の腫瘍発生率の低下が示されているが、この研究の報告は記述が不十分であるため、信頼性は不確実である。ほ乳類の培養細胞を用いた細胞トランスフォーメーション活性は陰性であった。これらのデータの総合判断から本化学物質に発がん性はないと判断された。

（２）Methyl acrylonitrile (126-98-7)　（日本政府作成）

本化学物質はメタクリル酸誘導体やポリマーの中間体として使用される。

消化管で速やかに吸収されるが生体内蓄積の可能性は低い。主として呼気中に二酸化炭素として排泄される。投与に用いた溶媒の違いや試験に用いた動物の種差／系統差が本化学物質の代謝と排泄に影響を及ぼしている。

急性毒性に明確な種差があり、経口 LD_{50} はラットで 64～240 mg/kg、マウスで 17 mg/kg、ウサギで 16 mg/kg、スナネズミで 3.8～4.9 mg/kg であった。自発運動低下、腹臥姿勢や側

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日

臥姿勢、過呼吸がみられた。吸入 LC_{50} は経口急性毒性と同様に、ラットにおいてマウスやウサギより高かった。意識喪失、強直間代性痙攣がみられた。

ウサギの皮膚及び眼には軽度の刺激性が認められた。ヒトでは呼吸器系と眼に対して軽度の刺激性がみられた（2 ppm で 10 分間暴露）。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、ラットの雌雄に交配前 2 週間及び交配期間 2 週間、雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間、分娩後哺育 4 日まで、0、7.5、15 及び 30 mg/kg/day が強制経口投与された。一般状態、体重及び摂餌量にはいずれの群の雌雄にも異常は認められなかった。30 mg/kg/day 群の雄で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及びカリウムの低下、クレアチニンの高値、雌で総ビリルビン及びブドウ糖の高値が認められた。また、雌の脾臓に髄外造血が 30 mg/kg/day 群で 7 例に認められた。30 mg/kg/day 群での雄の貧血所見に基づき、本試験での NOAEL は 15 mg/kg/day と判断された。米国の National Toxicology Program (NTP)による 2 年間経口投与発がん性試験では、ラットに 0、3、10 及び 30 mg/kg、マウスに 0、1.5、3 及び 6 mg/kg が週 5 日強制経口投与された。血液学検査及び血液生化学検査は行われなかった。ラットでは 30 mg/kg の雌雄で体重が減少し、鼻腔の嗅上皮萎縮及び嗅上皮化生が増加し、骨髄過形成が雌の 30 mg/kg で増加した。

嗅上皮及び骨髄の病理組織学的変化に基づき、反復投与毒性の NOAEL は雌雄ともに 10 mg/kg（7.14 mg/kg/day）と判断された。マウスでは投与に関連した影響はみられなかったことから、反復経口投与毒性の NOAEL は 6 mg/kg（4.29 mg/kg/day）と判断された。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）において、親動物の生殖能及び児動物に変化が認められなかったことから、生殖発生毒性の NOAEL は 30 mg/kg/day と判断された。NTP による二世代生殖毒性試験では、ラットに 0、2、7 及び 20 mg/kg/day が二世代にわたり強制経口投与されたが、F0 と F1 ラットの生殖能に影響はみられなかった。F0 の精子密度に差はみられなかったが、F1 の 20 mg/kg/day 群で精子密度が 19%減少した。F1 の精巣上体の形態に変化はみられなかった。F1 の精子密度の減少に基づき、本試験での生殖発生毒性の NOAEL は 7 mg/kg/day（雌雄）と判断された。ラットの妊娠 6-15 日に 0、5、25 及び 50 mg/kg/day、ウサギの妊娠 6-19 日に 0、1、3 及び 5 mg/kg/day を強制経口投与して発生毒性試験を行った。ラットでは母動物及び胎児に投与に関連した影響はみられなかった。ウサギでは母動物に投与に関連した影響はみられなかったが、5 mg/kg/day 群で胎児の性比（雄／雌）は減少したことから、NOAEL は 3 mg/kg/day と判断された。

ラットの妊娠 6-20 日に 0、6、12、25、50 及び 100 ppm が 1 日 6 時間吸入暴露された。100 ppm で母動物の体重増加量が減少し、雌雄の胎児体重が 100 ppm で低値を示したことから、発生毒性の NOAEL は 50 ppm（137 mg/m^3）と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在および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た染色体異常試験では、連続処理及び S9 mix 非存在下の短時間処理で陰性であったが、S9 mix 存在下の短時間処理では染色体異常の誘発作用が認められたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。*In vivo* でのマウスの小核試験は投与可能な最高用量において陰性であった。こられの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

上述の NTP による 2 年間経口投与発がん性試験において、ラット・マウスともに最高投与量でも腫瘍性の変化が認められなかったことから、齧歯類において発がん性はないと判断された。

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日

（３）Tris(2-hydroxyethyl)isocyanurate (839-90-7) （ICCA 日本企業作成）

本化学物質は熱硬化性塗料となるポリエステルを合成するモノマーとして主に使用される。

ラットでの単回経口投与毒性試験(OECD TG 401)では雌雄とも投与による変化はみられず、経口投与によるLD_{50}は雌雄で2,000 mg/kg以上であった。ラットでの8時間吸入暴露試験(9.32及び15 mg/L）及びマウスでの腹腔内注射試験においても、急性毒性影響はみられなかった。腹腔内注射によるLD_{50}は雌雄で 10,000 mg/kg 以上であった。

皮膚及び眼に対する刺激性はみられなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、雄ラットに交配前 14 日間、交配期間及び交配後を含む 49 日間、雌ラットに交配の最大 28 日前から哺育３日まで（計 40～46 日)、0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与された。全ての投与群において毒性影響は認められなかったことから、反復経口投与毒性の NOAEL は雌雄で 1,000 mg/kg/day、生殖発生毒性の NOAEL も雌雄親動物及び児動物で 1,000 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在および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た染色体異常試験では、連続処理及び S9 mix 存在及び非存在下の短時間処理において染色体異常や倍数性細胞の誘発作用は認められなかったことから、染色体異常試験は陰性と判断された。こられの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

（４）2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-ol (2403-88-5) （ICCA 日本企業作成）

本化学物質は主にプラスチック用光安定剤の合成用中間体として使用される。

単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）におけるラットでのLD_{50}は雄で 1,482 mg/kg、雌で 1,564 mg/kg であった。雌雄とも全ての群で自発運動低下、散瞳及び眼瞼下垂がみられ、1,300 mg/kg 以上で腹臥位、体温低下、振戦が認められた。さらに、雄の 1,300 mg/kg で削痩、腹部膨満及び耳介等の蒼白、1,690 mg/kg で立毛、雌の 1,690 mg/kg で腹部膨満、耳介等の蒼白及び脱毛が観察された。急性経皮毒性試験（OECD TG 402）におけるラットでのLD_{50}は雌雄で 2,000 mg/kg 以上であった。立毛、円背位及び塗布部位での紅斑がみられたが、試験期間での死亡例はなかった。急性皮膚刺激性／腐食性試験（OECD TG 404）では、ウサギの皮膚への強い刺激性が示された。皮膚感作性試験（OECD TG 406）では、モルモットへの中程度から高程度の皮膚感作性がみられた。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、雌雄ラットの交配前 2 週間及び交配期間の 2 週間、さらに、雄では交配期間終了後 20 日間、雌では妊娠期間を通じて分娩後の哺育３日まで、0、60、200 及び 600 mg/kg/day が強制経口投与された。死亡が雌の 60 mg/kg/day 群及び雌雄の 600 mg/kg/day 群で観察された。眼瞼下垂及び散瞳が雌雄の 60 mg/kg/day 以上の群で、自発運動低下が雌雄の 600 mg/kg/day 群で認められた。また、雌雄の 200 mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制が認められた。雄の血液学検査、血液凝固能検査及び血液生化学検査では投与の影響は認められなかった。器官重量では雌雄の 600 mg/kg/day 群で副腎重量が高値を、雌の 600 mg/kg/day 群で肝臓重量が高値を示した。

死亡動物に共通して腎臓の皮質や皮髄境界部に尿細管上皮の空胞変性が観察されたことにより死亡は本化学物質投与によることが示唆され、最低投与量の 60 mg/kg/day 群で死亡がみられたことから、NOAEL は雌雄で 60 mg/kg/day 未満と判断された。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において、雄の生殖機能への影響は全投与量でみられなかったが、雌では 600 mg/kg/day 群で発情休止期の継続する性周期の停止が 3 例認められ、平均性周期が延長した他は、交尾能及び受胎能、妊娠及び分娩状態には投与の影

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日

響はみられなかった。児動物では 600 mg/kg/day 群の雌雄で生後 0 日の体重及び 4 日の生存率が低値を示したことから、生殖発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在及び非存在下のいずれでも陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下の短時間処理で染色体異常の誘発がみられたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。マウスの小核試験は投与可能な最高用量においても陰性であった。こられの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

（５）2-Dimethylaminoethyl methacrylate (2867-47-2) （ICCA 日本企業作成）

本化学物質は共重合による合成樹脂の接着性、染色性などの改善に用いられる他、凝集材、制電剤イオン交換樹脂、塗料用樹脂などのカチオン性コモノマー、潤滑油及び燃料油添加剤の原料として使用される。

メタクリル酸及び N,N-ジメチルアミノエタノールに代謝され、メタクリル酸はアセチル-CoA 誘導体となり、通常の脂質代謝が行われると推定される。

ラットの単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）での LD_{50} は 2,000 mg/kg 以上であった。ラットの急性経皮毒性試験（OECD TG 402）では、最高用量の 2,000 mg/kg で運動低下、鎮静作用、呼吸困難及び皮膚への刺激性がみられたが、死亡例はなく、LD_{50} は 2,000mg/kg 以上と判断された。

皮膚及び眼に対する強い刺激性／腐食性がみられた。モルモット皮膚感作性試験（OECD TG 406）では皮膚感作性はみられなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、ラットの雌雄に交配前 2 週間及び交配期間 2 週間、雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間を通して分娩後哺育３日まで、0、40、200 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与された。1,000 mg/kg/day 群において、雄で攣縮、挙尾、間代性痙攣が散見され、雌雄で体重増加抑制、雌で 3 例の死亡及び哺育期間中の摂餌量減少が認められた。雌雄で脳及び脊髄の神経線維の変性、前胃壁の肥厚、粘膜上皮の増生、水腫及び炎症性細胞湿潤、雌で胸腺の萎縮が認められた。雄で尿素窒素の上昇、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、網状赤血球比の増加などの貧血性変化、白血球数及び分葉核球数の増加が認められた。

これらの結果から、NOAEL は雌雄で 200 mg/kg/day と判断された。

ラットに 3 週間（週 5 日、１日 6 時間）、100 及び 250 ppm が反復吸入暴露され、250 ppm で眼と鼻への刺激、呼吸困難がみられたことから、NOAEL は 100 ppm（643 mg/m^3）と判断された。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において、親動物の交尾及び受胎能に投与による変化は認められなかったが、1,000 mg/kg/day 群の母動物 3 例で全児死亡が認められた。児動物では、1,000 mg/kg/day 群で低体重及び 4 日生存率の低下が認められた。これらより、生殖発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた２つの復帰突然変異試験では、S. typhimurium TA1537 を用いた S9mix 非存在下の 2500 μg/plate のみ陽性であったが、その他の細菌では S9 mix の存在下及び非存在下で陰性であり、チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞を用いた HPRT 遺伝子座突然変異試験でも陰性であった。*In vitro* の染色体異常試験及びヒト末梢リンパ球細胞試験では S9 mix の存在下及び非存在下で構造異常の誘発が認められた。*In vivo* の腹腔内及び強制経口投与によるマウスの小核試験では投与可能な最高用量において陰性であった。これらの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日

（６）Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate (3319-31-1) （ICCA 日本企業作成）

本化学物質は軟性ビニル製品（耐熱ケーブル、自動車部品、絶縁テープなど）や PVC 電気ケーブルの可塑剤として使用される。

ラットに単回経口投与されたうちの 75%が糞と共に、16%が尿中代謝物として排泄され、1.9%が二酸化炭素として呼息された。

ラット単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）では最高投与量の 2000mg/kg の投与でも毒性徴候はみられず、LD_{50}は 2,000 mg/kg 以上であった。ラットへの吸入曝露（2,600 mg/m^3）では死亡はみられなかったが、肺の発赤斑が認められた。

皮膚刺激性試験（6 試験）と眼刺激性試験（3 試験）において、皮膚及び眼への軽微な刺激性が認められた。モルモット皮膚感作性試験（OECD TG 406）では皮膚感作性はみられなかった。

雌雄ラットに 0、0.2、0.67 及び 2.0 %（0、184、650 及び 1,826 mg/kg/day）を 28 日間混餌投与した試験では、650 及び 1,826 mg/kg/day 群で、雌雄のヘモグロビン濃度の低下、肝臓の重量及び比体重の増加、アルブミン上昇、雄の白血球数及びコレステロールの上昇、1,826 mg/kg/day 群で雄の尿素窒素の高値、雌の脂質の低値がみられた。本試験での NOAEL は雌雄で 184 mg/kg/day と判断された。OECD TG 407 に準拠した化審法ガイドラインに従って行った 28 日間反復経口投与毒性試験において、雌雄ラットに 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与され、全ての検査項目において投与に関連した変化は認められず、本試験での NOAEL は雌雄で 1,000 mg/kg/day と判断された。経口投与簡易生殖毒性試験（OECD TG 421）では、ラットの雌雄に交配前 2 週間及び交配期間 2 週間、雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間を通して分娩後哺育３日まで、0、100、300 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与された。反復投与毒性では、雄の精巣の病理組織学検査で 300 及び 1,000 mg/kg/day 群で精母細胞及び精子細胞の減少が認められた。雌雄の一般症状、体重推移、摂餌量、剖検所見、生殖器重量及び卵巣の病理組織学所見にはいずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。本試験での NOAEL は雄で 100 mg/kg/day、雌で 1,000 mg/kg/day であった。

これらの反復投与試験の結果を考慮し、精巣毒性に基づいて、反復経口投与の NOAEL は、100 mg/kg/day と判断された。

上述の経口投与簡易生殖毒性試験（OECD TG 421）において、精巣で病理組織学的変化が認められたが、親動物の生殖能検査・生殖器重量・分娩及び哺育行動、児動物の生存率・一般状態・体重推移・剖検所見に投与の影響は認められなかった。生殖毒性の NOAEL は雄で 100 mg/kg/day、雌で 1,000 mg/kg/day、発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在及び非存在下のいずれでも陰性であり、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験でも陰性であった。こられの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

（７）3,5,5-Trimethyl-1-hexanol (3452-97-9) （ICCA 日本企業作成）

本化学物質は可塑剤（フタル酸塩）及びエステル合成の原料として主に使用される。

ラットの雌雄を用いた単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）では、自発運動の減少及び体重増加抑制が雌雄に認められたが、死亡、剖検及び病理組織学的変化はみられず、LD_{50}は 2,000 mg/kg 以上であった。

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日

皮膚と眼に対して中程度の刺激性を示した。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、ラットの雌雄に交配前 2 週間及び交配期間 2 週間、雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間を通して分娩後哺育３日まで、0、12、60 及び 300 mg/kg/day が強制経口投与された。雌の 300 mg/kg/day 群で妊娠 21 日に 1 例が死亡し、妊娠 14-19 日に衰弱により 3 例が屠殺された。300 mg/kg/day 群の雌では体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。雄の 300 mg/kg/day 群で尿量及び飲水量の増加が認められた。肝臓の比体重の増加が雌雄の 60 および 300 mg/kg/day 群で、腎臓の比体重の増加が雄の 60 mg/kg/day 以上の群で、雌の 300 mg/kg/day 群で認められた。病理組織学的検査では、雄では腎臓に軽度あるいは中程度の尿細管上皮の再生及び顆粒円柱が 60 及び 300 mg/kg/day 群で、甲状腺に軽度の濾胞の不整形、濾胞上皮の円柱化及びコロイドの減少が 300 mg/kg/day 群で、雌では腎臓に軽度の尿細管上皮の脂肪変性が 60 mg/kg/day 以上の群で、胸腺の萎縮が 300 mg/kg/day 群で認められた。

これらの結果から、NOAEL は雌雄で 12 mg/kg/day と判断された。

上述の反復投与毒性･生殖発生毒性併合試験では､雄の生殖能に影響はみられなかったが、雌の 300 mg/kg/day 群で発情休止期の継続、全哺育児死亡例が観察され、着床率及び出産生児数の低下が 60 mg/kg/day 以上の群で認められた。また、児動物では 300 mg/kg/day 群で生後 0 日の低体重、生後 4 日の生存率の低下が認められた。生殖発生毒性の NOAEL は 12 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在及び非存在下のいずれでも陰性であり、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験でも陰性であった。こられの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

（８）5-Ethylidene-2-norbornene（16219-75-3）（ICCA 日本企業作成）

本化学物質は高分子ゴム改質剤、塗料、接着剤などの製造に使用される。

ラットにおける経口投与の LD_{50} は雄で 2,276 mg/kg、雌で 5,071 mg/kg であり、ラットにおける吸入曝露による LC_{50}（4h)は雄で 13,300 mg/m^3、雌で 14,775 mg/m^3 であった。ウサギにおける経皮曝露による LD_{50} は雌雄で 7,168 mg/kg を上回った。

ウサギでは皮膚に対する刺激性が中程度に認められたが腐食性はなく、眼に対する刺激性は軽微であった。

OECD TG 407 に準拠した化審法ガイドラインの 28 日間反復経口投与毒性試験に従い、雌雄ラットに 0、4、20 及び 100 mg/kg/day が強制経口投与された。雌雄の 100 mg/kg/day 群で体重増加の低下が認められた。尿検査では、100 mg/kg/day 群の雄でタンパク陽性例の増加および尿検査時の飲水量の低値が、雌では蛋白陽性例の増加傾向が認められた。剖検では、雄の 100 mg/kg/day 群で腎臓の褪色が認められ、雌雄の 100 mg/kg/day 群で腎臓の比体重の高値が認められた。これらの結果から、NOAEL は 20 mg/kg/day と判断された。

ラットに 14 週間（週 5 日、1 日 6 時間)、0、4.9、24.8 及び 149 ppm を吸入暴露させた。149 ppm でみられた雌雄の肝臓重量の増加から、NOAEL は 24.8 ppm（122 mg/m^3）と判断された。

経口投与簡易生殖毒性試験（OECD TG 421）では、ラットの雌雄に交配前 2 週間及び交配期間 2 週間、雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間を通して分娩後哺育３日まで、0、4、20 及び 100 mg/kg/day が強制経口投与された。親動物においては、100 mg/kg/day 群で妊娠期間の延長、着床率及び分娩率の低下がみられ、児動物においては、100 mg/kg/day 群で総出産児数、出産生児数及び哺育 4 日の生児数の低下が認められたことから、生殖発生毒性

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日

の NOAEL は 20 mg/kg/day と判断された。

ラットの妊娠 6-15 日に 0、25、100 及び 354 ppm を吸入暴露して催奇形性試験が行われた。母動物においては 100 ppm 以上で体重及び摂餌量が低下し、肝臓比体重が増加した。胎児の骨格変異が 100 ppm 以上で増加した。本試験の母体毒性と発生毒性の NOAEL は 25 ppm（123 mg/m^3）と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在及び非存在下のいずれでも陰性であり、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験の結果も陰性であった。こられの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

３　おわりに

本稿では、SIAM14 で合意された化学物質名および日本担当の 8 物質の初期評価要旨の健康影響部分について紹介した。SIAM で合意された物質については、初期評価文書が出版されたのち、インターネットの OECD web サイト（http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/）で報告書の入手が可能である。

参考文献

・長谷川隆一，中館正弘，黒川雄二（1999a）：OECD 化学物質対策の動向．J. Toxicol. Sci.，24，app. 11-19.
・長谷川隆一，鎌田栄一，広瀬明彦，菅野誠一郎，福間康之臣，高月峰夫，中館正弘，黒川雄二（1999b）：OECD 化学物質対策の動向（第 2 報）．J. Toxicol. Sci.，24，app. 85-92.
・長谷川隆一，小泉睦子，鎌田栄一，広瀬明彦，菅野誠一郎，高月峰夫，黒川雄二（2000）：OECD 化学物質対策の動向（第 3 報）．J. Toxicol. Sci.，25，app. 83-96.
・長谷川隆一，小泉睦子，広瀬明彦，菅原尚司，黒川雄二（2001）：OECD 化学物質対策の動向（第 4 報）．J. Toxicol. Sci.，26，app. 35-41.
・高橋美加，平田睦子，松本真理子，広瀬明彦，鎌田栄一，長谷川隆一，江馬　眞（2004）：OECD 化学物質対策の動向（第 5 報）．国立医薬品食品衛生研究所報告 122，37-42.

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日

表 1　SIAM14 で議論された化学物質と合意結果

CAS No.	物質名	担当国	結果
50000	Formaldehyde	DE/ICCA	FW
56815	Glycerol	UK/ICCA	LP
58082	Caffeine	DE/ICCA	LP
78706	Linalool	CH/ICCA	LP
78922	Butan-2-ol	US/ICCA	LP
80057	Bisphenol-A	UK:eu	FW
81141	Musk ketone	NL:eu	FW
81152	Musk xylene	NL:eu	FW
88120	1-Vinyl-2-pyrrolidone	Aus+UK:eu	FW
88197	*o* -Toluenesulfonamide	JP	LP
95761	3,4-Dichloroaniline	DE:eu	継続討議
100414	Ethylbenzene	US+DE:eu	LP
102067	1,3-Diphenylguanidine	FR/ICCA	FW
107062	1,2-Dichloroethane	DE/ICCA	LP
110656	But-2-yne-1,4-diol	DE:eu	継続討議
115957	Linalyl acetate	CH	LP
121915	Isophthalic acid	US/ICCA	LP
126987	Methyl acrylonitrile	JP	LP
128370	Butylated hydroxytoluene	DE/ICCA	FW
141786	Ethyl acetate	US/ICCA	LP
839907	Tris(2-hydroxyethyl)isocyanurate	JP/ICCA	LP
1310732	Sodium hydroxide	PT/ICCA:eu	LP
1333820	Chromium trioxide	UK:eu	FW
2403885	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-ol	JP/ICCA	LP
2867472	2-Dimethylaminoethyl methacrylate	JP/ICCA	LP
3319311	Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate	JP/ICCA	LP
3452979	3,5,5-Trimethyl-1-hexanol	JP/ICCA	LP
7775113	Sodium chromate	UK:eu	FW
7778509	Potassium dichromate	UK:eu	FW
7789095	Ammonium dichromate	UK:eu	FW
10588019	Sodium dichromate	UK:eu	FW
16219753	5-Ethylidene-2-norbornene	JP/ICCA	LP
90387578	Formaldehyde, reaction products with sulfonated 1,1'-oxybis[methylbenzene], sodium salts	DE/ICCA	FW

（注）FW = The substance is a candidate for further work.（追加の調査研究作業が必要）LP = The substance is currently of low priority for further work.（現状では追加作業の必要なし）。略号は Aus：オーストラリア、CH：スイス、DE：ドイツ、FR：フランス、IT：イタリア、JP：日本、NL：オランダ、PT：ポルトガル、UK：英国、US：米国である。ICCA は国際化学工業協会協議会による原案提出を示す。eu は欧州共同体でのリスク評価文書をもとにしたことを意味する。

化学生物総合管理　第 1 巻第 1 号(2005.1) 46-55 頁
連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1　E-mail: ema@nihs.go.jp
受付日：2004 年 9 月 24 日　受理日：2004 年 10 月 13 日