

【特集】

OECD 化学物質対策の動向 (第 8 報)

- 第 16 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2003 年パリ) -

Progress on OECD Chemicals Programme (8) - SIAM 16 in Paris, 2003

高橋美加¹、松本真理子¹、川原和三²、菅野誠一郎³、菅谷芳雄⁴

広瀬明彦¹、鎌田栄一¹、江馬 真¹

1 : 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室

2 : (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

3 : (独) 産業医学総合研究所作業環境計測研究部

4 : (独) 国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

Mika Takahashi¹, Mariko Matsumoto¹, Kazumi Kawahara², Seiichiro Kanno³,

Yoshio Sugaya⁴, Akihiko Hirose¹, Eiichi Kamata¹, and Makoto Ema¹

1. Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center,

National Institute of Health Sciences

2. Chemicals Assessment Center, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

3. Department of Work Environment Evaluation, National Institute of Industrial Health

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

要旨: 第 16 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議が 2003 年 5 月にパリで開催された。

日本が提出した計 9 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 9 物質の初期評価文書について紹介する。

キーワード: 経済協力開発機構、高生産量化学物質、初期評価会議

Abstract: The 16th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 16) was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France. The initial assessment documents of nine substances at SIAM 16 (CAS numbers: 79-00-5, 88-44-8, 93-68-5, 95-31-8, 98-54-4,

99-04-7, 150-90-3, 2439-35-2, 4016-24-4) 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 documents of these nine substances are introduced.

Keywords: OECD, HPV programme, SIDS Initial Assessment Meeting

1 はじめに

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development : OECD) は、加盟各国における高生産量化学物質 (High Production Volume Chemical : HPV) について、1992 年に始まった OECD 高生産量化学物質点検プログラム (HPV Programme) により安全性の評価を行っている (長谷川ら 1999a)。日本政府は初回より評価文書を提出しており、第 15 回までの初期評価会議 (Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting: SIAM) において日本政府が担当し結論及び勧告が合意された化学物質の評価文書のヒトの健康影響部分については既に紹介してきた (長谷川ら 1999b、2000、2001; 高橋ら 2004、2005a、2005b)。

国際化学工業協会協議会 (International Council of Chemical Associations : ICCA) による評価文書の原案作成に伴い、日本においても 2001 年から日本政府に加え日本化学工業協会加盟企業も評価文書の原案を作成している。

評価文書は、物理化学的性質・曝露情報・環境影響・健康影響についての評価結果、勧告及びその根拠から構成されている。本稿では第 16 回 SIAM (SIAM16) で合意に至った化学物質名及び日本担当物質の評価文書の概要を紹介する。なお、OECD ガイドラインに則した試験についてはガイドライン番号を示した。

2 SIAM16 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

2003 年 5 月にパリ (フランス) で開催された SIAM16 において、再審議として 2 物質、新規審議として 21 物質及び 5 カテゴリー (それぞれ 2、3、3、4 及び 4 物質を含む) 16 物質、計 39 化学物質の初期評価文書が審議され、初期評価結果及び勧告が合意された。文末の付表に各物質またはカテゴリーの担当国及び勧告を示す。

SIAM における合意は FW (The chemical is a candidate for further work.) または LP (The

chemical is currently of low priority for further work.) として示されている。FW は「今後も追加の調査研究作業が必要である」、LP は「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。日本政府が担当した化学物質の初期評価文書の概要を以下に示す。

(1) 1,1,2-Trichloroethane (79-00-5) (日本政府作成)

本化学物質の遺伝毒性以外については SIAM10 で合意され、健康影響部分については長谷川ら (2001) によっても紹介されている。

1) 曝露状況

本化学物質は、塩化ビニリデンの原料、粘着剤やラッカーなどの生産に用いられている。本化学物質は製品の間体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解しない (OECD TG 301C) が、水生生物における生物濃縮性は低い (生物濃縮係数 BCF : 0.7-4.0、OECD TG 305C)。水生生物に対する急性毒性は、藻類の半数影響濃度 (EC₅₀) が 60 mg/L (96 時間、生長阻害)、ミジンコの EC₅₀ が 64 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) が 40 mg/L (7 日間) であった。慢性毒性は、藻類の最大無影響濃度 (NOEC) が 51.4 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 32 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 202)、魚類の NOEC が 3.0 mg/L (56 日間、魚類初期生活段階試験) であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験での LD₅₀ は 837 mg/kg であった。ウサギの皮膚及び眼に対して中程度～強い刺激性が認められている。

90 日間反復経口投与毒性試験において、雌雄マウスに 0、20、200 及び 2,000 mg/L (雄で 0、4.4、46 及び 305 mg/kg/day、雌で 0、3.9、44 及び 384 mg/kg/day) を飲水投与したところ、雌の 44 mg/kg/day 以上で肝臓の P-450 の減少が認められ、反復経口投与毒性の無影響量 (NOEL) は 3.9 mg/kg/day と判定された。反復吸入毒性試験において、ラット、モルモット及びウサギに 6 ヶ月間、1 日 7 時間、週 5 日 83 mg/m³ を曝露したところ、毒性影響は認められず、反復吸入毒性の NOEL はラットで 11 mg/kg/day、モルモットで 7.4 mg/kg/day、ウサギで 25 mg/kg/day と判定された。マウスの妊娠 8-12 日に 350 mg/kg/day を強制経口投与した結果、妊娠ラットの死亡 (3/30 匹) がみられたが、発生毒性に関する影響は認められず、発生毒性の

無毒性量 (NOAEL) は 350 mg/kg/day と判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験や *in vivo* でのマウスの肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験では陰性であったが、酵母の変異原性試験及びヒトリンパ球を用いる小核試験では陽性の結果が得られた。遺伝毒性については SIAM10 で結論が得られなかったため、勧告に従いマウスの小核試験が実施された。その結果、投与可能な最高用量においても陰性であったことから、*in vivo* において遺伝毒性は示さないと判定された。78 週間反復経口投与した発がん性試験において、雌雄マウスに 0、139 及び 278 mg/kg/day、雌雄ラットに 0、33 及び 66 mg/kg/day を強制経口投与したところ、マウスで肝細胞がん及び褐色細胞腫がみられたが、ラットでは発がん性は認められなかった。

(2) m-Toluenesulfonic acid, 6-amino (88-44-8) (原案作成 : ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は赤色顔料の合成原料として用いられている。本化学物質は製品の間体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解しない (OECD TG 301C) が、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF : <0.4-4.0、OECD TG 305C)。水生生物に対する急性毒性は、いずれも限度試験の結果として、藻類の EC₅₀ が >10 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が >10 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が >10 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 10 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 3.2 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 211) であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験では、最高用量の 2,000 mg/kg でも死亡がみられず、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上と判定された。ヒトの皮膚への腐食性や刺激性は認められない。

28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、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た。1,000 mg/kg/day の群において、雄では白血球数及び総コレステロールの減少、尿 pH の低下、盲腸の拡張、雌ではアラニンアミノ基転移酵素の増加、血糖の減少、盲腸の拡張が認められた。これらの結果から反復投与毒性の NOAEL は 300 mg/kg/day と判定された。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、その後さらに、雄では交配期間を含む 48 日間、雌では交配期間、妊娠期間及び

分娩後哺育 3 日まで、0、100、300 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与された。母体毒性及び生殖発生毒性に関する影響は認められず、共に NOAEL は 1,000 mg/kg/day (最高用量) と判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった。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では、S9 mix 存在下の短時間処理において pH 低下による染色体異常頻度の増加が認められたが、pH 調整後には認められなかった。S9 mix 非存在下の短時間処理、長時間処理では陰性であった。*in vivo*でのラットの肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験では陰性であった。*in vivo*でのマウスの小核試験では投与可能な最高用量においても陰性であった。これらの結果から、*in vitro* 及び *in vivo*において遺伝毒性は示さないと判定された。

(3) o-Acetoacetotoluidide (93-68-5) (原案作成 : ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は黄色顔料の合成原料として用いられている。本化学物質は製品の中間体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。

2) 環境影響

本化学物質は本質分解性を示し (OECD TG 302B)、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF : 3.2)。水生生物に対する急性毒性は、藻類の EC₅₀ が 383 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が 931 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が >100 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 95.3 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 10 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 211) であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での LD₅₀ は雄で 1,854 mg/kg、雌で 1,945 mg/kg であった。毒性症状として自発運動の低下、腹臥位姿勢、筋力低下、低体温等が認められている。ウサギの眼に対して弱い刺激性が認められた。モルモットの皮膚で弱い～中程度の感作性が認められた。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含み、雄では計 44 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、8、25、80 及び 250 mg/kg/day を強制経口投与した。80 mg/kg/day 以上の群において溶血性貧血及びそれに関連する変化が認められた。また、雌の脾臓の鬱血、雌雄の脾臓の黒色化や肝臓と脾臓のヘモジデリ

ン沈着等、軽度の影響が認められた。これらの結果から反復投与毒性の NOAEL は 25 mg/kg/day と判定された。雌雄親の生殖能及び児動物の発生について異常は認められず、生殖発生毒性の NOAEL は最高投与量の 250 mg/kg/day と判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験では陰性であったことから、本化学物質は遺伝毒性を示さないと判定された。

(4) N-tert-Butyl-2-benzothiazosulfenamide (95-31-8) (原案作成 : ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質はゴムの硬化促進剤として用いられている。タイヤなどのゴム製品から環境中に放出されるが、消費者曝露の程度は低い。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。より詳細な曝露状況の評価が必要であると勧告された。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解しない (OECD TG 301C)。本化学物質は速やかに加水分解し、且つ、その加水分解生成物の生物濃縮性は低い (BCF : <8、OECD TG 305) ことから、本化学物質が生物濃縮する可能性は低い。水生生物に対する急性毒性は、藻類の EC₅₀ が 0.071 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が 0.345 mg/L (溶解限界) (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が 0.345 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 0.011 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 0.042 mg/L (14 日間、繁殖阻害 : OECD TG 202) 及び 0.068 mg/L (21 日間、親世代の遊泳阻害 : OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が 0.345 mg/L (14 日間)、NOEC が 0.15 mg/L (14 日間) であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験 (毒性クラス分け法、OECD TG 423) では、最高用量の 2,000 mg/kg でも死亡がみられず、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上と判定された。単回経皮毒性試験においてウサギの経皮 LD₅₀ は 7,940 mg/kg 以上と判定された。ウサギの皮膚及び眼に対して刺激性は認められないと判定された。皮膚感作性について、本物質の加水分解生成物 (Mercaptobenzothiazole) は強い感作性がある。このことは、二次資料で報告されている親化学物質に関する動物試験やヒトへのパッチテストでも示されている。

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

及び交配期間、さらに、雄では計 42 日間、雌では妊娠期間及び分娩後哺育 3 日まで、0、40、200 及び 1,000 mg/kg/day を強制経口投与した。主に肝臓（肝細胞肥大）、腎臓（空胞変性）及び赤血球（溶血性貧血）への毒性影響が認められ、貧血に基づき反復投与毒性の雄における LOAEL は 40 mg/kg/day（最低投与量）と判定された。雌についてはデータの信頼性が低く不明であった。妥当性は確認されていないが、90 日間反復経口投与毒性試験において、ラットの雌雄に 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/day を強制経口投与したところ、雌の 1,000 mg/kg/day でコレステロール値と尿比重の増加を伴う肝臓と腎臓の重量増加がみられた。300 mg/kg/day 以上の雄で体重の低下が認められ、反復経口投与毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day と判定された。また、同様に妥当性が確認されていないラットの 28 日間反復吸入毒性試験において、0、0.0024、0.029 及び 0.084 mg/L を 1 日 6 時間、週 5 日曝露したところ、0.084 mg/L で体重低下、肝臓及びリンパ節の病理組織学的変化が認められ、反復吸入投与毒性の NOAEL は 0.029 mg/L と判定された。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、繁殖、分娩、哺育に毒性影響は認められず、また、発生毒性、催奇形性も認められなかった。ラットの妊娠 6-15 日に 0、5、150 及び 500 mg/kg/day を強制経口投与したところ、いずれの用量においても毒性影響は認められず、母体毒性及び発生毒性の NOAEL は 500 mg/kg/day（最高投与量）と記述されている。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった。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、染色体異常試験では陽性と判断された。しかしながら、*in vivo* でのマウスの小核試験では投与可能な最高用量においても陰性であったことから、本化学物質は *in vivo* では遺伝毒性を発現しないと判定された。

(5) p-tert-Butylphenol (98-54-4)（日本政府作成）

本化学物質の遺伝毒性以外については SIAM10 で合意され、健康影響部分については長谷川ら（2001）によっても紹介されている。

1) 曝露状況

本化学物質は合成樹脂の中間体やポリマーの調整剤・安定剤として使用されている。本化学物質は製品の中間体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解し (OECD TG 301C)、また、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF : 34-120)。水生生物に対する急性毒性は、藻類の EC₅₀ が 22.7 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が 3.4 mg/L (48 時間、遊泳阻害)、魚類の LC₅₀ が 5.1 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 9.53 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 0.73 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 202) であった。

3) 健康影響

肝臓と腎臓におけるグルクロニド抱合及び硫酸抱合により速やかに除去される。経口、経皮及び吸入投与による急性毒性は低く、ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での、LD₅₀ は 4,000 mg/kg であり、ウサギの経皮 LD₅₀ は 2,318 mg/kg 以上であった。単回吸入投与において 20°C 飽和蒸気への 8 時間曝露でもラットの死亡は認められなかった。ウサギの皮膚及び眼に対して中程度～強い刺激性、腐食性が認められた。モルモットにおいて皮膚感作性は認められなかったが、ヒトのパッチテストで陽性結果が報告されている。動物及びヒトの皮膚で脱色作用が観察された。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含み、雄では計 44 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、20、60 及び 200 mg/kg/day を強制経口投与した。最高用量の 200 mg/kg/day でも反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する影響は認められず、反復投与毒性と生殖発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg/day と判定された。20 週間または 51 週間の反復混餌投与試験では 15 g/kg 飼料 (およそ 1 g/kg/day) で前胃の過形成が誘発された。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった。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、染色体異常試験では陽性と判断された。しかしながら、*in vivo* でのマウスの小核試験では投与可能な最高用量においても陰性であったことから、本化学物質は *in vivo* では遺伝毒性を発現しないと判定された。一方、二段階発がん性試験では、N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine で処理したラットの前胃における発がん性に対して、本化学物質は促進作用を有することが示されている。さらに、構造類似化合物の 2(3)-tert-Butyl-methoxyphenol は明らかな発がん物質であることから、本化学物質は遺伝毒性によらない発がん物質の可能性があると判定された。

(6) m-Toluic acid (99-04-7) (原案作成 : ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は防虫剤 (N, N-diethyl-m-toluamide : DEET) 製造の中間体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解し (OECD TG 301C)、また、水生生物における生物濃縮性は低いと考えられる。水生生物に対する急性毒性では、藻類の EC₅₀ が 10 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が 75 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が 82 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 2.2 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 9.7 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 211) であった。

3) 健康影響

本化学物質はグリシン抱合によって Methylhippuric acid となり速やかに尿中に排泄される。ラットの単回経口投与毒性試験では、最高用量の 2,000 mg/kg でも死亡がみられず、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上と判定された。ウサギの皮膚に対して刺激性は認められていない。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含み、雄では計 44 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg/day を強制経口投与した。1,000 mg/kg/day の雄で、自発運動低下、血液プロトロンビン時間の延長、血小板数の減少、アスパラギン酸アミノ基転移酵素の増加、下垂体重量の増加などが認められた。雌では 1,000 mg/kg/day で肝重量が増加し、300 mg/kg/day 以上で肝細胞の空胞変性が認められた。反復投与毒性の NOAEL は、雄で 1,000 mg/kg/day での肝臓に対する影響に基づき 300 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day での肝臓に対する影響に基づき 100 mg/kg/day と判定された。最高用量の 1,000 mg/kg/day でも生殖発生毒性に関する影響は認められず、生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg/day と判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった。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において、S9 mix 存在下及び非存在下の短時間処理で陰性であったが、連続処理では染色体異常の誘発作用が疑わしい程度に認められたことから、染色体異常試験では擬陽性と判断された。*in vivo* でのマウスの小核試験では投与可能な最高用量においても陰性であったことから、本化学物質は *in vivo* では遺伝毒性を発現しないと判定された。

(7) Butanedioic acid, disodium salt (150-90-3) (日本政府作成)

1) 曝露状況

本化学物質は調味料やメッキ剤の原料として使用されている。日本では食品添加物として使用が認められているが、制限は定められていない。消費者曝露の経路は経口摂取である。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。六水和物として安定であり、日本では Disodium succinate hexahydrate (CAS No. : 6106-21-4)として生産されている。両物質の毒性影響には差異がないとされ、毒性試験は Disodium succinate hexahydrate について行われている。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解し (OECD TG 301C)、また、水生生物における生物濃縮性は低いと考えられる。水生生物に対する急性毒性は、藻類の EC₅₀ が >998 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が >997 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が >95.4 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 998 mg/L (72 時間、生長阻害 : OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 95.2 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 211) であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験では、最高用量の 2,000 mg/kg でも死亡がみられず、LD₅₀ は 2,000 mg/kg (Butanedioic acid, disodium salt として、1,200 mg/kg/day 相当) 以上と判定された。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含み、雄では計 52 日間、雌では分娩後哺育 4 日まで、0、100、300 及び 1,000 mg/kg/day を強制経口投与した。雄の 300 mg/kg/day 以上で尿蛋白の高値が認められ、雌の 1,000 mg/kg/day で血中尿素窒素の高値が認められたことから、反復投与毒性の NOAEL は、雄では 100 mg/kg/day (同上、60 mg/kg/day 相当)、雌では 300 mg/kg/day (同上、180 mg/kg/day 相当) と判定された。最高用量の 1,000 mg/kg/day でも生殖発生毒性に関する影響は認められず、生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg/day (同上、600 mg/kg/day 相当) と判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験またはチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では S9 mix 存在下及び非存在下で陰性であった。

(8) 2-(Dimethylamino)ethyl acrylate (2439-35-2) (原案作成 : ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は主に水処理用凝集剤や紙製造産業における処理剤や粘着剤の製造に使用されている。本化学物質は製品の中間体であり、消費者曝露は起こりにくい。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解し (OECD TG 301A、301E)、また、水生生物における生物濃縮性は低いと考えられる。水生生物に対する急性毒性は、藻類の EC_{50} が 0.201 mg/L (72 時間、生長阻害: OECD TG 201)、ミジンコの EC_{50} が 9.92 mg/L (48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、魚類の LC_{50} が 8.49 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 0.01 mg/L (72 時間、生長阻害: OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 3.00 mg/L (21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211)、魚類の LC_{50} が 5.66 mg/L (14 日間: OECD-TG-204)、NOEC が 1.00 mg/L (14 日間: OECD-TG-204) であった。

3) 健康影響

代謝についてのデータはないが、構造類似化合物の 2-Dimethylaminoethyl methacrylate が人工唾液及び人工腸液中で Methacrylic acid と Dimethylaminoethanol に加水分解することから、本物質も同様の環境中で Acrylic acid と Dimethylaminoethanol に加水分解すると判定された。ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での LD_{50} は 455 mg/kg、ラットの単回経皮投与毒性試験 (OECD TG 402) での LD_{50} は 419 mg/kg、ラットの単回吸入毒性試験 (OECD TG 403) での LC_{50} は 0.066 mg/L と報告されている。ウサギの皮膚及び眼に対して強い刺激性または腐食性が認められ、モルモットにおいて皮膚感作性が認められている。

90 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 408) では、雌雄ラットに 13 週間、0、2、10 及び 50 mg/kg/day を強制経口投与した。50 mg/kg/day で胃内容物の逆流による肺の損傷及び前胃における過形成や角化等の刺激性の変化が認められたことから、反復投与毒性の NOAEL は 10 mg/kg/day と判定された。また、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含み、雄では計 43 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、4、20 及び 100 mg/kg/day を強制経口投与した。100 mg/kg/day で 90 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 408) の 50 mg/kg/day で認められたのと同様の影響がみられた。以上より、反復投与毒性の NOAEL は 90 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 408) から

10 mg/kg/day と判定された。上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、最高用量の 100 mg/kg/day でも生殖発生毒性に関する影響はみられなかったが、妊娠ラットの死亡がみられ、母体毒性が認められた。また、催奇形性試験 (OECD TG 414) では、雌ラットに妊娠 6-15 日の間、0、10、30 及び 100 mg/kg/day を強制経口投与した。30 mg/kg/day 以上で妊娠ラットの死亡がみられ、母体毒性が認められた。100 mg/kg/day で、胎児の矮小体、欠指、口蓋裂、水頭症、異所性精巣や、脊椎・胸骨分節の骨化欠如が認められた。以上より、母体毒性の NOAEL は 10 mg/kg/day、催奇形性の NOAEL は 30 mg/kg/day と判定された。

細菌を用いる複数の復帰突然変異試験では S9 mix 存在下及び非存在下で陰性であったが、S9 mix 存在下で陽性を示す結果もみられた。チャイニーズ・ハムスター培養細胞及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験では、S9 mix 存在下及び非存在下の最高用量においてのみ弱い陽性であった。*In vivo* でのマウスの小核試験では投与可能な最高用量においても陰性であったことから、本化学物質は *in vivo* では遺伝毒性を発現しないと判定された。

(9) Hexadecanoic acid, 2-sulfo-1-methylester, sodium salt (4016-24-4) (日本政府作成)

1) 曝露状況

本化学物質は衣類用洗剤として用いられている。本化学物質を含む洗剤を用いて手で洗濯する場合、経皮及び飛沫の吸入により消費者曝露の可能性がある。職業曝露として考えられる主要経路は吸入及び経皮である。

2) 環境影響

本化学物質は容易に生物分解し (OECD TG 301C)、また、水生生物における生物濃縮性は低いと考えられる。水生生物に対する急性毒性は、藻類の EC₅₀ が 9.00 mg/L 以上 (72 時間、生長阻害: OECD TG 201)、ミジンコの EC₅₀ が 1.24 mg/L (48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ が 1.50 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性は、藻類の NOEC が 1.48 mg/L (72 時間、生長阻害: OECD TG 201)、ミジンコの NOEC が 0.24 mg/L (21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211) であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での LD₅₀ は雄で 2,142 mg/kg、雌で 1,819 mg/kg であった。毒性症状として体重低下、自発運動の低下、眼瞼下垂、立毛等が認められている。モルモットの皮膚に対して弱い刺激性が認められた。ラットの皮膚への 28 日間塗布でも刺激性が認められた。マウス LLNA では感作性が認められなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含み、雄では計 47 日間、雌では分娩後哺育 4 日まで、0、5、20、80 及び 300 mg/kg/day を強制経口投与した。80 mg/kg/day 以上で、雌雄において前胃の粘膜肥厚が認められ、病理組織学的には、角化亢進を伴う重層扁平上皮の過形成、びらん、粘膜の浮腫及び炎症性細胞浸潤が認められた。これらの結果から反復投与毒性の NOAEL は 20 mg/kg/day と判定された。最高用量の 300 mg/kg/day でも生殖発生毒性に関する影響は認められないことから、生殖発生毒性の NOAEL は 300 mg/kg/day と判定された。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では陰性であったことから、本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判定された。

3 おわりに

本稿では、SIAM16 で合意された化学物質名及び日本担当の 9 物質の初期評価文書について紹介した。SIAM で合意された物質の初期評価文書は出版され、インターネットの OECD web サイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) でも入手が可能である。

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.
- ・ 高橋美加, 平田睦子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2005a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 6 報). 化学生物総合管理, 1(1), 46-55.
- ・ 高橋美加, 平田睦子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2005b) :

OECD 化学物質対策の動向 (第 7 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 123, 46-52.

付表 SIAM16 で議論された物質の合意結果

CAS No.	物質またはカテゴリー名	担当国	勧告
106-31-0 107-92-6	Category: Butyric acid & anhydride	US/ICCA	LP
5102-83-0 5567-15-7 6358-85-6	Category: Diarylide Yellow pigments	UK/ICCA	ENV: FW HH: LP
106-44-5 108-39-4 15831-10-4	Category: m-, p-Cresols	DE/ICCA	LP
89-78-1 1490-04-6 2216-51-5 15356-60-2	Category: Menthols	DE/ICCA	LP
95-47-6 106-42-3 108-38-3 1330-20-7	Category: Xylenes	US/ICCA +HU	LP
78-59-1	3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-one	DE/ICCA	LP
79-00-5	1,1,2-Trichloroethane	JP	LP
79-38-9	Chlorotrifluoroethene	US/ICCA	HH: - ENV: LP
88-44-8	m-Toluenesulfonic acid, 6-amino	JP/ICCA	LP
93-68-5	o-Acetoacetotoluidide	JP/ICCA	LP
95-31-8	N-tert-Butyl-2-benzothiazosulfenamide	JP/ICCA	FW
96-33-3	Methylacrylate	US/ICCA	LP
98-54-4	p-tert-Butylphenol	JP	LP
99-04-7	m-Toluic acid	JP/ICCA	LP
103-11-7	2-Ethylhexyl acrylate	DE:eu	HH: FW ENV: LP
115-07-1	1-Propene	UK/ICCA	LP
122-52-1	Triethyl phosphite	DE/ICCA	LP
150-90-3	Butanedioic acid, disodium salt	JP	LP
505-32-8	1-Hexen-3-ol, 3,7,11,15-tetramethyl	CH/ICCA	LP
556-82-1	2-Buten-1-ol, 3-methyl	DE/ICCA	LP
1163-19-5	Bis(pentabromophenyl)ether	FR+UK:eu	FW
2439-35-2	2-(Dimethylamino)ethyl acrylate	JP/ICCA	LP
2837-89-0	2-Chloro-1,1,1,2-tetrafluoroethane	US/ICCA	LP
3323-53-3	Adipic acid, compound with hexane-1,6-diamine (1:1)	DE/ICCA	LP
4016-24-4	Hexadecanoic acid, 2-sulfo-1-methylester, sodium salt	JP	LP

4454-05-1	2H-Pyran, 3,4-dihydro-2-methoxy-	DE/ICCA	HH: - ENV: LP
7782-50-5	Chlorine	IT:eu/ICCA	ENV: FW HH: LP
32536-52-0	Diphenyl ether, octabromo derivative	FR+UK:eu	FW

(注) 担当国の略号は CH: スイス、DE: ドイツ、FR: フランス、IT: イタリア、JP: 日本、HU: ハンガリー、UK: 英国、US: 米国である。ICCA は国際化学工業協会協議会による原案提出を示す。eu は、欧州連合でのリスク評価をもとにしたことを示す。合意結果において、FW は追加の調査研究作業が必要であることを、LP は現状では追加作業の必要がないことを示す。HH はヒトへの健康影響、ENV は環境影響について示し、- は合意に達しなかったことを示す。