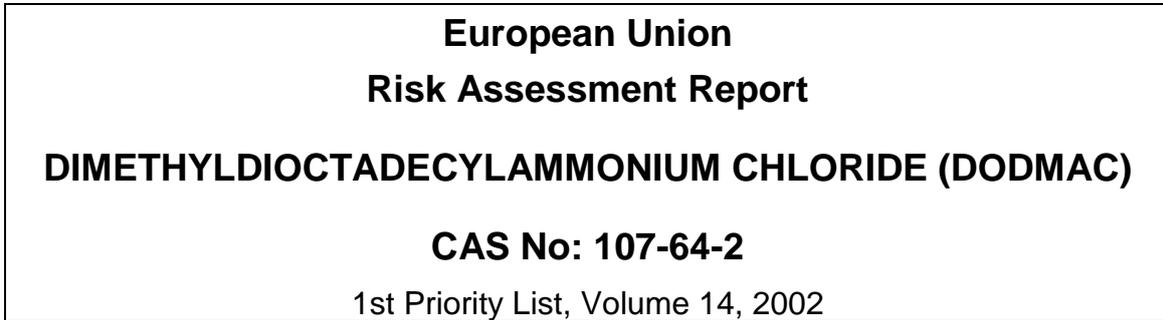


部分翻訳



欧州連合
 リスク評価書 (Volume 14, 2002)
 ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド(DODMAC)

former European Chemicals Bureau	Institute for Health and Consumer Protection former European Chemicals Bureau Existing Substances	<p>European Union Risk Assessment Report</p> <p>CAS No: 107-64-2 EINECS No: 203-508-2</p> <p>dimethyldioctadecylammonium chloride (DODMAC)</p> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{ccc} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17} & & \text{CH}_3 \\ & \diagdown & / \\ & \text{N}^+ & \\ & / & \diagdown \\ \text{CH}_3 & & (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3 \end{array} \quad \text{Cl}^-$ </div> <p style="text-align: center;">  <small>EUROPEAN COMMISSION EUR 20397 EN/2</small> with addendum 2009 </p>
European Union Risk Assessment Report dimethyldioctadecylammonium chloride CAS: 107-64-2 EC: 203-508-2 PL-1 14	1st Priority List Volume: 14	

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部
 2016年8月

本部分翻訳文書は、dimethyldioctadecylammonium chloride (CAS No: 107-64-2)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 14, 2002)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量-反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、<http://echa.europa.eu/documents/10162/c63ec4ce-f9b7-4c1d-be22-b1707048378a>を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量(濃度)-反応(影響)評価

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

4羽のウサギに対し、背中¹⁴Cで標識したジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド(DODMAC)を10 mg(約30 μCi)経皮適用した試験では、ほとんどの放射活性(88 ± 2.3%)が、適用部位に残存した。適用された放射活性のうち、わずかな画分だけが、72時間後までに、尿中(0.15%)、糞便中(0.16%)、呼気中の二酸化炭素(0.27%)、皮膚の他の部位(0.2%)、およびケージすすぎ液中(0.3%)に検出された(Drotman, 1977)。

ヒトの腹部の皮膚を用いた *in vitro* 試験では、DODMACの吸収は認められなかった(これ以上の情報は提示されていない; Drotman, 1977)。

これらの試験の結果は、DODMACの物理化学的性質、すなわち水に不溶であり、イオン状態の場合四級アンモニウム塩として存在するということにより支持されるが、非荷電分子の状態であれば吸収は起こり得る。また、DODMACの分子量は約580 g/molであるが、通常は低分子量の化学物質だけが吸収される。

したがって、DODMACの経皮吸収はわずかであり、皮膚内で到達し得る濃度も非常に低いと予想される。

経口投与もしくは吸入曝露の場合における、DODMACのトキシコキネティクスおよび代謝についてのデータは、得られていない。

4.1.2.2 急性毒性

動物データ

経口

ラットについては、DODMAC の急性経口毒性は低いことが明らかにされており、LD₅₀ 値は優に 2000 mg/kg 体重を超える。ビス(ハイドロゲネーテドタロウアルキル)ジメチルアンモニウムクロリド(Di(hydrogenated tallow alkyl)dimethylammonium chlorides; DHTDMAC; 純度 97 ± 1%, 水を最大 3% 含む)を被験物質とし、OECD のガイドライン 401 に準拠して実施された限度試験では、2,000 mg/kg 体重の用量で投与(媒体; ゴマ油)しても、死亡例は生じていない。臨床症状については、言及はされているが、十分に述べられていない(Hoechst AG 1986a, 非公表報告)。

ラットを用いた別の試験では、雄の LD₅₀ 値が 11,300(9,600~12,200) mg/kg 体重、雌の LD₅₀ 値が 13,000(11,200~15,100) mg/kg 体重と報告されている。この試験では、DODMAC として、「ジステアリアルジメチルアンモニウムクロリド」と呼ばれる被験物質(純度に関するデータ無し)の 20%水溶液が用いられた。この水溶液を用いて、様々な用量で、雄および雌ラットへの経口投与試験が行われている(観察期間 12 日)。10 匹の雄に対する 6,900 mg/kg 体重の投与では、死亡例は生じず、10 匹の雌に対する 8,300 mg/kg 体重の投与でも、死亡例は生じなかった。14,400 mg/kg 体重の投与では、7/8 匹の雄と 6/9 匹の雌が死亡し、死亡が認められたのは第 1~7 日目であった。これらの結果から、この試験で使われた「ジステアリアルジメチルアンモニウムクロリド」の無希釈物については、経口 LD₅₀ 値が、雄ラットで 2,260 mg/kg 体重、雌ラットで 2,600 mg/kg 体重であると考えられる。毒性症状は、自発運動の低下、下痢、立毛、腹部膨張であった。剖検データは報告されていない(Suzuki *et al.*, 1983)。

吸入

米国の連邦有害物質法施行規則に準じ、雄ラットを用いて限度試験が実施されている。被験物質は「ArquadR 2HT-75」と称する(化学的同一性に関する情報無し)もので、1 群 10 匹の雄ラットが、吸入チャンバー内で 1 時間被験物質に曝露された。その結果、1 時間 LC₅₀ 値は 180 mg/L を超えることが示された。チャンバー内の空気中の被験物質は霧状で、濃度の測定値は 180 mg/L であった。1 時間の曝露期間の後、被験動物はチャンバーから取り出された。被験動物の外観や行動に関して、曝露期間中は不断で観察を行い、その後は間隔を置いて 14 日目まで観察を行った。死亡例は生じなかった。曝露期間中の臨床症状は、刺激に対しての「興奮」性の行動、洗顔動作、過剰な咀嚼動作、過剰な流涎による汚染、湿った被毛、流涙、鼻の周囲の漿液・血液状の汚染、努力呼吸であった。曝露後 1 日目以降は試験

の終了時まで、全てのラットが正常な外観および行動を示した。肉眼剖検では、大きな病理学的変化は何も認められなかった (AKZO Chemicals Inc. 1974, 非公表報告)。

経皮

「Praepagen WK hochkonz」 と称する被験物質 (製造者からの情報に基づく と純度約 97% の DODMAC と 思 わ れ る) を 用 い、OECD の ガイ ド ラ イ ン に 準 じ て 限 度 試 験 が 実 施 さ れ て い る。それによると、ラットにおける経皮 LD₅₀ は、2,000 mg/kg 体重を超えていた (BUA, 1997)。被験物質は水に懸濁した状態で、2,000 mg/kg 体重の用量で、雌雄 5 匹ずつのラットの皮膚に、24 時間閉塞適用された。死亡例は認められず、皮膚の乾燥はあったものの、他には被験物質に関連した臨床症状は検出されなかった。剖検でも、病理学的所見は何も認められなかった (Hoechst AG 1988a, 非公表報告)。

ヒトにおけるデータ

ヒトにおける DODMAC の急性毒性データは、得られていない。

結論:

ヒトについては、DODMAC の急性毒性データは得られていない。ラットにおける DODMAC の急性毒性は非常に低く、経口 LD₅₀ および経皮 LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重を超えており、1 時間吸入 LC₅₀ は 180 mg/L を超えていた。急性毒性に関するこれらの数値に基づくと、DODMAC は急性毒性物質に分類されない。

4.1.2.3 刺激性

動物データ

OECD のガイドライン 404 に準拠してウサギを用いて実施された試験では、DODMAC (純度約 97%) に中等度の皮膚刺激性が認められた。この試験では、3 羽のウサギに対し、等張生理食塩水でペースト状にした 0.5 g の被験物質が、半閉塞パッチにより適用された。被験動物全てが、軽度から中等度の紅斑 (24、48 および 72 時間後の観察時点での平均スコアは、2、1 および 0.3) を示したが、紅斑は 14 日以内に消失した。また、皮膚の適用箇所では、14 日

間の観察期間中、荒れて乾燥した部位、明褐色に変色した部位、およびきめの細かいあるいは粗い落屑を生じた部位が、散在して認められた。浮腫は認められなかった(Hoechst AG 1986c, 1986d, 非公表報告)。

これに反し、ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリドを 77%、イソプロパノールを 11.3%、水を 11.7%含む工業用 DODMAC を用いた試験では、ウサギの皮膚に 4 時間接触させたところ、腐食が生じている。この試験は、6 羽のウサギを用いて OECD ガイドライン 404 に準拠して実施されている。被験物質 0.5 mL を 4 時間、半閉塞適用したところ、まず中等度の刺激症状が生じた。この影響は、適用を行った日以降増悪して行き、14 日間の観察期間終了時には、重度の壊死が見られるまでに至っている(Hoechst AG 1989a, 非公表報告)。

OECD のガイドライン 404 に準拠して実施された試験(短い要約だけが提出されており、刺激性スコアのような詳細な記載は含まれていない)では、ウサギにジアルキルジメチルアンモニウムクロリド(純度 $97 \pm 1\%$ 、水を最大 3%含有)を点眼すると、眼に深刻な損傷が及ぶおそれがあるという結果が報告されている。その試験では、100 mg の被験物質が眼に適用され、24 時間そのままの状態に保たれている。被験動物数は示されていない(Hoechst AG 1986b, 非公表報告の要約)。

呼吸器刺激性に関するデータは得られていなが、急性吸入試験(AKZO, 1974, 4.1.2.2 章参照)において、毒性を示す臨床症状が見られたことが報告されている。ただし、曝露後 1 日目以降は試験の終了時まで、全ての被験動物(ラット)が正常な外観および行動を示している。

ヒトにおけるデータ

ヒトにおいては、DODMAC による局所刺激や局所腐食に関するデータは、得られていない。

結論

ヒトにおいては、DODMAC による局所刺激や局所腐食に関するデータは、得られていない。ウサギを用いた試験に基づいて判断すると、被験物質が純粋な場合、眼に対して深刻な影響を引き起こすが、皮膚に対しては中等度の影響を引き起こすに留まる。一方、12%のイソプロパノールを含む工業用 DODMAC の場合、皮膚腐食が引き起こされる。報告されたデータに基づくと、純粋な DODMAC は、「Xi, 刺激性物質」に分類され、「R 41、眼に深刻な損傷を生じるおそれ有り」と表示される。一方、工業用「DODMAC」(約 12%のイソプロパノールを含む)は、「C、腐食性物質」に分類され、「R 34、熱傷を引き起こす」と表示される。

4.1.2.4 腐食性

動物データ

純粋な DODMAC は、ウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を示すにとどまり、EU の規制では表示を必要としない(Hoechst AG, 1986c)。しかし、ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリドを 77%、イソプロパノールを 11.3%、水を 11.7% 含む工業用 DODMAC は、ウサギの皮膚に 4 時間接触させた試験で腐食を生じている。この試験では、6羽のウサギに 0.5 mL の被験物質が 4 時間半閉塞適用され、まず中等度の刺激症状が生じた。この症状は、適用を行った日以降憎悪して行き、14 日間の観察期間終了時には、重度の壊死が見られるまでに至っている(Hoechst AG 1989a, 非公表報告)。

ヒトにおけるデータ

ヒトにおいては、DODMAC による局所刺激や局所腐食に関するデータは、得られていない。

結論

ヒトにおいては、DODMAC による局所刺激や局所腐食に関するデータは、得られていない。純粋な DODMAC は、ウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を示しただけであったが、工業用 DODMAC (12%のイソプロパノールを含む)は、強い腐食性を示した。純粋な DODMAC の皮膚刺激性を評価するにあたり、このようなデータがどのような意義を有するかは不明確である。しかし、工業用 DODMAC の局所腐食性は、DODMAC を適用した場合の急性影響を評価するために実施された毒性学的試験の結果を評価する際に、極めて重要である。報告されたデータに基づくと、工業用「DODMAC」(約 12%のイソプロパノールを含む)は、EU の規制に従い、「C、腐食性物質」に分類され、「R 34、熱傷を引き起こす」と表示される。

4.1.2.5 感作性

動物データ

「Arquad 2 HT-75」[純水(Aqua dest.)中 12%]と称する被験物質について、モルモットを用いた「皮膚感作試験」(Buehler 法と同等)が実施されているが、感作性を示さないことが確認された。この被験物質の化学的素性に関するデータが得られていないため、この試験の重要性は不明である。この試験では、20 匹のモルモットに対し、第 1、7 および 14 日目に、そ

れぞれ 0.5 mL の 12% Arquad 溶液が皮膚適用され、6 時間閉塞状態に保たれた。2 週間後、これらの被験動物とは別に、対照群の 10 匹のモルモットに対し、被験物質溶液が 0.5 mL 適用された。最後の適用から 18~24 時間後に、全ての被験動物において適用部位の脱毛処置を施し、脱毛された皮膚領域について評価を行った。試験期間内のいずれの観察時点においても、何らかの陽性反応を示したモルモットは全く認められなかった (IBR International Bio-Research 1978, 非公表報告)。

Hoechst(1989b)は、モルモットマキシミゼーション試験を実施している。この試験では、ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリドを 77%、イソプロパノールを 11.3%、水を 11.7% 含む工業用 DODMAC が被験物質として用いられたが、その強い局所腐食性のため(4.1.2.3 章参照)、濃度調整が行われている。すなわち、感作誘導には濃度 0.04%が、感作惹起には濃度 0.1%が選択された。ただし、純粋な DODMAC(軽度の皮膚刺激性を示す)の有害性評価に求められる濃度は、もっと高くなるはずである。したがって、Hoechst の試験で用いられた工業用 DODMAC の濃度は非常に低く、そのモルモットマキシミゼーション試験の結果から DODMAC の感作性に関する結論を導出するのは適切ではない。

ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリドおよび多くのポリオキシエチレンアルキルエーテル類について、それらが 4-エトキシメチレン-2-フェニルオキサゾロンや 2,4,6-トリニトロクロロベンゼン(共にアレルギー誘発剤)による皮膚アレルギー反応を増強するか否か、モルモットやマウスでの検討が行われている。その結果、高い増強係数が示された(Nakano 1976)。

ヒトにおけるデータ

DHTDMAC の調製物(DHTDMAC を 78%、他の四級アンモニウムクロリドを 8%、遊離アミンおよび塩酸塩を 1%、エタノールを 9%、水を 3%含む)を用いて連続パッチ試験が実施されているが、遅延型接触過敏症の所見は何も認められなかった。この試験では、136 人のボランティアを対象に、前述した DHTDMAC 調製物の 2.5%水溶液(DODMAC 含量 0.82%)の皮膚感作性が調べられた。被験物質の適用は、いずれの場合も閉塞パッチにより行われ、パッチは 24 時間保持された。被験者のうち 127 人が、試験計画の全ての段階(感作誘導: 1 週間につき 3 回の被験物質の適用を 3 週間; 感作惹起: 最後の感作誘導処置から約 17 日後にパッチを適用)を完遂した。感作誘導の期間中、刺激症状はほとんど見られず、感作惹起においても、遅延型接触過敏症状は全く観察されなかった(すなわち、感作惹起によりグレード 1 以上のスコアとなる反応を示した被験者はいなかった) (Procter and Gamble, 1985)。

イタリアにおいて、3 つの大学施設が参加して、新規の洗剤や衛生用品が、家庭内や屋外でそれらに曝露される主婦や清掃員に対し、刺激性物質や感作性物質として働き、接触性皮

膚炎を引き起こすかどうかについて、調査が実施された。調査の第 1 段階は、その様な製品の使用状況や製品の使用により生じ得る症状についての基礎データを、雑誌中に掲載されるアンケートによって収集することであった。2,000 人近くの女性から回答が得られ、824 製品が皮膚に有害性を示したとして報告された。試験の第 2 段階は、皮膚病学研究施設で実施された標準的な手法による調査で、ここでは職業的および非職業的曝露歴、病歴および皮膚病歴を調べ、手の湿疹や他の皮膚症状に特に気をつけて臨床検査を行い、診断的パッチテストを行った。そしてこれらの検査結果を総合して、刺激による反応とアレルギー反応を見極めた。この調査では、家庭用品や衛生用品に接触曝露されていた女性から 1,719 人を選択して対象者とした。この選択は、彼女らの主婦または専門清掃員としての労働活動に基づいて行われた。これらの対象者のうち 1,100 人が、手に接触性皮膚炎を発症していた。残りの 619 人は、軽度の疾患(皮膚または粘膜)のみを有する状態であり、対照とみなされた。この調査の中で、「ジステアリルジメチルアンモニウムクロリド」の 0.1%水溶液が試験されている。製造業者から得られた情報(BUA, 1997)に基づいて判断すると、この「ジステアリルジメチルアンモニウムクロリド」は通常、DHTDMAC を 79%未満、イソプロパノールを約 12%、水を 10~12%含む組成物である。この組成物の 0.1%水溶液は、DODMAC を含んでいたと考えられる(0.0033%)が、陽性反応は認められなかった(Meneghini *et al.*, 1995)。

呼吸器感作性に関するデータは、動物においてもヒトにおいても得られていない。

結論

DODMAC は、毛髪処理用の化粧品(ほぼ 100%純粋、中等度の皮膚刺激性を示すに留まる)、および洗剤(通常 DODMAC を 75%、イソプロパノール/水を 25%含む混合物、皮膚腐食を引き起こすことが判っている)において使用されている。したがって、「DODMAC」を用いた感作性テストは、軽度の皮膚刺激しか起こさないことが判っている濃度で行わざるを得ないため、そうした感作性テストについての情報を評価するのは困難である。工業用 DODMAC では、ごく低濃度で用いた場合でも軽度の刺激性影響が引き起こされるが、純粋な DODMAC の場合、同様の影響を引き起こすにはより高い濃度が必要である。

ヒトにおけるパッチテストやモルモットを用いた試験の結果に基づき、DODMAC はヒトにおいて皮膚感作を引き起こさないと結論される。DODMAC は、モルモットやマウスを用いた試験において、化学物質に対する皮膚アレルギーを有意に増悪させると報告されている。ただし、EU の規制によれば、表示は必要とされない。

4.1.2.6 反復投与毒性

動物試験

DODMAC は DHTDMAC の主要構成成分であるため、これらの化学物質の毒性は同等であると予測される。

経口投与:

Hoechst AG (1990) が 28 日間毒性試験を実施している。Wistar ラットに、DODMAC を 90%、水を 5% およびイソプロパノールを 5% 含む被験物質が、ゴマ油を媒体として、0、20、100 ないしは 500 mg/kg 体重の用量で、強制経口投与された。用量は、名目上の濃度値より算出された。組織病理学的検査は心臓、肺、腎臓、副腎、胃、小腸および大腸に関してしか実施されていないが、この試験は、付属書 V の方法 B.7 の要項に照らして、適切なものと認められる。投与開始の 8 日目(雌)および 14 日目(雄)から、高用量群の何匹かに、しゃがみ込み姿勢、歩様異常、不規則呼吸および呼吸器雑音が認められ始めた。高用量群の雌には、自発運動の減少、横腹の凹み、腹部の膨張を示す例も認められた。対照群と比べて、高用量群の雌雄では、体重増加量がわずかに(非有意に)低かった。血液学的検査では、高用量群で網状赤血球数が有意に減少していたが、数値的にはこの動物種の同週齢の雄における正常範囲に収まっており、また、他の赤血球パラメータには変化は認められなかった。分葉核好中球比の平均値は、高用量群の雄および雌で増加しており、これは雄で 2 匹、雌で 3 匹に異常な数値が示されたためであった。アルブミン濃度の低下、アルブミン-グロブリン比の低下および γ -グロブリンの上昇が、高用量群の雄で認められた(これらの変化は全て有意)。副腎の絶対および相対重量は、高用量群の雄で有意に増加していた。高用量群の雌においても副腎重量が対照群より増加していたが、副腎重量の測定は 3 匹についてしか行われていない。肉眼剖検では、高用量群の雌 1 匹で副腎の肥大が認められ、雌 3 匹で副腎表面の顕著な褪色化が認められた。副腎におけるこれらの所見に整合して、2 匹の雌では末梢顆粒球浸潤をともなう皮質壊死が見られ、そのうち一方は出血性であった。さらに、高用量群の雌 1 匹では、前胃の潰瘍が認められた。

この試験からは、NOAEL は 100 mg/kg 体重と考えられた。

別に 1 件、経口試験が実施されているが、これは亜慢性または慢性試験に関する現行のガイドラインの試験プロトコルに準拠していない。この試験では、Sprague-Dawley 由来のアルビノラットに、DHTDMAC が、0、0.2、1.0、10 ないしは 500 mg/kg 体重の用量で混餌投与された(EPA/OTS, 1992)。試験の 91 日目に、500 mg/kg 体重群および対照群から雌雄 20 匹ずつ、残りの群からは雌雄 10 匹ずつを選出し、血液採取と剖検に供した。試験 180 日には、

0, 0.2, 1.0 および 10 mg/kg 体重群の雌雄 20 匹ずつを選出し、血液採取と剖検に供した。また、これらの群の雌雄 10 匹については、180 日目で投与を止め、270 日目までの回復期間を設けた後、屠殺した。死亡数、臨床的観察所見、体重、飼料消費量、解剖病理学的所見および臓器重量に関するデータを収集した。試験の 91 日目に屠殺した全ての被験動物から、腸リンパ節(前部および回盲部)を採取し、組織病理学的検査を実施した。500 mg/kg 体重群および対照群の被験動物については、心臓、肝臓および脾臓の検査も実施した。試験の 180 日目に屠殺した全ての被験動物については、上述の臓器全てを組織病理学的検査に供した。回復期間が設けられ、試験の 270 日目に屠殺された被験動物については、組織病理学的検査は、前腸間膜リンパ節だけが対象とされた。被験物質に関連した臨床所見や死亡例は認められなかった。試験 91 日目の屠殺事例では、500 mg/kg 体重群で、統計学的に有意な影響として、雄における低体重、体重増加量減少、飼料効率低下および肝臓と腎臓の絶対重量の減少、雌における肝臓の相対重量の増加が認められた。また、500 mg/kg 体重群の雌雄で副腎に顕微鏡学的病変が認められており、皮質の水腫様変性や皮質内層の類洞における細網内皮細胞の過形成の出現率が上昇し、また特に雌の皮質内層では、混合炎症性細胞浸潤を伴う皮質細胞壊死の出現率が上昇していた。高用量群で見られた他の組織病理学的所見は、肥大した腸間膜リンパ節における泡沫状マクロファージの蓄積と類洞細網内皮細胞過形成、および肝臓における慢性炎症病変の出現率上昇(対照群の雄で 6/20 匹、雌で 4/20 匹であったのに対し、雄で 13/20 匹、雌で 19/20 匹)であった。180 mg/kg 体重群や 270 mg/kg 体重群では、投与に関連した重要所見は認められておらず、したがって、この 6 ヶ月試験からは、10 mg/kg 体重/日(DODMAC として 4 mg/kg 体重/日)という NOAEL が得られる。この報告の情報は、付表を全て欠いており、不完全である。

ビーグル犬(各群雌雄 4 匹ずつ)を用いて行われた古い試験(IBM, 1971)では、DHTDMAC が 0、14、140 ないしは 2,800 ppm の濃度で 90 日間混餌投与されたが、被験物質に関連した影響は何も認められなかった。この試験における被験物質用量は、雄で 3.8、42.4 および 756 mg/kg 体重/日、雌で 4.8、47.6 および 935.2 mg/kg 体重/日であった。この試験では、臨床症状、飼料消費量、体重および臓器重量の観察が実施され、45 日目と 90 日目には、主要な血液学的パラメータ測定、生化学検査および尿検査が行われ、また多くの臓器/組織について、組織病理学的検査が実施された。この試験報告には、平均出現率の概容を示した表が含まれておらず、また、分析濃度や分析方法の信頼性の検証に関する記載が無い。

経皮投与

ガイドラインによる手順に準拠して動物を用いて行った経皮反復投与試験の情報は得られていないが、ウサギで行われた以下に示す試験から、DODMAC を経皮投与した場合の影響に関して、ある程度情報を得ることができる。

各群雌雄 3 羽ずつのウサギ (Gelbsilber) の皮膚を剃毛し、DODMAC 約 75% とイソプロパノールおよび水を含む混合液を、0、0.2 ないしは 2% の濃度の水溶液とし、2 mL/kg 体重の容量で、20 回 (1 日 1 回、週 5 日) 適用した。その結果、局所的な皮膚刺激症状が誘発されたが、被験物質が誘発したと考えられる全身毒性の臨床症状や形態学的変化は何も認められなかった。皮膚症状は、軽度の発赤、乾燥、表面のひび、しわ、暗色化および 1 羽における出血と記載されているが、いずれも顕微鏡学的変化には結びついていなかった。皮膚症状は、低用量群では 5/6 匹に、高用量群では 6/6 匹に認められ、高用量群における方が、発現時期が早く (低用量群では 3 日目からであったのに対し 2 日目から)、持続時間もより長くなる傾向が示された。ただし、観察された病変の重症度は一部の被験動物についてしか報告されておらず、重症度の平均スコアを正確に推定することはできない。被験溶液中における DODMAC の濃度および安定性を調べた分析手法の妥当性については、情報が得られていない。この試験では、臨床症状の観察、いくつかの血液学および臨床生化学的パラメータの測定、臓器重量測定 (9 臓器) および組織学的検査 (18 臓器/組織) などが実施されている。全身性の影響に関する経皮 NOAEL は 40 mg/kg 体重/日、皮膚への局所的影響に関する LOAEL は 4 mg/kg 体重/日であった。

吸入

反復吸入試験のデータは、得られていない。

ヒトにおけるデータ

データは、得られていない。

要約

ラットを用いた亜急性および亜慢性試験の結果から、DODMAC や DHTDMAC は、500 mg/kg 体重/日という高用量で経口投与された場合、副腎皮質細胞の変性を引き起こすことが明らかとなった (Hoechst AG, 1990, EPA/OTS, 1992)。Hoechst の亜急性試験 (Hoechst AG, 1990) では、好中性顆粒球の比率の上昇および相対的な血中 γ -グロブリンの上昇が認められたが、これらは副腎の壊死に対する即応性の炎症反応を示すものと解釈された。また、DODMAC の亜急性投与の場合には、この用量において、体重増加量に対する影響と共に行動異常や呼吸異常が認められており、これらは非特異的な毒性影響とみなされた。投与を受けた被験動物において歩様異常や自発運動の低下が見られたことを考慮すると、これらの影響が、

被験物質中のイソプロパノール成分によって引き起こされたものである可能性を排除することはできない。高用量群の雌 1 匹で胃潰瘍が認められている(4.1.2.3 章皮膚刺激性を参照)が、EPA の混餌投与試験(EPA/OTS 1992)では肉眼病変は報告されていないことから、ここでもイソプロパノールが胃潰瘍につながる刺激性影響の原因となっている可能性がある。しかし、イソプロパノールがどの程度影響したかについては、顕微鏡学的検査の対象とされた臓器・器官が群や個体によって異なるため、推察することができない。DHTDMAC を 500 mg/kg 体重/日の用量で 91 日間投与した後に認められた重要な所見は、副腎の病変以外に、対照群と比べて高率に認められた慢性肝炎、類洞細網内皮の過形成、および腸間膜リンパ節に認められた夥しい泡沫状マクロファージの出現であり、これらはおそらく被験物質やその分解産物の細胞内蓄積によるものと考えられた。用量が 500 mg/kg 体重/日未満であった場合については、DODMAC を被験物質とした亜急性毒性試験においては 100 mg/kg 体重/日の用量まで有意な毒性影響は認められておらず、DHTDMAC を被験物質とした 6 ヶ月間試験においては 10 mg/kg 体重/日 (4 mg/kg 体重/日の DODMAC に相当)の用量まで有意な毒性影響は認められていない。

DODMAC(イソプロパノールを含む)を剃毛したウサギの皮膚に亜急性経皮適用した試験では、4 ないしは 40 mg/kg 体重/日の用量で 20 日間(週 5 日)適用した場合に、軽度の局所刺激症状が引き起こされたが、全身毒性の徴候は認められなかった。

経口投与の場合の NOAEL

無毒性量(NOAEL) : 100 mg/kg 体重/日(ラットの 28 日間経口投与試験)

Hoechst の試験(1990)が妥当なものと認められ、定量的なリスク評価を行うための NOAEL を導出する上で最適であると考えられる。この 28 日間ラット経口投与試験の結果から、DODMAC の NOAEL として、100 mg/kg 体重/日という値が得られる。DHTDMAC を被験物質とした亜慢性/慢性併合試験(EPA/OTS, 1992)については、方法に問題がある(臨床生化学的検査が行われていない、組織病理学的検査がわずかな器官についてしか行われていない)ため、NOAEL の導出に際し、考慮に入れなかった。

経皮適用の場合の NOAEL

全身毒性に関する無毒性量(NOAEL) : ウサギの試験(Hoechst AG, 1974)からは、40 mg/kg 体重/日という NOAEL が推算されるが、この値はリスク評価を行う上では考慮に入れるべきではない。上述のラット経口投与試験(Hoechst AG, 1990)の方が、このウサギ経皮適用試験よりも信頼性が高いと考えられるからである。

皮膚への局所的影響に関する無毒性量 (NOAEL) : 得られた情報はウサギに経皮適用した試験 (Hoechst AG, 1974) のものだけであり、それによると、皮膚刺激に関する LOAEL は、水-イソプロパノール混合液を媒体として DODMAC を 75% 含む組成物の水溶液の濃度として、0.2% (2 mL/kg、約 4 mg/kg 体重/日) であった。

4.1.2.7 変異原性

In vitro

全ての試験で被験物質として Präpagen WK が使用されており、これはジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド 90%、水 5%、イソプロパノール 5% から成る。

細菌を用いた突然変異試験では、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA98、TA100、TA1535、TA1537 および TA1538 株、ならびに大腸菌 (*Escherichia coli*) の WP2uvrA 株について、アロクロール 1254 で誘導して作製した S-9 mix の存在下でも非存在下でも、2500 µg/plate の用量まで、結果は陰性であった。1000 µg/plate 以上の用量では、細胞毒性が引き起こされた (Hoechst AG, 1982)。

V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、被験物質による処理の 18 および 28 時間後に標本が作製されたが、代謝活性系の有無にかかわらず、50 µg/mL の濃度まで陰性という結果が得られた。細胞は、S-9 mix 存在下または非存在下で、被験物質により 4 時間処理された。最高濃度では、分裂指数を測定したところ、弱い細胞毒性が生じていた。予備試験では、100 µg/mL において、全般的に細胞毒性が認められた。この染色体異常試験は、付属書 V のガイドライン B10 に準拠して実施されている (Hoechst AG, 1989c)。V79 細胞を用いて染色体異常を検出する別の細胞遺伝学的試験 (May, 1996) では、被験物質は 80 µg/mL の濃度で既に、細胞毒性を示し始めている。15~80 µg/mL の濃度範囲では、染色体異常の分析結果は、代謝活性系の有無にかかわらず陰性であった。

In vivo

データは、得られていない。

結論

In vitro 試験のデータが得られているが、試験で使用された被験物質に関し、変異原性を示

唆する所見は示されていない。

4.1.2.8 発がん性

DODMAC や DHTDMAC を被験物質とした動物試験のデータは、得られていない。変異原性に関する試験からは、被験物質の発がん性について懸念を生じさせるデータは示されていない。

4.1.2.9 生殖毒性

動物データ

ジステアリルジメチルアンモニウムクロリド(商品名 GENAMIN DSAC、有効成分 96.8%)について、OECD のガイドライン 421 および GLP に準拠した生殖毒性/発生毒性スクリーニング試験が、1999 年に実施されている(RBM Exp. No. 990376)。各群雌雄 10 匹ずつの CRL:CD (SD) BR ラットに、コーン油を媒体として、0、62.5、125 ないしは 500 mg/kg 体重/日の用量で、強制経口投与が行われた。雄への投与は、交配の 2 週間前から交配期間を経て合計で 28 日間、毎日実施された。雌への投与は、交配の 2 週間前から授乳 4 日目まで毎日実施された。その後、これらの雌は、その仔動物と共に屠殺された。

500 mg/kg 体重/日群では、雄 1 匹が 12 回の投与後に、雌 1 匹が 10 回の投与後に死亡した。全ての雌およびほとんどの雄において、呼吸困難や軟便といった臨床症状が認められた。雌の半数では、軽度から中等度の腹部膨張も認められた。被験物質投与期間の第 1 週目の間に、雌雄両方において、約 14~15 g の体重減少が見られた。さらに、雄では交配前の期間に、雌では妊娠第 1 週の期間に、1 日当たりの平均飼料消費量が統計学的に有意に低下した。雌親の平均体重は、妊娠 14 日後、妊娠 20 日後および分娩を終えた日において、統計学的に有意に低下していた。125 および 62.5 mg/kg 体重/日群においては、毒性学的に意義のある影響はとくに認められなかった。

親動物の剖検では、子宮、卵巣、精巣、精巣上体といった器官の重量に、有意な変化は認められなかった。500 mg/kg 体重/日群の動物の精巣、精巣上体および卵巣の組織病理学的検査では、被験物質に関連した変化はとくに認められなかった。精巣における精子形成の段階的状态が PAS-ヘマトキシリン染色した切片で調べられているが、被験物質に関連した変

化は何も報告されていない。

62.5 および 125 mg/kg 体重/日群では、交配に供した雌 10 匹全てにおいて交尾後に膣栓が認められ、それらの雌全部が妊娠し、仔動物を出産した。黄体数の測定は、この試験期間中には実施されなかった。500 mg/kg 体重/日群では、交配に供された雌 9 匹のうち、交尾後に膣栓が認められたのは 7 匹 (77%) であり、6 匹 (67%) が妊娠し、妊娠した雌の 6 匹中 5 匹 (83%) が仔動物を出産した。仔動物を出産しなかった 1 匹においては、全胚吸収が確認された。最高用量群では、雌雄の同居開始から交尾に至るまでの平均日数が、対照群や他の用量群における平均日数 (1.5~2.1 日) よりも長くなっていた (平均 6.1 日)。

62.5 および 125 mg/kg 体重/日群と対照群とでは、妊娠成績に関し、被験物質に関連した生物学的相違は認められなかった。500 mg/kg 体重/日群では、着床後胚損失が 1 妊娠例当たり 19% で、約 6% であった対照群および他の用量群よりも増加していた。このため、生存出生仔数の割合が、対照群や他の用量群では 94% であったのに対し、83% と統計学的に有意に低い値を示した。出生後 4 日目までの早期生存率は、高用量群においても、対照群や他の用量群と同等の範囲にあった。

出生時および出生後 4 日目に実施された仔動物の体重測定では、雌雄いずれにおいても、各群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。仔動物の外表奇形について検討が行われたかどうかについては、報告がなされていない。

他の経路によりジステアリルジメチルアンモニウムクロリドを投与して生殖毒性を検討した試験の情報は、得られていない。

生殖毒性に関する無毒性量 (NOAEL) : 125 mg/kg 体重/日

他の情報

記載内容が非常に乏しい試験において、DODMAC は胚/胎仔毒性を全く示さなかったことが報告されている。この試験では、妊娠ラットの皮膚 (4.4 cm²) に、器官形成期間 (妊娠 6~15 日) 中、局所的な皮膚反応に限った観点から「有害な影響」とみなされる反応を母体に引き起こすのに十分な用量 (1 匹当たり 0、22、33 ないしは 50 mg/日と報告されている) を適用した (エタノール溶液として 1 匹当たり 0.5 mL)。DODMAC の潜在的な生殖毒性能力を検討するためにこの試験の結果を考慮することには非常に疑義がある。DODMAC が非常に経皮吸収されにくいことは良く知られており、生殖毒性の検討などのためにそのような局所適用経路を用いることは適切ではないと考えられる。また、この試験は、被験物質が全身的に

利用可能であったかどうかについて全くデータを示しておらず、本リスク評価書作成者は、この試験結果についてこの試験の著者が示している解釈に賛同しない。

他に、構造類縁化合物を用いて実施された試験の情報がいくつか得られている。

マウスに対し、ジセチルジメチルアンモニウムクロリド(妊娠 7、9、11、13 または 15 日目に 50 ないしは 200 mg/kg 体重の用量で単回皮下投与)は、催奇形性をとくに示さなかった。ただし、全ての用量において、頸椎弓に分裂や分岐を有する胎仔の割合が増加していた(Inoue and Takamuku, 1980)。

マウスにセチルトリメチルアンモニウムブロミドを投与した試験(妊娠 8、10、12 または 14 日目に 10.5 ないしは 35.0 mg/kg 体重を単回腹腔内投与)では、主として口蓋裂や頭蓋骨および胸骨におけるわずかな骨格異常、ならびに胎仔の死亡率増加が高用量群において認められた(Isomaa and Ekman, 1975)。

結論

ジステアリルジメチルアンモニウムクロリドのヒトに対する生殖毒性のデータは、得られていない。OECD のガイドライン 421 に準拠して実施された経口投与試験では、生殖および発生・発達に対して悪影響が及ぶ可能性について、スクリーニングが行われている。この試験では、雌雄いずれにおいても 500 mg/kg 体重/日を反復投与した場合に一般毒性の徴候が明確に現れており、この用量において生殖成績の悪化も引き起こされている。この試験からは、500 mg/kg 体重/日群で認められた交尾率、授精率および妊娠率の低下に基づき、生殖毒性に関する NOAEL として 125 mg/kg 体重/日が導出される。