

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

部分翻訳

**European Union
Risk Assessment Report
HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE**

CAS No: 77-47-4

July 2007

欧州連合
リスク評価書(2007 年 7 月最終承認版)
ヘキサクロロシクロペンタジエン

HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

CAS No: 77-47-4

EINECS No: 201-029-3

RISK ASSESSMENT

Final report, July 2007

The Netherlands

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2015 年 2 月

本部分翻訳文書は、Hexachlorocyclopentadiene (CAS No: 77-47-4)に関する EU Risk Assessment Report (2007)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(濃度)-反応(影響)関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation>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)関係

付言：

Industrial Bio-Test (IBT)社の研究施設で実施された毒性試験については、当該研究施設で1970年代後半に悪評の高い不正行為事件が起きているため、本文書では取り上げない。ヘキサクロロシクロペンタジエン(HCCP)に関する試験は、当該研究施設では、1975 および1977年に実施されている。この不正行為の結果、文字通り何千もの工業用化学物質について、再試験が余儀なくされた。

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

4.1.2.1.1 動物試験

In vivo 試験

投与経路による比較

Dorough(1980)は、ヘキサクロロシクロペンタジエン(HCCP)の体内への取り込み、体内動態および排泄を検討するため、体重が175～250 gのSprague-Dawleyラットに、放射性標識した¹⁴C-HCCPを、吸入(曝露濃度不詳、体内に取り込まれた用量は7および24または28 μg/kgと報告されている)、強制経口(7 μg/kg および6 mg/kg)、ならびに静脈注射(5または7 μg/kg)により投与し、比較試験を行った。これと同じ試験が、後に、Lawrence and Dorough(1981 and 1982)により報告されている。マイクログラム単位の範囲の用量は、HCCPの尿中および糞便中排泄をモニターするのに適していたが、主要器官中の濃度をいくらかでも正確に測定する場合には、より高用量が必要であったと述べられている。実際、経口投与された用量は、吸入および静脈投与された用量のそれぞれ約215～860倍であった。個々の試験については、それぞれの投与経路の項で詳述している。

吸入

雌 SD ラットの群(動物数の報告無し)を、 ^{14}C -HCCP の蒸気に、鼻部のみ 1 時間曝露した。ラットは、特別にデザインされた、個体別吸入曝露装置により、 ^{14}C -HCCP 蒸気に曝露された。曝露濃度は報告されていない。各動物は、げっ歯類用マスクが装着され、膨張したポリウレタン発泡体製のフィルターを通して当該曝露装置から排出された蒸気に曝露された。HCCP の流量や濃度は、曝露される動物に装着されたマスクを通過する前と後に測定された。HCCP の流入量と流出量の差が、体内に取り込まれた総量に相当するものとみなされた。1 時間の曝露の直後、HCCP の体内取り込み総量は低い場合 (0.19~0.57 μg) およびそれより高い場合 (5.0~9.9 μg) があり、曝露されたラットの体内には、それぞれ吸入させた総量の 90.6% および 87.4% が取り込まれた。投与された放射性炭素の 1% 未満が、0~24 時間の間に呼出された空気中に、 ^{14}C -HCCP として排出された。 $^{14}\text{CO}_2$ は、検出されなかった。吸入曝露により、 ^{14}C -HCCP の体内取り込み用量は 7、24 または 28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となったが、それぞれの場合について、放射性炭素の 24、48 および 72 時間後の変遷を、Table 4-5 および Table 4-6 に示した。体内取り込み用量が 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ だった場合の放射性炭素の組織分布については、報告されていない (Dorough, 1980; published by Lawrence and Dorough, 1981 and 1982)。

吸入された ^{14}C -HCCP は (体内取り込み用量が 7 および 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となった両方の蒸気濃度の場合)、72 時間以内に、主として尿中 (体内取り込み総量の 33.1%) および糞便中 (体内取り込み総量の 23.1%) に排泄された。72 時間後、投与した放射活性の 12.9% が、まだ体内に存在していた。体内取り込み用量が 28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となる HCCP 蒸気に曝露された場合は、気管や肺が、残留濃度が最も高い組織であった。HCCP の当量濃度は、腎臓では肝臓の 8 倍であった。しかし、肝臓は大きいため、腎臓の総放射活性の約半分の放射活性を有していた。脂肪は、残留物が蓄積する部位とは考えられなかった。

Table 4-5 Disposition of radioactivity from ^{14}C -HCCP in rats exposed by the inhalation route (Dorough, 1980; Lawrence and Dorough, 1981).

Matrix	Cumulative percent of dose ^a					
	retained dose of 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw			retained dose of 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
Urine	29.7 $\pm$ 4.5 ^a	32.5 $\pm$ 5.1	33.1 $\pm$ 4.5	ND	ND	33.1 $\pm$ 4.5
Faeces	17.0 $\pm$ 7.5	21.0 $\pm$ 7.5	23.1 $\pm$ 5.7	ND	ND	23.1 $\pm$ 5.7
Body	ND	ND	12.9 $\pm$ 4.7	ND	ND	12.9 $\pm$ 4.7
Total	ND	ND	69.7 $\pm$ 9.6	ND	ND	69.0 $\pm$ 9.6

^a all values are the mean $\pm$ SD of three replicate animals. ^b ND: not determined.

Dorough (1980) および Lawrence and Dorough (1981) が報告した体内動態のデータは、不明確で、詳細内容を欠いている。吸入曝露による 2 つの異なった体内取り込み用量 (7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ および 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$) について、尿、糞便および体内で (72 時間後に) 認められた残留量の累積率

が、同じ値となっている。さらに、総回収率が 69.0～69.7%であったことを受けて、体内取り込み総量の残りの 30.3～31%がどうなったかについて言及があるべきである。ただし、曝露直後には吸入させた総量の 87.4～90.6%が体内に取り込まれたと思われることから、回収率の低下は、HCCP の揮発性代謝産物の放散による可能性がある。

Table 4-6 Tissue distribution of radiocarbon 72 hours after inhalation exposure to ^{14}C -HCCP in rats (Dorough, 1980)

Matrix	retained dose of 28 $\mu\text{g/kg bw}$	
	% of dose	$\mu\text{g/kg tissue}^a$
Trachea	0.32	107.1
Lungs	1.99	71.5
Liver	0.43	3.6
Kidneys	0.78	29.5
Fat	NR	1.1
Carcass ^b	7.85	1.3
Total	11.37 $\pm$ 2.51	-

^a All values are the mean $\pm$ SD of three replicate animals.

^b Carcass includes total homogenate of body excluding tissue shown.

NR: not reported

Southern Research Institute (SRI) によって試験が行われており (El Dareer *et al.*, 公表年時不詳; El Dareer *et al.*, 1983 によっても公表)、ラットを ^{14}C -HCCP の蒸気に、2 時間吸入曝露した。曝露濃度は、報告されていない。著者は、体内取り込み総量を、それぞれのラットで回収された放射活性の量(被毛中のものは除く)、呼出された CO_2 中の放射活性の量、および尿や糞便中の放射活性の量を合計して算出した(これ以上詳細な記述無し)。曝露後 6 時間の時点で屠殺されたラットにおける体内取り込み用量は、 $1.3 \pm 0.2 \text{ mg/kg}$ 、曝露後 72 時間の時点で屠殺されたラットにおける体内取り込み用量は、 $1.8 \pm 0.3 \text{ mg/kg}$ であった。曝露の 6 時間後および 72 時間後の時点では、F344 ラットの組織中に、それぞれ 28.9%および 11.5%が残留していた(3 匹の平均値)。曝露を受けたラットの肺や腎臓には、検出可能な量の ^{14}C -HCCP 未変化体は存在していなかった。 $^{14}\text{CO}_2$ に転換されたのは、約 1%だけであった。結果を Table 4-7 に示した。

Table 4-7 Disposition of radioactivity from ^{14}C -HCCP in rats exposed by inhalation (El Dareer *et al.*, undated; El Dareer *et al.*, 1983).

Matrix	Inhalation ^b	
	6 h ^c	72 h ^c
	retained dose of 1.3 mg/kg/bw	retained dose of 1.8 mg/kg/bw
Urine	41.0±4.8 ^a	40.0±6.6
Faeces	28.7±4.3	47.5±6.4
Tissues	28.9±1.6	11.5±0.8
Blood (2 ml)	1.7±0.1	1.3±0.1
Liver	1.7±0.3	0.8±0.2
Skin (ears)	0.5±0.0	0.1±0.0
Kidneys	3.6±0.1	1.7±0.1
Brain	0.1±0.0	<0.1
Tail section	-	-
Intestine	1.7±0.3	0.2±0.0
Lungs	4.5±0.5	1.6±0.0
Carcass	15.1±0.6	5.6±0.6
CO ₂	1.4±0.3	1.0±0.5
Other volatile	-	-
Total recovery	(100)	(100)

^a The values represent the mean % of dose ± SD of three rats.

^b Exposure period was 2 h.

^c Time after exposure

経皮

経皮適用した HCCP の動態を検討した試験は見当たらなかった。しかし、経皮適用した後に全身性の毒性反応が生じたことが報告されていることから、HCCP は、経皮的に吸収されることが示唆される (WHO, 1991)。

経口

SD ラットを用いた試験で、雄 4 匹に、コーン油を媒体として、0.2 mL の ^{14}C -HCCP 溶液が、経口挿管により単回投与された (1 匹当たり 1 μCi 、5 $\mu\text{mol} \approx 0.3 \text{ mg/kg}$)。平均で、投与された用量の約 33%が、7 日後までに尿中に排泄された (Mehendale, 1977)。そのうちの約 87%は、投与後の最初の 24 時間の間に排泄された。糞便へは、7 日以内に約 10%が排泄さ

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

れ、そのうち 60%近くが 24 時間以内に排泄された。組織中には、7 日後では、痕跡量しか残留していなかった。腎臓には投与用量の 0.5%が残留していたが、肝臓への残留は 0.5%に満たなかった。尿中に排泄された放射活性の本体について、考えられる代謝産物に照らして解析が行われた。その結果、少なくとも 4 種類の HCCP 代謝産物の存在が示唆された。これらの代謝産物の同定や特性の解明は、この試験では行われなかった。経口投与後の回収率がわずか 44%であることにより、この試験結果を評価に用いる妥当性が低くなっていることに留意が必要である。

SD ラットの雌に、 ^{14}C -HCCP を強制経口投与(7 $\mu\text{g/kg}$ および 6 mg/kg)した試験(Dorough, 1980; Lawrence and Dorough, 1981 and 1982 により公表)では、主要な排出経路は糞便であった(72 時間以内にそれぞれ投与用量の 68.2 および 63.3%)。尿中に排泄された放射性炭素は、それぞれ投与用量の 24.4%および 15.3%に相当していた。72 時間後では、組織中には、痕跡量の放射活性しか残存していなかった。放射活性の体内動態を Table 4-8 にまとめた。

Table 4-8 Disposition of radioactivity from ^{14}C -HCCP in rats dosed by gavage (Dorough, 1980; Lawrence and Dorough, 1981).

Matrix	Cumulative percent of dose ^a					
	7 $\mu\text{g/kg}$ bw			6 mg/kg bw		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
Urine	22.2 $\pm$ 1.8	24.0 $\pm$ 1.9	24.4 $\pm$ 1.9	13.5 $\pm$ 3.7	15.0 $\pm$ 3.2	15.3 $\pm$ 3.3
Faeces	62.2 $\pm$ 8.0	67.7 $\pm$ 5.1	68.2 $\pm$ 5.1	17.4 $\pm$ 9.8	61.8 $\pm$ 9.8	63.6 $\pm$ 8.5
Body	ND	ND	0.2 $\pm$ 0.2	ND	ND	2.8 $\pm$ 1.1
Total	ND	ND	92.8 $\pm$ 4.7	ND	ND	81.7 $\pm$ 6.7

^a all values are the mean $\pm$ SD of three replicate animals.

ND: not determined.

6 mg/kg の用量で ^{14}C -HCCP を強制経口投与した場合は、主要な残留・蓄積部位は、腎臓および肝臓であった。腎臓における放射線炭素の濃度は、肝臓における濃度の約 6 倍高かったが、放射活性の総量としては、腎臓の方がわずかに高いだけであった。肺にも、強制経口投与により残留・蓄積が見られ、HCCP の当量濃度は、肝臓よりもわずかに低かった。脂肪は、残留・蓄積が生じる部位とは考えられなかった。6 mg/kg の ^{14}C -HCCP を経口投与した場合の、72 時間後における放射活性の組織分布を Table 4-9 にまとめた。

Table 4-9 Tissue distribution of radiocarbon 72 hours after oral exposure (gavage) to ^{14}C -HCCP in rats (Dorough, 1980)

Matrix	6 mg/kg bw % of dose	Mg/kg tissue ^a
Trachea	0.01	290
Lungs	0.07	422
Liver	0.39	535
Kidneys	0.47	3271
Fat	NR	311
Carcass	1.87	58
Total	2.81±1.10	-

a All values are the mean $\pm$ SD of three replicate animals.

b Carcass includes total homogenate of body excluding tissue shown.

NR: not reported.

SD ラット(雄 6 匹、雌 18 匹)を用いた試験で、 ^{14}C -HCCP(コーン油を媒体として 8.5～25.6 mg/kg の用量)が単回強制経口投与された(Yu and Atallah, 1981)。強制経口投与された放射性炭素は、48 時間以内に、主として糞便(70%)および尿(17%)に排泄された。経口投与後の 2～8 時間後に、血中濃度が最大に達した。性差はほとんど認められなかった。腎臓、肝臓、血液および脂肪では、筋肉、脳および心臓よりも、概ね残留濃度が高かった。48 時間後に肺に残存していた放射活性量は、投与用量の 0.02%であった。HCCP は、ラットの体内で、速やかに分解された。HCCP 未変化体は、排泄物や組織中には全く検出されなかった。HCCP 未変化体が全く存在しないことをどのように断定したかについては、著者は明確に報告していない。分解産物の多くは極性を有していた。経口投与を受けたラットの体内負荷量と血中濃度曲線下面積は、静脈投与を受けたラット(この試験で実施)の、それぞれ約 1/10 および 1/70 であった。これらの結果から、経口投与された放射性炭素は、ほんの一部しか消化管で吸収されないことが示された。

成体 SD ラットおよびマウスを用いた試験で、 ^{14}C -HCCP が単回強制経口投与(2.5 または 25 mg/kg)された。この試験では、混餌投与(1, 5 または 25 ppm; ラットでは 0.07, 0.33 および 1.67 mg/kg/日に、マウスでは 0.16, 0.82 および 4.1 mg/kg/日に相当)も、最長 30 日間で実施された(Dorough and Ranieri, 1984)。混餌投与での平均飼料摂取量は、基本的にラットでは 15 g/日、マウスでは 5 g/日であった。各用量群ごとの供試動物数については、Table 4-10 および Table 4-12 で触れられている。

さらに、3 匹の SD ラットを用い、HCCP の胆汁排泄が検討されている。24 時間絶食させた後、ラットにカニューレを挿管した。その 6 時間後、1.67 mg/kg の HCCP を、3 mL のコーン油に混ぜ、単回経口投与した。胆汁試料を 1 時間毎に収集し、放射活性を測定した。

2.5 mg/kg の ^{14}C -HCCP が投与された雌の SD ラットおよびマウスでは、尿中には、7 日後までに投与用量の平均 16.4%が排泄され、糞便中には 7 日後までに平均 63.3%が排泄され

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

た。25 mg/kg の HCCP が投与された被験動物では、7 日後までに、尿中に投与用量の平均 15.8%、糞便中に 75.2%が排泄された。これらの結果から、2.5～25 mg/kg の用量範囲で直線的な動態をとることが示された。どちらの用量でも、雌のマウスやラットの組織における 7 日目後の残留濃度は、1 日目の濃度と比較して、少なくとも 70%減少していた。結果を Table 4-10 に示す。試験報告書には、放射活性の総回収量について、詳細な情報が示されていない。

Table 4-10 Tissue residues and elimination of radiocarbon following treatment of rats and mice with single oral gavage doses (2.5 and 25 mg/kg bw in corn oil) of ^{14}C -HCCP (Dorough and Ranieri, 1984).

Animal, sex and days after treatment	mg/kg tissue ^{14}C -HCCP equivalents						Cum. % of dose	
	Liver	Kidneys	Fat	Muscle	Brain	Gonads	Urine	Faeces
<i>Females</i> 2.5 mg/kg bw								
1-rats	0.38 ^a	1.87	0.18	0.05	0.09	0.23	12.4	65.2
7-rats	0.07	0.53	0.1	0	0	0.08	15	71.7
1-mice	1.01	0.33	0.1	0.03	0.01	0.07	13.8	42.1
7-mice	0.15	0.06	0.01	0	0	0	17.8	54.9
<i>Females</i> 25 mg/kg bw								
1-rats	4.37	34.38	2.42	0.24	0.41	11.6	10.2	58.1
3-rats	1.31	25.73	1.05	0.11	0.25	0.98	12.9	69.1
7-rats	0.75	10.26	0.81	0	0	0.06	14.9	70.8
1-mice	9.47	4.67	1.58	0.53	0.37	3.84	11.1	62.4
3-mice	4.46	3.4	0.53	0.15	0.34	0.42	14.9	73.9
7-mice	1.68	0.76	0.44	0.09	0.05	0.5	16.6	79.7
<i>Males</i>								
3-rats	3.12	19.42	1.58	0.25	0.78	0.32	13.4	73.6
3-mice	3.04	1.09	0.29	0.09	0.1	0.13		

^a Data are the mean of 2 animals. Limit of sensitivity = 0.01 µg/g.

Table 4-11 には、混餌投与試験で得られた、排泄に関する結果を示した。累積総排泄量は、摂取された ^{14}C -HCCP の 61～79%の範囲であった。平均で見ると、排泄パターンは、いずれの ^{14}C -HCCP 濃度でも、30 日間の投与の時点では、ラットとマウスで同様であり、雌雄でも同様であった。いずれの場合でも、被験動物が投与期間に続く 30 日間にわたる通常飼料での飼育に戻された後では、放射性炭素の追加的な排泄は、非常にわずかであった。被験動物全てで検討した場合、試験終了時における糞便への放射性炭素の平均排泄量は、 ^{14}C -HCCP の総摂取量の 64.2%であった。尿中には、平均で、摂取された放射性炭素の 8.4%が排泄された。尿および糞便への排泄に関するデータから、ラットやマウスは、経口投与の場合、HCCP を十分に分解することができ、生成される代謝産物は、糞便から排

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

泄されるのに適した性質(極性)を有することが、強く示された。この解釈の 1 つとして、HCCP は肝臓で代謝され、代謝産物は胆汁を介して腸に戻され、消化管に排泄されるということが考えられる。別の解釈としては、HCCP は消化管で、おそらく微生物により、十分に代謝され、吸収されない代謝産物となり、糞便中に排泄されるということが考えられる。¹⁴C-HCCP を単回経口投与した雄ラットから胆汁を採取して検討した結果、胆汁中への排出は投与用量(1.67 mg/kg)のわずか 16%であることが示された。だが、投与用量の 66%が糞便に排泄され、9%が尿中に排泄されている。これらのデータに基づくと、経口摂取された HCCP の多くは消化管で代謝され、生成した代謝産物は吸収されず、そして、経口投与された放射性炭素の比較的少量の画分がラットの消化管で吸収されると結論付けられる。

Table 4-11 Elimination of radiocarbon from animals fed 1, 5, and 25^a ppm ¹⁴C-HCCP as component of the diet (animals returned to normal diet for 30 days after 30 days of treatment) (Dorough and Ranieri, 1984).

Animal, sex and time	Estimated cumulative percent of dose ^b								
	1 ppm			5 ppm			25 ppm		
	Urine	Faeces	Total	Urine	Faeces	Total	Urine	Faeces	Total
<i>Female rats</i>									
30 days on	6.4	69.4	75.8	8.5	69.9	78.4	8.9	61.5	70.4
+ 30 days off	6.6	67.2	76.7	8.5	71.1	79.6	9.0	63.4	72.4
<i>Male rats</i>									
30 days on	8.4	67.2	75.6	5.4	64.0	69.4	7.5	68.2	75.7
+ 30 days off	8.5	69.0	77.5	5.5	64.8	69.3	7.6	68.5	76.1
<i>Female mice</i>									
30 days on	12.0	66.1	78.1	7.3	54.0	61.3	8.0	56.4	64.4
+ 30 days off	12.2	67.0	79.2	7.4	54.4	61.8	8.3	57.1	65.4
<i>Male mice</i>									
30 days on	8.1	68.1	76.2	6.8	55.4	62.2	11.0	60.3	71.3
+ 30 days off	8.3	68.5	76.8	6.9	55.7	62.6	12.0	60.7	72.7

^a 1, 5 and 25 ppm: equal to 0.07, 0.33, and 1.67 mg/kg bw per day for rats and equal to 0.16, 0.82, and 4.1 mg/kg bw per day for mice, respectively. ^b Number of animals analysed for these results were not reported; throughout the study, urine and faeces were collected every 24 hours.

組織中の放射活性残留物を調べるため、飼育期間中、所定の間隔ごとに、それぞれの HCCP 混餌濃度群から 3 匹ずつを中間屠殺した。25 ppm で混餌投与されていた雌については、投与の 1、3、7、12、15 および 30 日目に中間屠殺を行った。主に、腎臓、肝臓、卵巣および脂肪で、¹⁴C-HCCP もしくはその代謝産物が蓄積していた(Table 4-12)。他の組織と同様に、混餌投与の約 15 日の時点では、平衡状態に達している様であった。ラットでは、残留物は腎臓に最も高濃度で含まれていたが、マウスでは、腎臓よりも肝臓の方に高濃度で残留物が含まれていた。¹⁴C-HCCP 濃度のデータが、肺や屠体の残骸に関しては欠落していることに留意しなくてはならない。平均で見ると、排泄パターンは、どちらの投与方法(単回および連続投与)のいずれの用量でも、ラットとマウスで同様であり、雄と雌

でも同様であった。

Table 4-12 Comparative level of radioactive residues in tissue of female and male rats and mice after 15 days on diet containing 1, 5, and 25 ppm^a ¹⁴C-HCCP (Dorough and Ranieri, 1984).

Tissue	Animal	¹⁴ C-HCCP equivalents (ppm) ^b					
		Females			Males		
		1 ppm	5 ppm	25 ppm	1 ppm	5 ppm	25 ppm
Kidney	rats	0.32	1.31	5.77	0.11	0.71	4.91
	mice	0.07	0.40	1.85	0.02	0.29	1.80
Liver	rats	0.05	0.25	1.78	0.03	0.19	1.30
	mice	0.16	0.74	4.30	0.09	0.59	2.29
Fat	rats	0.21	0.59	3.73	0.07	0.31	3.01
	mice	0.31	1.08	4.10	0.15	1.27	4.19
Muscle	rats	0	0.01	0.42	0	0.02	0.39
	mice	0	0.02	0.60	0	0.02	0.43
Brain	rats	0	0.01	0.10	0	0	0.12
	mice	0	0.05	0.21	0	0	0.24
Gonads	rats	0.09	0.27	2.17	0.01	0.02	0.09
	mice	0.34	0.61	3.09	0	0.30	0.35

^a 1, 5 and 25 ppm: equal to 0.07, 0.33, and 1.67 mg/kg bw per day for rats and equal to 0.16, 0.82, and 4.1 mg/kg bw per day for mice, respectively. ^b Data are the mean of 3 animals. Limit of detection = 0.01 µg/g.

F344 ラットの雄(各用量群 3 匹ずつ)に、4.1 または 61 mg/kg の ¹⁴C-HCCP(媒体:エタノールおよび水)を単回強制経口投与した試験では、72 時間後に組織に残留していた放射活性量は、わずかに 2.4%であった(El Dareer *et al.*, undated; published by El Dareer *et al.*, 1983)。尿中へ排泄された放射活性の多くは、最初の 24 時間に排泄されている。糞便への放射活性の排泄については、かなりの量が、次の 24 時間で排泄されている。¹⁴CO₂ に転換されたのは、約 1%だけであった。¹⁴C-HCCP の体内動態および分布を、Table 4-13 にまとめて示した。

Table 4-13 Disposition of radioactivity from ^{14}C -HCCP (expressed as % of dose) in rats dosed by gavage (El Dareer *et al.*, undated; published by El Dareer *et al.*, 1983).

Matrix	Gavage ^a	
	4.1 mg/kg bw	61 mg/kg bw
Urine	35.5±2.5	28.7±4.2
Faeces	79.5±2.8	65.3±6.9
Tissues	2.4±0.6	2.4±0.1
Blood (2 ml)	0.1±0.0	0.1±0.0
Liver	0.6±0.0	0.4±0.0
Skin (ears)	<0.1±0.0	<0.1
Kidneys	0.7±0.0	0.5±0.1
Brain	<0.1	<0.1
Tail section	-	-
Intestine	-	-
Lungs	-	-
Carcass	1.1±0.6	1.4±0.1
CO ₂	0.8±0.0	0.6±0.0
Other volatile	0.2±0.0	0.3±0.0
Total recovery	118±3	97±7

^a At 72 h after (single) dose.

ラットの糞便中に排泄された ^{14}C には、揮発性のものもあった。HCCP の生体物質との化学的反応性については、*in vitro* 試験で明確にされており、この試験においても検討されている。HCCP は、全血、血漿、肝ホモジネート、糞便ホモジネート、および腸内容物の成分と結合する。

静脈投与

SD ラットの雄(ラットの数の報告無し)に、約 1 μCi (5 $\mu\text{mol} \approx 0.3 \text{ mg/kg}$) の ^{14}C -HCCP を静脈投与した試験では、投与用量の約 9% が 1 時間の間に胆汁中に排出された (Mehendale, 1977)。胆汁中の ^{14}C 物質の本体については、検討は行われなかった。 ^{14}C -HCCP の胆汁への排泄や ^{14}C -HCCP の血中濃度の減衰曲線は、50 mg/kg/日の HCCP を 3 日間前投与した場合でも変化しなかった。 ^{14}C -HCCP の静脈投与を受けた動物の組織を検査したところ、60 分の時点では、腎臓における方が肝臓におけるよりも ^{14}C -HCCP の濃度は高かったが、臓器が大きいので、肝臓の方がより多くの ^{14}C -HCCP を含有していた。腎臓の放射活性は、その 93% を超える量が、サイトゾル画分に含まれていた。肝臓における放射活性の多く (68%) は、やはりサイトゾル画分に存在していた。HCCP を前投与した場合では、 ^{14}C -

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

HCCP の単回投与後の腎臓中濃度が(約 2 倍に)増加した。HCCP を前投与した場合は、肝臓の方が大きいにもかかわらず、腎臓にも同等量の ^{14}C -HCCP 関連物質が残留していた。肝臓における ^{14}C -HCCP 濃度は、HCCP の前投与があっても変化しなかった。

SD ラットの雌に 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の HCCP を単回静脈投与した試験(Table 4-14)では、72 時間後までに、投与用量の 22.1%(3 匹の平均値)が尿中に排泄され、47.4%が糞便中に排泄され、放射活性の 15.7%が体内に残留した(Dorough, 1980; Lawrence and Dorough, 1981 and 1982 により公表)。ラットに 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈投与した試験では、組織や屠体の残骸に回収された総量は、19%であった(Table 4-15)。静脈投与後の残留が多かったのは、肝臓、肺および腎臓であった。脂肪は、残留物が蓄積する部位とは考えられなかった。

Table 4-14 Disposition of radioactivity from ^{14}C -HCCP in rats dosed by intravenous injections (Dorough, 1980; Lawrence and Dorough, 1981)

Matrix	Cumulative percent of dose ^a		
	5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw		
	24 h	48 h	72 h
Urine	18.3 $\pm$ 5.2	20.7 $\pm$ 5.6	22.1 $\pm$ 5.7
Faeces	21.1 $\pm$ 7.1	30.4 $\pm$ 1.7	47.4 $\pm$ 1.9
Body	-	-	15.7 $\pm$ 7.8
Total	-	-	85.2 $\pm$ 4.8

^a all values are the mean $\pm$ SD of three replicate animals.

^b NR: not reported.

Table 4-15 Tissue distribution of radiocarbon 72 hours after i.v. exposure to ^{14}C -HCCP in rats (Dorough, 1980)

Matrix	I.v. ^a (7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw)	
	% of dose	$\mu\text{g}/\text{kg}$ tissue
Trachea	0.04	3.3
Lungs	1.46	14.9
Liver	5.06	9.6
Kidneys	2.11	22.3
Fat	NR	2.3
Carcass ^b	10.31	0.5
Total	18.98 $\pm$ 1.59	-

^a All values are the mean $\pm$ SD of three replicate animals.

^b Carcass includes total homogenate of body excluding tissue shown.

Yu and Atallah(1981)は、3 匹の雌の SD ラットに単回静脈投与を行った[エムルフォア (Emulphor)または生理食塩水を媒体として ^{14}C -HCCP を 0.7 mg/kg]。静脈投与された放射活性は、48 時間以内に、糞便(21%)と尿(18%)に同等に排泄された。腎臓、肝臓、血液および脂肪における残留濃度は、筋肉、脳および心臓における濃度よりも高かった。肺に存在していた放射活性量は、48 時間後で投与用量の 0.7%であった。HCCP は、ラットの体内

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

で速やかに分解された。HCCP 未変化体は、排泄物や組織中には検出されなかった。分解産物のほとんどは、極性物質であった。ラットの血液における HCCP の生物学的半減期は、静脈投与後約 32 時間であった。

3 匹の F344 ラットの雄に、 ^{14}C -HCCP を 0.59 mg/kg の用量で静脈投与した試験では、72 時間後に、39%の放射活性が、組織中に残存していた (El Dareer *et al.*, 年次不詳 ; El Dareer *et al.*, 1983 により公表)。尿中へ排泄された放射活性の多くは、最初の 24 時間に排泄されている。糞便への放射活性の排泄については、かなりの量が、次の 24 時間で排泄されている。 $^{14}\text{CO}_2$ に転換されたのは約 1%だけであった。 ^{14}C -HCCP の体内動態および分布を、Table 4-16 にまとめて示した。

Table 4-16 Disposition of radioactivity from ^{14}C -HCCP (exposure) in rats dosed intravenously (El Dareer *et al.*, undated; published by El Dareer *et al.*, 1983).

Matrix	I.v. ^a
	0.59 mg/kg bw
Urine	15.8±1.4
Faeces	34.0±1.0 ^e
Tissues	39.0±1.0
Blood (2 ml)	2.9±1.3
Liver	13.9±1.5
Skin (ears)	<0.1
Kidneys	1.2±0.1
Brain	0.1±0.0
Tail section	1.4±0.6
Intestine	0.7±0.1
Lungs	0.3±0.1
Carcass	18.4±1.2
CO ₂	0.1±0.0
Other volatile	0.1±0.0
Total recovery	89±2

^a At 72 h after (single) dose.

In vitro 試験

In vitro 試験が 1 件行われており (Yu and Atallah, 1981)、HCCP がラットの消化管、糞便および肝臓で、速やかに分解されることが示唆されている。

4.1.2.1.2 ヒトにおける試験

In vitro 試験

データは得られていない。

In vivo 試験

1 人のボランティア(男性、白人、28 歳、70 kg)を、1.3 mg の ^{14}C -HCCP (200×10^6 DPM) で吸入曝露した(曝露濃度および曝露期間は示されていない)結果、吸入された放射活性は、曝露終了後 30 分以内に、尿中に排泄され始めた。放射活性の大半は、曝露後 5 日以内に排泄された。その後、緩徐な排泄相が 22 日まで続いた。尿中には HCCP 未変化体は検出されなかった。放射活性は、極性代謝産物に由来していたが、それらの同定はできなかった。HCCP の尿への排泄に関する情報だけが提示されている(Khan *et al.*, 1981)。

4.1.2.1.3 トキシコキネティクス、代謝、および分布の要約

吸入

ラットを HCCP 蒸気に吸入曝露(1~2 時間、蒸気濃度の記載無し)した試験では、HCCP の体内取り込み用量が低い(7 および 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$)場合と高い場合(1.3~1.8)があったが、72 時間後までの ^{14}C の尿中および糞便中への排泄率は、56.2~87.5%の範囲にあり、尿を介する経路と糞便を介する経路とに、おおよそ均等に排泄されていた。体内取り込み用量が高い場合では、 $^{14}\text{CO}_2$ や他の揮発性物質の排泄は僅かであったが、体内取り込み用量が低い場合では、HCCP の揮発性代謝物が放出されているものと考えられ、1 時間の時点の体内取り込み総量と 72 時間の時点での総回収量との間に差異が生じている。投与された ^{14}C の約 11~13%が、72 時間後の時点でも体内に残留していた。そうした残留物の多くは、腎臓や気道の組織に認められている。脂肪は、残留物が蓄積する部位とは考えられなかった。

吸入試験の結果から、完全に吸収される可能性は排除できないと結論付けられる。リスクの総合評価に当たっては、吸入による吸収は 100%とみなすことになる(最悪の状況を想定)。

経皮

急性経皮毒性試験において毒性反応が見られたことから、HCCP が経皮吸収されることは

明らかである。しかし、経皮試験での吸収データは欠落している。

経口

尿や糞便を介する排泄に関するデータにより、ラットやマウスは、HCCP が経口投与された場合に、それを分解する能力を十分に有することが、強く示されている。また、分解により生成される代謝産物は、糞便への排泄に適した性質を有することも強く示されている。しかし、経口吸収に関する正確な数値を導出することはできない。それは、共に起こり得る 2 つの経路を区別できないためである。それらは、

- HCCP が肝臓で代謝され、代謝産物は胆汁を介して腸に戻り、消化管に排泄されるという経路、および、
- HCCP が消化管で、おそらく微生物により、十分に代謝され、吸収されない代謝産物となり、糞便中に排泄されるという経路である。

また、HCCP が糞便のホモジネートや腸内容物に結合することも、試験により示されている。このように、経口吸収に関して得られているデータ、具体的には、尿や組織や呼気中に回収された放射活性の累計からは、全身への分布はわずかで、つまり、経口吸収される量がわずかであると考えられる。放射活性の累計は、単回強制経口投与(7~61 mg/kg)の場合には約 18%~39%で、30 日間の混餌投与(ラットでは 0.07~1.67 mg/kg/日、マウスでは 0.16~4.1 mg/kg/日)の場合には 5.5%~12.2%であった。単回投与の場合でも反復投与の場合でも、吸収率と投与用量との間に明確な関連性は認められなかった。

尿中に排泄された放射活性物質の本体について、考えられる代謝産物に照らして解析が行われた。その結果、少なくとも 4 種類の HCCP 代謝物の存在が示唆された。これらの代謝産物の同定や特性の解明は行われていない。

静脈投与

HCCP を静脈投与(ラットに 5 または 590 µg/kg)した場合には、投与された ^{14}C の 50~70% が、72 時間後までに尿および糞便に 1:2 の割合で回収された。72 時間後、投与用量の 15% (低用量)~40% (高用量)が体内に残存しており、主として肺、腎臓および肝臓に残存していた(腎臓や肝臓では放射活性の多くはサイトゾル画分に含まれていた)。HCCP を前投与した場合では、 ^{14}C -HCCP の単回投与後の腎臓中濃度が増加(約 2 倍)した。HCCP の前投与があった場合には、肝臓の方が大きいものにもかかわらず、腎臓にも、合計で同等量の ^{14}C -HCCP 関連物質が残留していた。肝臓における ^{14}C -HCCP 濃度は、HCCP の前投与があっても変化しなかった。ラットの血液における HCCP の生物学的半減期は、静脈投与後約 32

時間であった。

4.1.2.2 急性毒性

4.1.2.2.1 動物試験

In vivo 試験

経口投与、経皮投与および吸入によりラットを HCCP に曝露した、様々な試験が実施されている。これらの試験はいずれも、OECD のガイドラインに準拠して実施されたものではない。これらの試験のデータを、Table 4-17 にまとめた。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Table 4-17 Summary of acute toxicity studies.

Route	Species	Endpoint LD ₅₀ or LC ₅₀	Unity	Reference
Inhalation	Rat ♂, adult, Carworth (n = 10/dose)	<2 (4h)	mg/l (aerosol mist)	IRDC, 1972
	Rat, adult, sex and strain unspecified (n = 10)	<2.12 (1h)	mg/l (vapour)	Cannon Laboratories, 1976a
	Rat ♂♀, adult, SD (n = 10/sex/dose)	0.018 (♂) (4h) 0.04 (♀) (4h)	mg/l (vapour)	Huntingdon, 1978; published by Rand <i>et al.</i> , 1982a
	Rat ♂♀, adult, Wistar (n = 5/sex/dose)	0.041 (4h, 14 days after exposure); 0.033 (4h, 28 days after exposure)	mg/l (vapour)	Huntingdon, 1987
	Rat, sex and strain unspecified (n = 4/dose)	0.035 (3.5h)	mg/l (vapour)	Treon <i>et al.</i> , 1955
	Mouse, sex and strain unspecified (n = 5/dose)	0.024 (3.5h)	mg/l (vapour)	Treon <i>et al.</i> , 1955
	Rabbit, sex and strain unspecified (n = 3/dose)	<0.0158 (3.5h)	mg/l (vapour)	Treon <i>et al.</i> , 1955
	Guinea pig, sex and strain unspecified (n = 2/dose)	0.080 (3.5h)	mg/l (vapour)	Treon <i>et al.</i> , 1955
Dermal	Rabbit ♂♀, adult, New Zealand White (n = 2/sex/dose)	<200 (♂) 340 (♀)	mg/kg bw	IRDC, 1972
	Rabbit, sex unspecified, adult, New Zealand White (n = 12)	<200	mg/kg bw	Cannon Laboratories, 1976d
	Rabbit ♀, adult, strain unspecified (n = 3/dose)	780	mg/kg bw	Treon <i>et al.</i> , 1955
	Rat ♂♀, adult, SD (n = 5/sex/dose)	between 2000- 3200	mg/kg bw	Gardner, 1986a
Oral	Rat ♂♀, strain unspecified (n = 9, 10 or 11/sex/dose)	505 (♂) 690 (♀)	mg/kg bw	Treon <i>et al.</i> , 1955
	Rat ♂♀, adult, Spartan (n = 5/sex/dose)	584 (♂♀) 630 (♂) 530 (♀)	mg/kg bw	IRDC, 1972
	Rat ♂♀, adult, Wistar (n = 5/sex)	>50	mg/kg bw	Cannon Laboratories, 1976b
	Rat ♂♀, adult, CFY (SD origin) (n = 5/sex/dose)	1400 (♂♀) 1500 (♂) 1300 (♀)	mg/kg bw	Gardner, 1986b
	Rat ♂♀, weanling, Fischer-344 (number unspecified)	425 (♂) 315 (♀)	mg/kg bw	SRI, 1980
	Rat ♂♀, young adult, Sprague-Dawley (number unspecified)	651	mg/kg bw	Dorough, 1979
	Mouse ♂♀, strain and number unspecified)	>600	mg/kg bw	Dorough, 1979
	Mouse ♂♀, adult, Charles River (n = 5/sex/dose)	679	mg/kg bw	IRDC, 1977
	Mouse ♂♀, weanling, B6C3F1 (number unspecified)	680	mg/kg bw	SRI, 1980
	Rabbit ♀, adult, strain unspecified (n = 3/dose)	640	mg/kg bw	Treon <i>et al.</i> , 1955

吸入

IRDC (1972)により実施された急性吸入試験では、雄ラット (Carworth CFE) を、HCCP のエアロゾルを含む空気に、4 時間曝露した。HCCP の濃度は、2 または 200 mg/L であった (各濃度に 10 匹を供試)。いずれの濃度群でも、細目、呼吸困難、チアノーゼ、流涎、流涙、眼や鼻からのポルフィリン分泌、紅斑といった症状が観察され、その後、蒼白や活動低下も認められた。剖検では、どちらの濃度群の動物でも、肺に鬱血が認められた。高濃度群では、皮膚の灰色への変化ならびに肺における重度の出血 (10/10 匹)、および胸水 (7/10 匹) が観察された。被験動物は、曝露後 48 時間以内に死亡した。LC₅₀ は 2 mg/L 未満であった。

Cannon Laboratories (1976a) による急性吸入試験では、10 匹のラット (性別・系統不明) が、2.12 mg/L の HCCP 蒸気に、1 時間曝露された。曝露中に、流涙、流涎、喘ぎ呼吸、鼻をこすり上げる動作 (shovel-nosing)、多動、四肢の蒼白化や充血やチアノーゼが観察された。1 時間曝露した時点で死亡例も見られた (3/10 匹)。曝露後も、7/10 匹が、喘ぎ呼吸をしていた。被験動物全部 (10/10 匹) が、18 時間の時点までに死亡した。LC₅₀ は 2.12 mg/L 未満であった。

Huntingdon (1978; Rand *et al.*, 1982a により公表) によって実施された急性吸入試験では、SD ラット (各濃度群雌雄 10 匹ずつ) を、0.28、1.4、2.5、3.1、3.3、3.4、4.0 または 5.8 ppm の HCCP 蒸気に 4 時間曝露した。0.28 ppm 曝露群では、ラットは通常の体重増加を示し、死亡例は生じなかった。他の全ての群では、体重が減少し、死亡例も生じた。また、ある程度の鎮静作用が認められた。5.8 ppm 曝露群では、多くの被験動物で、流涙、流涎および運動失調が認められた。1.4 ppm 以上の曝露群で生残した動物では、著しい肺の異常 (出血や肝変化に至る赤色の限局性もしくは瀰漫性の硬化病巣) が認められた。5.8 ppm 曝露群の動物の中には、鼻漏を示し、肝臓に斑点を有する例も認められた。LC₅₀ は、雄で 1.6 ppm (0.018 mg/L に相当)、雌で 3.5 ppm (0.04 mg/L に相当) であった。

Huntingdon (1987) は、他にも、50 匹のアルビノラット (Wistar) を群分け (各濃度群に雌雄 5 匹ずつ) して、急性吸入試験を実施している。1 群を対照群とし、清浄な空気だけに 4 時間曝露した。他の 4 群は、1.7 ppm (≈ 0.019 mg/L)、1.8 ppm (≈ 0.020 mg/L)、3.3 ppm (≈ 0.037 mg/L) または 3.5 ppm (≈ 0.040 mg/L) の HCCP 蒸気に、4 時間曝露された。曝露期間中に認められた臨床症状は、(不完全に) 眼を閉じた状態、異常な呼吸様式および異常な姿勢の受容であった。一部のラットは、曝露の最初の 1 時間、異常に活発化した。0.037 mg/L に曝露されたラットでは、喘ぎ呼吸が認められた。0.040 mg/L に曝露されたラットは、曝露の後半の 2 時間、活動が低下した。観察期間中、全てのラットで、過度な呼吸運動が観察された。4 つの濃度群の一部のラットで見られた他の症状は、呼吸数の増加、嗜眠および眼

からの分泌などであった。0.019 mg/L もしくは 0.020 mg/L で HCCP に曝露されたラットの多くは、2～3 日以内に、曝露の影響から回復した様子を示し、これらの群では、正常な外観や行動が数日間にわたり観察された。その後、気道の損傷を示す症状が再び現れ、観察期間中その症状が続いた。高濃度で曝露されたラットは、観察期間のほとんど毎日、異常な呼吸様式を示した。これらのラットでは気道の損傷を示す症状が見られ、それらは、ラ音、瞳孔散大、皮膚のチアノーゼ様相、および、立毛、削瘦、嗜眠ならびに低体温症といった一般状態の悪化に関連した諸症状などであった。HCCP への曝露により死亡したラットでは、死亡前の何日間かにわたり体重が減少するか、あるいは、最初に体重増加が抑制された後に数日間体重増加を示し、その後死に至るまで体重が減少していた。生残ラットの体重増加量は、観察期間の間、正常に戻ることはなかった。肺の絶対重量および体重に対する重量は、大多数のラットで高値であった。いずれの濃度でも見られた肺の異常は、膨張(褪色化を伴う場合もあった)、鬱血部位および部分的または全葉に及ぶ肝変化の様相を示す部位の存在、様々な数や大きさの赤色もしくは灰色部位の存在であった。一部の被験動物で認められた他の変化は、いくつかの内部臓器における矮小化または異常な外観、およびガスの充満による胃の膨張であった。LC₅₀ は、14 日間曝露の場合は 0.041 mg/L、28 日曝露の場合は 0.033 mg/L と導出された。

Treon *et al.* (1955) は、ラット(1 用量当たり 4 匹)、マウス(1 用量当たり 5 匹)、ウサギ(1 用量当たり 3 匹)、およびモルモット(1 用量当たり 2 匹)を用いて、急性吸入毒性試験を実施している。それぞれの動物種の系統や性別に関しては明記されていない。被験動物は、様々な濃度(0.15～78.6 ppm)の HCCP 蒸気に、様々な期間(1、3.5 もしくは 7 時間)曝露された。ウサギが HCCP の蒸気に対して最も敏感に反応し、マウス、ラットおよびモルモットの順で感受性が低下した。3.5 時間曝露されたウサギ、マウス、ラットおよびモルモットの LC₅₀ は、それぞれ 15.8 mg/m³ 未満、24 mg/m³、35 mg/m³ および 80 mg/m³ であったと報告されている。

HCCP 蒸気への曝露により、深刻な粘膜刺激症状が引き起こされ、それは、眼や鼻を手入れするしぐさ、眼瞼の閉鎖、流涙、鼻汁や唾液の分泌として現れた。さらに、被験動物は、呼吸が不規則となり、その後呼吸困難に陥った。同時にマウスでは、振戦を示すものも認められた。低濃度群では、曝露期間が長くならなければ、眼の刺激症状や呼吸困難は現れなかった。短期間曝露で死亡した被験動物では、第一次、二次および三次気管支管腔の上皮に壊死が認められた。一方、生残した被験動物の壊死組織には、好中球、赤血球およびフィブリンの浸潤が認められた。その後、閉塞性気管支炎および細気管支炎ならびに結合組織増殖が生じた。

経皮

Hoechst(1969)が実施した試験では、Wistar ラット(1 用量群当たり 10 匹、性別の報告無し)が、200、320、500、800、1200 または 2000 mg/kg の用量で、HCCP に曝露された。LD₅₀ は、825 mg/kg であったと報告されている。死亡例が 1~9 日以内に生じている。この試験報告では、HCCP が希釈して使用されたのか無希釈で使用されたのかが明記されておらず、溶媒や塗布量についての記述も無い。この試験では HCCP の経口投与も行われているが、経皮適用後の観察と経口投与後の観察が区別されていないため、毒性の特徴についてはここでは言及しない。この試験は、HCCP の急性毒性の評価には不適切であると考えられる。

IRDC(1972)の試験では、New Zealand White ウサギの背中に、希釈したか無希釈であったかは明記されていないが、HCCP が、200 または 2000 mg/kg の用量で、単回塗布された。塗布量は不明である。各用量群に、雌雄 2 匹ずつを用いた。24 時間、閉塞包帯が施された。各用量群の雌雄 1 匹ずつについては、皮膚に擦過処置が施されていた。溶媒に関する記載は無い。この結果、低用量群の雄 2/2 匹が死亡した。同群の雌は両方とも生残したが、体重が減少した。死亡した雄ウサギは、体重減少、悪液質、皮膚の顕著な刺激症状および壊死、ならびに活動性低下を示していた。塗布部位の皮膚は、紫色に変色していた。高用量群の被験動物は全て死亡した。皮膚の擦過処置を受けていない動物と受けていた動物との間で、影響の出現に差異は無かったと報告されている。LD₅₀ は、雄では 200 mg/kg 未満であり、雌では 340 mg/kg であった。

Cannon Laboratories(1976d)が実施した試験では、HCCP が、アルビノ New Zealand White ウサギ(性別不詳)の皮膚に適用された(用量は 200 mg/kg、塗布容量の記載無し、24 時間閉塞包帯が施された)。最初の 24 時間で 4/12 匹が死亡し、48 時間後までにさらに 4/8 匹が死亡した。LD₅₀ は 200 mg/kg 未満であった。48 時間までに、痂皮形成が認められた。この試験報告では、HCCP が希釈して用いられたか無希釈で用いられたか明記されていない。溶媒についても明らかにされていない。

Treon *et al.*(1955)が実施した試験では、3 匹の雌ウサギ(系統は明記されていない)に、430 から 6130 mg/kg にわたる範囲の用量の HCCP(無希釈)が適用された(塗布容量は明記されていない)。この試験から導出された LD₅₀ は、780 mg/kg である。HCCP は、皮膚に対して非常に刺激性が強かったと思われる。最低用量でも、濃い紫色への局所の変色や、皮下浮腫が誘発された。

Gardner(1986a)の急性経皮試験では、コーン油を媒体とした 5 mL の HCCP 溶液が、SD ラットの擦過処置を施した皮膚に適用された(用量は 1600、2000 および 3200 mg/kg で、各用量群雌雄 5 匹ずつが用いられ、24 時間閉塞包帯が施された)。LD₅₀ は、2000 mg/kg を超え

ていたと報告されている。雌雄両方で死亡例が見られ、2000 mg/kg では雄 1 匹および雌 1 匹、3200 mg/kg では雄 4 匹および雌 2 匹が、2～4 日目に死亡した。驚くべきことに、無希釈で HCCP を適用した場合(2000 mg/kg)には、死亡例が生じなかった。死亡したラットの剖検において、3200 mg/kg 群の雌では腎臓の褪色化が認められ、2000 mg/kg 群の 2 匹では、肝臓、脾臓および腎臓の褪色化、胃の腺領域の鬱血、および腸の脈管系の鬱血が認められた。共通して認められた臨床症状は、円背姿勢、動揺歩行、嗜眠であり、高用量側の 2 群では、眼瞼下垂、呼吸数減少、および四肢の蒼白化も認められた。生残ラットの回復は、無希釈の HCCP を適用された場合には 3 日までに完了し、コーン油で 32、40 および 64% w/v に希釈した HCCP(用量はそれぞれ 1600、2000 および 3200 mg/kg)を適用された場合には 5～9 日の期間をおいて完了した。予備試験(設定用量 100、250、640 および 2000 mg/kg)において、100%HCCP の LD₅₀ が 2000 mg/kg を超えることが、既に示されていた。塗布部位には全例で、皮膚の暗色化や中等度または重度の浮腫が最初の 1 週間に認められ、低用量群や中用量群では、概ね第 2 週の期間に回復した。高用量群では(希釈の場合でも無希釈の場合でも)、ほとんどのラットで、第 2 週目に、塗布部位の皮膚の硬化が生じた。

また、皮膚刺激試験において、HCCP による死亡、投与部位の壊死、重度の体重減少が観察されている(4.1.2.3.1 項参照)。

経口

Treon *et al.* (1955)が実施した試験では、ラット(1 用量群当たり雌雄 9、10 または 11 匹ずつ、系統不詳)および雌ウサギ(1 用量群当たり 3 匹)に、180～2100 mg/kg の範囲で、HCCP(ピーナツ油を媒体とした溶液; 容量は 0.25～3.60 mL/kg の範囲)が強制経口投与された。LD₅₀ 値は、雄ラットでは 505 mg/kg、雌ラットでは 690 mg/kg、雌ウサギでは 640 mg/kg であった。HCCP の経口投与により、下痢、嗜眠および呼吸の緩慢化が誘発された。死亡したウサギでは、心臓、肝臓、脳および副腎の瀰漫性変性、腎尿細管の瀰漫性の変性および壊死が認められ、また肺は、重度の充血性および水腫性変化を示していた。HCCP 投与により死亡したラットでは、脳、心臓および副腎の瀰漫性変性、肝臓や腎尿細管の瀰漫性の変性および壊死、さらに肺の充血や水腫が認められた。ラットの中には、胃の近位部に急性壊死性炎症を有するものもいた。

IRDC (1972)が実施した試験では、Spartan ラット(1 用量群当たり雌雄 5 匹ずつ)に、コーン油に懸濁した HCCP が、315、500、794、1250 または 1984 mg/kg の用量で投与された。全ての用量群で、投与容量は 10 mL/kg であった。LD₅₀ は、584 mg/kg であった。臨床症状や剖検所見については、記載がなされていない。生残したラットの体重増加量は、全例で正常であった。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Cannon Laboratories(1976b)による試験では、1 群の Wistar ラット(雌雄 5 匹ずつ)に、50 mg/kg の用量の HCCP が、挿管により単回投与された。被験物質は、蒸留水を媒体とした 10%溶液の形で投与された。被験動物は、自発運動の低下を示したが、48 時間の観察期間中に死亡例は生じなかった。

Gardner(1986b)による試験では、CFY ラット(SD 系、1 用量群当たり雌雄 5 匹ずつ)に、HCCP(コーン油を媒体とした溶液)が、1260、1600 または 2000 mg/kg の用量で経口投与された。全ての用量群で、投与容量は 10 mL/kg であった。LD₅₀ は、1400 mg/kg であった。ほとんどの死亡例は、2 日目もしくは 3 日目に生じたが、4 日目と 12 日目にも雌で死亡例が生じた。投与の影響を受けても死亡しなかったラットの全例で、8 日目に記録した体重増加量に減少がみられた。生残ラットの全てにおいて、体重増加量は、観察期間の第 2 週では、少なくとも予測値に達していた。死亡したラットの剖検では、肉眼的異常は認められなかった。試験期間終了時の剖検所見は正常であった。投与に対する反応として認められた変化は、立毛、円背姿勢、異常歩行(よたつき)、嗜眠、呼吸数減少、眼瞼下垂、四肢の蒼白化、および下痢であった。

Dorough(1979)は、LD₅₀ 値について、ラット(Sprague Dawley、供試数不詳)では 651 mg/kg であり、マウス(系統および供試数不詳)では 600 mg/kg を超えていたと報告している。若齢ラット(Fischer-344、供試数不詳)の LD₅₀ は、雄で 425 mg/kg、雌で 315 mg/kg であり、また、若齢マウス(B6C3F1、供試数不詳)では、680 mg/kg であった(SRI, 1980)。この試験において使われた HCCP が希釈したものであったか無希釈であったかについては不明であり、また溶媒についても不明である。

IRDC(1977)による試験では、Charles River マウス(1 用量群当たり雌雄 5 匹ずつ)に、コーン油に懸濁した HCCP が、21.5、46.4、100、215、464、1000 または 2150 mg/kg の用量で強制経口投与された。全ての用量群で、投与容量は 10 mL/kg であった。LD₅₀ は、679 mg/kg であった。215 mg/kg 群では、下痢が単独で(雄のみ)に認められた。464 mg/kg 群では、下痢とともに活動性低下が認められた。1000 mg/kg 群では、下痢とともに、四肢緊張度の低下、運動失調、眼瞼下垂が認められ、死亡例も生じた。2150 mg/kg 群では、下痢の他に呼吸数減少が認められた。

皮膚刺激性試験や眼刺激性試験から得られた知見

ウサギを用いた皮膚刺激性試験の全てにおいて、死亡例が観察された(4.1.2.3.1 項参照)。死亡例は、最小投与量(0.5 mL)でも生じており、この量は、ウサギの体重を 2 kg とした場合、全身用量で 250 mg/kg に相当する。

被験動物(雄および雌ウサギ 4 匹)の右目の結膜囊に 0.1 mL の HCCP を滴下した眼刺激性試験においても、全例が死亡している(4.1.2.3.2 項参照)。

In vitro 試験

データは得られていない。

4.1.2.2.2 ヒトにおける試験

Treon *et al.* (1955)は、毒性試験を実施していた研究グループのメンバーが、濃度不詳の HCCP に偶発的に曝露された際に、頭痛を発症したことを報告している。HCCP は、通気曝露チャンバーを開けた際に、室内に漏出した。これ以上の詳細事項は提示されていない。

4.1.2.2.3 急性毒性の要約

OECD のガイドラインに準拠して実施された急性毒性試験のデータは得られていない。しかし、得られたデータは、かなり古いものもあるが、急性毒性に関する付属書 VII の要項を十分に満たしている。急性吸入曝露の場合、ラットの 4 時間 LC₅₀ は 0.018~0.041 mg/L であり、ウサギの 3.5 時間 LC₅₀ は 0.0158 mg/L 未満であった。

ウサギの経皮 LD₅₀ は 200 mg/kg 未満から 780 mg/kg の範囲にわたっており、ラットの LD₅₀ は 2000~3200 mg/kg であった。また、ウサギを用いた皮膚刺激性試験の全てにおいて、死亡例が観察されている(4.1.2.3.1 項参照)。死亡例は、最小投与量(0.5 mL)でも生じており、この量は、ウサギの体重を 2 kg とした場合、全身用量で 250 mg/kg に相当する。

経口投与の場合、ラットの LD₅₀ は 505~1500 mg/kg であり、マウスの LD₅₀ は 679 mg/kg であった。死亡例は、どの皮膚刺激性試験および眼刺激性試験でも生じている。得られたデータに基づくと、HCCP は、急性経口曝露の場合は有害性であり、急性経皮曝露の場合は有毒であり、吸入曝露の場合は非常に有毒である(T+, R26; R24; R22)。リスクの総合評価の出発点としては、ラットにおける 4 時間吸入 LC₅₀ 値の 0.018 mg/L (18 mg/m³) と、ウサギにおける経皮 LD₅₀ 値の 200 mg/kg 未満が用いられる。

被験動物(雄および雌ウサギ 4 匹)の右目の結膜囊に 0.1 mL の HCCP を滴下した眼刺激性試験においても、全例が死亡している(4.1.2.3.2 項参照)。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

眼を介した曝露による死亡に関しては、R 警句には適切なものが無く、直接眼に触れた場合のリスクを喚起する S 警句(S53)が必要である。S53 は、付属書 I において、HCCP の現行の登録事項の中に、既に提示されている。

化学物質の分類や表記(GHS に準拠)に関する EU の新しい規制の下では、「EUH070 - 眼を介した曝露で有毒」が適用されることになることに留意が必要である。

4.1.2.3 刺激性

皮膚刺激性試験や眼刺激性試験において得られた結果を **Table 4-18** にまとめた。いくつかの試験において、被験動物の皮膚に、黒色、紫色、あるいは暗赤色への変色が観察されたが、これは壊死や出血によるものと解釈され、腐食作用とみなされた。関連する項で、より詳細に記載した。OECD のガイドラインに準拠して実施された刺激性試験は見当たらず、また、得られたデータの中にはかなり古いものもある。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Table 4-18 Summary of the available irritation studies.

Route	Species	Grading	Result	Reference
Skin	Rabbit, Yellow-Silver strain (sex not reported) (n=5)	*	Corrosive: 10% HCCP in sesam oil, non-occlusive	Hoechst, 1969
	NZW Rabbit (n=3/sex)	see Table 4-19 and Table 4-20	Corrosive: 100% HCCP	IRDC, 1972
	NZW Rabbit (sex not reported) (n=6)	see Table 4-21	Corrosive: 100% HCCP	Cannon Laboratories, 1976c
	SD Rat (n=5/sex/dose)	*	Corrosive: 32%, 40% and 64% HCCP in corn oil	Gardner, 1986
	Monkey (sex and strain not reported) (n = 2)	*	Corrosive: >10% HCCP in Ultrasene	Treon <i>et al.</i> , 1955
	Guinea pig (sex and strain not reported) (n=2)	*	Corrosive: 40%, 60% and 90% HCCP in Ultrasene; No skin reactions: 0.01%, 0.1% and 1% HCCP in Ultrasene	Treon <i>et al.</i> , 1955
	Guinea pig (n=2/sex/dose; strain not reported)	*	Slightly irritant: 2% HCCP in corn oil; No skin reactions: 1% HCCP in corn oil	Price, 1982
Eye	NZW Rabbit (n=4/sex/dose)	Table 4-23	Severe irritant and (probably) corrosive	IRDC, 1972

* No scores given

4.1.2.3.1 皮膚**動物試験**

Hoechst(1969)の試験では、5 匹のウサギ(Yellow-Silver 系、性別についての記載無し)の剃毛した背中に、0.5 または 1.0 mL の HCCP(ゴマ油を媒体とした 10%溶液)を連日適用(非閉塞的に 5 回)し、皮膚の反応を検査した。全てのウサギにおいて、初回の適用からすでに、局所の暗赤色化と軽微な皮下浮腫が認められた。これらの徴候は両方とも、試験終了(最後の適用の 3 日後)まで持続した。1 匹が 1.0 mL の 3 回適用後に死亡し、2 匹が 1.0 mL の 4 回適用後に死亡した。全てのウサギに、重度の体重減少(110~485 g)が認められた。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

IRDC (1972)の試験では、雌雄 3 匹ずつの NZW ウサギを用い、背中の無傷の皮膚および擦過処置を施した皮膚に、無希釈の HCCP (0.5 mL)を塗布した。塗布部位は、ガーゼの包帯で 4 時間被覆した。その後、塗布部位を微温湯で洗浄し、検査した。結果を **Table 4-19** および **Table 4-20** に示した。観察期間中に、被験動物のウサギ 6 匹中 3 匹が死亡した。死亡は被験物質によるものであった。試験期間中に死亡したウサギには、呼吸抑制や泡状の血液様鼻汁が見られた。中等度から重度の浮腫が認められた。塗布部位の皮膚は、濃い紫色に変色したため、紅斑を観察することができなかった。

Table 4-19 Summary of the test results of a dermal irritation test performed with three NZW rabbits (IRDC, 1972).

Mean scores observed after on intact and abraded skin	4 hours		24 hours		72 hours	
	intact skin	abraded skin	intact skin	abraded skin	intact skin	abraded skin
Erythema					*	*
Oedema						
Slight (2)					1/2	
Moderate (3)		2/3	2/3	2/3	1/2	1/1
Severe (4)	3/3	1/3	1/3	1/3		
Other: diarrhoea, ataxia, hypoactivity			2/3	1/3	2/2	
Death (24-72 h)					1/3	2/3

* No scores possible due to purple discoloration and deaths

Table 4-20 Summary of the test results for dermal irritation of the study of IRDC (1972).

Mean scores observed after	24 hours (n=3)		72 hours (n=3)	
	intact skin	abraded skin	intact skin	abraded skin
Erythema	*	*	*	*
Oedema	3.3	3.3	2.5	3.0

* No scores possible due to purple discoloration and deaths

Cannon Laboratories (1976c)によって、無傷の皮膚についての刺激性試験が実施されている。6 匹の NZW ウサギ(性別不詳)に、被験部位 1 ヲ所に付き 0.5 mL の HCCP を塗布し、閉塞パッチで被覆した。ウサギ 1 匹当たり、無傷の皮膚の被験部位を 2 ヲ所設けた。4 時間後、パッチを除去し、検査した。被験部位は、24 および 48 時間後にも検査して記録を取った。観察結果を **Table 4-21** に示したが、2 ヲ所とも同様の結果であった。皮膚の腐食(壊死)が、4 時間後では全被験部位 12 ヲ所に、24 および 48 時間後には 8 ヲ所(4 匹)に認められた。2 匹が 24 時間以内に死亡した。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Table 4-21 Summary of the results of a dermal irritation/corrosivity test performed with 6 NZW rabbits (Cannon Laboratories, 1976c).

Mean scores observed after on intact skin		4 hours	24 hours	48 hours
Erythema	Very slight (1)			
	Well defined (2)			
	Moderate to severe (3)	6/6		
	Severe (4)		4/4	4/4
Oedema	Very slight (1)			
	Slight (2)			
	Moderate (3)	6/6	4/4	4/4
	Severe (4)			
Necrosis		6/6	4/4	4/4
Death between 4 and 24 h			2/6	2/6

Gardner(1986a)の急性毒性試験では、SD ラット(各群雌雄 5 匹ずつ)に、コーン油に溶解した HCCP を、容量を 5 mL として、1600、2000 または 3200 mg/kg の用量(HCCP の濃度はそれぞれ 32、40 および 64%w/v)で適用した(2000 mg/kg については無希釈 HCCP でも試験した)(4.1.2.2.1 項参照)。適用部位の検査では、48 および 72 時間後に、全群において、皮膚の暗色化と中等度から重度の浮腫が認められた。これらの反応は、全般的に、第 1 週目の間中ずっと持続した。コーン油を媒体とした 32 または 40% w/v(それぞれ 1600 および 2000 mg/kg)の HCCP で処置された群では、皮膚の状態は、第 2 週目の間に回復した。15 日目までに、浮腫は部分的もしくは完全に消失し、変色した組織の痂皮化が開始され、あるいは完了した。コーン油を媒体とした 64% w/v(3200 mg/kg)の HCCP、もしくは無希釈の HCCP で処置されたラットの大多数は、第 2 週目の間に皮膚の硬化が進んだ。この硬化は、試験終了時(15 日目)までには消失しなかった。死亡例は、40%群、60%群、および無希釈適用群で生じた。この試験では、重症所見が認められたが、これは曝露期間が長かったことに起因しているのではないかと考えられた。

Treon *et al.*(1955)は、ウサギ(系統および性別不詳)を用いた試験で、HCCP(試験用量 430、610、1020、2130 および 6130 mg/kg)が、一次皮膚刺激性を示したことを報告している。無希釈の 93.3%HCCP(残りの 6.7%は不詳)の最小致死用量は、Draize, Woodard and Calvery の 24 時間スリーブ管法に従ってウサギの皮膚との接触を維持した場合、430 mg/kg よりは高く、610 mg/kg よりは低かった。このように接触させた場合、皮膚の充血、出血、浮腫および壊死を特徴とする、重度の皮膚損傷が引き起こされた。ウサギの無傷の皮膚に HCCP を接触させたことにより、被験動物の組織に病理学的変化が生じた。それらの変化は、脳、心臓および副腎の瀰漫性変性、肝臓や腎尿細管の瀰漫性の変性および壊死、および肺の充血や水腫等であった。皮膚には急性炎症、限局性の潰瘍や痂皮形成、肥厚、過角化が生じた。

最低用量でも、濃い紫色への局所の変色や、皮下浮腫が誘発された。約 12 日後、皮膚は

硬化し、痂皮が形成され、亀裂が生じた。この局所的な損傷の重症度や損傷が及んだ範囲には、適用量によりばらつきが見られた。HCCP を皮膚に適用された後に死亡したウサギの内臓における病巣は、経口投与で見られた病巣と同様であった。脳、心臓および副腎の瀰漫性の退行性変性、肝臓や腎尿細管の瀰漫性の変性および壊死、および肺の充血や水腫等が認められた。高用量側の 2 群から、17 時間目と 20 時間目に死亡例が生じたが、それら 2 匹の皮膚は、重度の変色を示していた。その他に、それより低用量での接触に供された 2 匹が、それぞれ 2 日目と 3 日目に死亡したが、それらの皮膚では、急性瀰漫性炎症、限局性潰瘍、および限局性の痂皮が認められた。皮膚に HCCP を適用後、生残して 7~21 日目に屠殺された 6 匹のウサギでは、脳、肝臓、腎臓および副腎における退行性変性が、その時点でも持続しているのが認められた。これらの被験動物の皮膚には、肥厚、過角化、脱毛、および慢性炎症が認められた。

サルを用いた試験が実施されており、1 匹の腹部の 5 ヶ所に、0.001~10%の濃度の HCCP 希釈溶液(溶媒:ウルトラセン)が、0.01 mL 単回適用された(曝露時間不詳)。その 10 日後、背中の離れた部位に、20~90%の濃度の HCCP 希釈溶液(溶媒:ウルトラセン)が、0.05 mL 単回適用された(曝露時間不詳)。その結果、皮膚の迅速な変色が引き起こされた。20%の濃度から濃度が上昇するにつれて、非常に明るい色から濃い褐色まで、皮膚の色が変化した。別のサルに対して、ウルトラセンを媒体とした 10%HCCP 溶液を、0.05 mL/kg の用量で、1 日 2 時間、連続 3 日間適用したところ、重度の皮膚刺激症状および壊死が生じた。適用の 5 日後、皮膚には硬化、痂皮形成、亀裂、壊死、および出血が見られた。適用の 13 か月後、損傷部位に、萎縮や完全な被毛の喪失を伴った瘢痕形成が見られた。

モルモットに 0.01、0.1 もしくは 1.0%の濃度の HCCP(溶媒:ウルトラセン)を 0.05 mL 適用した(曝露時間不詳)試験では、その皮膚に特に変化は引き起こされなかった。別のモルモットに対して、背中の離れた部位に、より高い 3 段階の濃度(40、60%または 90%、溶媒:ウルトラセン)で同じく 0.05 mL を適用した(曝露時間不詳)ところ、全ての適用部位において、変色、硬化、痂皮形成、および壊死が認められた。これらのデータに基づき、モルモットに軽微な影響を及ぼす濃度は、1.0%より高く 40%より低いと結論付けられる(Treon *et al.*, 1955)。

Shell(Price, 1982)によって実施された皮膚刺激性試験の経皮用量設定試験では、雌雄 2 匹ずつで構成された 2 群のモルモット(系統の記載無し)に、コーン油で希釈した HCCP の 1 または 2%溶液が、0.3 mL 適用された(閉塞包帯を施して 24 時間)。2%群のラットの皮膚は、軽度の発赤(境界不明瞭)を示したが、1%群のラットでは、皮膚反応は認められなかった。

また、急性経皮毒性試験(4.1.2.2.1 項参照)では、皮膚に対する局所的影響(変色、浮腫、顕

著な刺激症状や壊死)が認められている。

ヒトにおける知見

Table 4-22 に、HCCP に偶発的に曝露され、症状を示した 177 人の労働者に関するデータを示した。

Morse *et al.* (1979) および Kominsky *et al.* (1980) は、1977 年 3 月、米国ケンタッキー州のルーイビルにおいて、HCCP やオクタクロロシクロペンテンによる影響を、偶発的に曝露された下水処理施設の労働者について調査した。1977 年 3 月 26 日、臭気を放ち、高粘度の粘着性物質が、ケンタッキー州の下水処理施設に入り込み、一次処理区域の棒ふるいや除砂設備を被覆してしまった。3 月 29 日、化学分析により、処理場の汚水に、多量の HCCP と少量のオクタクロロシクロペンタジエン（訳注：原文に"octachlorocyclopentadiene"とあるが"octachlorocyclopentene"「オクタクロロシクロペンテン」の誤植ではないかと思われる）が混入していることが判明し、同処理場は閉鎖された。曝露が生じた際にこれらの化学物質が空气中にどれだけの濃度で存在していたかは不明であったが、その後の空気の分析から、HCCP の空气中の相対濃度は、オクタクロロシクロペンテンよりはるかに高いことが判明した。HCCP の空气中濃度は、40～19,000 ppb であった。労働者から最も多く報告された症状は、眼への刺激(59%)、頭痛(45%)および喉への刺激(27%)であった。他の症状は、皮膚への刺激、咳、悪心および腹痛などであった。調査の時点で多くの労働者がまだ症状を有していたため、症状がどのくらい続いたかについての詳細情報は得られなかった。しかし、この出来事の 6 週間後でも、施設の労働者 177 名の問診により、症状が残っていることが判明した。その内容は、頭痛が 18%、倦怠感が 15%、胸部不快感が 13%、皮膚刺激症状が 10%、眼の刺激症状と咳が 9%であった。1977 年の 3 月中旬から 5 月 15 日にかけて施設の医者によって行われた 90 名の労働者についての診察の記録を調査したところ、頭痛および粘膜や気道の刺激症状があることが判明した。Table 4.19(訳注：Table 4.22 の誤植と思われる)に、施設が閉鎖(1977 年 3 月 29 日)される直前に報告されていた症状の種類や頻度、および曝露があつてから約 6 週間後の症状を示した。オクタクロロシクロペンテンは、一次皮膚刺激性物質ではなく、眼への刺激性は中等度であることに留意すべきである(EPA, 1978)。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Table 4-22 Percent of 177 employees with symptoms after accidental exposure to HCCP (Kominsky *et al.*, 1980).

Symptom	Last 2 weeks March	1 Day	Persistence after onset	
			1 Week	May
Eye irritation	62	40	25	9
Headache	55	45	28	18
Chest discomfort	34	30	23	13
Fatigue	34	31	26	15
Sore throat	30	25	11	5
Cough	24	21	14	9
Nausea	22	18	13	6
Skin irritation	21	17	13	10

4.1.2.3.2 眼**動物試験**

IRDC (1972) の眼刺激性試験では、雌雄 4 匹ずつの NZW ウサギを用い、右眼の結膜嚢に容量 0.1 mL の HCCP を滴下し、左眼は対照とした。5 匹(性別は示されていない)では 5 分間曝露した後に水洗を施し、3 匹では 24 時間曝露後に洗浄を行った。投与の 1、24、48 および 72 時間後、ならびに 7、14 および 21 日後に、眼の検査を行った。14 日目と 21 日目の検査は、観察期間の第 9 日以前に全てのウサギが死亡したために不可能であった。死亡は被験物質によるものであった。観察期間中に見られた症状は、壊死、脱色、紫褐色への変色、化膿性分泌物、角膜損傷(フルオレセインナトリウムで検査)、斜頸、顔面腫脹、呼吸困難、鼻汁分泌、点眼後の異常発声、および呼吸器の鬱血であった。結果を **Table 4-23** にまとめた。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Table 4-23 Summary of the test results of an eye irritation test performed with 8 NZW rabbits (IRDC, 1972).

	Group 1 (n=5)					Group 2 (n=3)				
Observation	Hours after wash at 5 min.				day	hours after instillation (wash after 24 h)				day
	1	24	48	72	7	1	24	48	72	7
Mortality			1 ^a		3 ^b				1 ^c	2 ^d
Cornea										
No ulceration or opacity	5/5	4/5	4/4	4/4	1/1	3/3	3/3	3/3	2/2	
Grade 1 opacity		1/5								
Grade 2 opacity										
Grade 3 opacity										
Grade 4 opacity										
Iris										
Normal	5/5	4/5	4/4	4/4	1/1	3/3	3/3	3/3	2/2	
Grade 1 iridal irritation		1/5								
Grade 2 iridal irritation										
Conjunctivae										
Vessels normal	2/5					1/3				
Grade 1 swelling	3/5	5/5		1/4		2/3	3/3	2/3		
Grade 2 swelling			2/4	2/4	1/1			1/3	2/2	
Grade 3 swelling			2/4	1/4						
Chemosis										
No swelling										
Grade 1 swelling										
Grade 2 swelling	1/5					2/3				
Grade 3 swelling	3/5	1/5	1/4	4/4		1/3		1/3	1/2	
Grade 4 swelling	1/5	4/5	3/4		1/1		3/3	2/3	1/2	
Ulceration or necrosis of conjunctivae or nictitating membrane				1/4			1/3	3/3	2/2	

^a One rabbit died between the 24 h and 48 h observation period; ^b Three rabbits died between the 72 h and 7 day observation period and one rabbit died on the 9th day of the study period; ^c One rabbit died between the 48th hour and the 72nd hour of the study period; ^d Two rabbits died on the 6th day of the study period.

ヒトにおける知見

4.1.2.3.1「刺激性」の「皮膚」の項を参照のこと。

4.1.2.3.3 気道

動物試験

4.1.2.2.1「急性毒性」の「吸入」の項、および4.1.2.6.1項のRand *et al.* (1982a)の2週間吸入濃度設定試験を参照のこと。Huntingdonによる急性吸入試験(Rand *et al.*, 1982aにより公表)では、SD ラット(各群雌雄 10 匹ずつ)が、0.28、1.4、2.5、3.1、3.3、3.4、4.0 または 5.8 ppm の HCCP に、1 日 4 時間で 14 日間曝露された。1.4 ppm(0.016 mg/L に相当)以上の曝

露で生残したラットでは、肺に著しい異常(出血や肝変化に進展する限局性または瀰漫性の赤色の硬化部位)が認められた。

Huntingdon による 2 週間吸入濃度設定試験(Rand *et al.*, 1982a により公表)では、5.7 mg/m³ で曝露されたラットの鏡検により、肺における変化が明らかとされている。肺における変化は、主として細気管支に限局しており、上皮の糜爛、立方上皮および円柱上皮が限局性の過形成領域、上皮下における限局性の繊維芽細胞増殖、演奏性細胞浸潤、管腔への滲出液漏出などを特徴としていた。鼻腔では、嗅上皮の萎縮が生じており、限局性の好中球浸潤、管腔内への炎症性浸出液漏出、および上皮下粘液線の限局性の肥大を伴っていた。

ヒトにおける知見

4.1.2.3.1 「刺激性」の「皮膚」の項を参照のこと。

4.1.2.3.4 刺激性の要約

OECD のガイドラインに準拠して実施された刺激性試験のデータは得られていない。しかし、得られたデータは、かなり古いものもあるが、皮膚や眼への刺激性を検討する試験に関する付属書 VII の要項を十分に満たしている。

下水処理施設の 177 名の労働者についての症例調査からは、HCCP は、急性曝露により、皮膚、眼および気道に対して刺激性を示す可能性があることが示された。

得られた動物データに基づくと、HCCP は、皮膚および眼に対して刺激性および腐食性を示し、気道に対して刺激性を示すと結論付けられる。ウサギを用いた皮膚刺激性試験(Hoechst, 1969)では、HCCP の 10%希釈溶液が、皮膚の局所的な暗赤色への変色を引き起こし、この影響は腐食性を示唆するものと考えられた。別の試験(Price, 1982)では、HCCP の 2%希釈溶液が、ラットの皮膚に軽微な発赤(境界不明瞭)を誘発した。この所見からは、リスク警句 R38(この警句は境界が明瞭な発赤に関する)を採用する分類は必要とされない。

また、顕著な所見として、死亡が起こり得ることが、動物を用いた皮膚刺激試験および眼刺激試験の全てにおいて報告されている(この知見は 4.1.2.2.3 「急性毒性の要約」の項において採り上げられている)。

得られたデータに基づき、化学物質の分類と表記に関する技術委員会(TC-C & L)の会議(2006 年 10 月)では、HCCP によって引き起こされる局所的影響に関し、濃度による分類

が、以下の様に定められた。

10%以上 100%まで：C(腐食性), R34

5%を超過するが 10%未満：Xi(刺激性), R36/37/38

5%以下：刺激性や腐食性に関する分類や表記は必要とされない

4.1.2.4 腐食性

HCCP の腐食性に関しては、4.1.2.3「刺激性」の項で検討している。

4.1.2.5 感作性

Table 4-24 に、得られた皮膚感作性試験の結果を示す。1 件は Magnusson and Kligman 法によるものであり、もう 1 件は他の方法を用いたものである。詳細は以下に記載した。

Table 4-24 Summary of skin sensitisation studies.

Species	Grading	Result	Method	Reference
Guinea pig	*	sensitising	-	IRDC, 1978a
Guinea pig	see Table 4-25	sensitising	Magnusson & Kligman	Price, 1982

* no scores given

1 件目の感作性試験では、8 匹の雄のアルビノモルモット(系統の報告無し)を用い、背中や脇腹の異なる箇所を剃毛した領域に、純 HCCP もしくは生理食塩水が、皮下注射された。注射は、感作誘導の合計回数が 10 回になるまで、1 日おきで週 3 回実施された(IRDC, 1978a)。初回は 0.05 mL、後の 9 回は 0.10 mL で投与が行われた。10 回の感作誘導の 2 週間後、0.05 mL で感作惹起が行われた。感作誘導ならびに感作惹起に対する反応を、24 および 48 時間の時点で読み取った。感作惹起でのスコアが 10 回の感作誘導での平均スコアよりも大きかった場合、投与された物質が皮膚感作を引き起こしたものとみなした。2,4-ジニトロ-1-クロロベンゼン(生理食塩水を媒体とした 0.1%液)を、陽性対照として用いた。被験物質を投与された 8 匹のモルモット全てで、感作惹起において発赤反応が見られ、そのうち 7 匹では、その発赤反応が、感作誘導での平均よりも強かった。各個体における感作誘導での平均値(発赤に関して)を求める際、感作誘導の期間を通して正の値が得られていたことが確認された。陽性対照群のモルモット 4 匹は全て、発赤反応や膨疹反応を、感作惹起の場合よりも強く示した。対照群のモルモットでは全例で、感作誘導後や感作惹起

後の皮膚反応は陰性であった。HCCP は感作性を有すると結論付けられた。

これより後に Shell によって実施された皮膚感作性試験は、Magnusson and Kligman 法 (OECD guideline 406) によるものであった (Price, 1982)。この試験では、雌雄 10 匹ずつのモルモット (系統の報告無し) で構成された 1 群と、雌雄 5 匹ずつで構成された対照群が設けられた。剃毛した皮膚の中心線を挟んで各側に 1 列を設定し、3 ヶ所ずつの 2 列に皮内注射を行った。各列は、フロイントの完全アジュバント (FCA) を注射する部位、溶媒 (コーン油) に混和した被験物質を注射する部位、および FCA と溶媒 (コーン油) の 50:50 液に混和した被験物質を注射する部位から構成されていた。対照群の動物にも、被験物質を使用しなかった以外、同様の処置を行った。注射された容量は、すべて 0.1 mL であった。濃度は、用量設定試験に基づいて選択された。すなわち、皮内感作誘導には、コーン油を媒体とした 0.05% (w/v) 液を、局所感作誘導にはコーン油を媒体とした 2% (w/v) 液を、局所感作惹起にはコーン油を媒体とし 1% (w/v) 液を、それぞれ用いた。皮内注射による感作誘導の 1 週間後、局所感作誘導として、0.3 mL の被験物質を保持したパッチで、注射部位を 48 時間被覆した。局所感作惹起は、局所感作誘導の 2 週間後に実施された。0.1 mL の被験物質で湿らせたパッチで、試験部位を被覆した。24 時間後にパッチを除去し、試験部位における反応を、パッチ除去の直後、24 および 48 時間後に検査した。被験物質で処置された 20 匹全てにおいて、感作惹起用パッチを除去した後 24 および 48 時間の両時点で、陽性反応が認められた。この試験の結果を Table 4-25 にまとめた。この試験でも、HCCP は感作性を有すると結論付けられた。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Table 4-25 Skin reaction in guinea pigs following topical challenge with HCCP (Shell, 1982).

		Response to challenge after:		
Animal number	sex	0 h	24 h	48 h
1	M	tr	(a)	(a)
2	M	+	+	+(b)
3	M	+	+	(a)
4	M	+	+	tr
5	M	+	tr	tr
6	F	+	(a)	(a)
7	F	tr	+	+
8	F	tr	(a)	(a)
9	F	tr	+	(a)
10	F	+	+	tr(b)
11	M	+	+(b)	(a)
12	M	+	tr	+
13	M	tr	tr	tr
14	M	+	+	tr
15	M	+	+	+(b)
16	F	+	+	tr(b)
17	F	+	+	tr
18	F	+	(a)	(a)
19	F	+	+	tr
20	F	++	(a)	(a)
Control animals				
1	M	-	-	-
2	M	-	-	-
3	M	-	-	-
4	M	-	-	-
5	M	tr	-	-
6	F	-	-	-
7	F	-	-	-
8	F	-	-	-
9	F	-	-	-
10	F	-	-	-

-: not different from surrounding skin, tr: slight redness, edges not defined, +: pink/red square with defined edges, ++: beet red square with well defined edges, (a): scab due to self inflicted wound (biting) covering entire challenge site, preventing assessment of degree of erythema-counted as positive response, (b): scab due to self inflicted wound (biting) covering part of challenge site, assessment of degree of erythema not affected.

気道

データは得られていない。

4.1.2.5.1 ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.5.2 感作性の要約

HCCP を用いた 2 件の皮膚感作性試験のデータが得られている。そのうちの 1 件は Magnusson and Kligman 法(OECD guideline 406)によるものであり、もう 1 件は他の方法を用いたものである。得られたデータは、感作性試験に関する付属書 VII の要項を満たしていると認められる。得られたデータに基づくと、HCCP は、皮膚接触により感作を引き起こす可能性があるとは結論付けられる。したがって、Xi、R43 への分類が提唱される。

これらの皮膚感作性試験では、比較的低濃度でも感作が認められた。そのため、この影響に関する特別な濃度基準を確立することが提唱される。皮内感作誘導における 0.05%という HCCP のコーン油中濃度と、被験動物 20 匹全てが感作惹起パッチを除去後 24 および 48 時間の時点で陽性反応を示したことを考え合わせると、ECBI/81/02 Rev.2 に基づき、0.001% (「非常に強い感作性物質」という特別濃度基準が導出される

4.1.2.6 反復投与毒性

4.1.2.6.1 動物試験

吸入

Table 4-26 に、入手した反復投与試験の要約を示した。より詳細な事項については、それに続く段落で記載している。OECD のガイドラインに準拠して実施された試験は見当たらず、また、得られたデータの中にはかなり古いものもある。

Table 4-26 Summary of inhalation repeated dose toxicity studies with HCCP.

Exposure period	Species	Exposure concentration (mg/m ³)	NOAEC (mg/m ³)	LOAEC (mg/m ³)	Critical effects	Reference
2 weeks	Rat ♂♀ Sprague-Dawley N=10/sex/dose	0, 0.25, 1.25, or 5.7	Systemic: 1.25 Local: 1.25	Systemic: 5.7 Local: 5.7	Body weight loss and mortality Impaired respiratory function and microscopic changes in lung and nasal area	Rand <i>et al.</i> , 1982a WHO, 1991
6 weeks	rats (n=4), mice (n=5), rabbits (n=6), guinea pigs (n=2), strain and sex unspecified	3.7 7h/day, 5 days/wk	Systemic: <3.7 Local: unknown	Systemic: 3.7 Local: unknown	Mortality. Except for the guinea pigs. No other effects than mortality were reported.	Treon <i>et al.</i> , 1955

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Exposure period	Species	Exposure concentration (mg/m ³)	NOAEC (mg/m ³)	LOAEC (mg/m ³)	Critical effects	Reference
13 weeks	Rat ♂♀ F344/N n=10/sex/dose	0, 0.45, 1.67, 4.46, 11.14, 22.28 6 h/day, 5 days/wk	Systemic and Local: 1.67	Systemic and Local: 4.46	Decreased body weight gain and lower mean body weights, listlessness, higher absolute and relative lung weights, and severe local effects on nose and respiratory tract. All rats in the 11.14 and 22.28 mg/m ³ died.	NTP, 1994
	Mouse ♀♂ B6C3F ₁ n=10/sex/dose		Systemic: 1.67 Local: 0.45	Systemic: 4.46 Local: 1.67	Decreased absolute body weight and squamous metaplasia of the larynx or trachea. Dose levels of ≥ 4.46 mg/m ³ caused decreased body weight gain and lower mean body weights, listlessness, and severe local effects on nose and on respiratory tract and mortality	
14 weeks	Rat, SD n=40/sex/dose	0.11, 0.57, 2.28 6 h/day, 5 days/wk	Systemic and Local: 2.28	Systemic and Local: > 2.28	No treatment related effects observed	Huntingdon, 1980a; Rand <i>et al.</i> , 1982b
	Monkey, (Macaca fascicularis) N=6/sex/dose		Systemic and Local: 2.28	Systemic and Local: > 2.28	No treatment related effects observed	
30 weeks	Rat ♀♂ Wistar n=18/sex/dose	0, 0.68, 1.58, 6.34 6 h/day, 5 days/wk	Systemic: 0.68 Local: 1.58	Systemic: 1.58 Local: 6.34	Significantly higher mean erythrocyte counts, haemoglobin concentration, haematocrit and absolute numbers of neutrophils, and a significantly lower percentage lymphocyte counts and decreased spleen weights in males	Clark <i>et al.</i> , 1982
30 weeks	rats (n=4), mice (n=5), rabbits (n=6), guinea pigs (n=2), strain and sex unspecified	1.7 7h/day, 5 days/wk	Systemic: <1.7 Local: <1.7	Systemic: 1.7 Local: 1.7	Mortality in mice. Mild degenerative changes in the livers and kidneys in all species. Mice were found to have pulmonary oedema and bronchitis. Some rats and guinea pigs developed pneumonia.	Treon <i>et al.</i> , 1955

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Exposure period	Species	Exposure concentration (mg/m ³)	NOAEC (mg/m ³)	LOAEC (mg/m ³)	Critical effects	Reference
2 years	Rat ♂♀ F344/N n=60/sex/dose	0, 0.11, 0.56, 2.28 6 h/day, 5 days/wk	Systemic: 2.28 Local: < 0.11	Systemic: >2.28 Local: 0.11	No treatment related systemic effects were observed Toxicity to the respiratory tract: increased incidence of pigmentation of the respiratory epithelium of the nose, trachea and lung in both males and females and significantly higher incidence of squamous metaplasia of the laryngeal epithelium of females	NTP, 1994
	Mouse ♂♀ B6C3F1 n=60/sex/dose		Systemic: 0.11 Local: < 0.11	Systemic: 0.56 Local: 0.11	Higher incidence of suppurative inflammation of ovaries Toxicity to the respiratory tract: pigmentation of the respiratory epithelium of the nose, trachea, and lung	

Huntingdon Research による 2 週間吸入濃度設定試験[Rand *et al.* (1982a) により公表]では、Sprague-Dawley ラット(各濃度群雌雄 10 匹ずつ)を、0、0.25、1.25 または 5.7 mg/m³ の濃度の HCCP(純度 97.7%)に、1 日 6 時間、週 5 日で 2 週間曝露した。高濃度曝露群では、雄 9 匹と雌 2 匹が、曝露期間中に死亡した。低濃度曝露群および中濃度曝露群では、死亡例や曝露に関連した臨床症状は認められなかった。5.7 mg/m³ で曝露された雌雄では、対照群と比較して、有意な平均体重減少が認められ、その減少は濃度依存性であった。高濃度曝露群で見られた瀕死状態や死亡は、体重減少、気道の重度の刺激症状および呼吸機能障害によるものと思われた。高濃度曝露群で見られた臨床症状は、眼の暗赤色化、努力性呼吸および四肢の蒼白化であった。血液学的検査では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数の増加と、リンパ球数の減少が認められた。中濃度曝露群では、雄において、ヘマトクリット値は減少していたが、ヘモグロビン量は増加していた。全ての群の雄において、血清総タンパク質量は増加し、その増加は濃度依存性を示していた。肝臓の絶対重量の減少が、低濃度曝露群の雄、および低濃度曝露群ならびに中濃度曝露群の雌で認められた。5.7 mg/m³ で曝露群では、対照群と比較して、肺の絶対重量は増加し、腎臓、副腎および卵巣の絶対重量は減少していた。臓器の相対重量のデータは示されていない。それぞれの濃度群で、以下の器官について肉眼検査が実施された。すなわち、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺および子宮である。それから、脳、骨髄、心臓、腎臓、肝臓、肺、鼻腔および脾臓の組織、ならびに肉眼的に異常が認められた他の組織について、顕微鏡学的検査が実施された。対照群、低濃度曝露群および中濃度

曝露群のラットについての肉眼的病理所見には、曝露に関連した異常は何も認められなかった。高濃度曝露群で顕著に認められた肉眼的異常は、肺における褪色化した硬化病変であった。5.7 mg/m³ 曝露群のラットでの顕微鏡学的所見は、肺における変化であり、これは主として細気管支に局限し、上皮の糜爛、立方上皮や円柱上皮における限局性の過形成、上皮下の繊維芽細胞増殖、炎症性細胞の浸潤、管腔への体液滲出といった特徴を示していた。鼻腔では、嗅上皮の軽微な萎縮が生じており、これは、限局性の好中球浸潤、管腔への炎症性滲出、および上皮下粘液線の限局性肥大を伴っていた。低濃度曝露群および中濃度曝露群では、顕微鏡学的検査において、対照群と比較して、曝露に関連した有意な変化は認められなかった。Rand *et al.*の考察によると、高濃度曝露群で認められた鼻腔や肺における変化は、呼吸機能障害の所見と整合しており、肺が主要な標的器官であることを裏付けるものである。これと並行して、ラット(各群雌雄 5 匹ずつ)を同様に処置して回復期間を設けた試験が行われており、曝露後 14 日間(対照群、低濃度曝露群および中濃度曝露群)もしくは 21 日間(高濃度曝露群)の観察が実施された。高濃度曝露群では、主試験(上述)において死亡率が高かったため、5 回のみの曝露が実施された。全ての被験動物が曝露期間を生残したが、高濃度曝露群の雄 3 匹は、曝露後 7 日以内に死亡した。高濃度曝露群では、雌雄両方において、平均体重の減少が認められた。高濃度曝露群および中濃度曝露群では、血清総タンパク量などの血液学的パラメータに異常が見られたが、両群の雄におけるヘモグロビン量(増加)以外は、回復期間中に正常化した。いずれの群においても、曝露後 14 日もしくは 21 日の時点では、臓器の絶対重量の変化は認められなかった。高濃度曝露群における肺や鼻腔の顕微鏡学的変化は、曝露終了後 2~3 週間には回復していた。この試験から、局所的影響に関する NOAEC は、呼吸機能障害および肺や鼻腔における顕微鏡学的変化に基づき、1.25 mg/m³ と導出された。血液学的異常は、おそらく、気道の上皮における病理学的変化に起因する呼吸機能障害に対し、恒常性を保つための反応の現れであると考えられる。高濃度曝露群で認められた体重減少や死亡に基づいて、全身的影響に関する NOAEL も、1.25 mg/m³ とされた。

かなり以前に、小規模な動物群で吸入試験が実施されており、ラット(4 匹)、マウス(5 匹)、ウサギ(6 匹)およびモルモット(2 匹)が、HCCP に、3.7 mg/m³(0.34 ppm)の濃度で、1 日 7 時間、週 5 日で 6 週間曝露された。モルモットは 30 回の曝露でも生残した。ウサギ 4 匹は 25 回の曝露以前に死亡し、ラットやマウスは全て 6~20 回の曝露で死亡した(Treon *et al.*, 1955)。この試験における唯一の濃度(3.7 mg/m³)が LOAEC とみなされた。

13 週間の亜慢性吸入毒性試験が 2 件実施されており、それぞれ若齢の F344/N ラットもしくは B6C3F₁ マウスからなる 6 濃度群(各群雌雄 10 匹ずつ)の設定で行われた(NTP, 1994)。被験動物は、HCCP を 0、0.45、1.67、4.46、11.14 もしくは 22.28 mg/m³の濃度で含む空氣に、1 日 6 時間で週 5 日曝露された。別途 0、0.45、4.46 もしくは 22.28 mg/m³の濃度の

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

HCCP に同期間曝露されるラットやマウスの群も設けられ、臨床病理学的パラメータの変化の評価に充てられた。組織病理学的検討に関しては、この試験報告において、それぞれの組織についてどのくらいのレベル数の断面を検査したかは明記されておらず、また、組織中の病変と異変を示す上皮領域が関連付けられるかどうかについても明記されていない。

ラット

11.14 および 22.28 mg/m³ 曝露群のラットは全て、試験の最初の 4 週間の間に死亡した。4.46 mg/m³ 曝露群の雄ラットでは、試験終了時の平均体重および平均体重増加量が、対照群と比べて有意に低かった。これらの所見は雌ラットでは認められなかった。飼料消費量や眼科学的検査に関する結果は報告されていない。活動性の低下が、22.28 mg/m³ 曝露群では第 1 週から、11.14 mg/m³ 曝露群では第 2 週から、4.46 mg/m³ 曝露群では第 3 週から認められた。11.14 および 22.28 mg/m³ 曝露群のラットでは、呼吸困難も認められた。雄ラットでも雌ラットでも、被験物質に関連した変化は、血液学的、臨床生化学的および尿検査パラメータに関しては認められなかった。4.46 mg/m³ 曝露群の雄では、肺の絶対および相対重量が、対照群よりも有意に高かった。鼻、喉頭、気管および肺の炎症(壊死性、慢性または化膿性)が、4.46、11.14 ならびに 22.28 mg/m³ 曝露群の雄および雌ラットで観察された。さらに、4.46 mg/m³ 曝露群の雄、ならびに 11.14 および 22.28 mg/m³ 群の雌雄で、鼻腔の上皮層における扁平上皮化生が観察された (Table 4-27)。局所的および全身的影響の両方に関して、この試験のラットにおける NOAEC は、1.67 mg/m³ と判定された。

Table 4-27 Incidences of selected nonneoplastic lesions of the respiratory tract in rats in a 13-week inhalation study (NTP, 1994).

Exposure concentration (mg/m ³) ^a	0	1.67	4.46	11.14	22.28
Male					
Nose^b	10	10	10	10	10
Inflammation, necrotising ^c	0	0	2 (2.0) ^d	10** (2.8)	10** (3.8)
Inflammation, suppurative	0	1 (1.0)	7** (1.4)	0	0
Metaplasia, squamous	0	0	4* (1.8)	5* (1.8)	3 (2.3)
Larynx	10	10	10	10	10
Inflammation, necrotising	0	0	0	6** (2.2)	10** (3.3)
Trachea	10	10	10	10	10
Inflammation, necrotising	0	0	1 (1.0)	10** (2.2)	10** (3.9)
Lung	10	10	10	10	10
Inflammation, necrotising bronchus/bronchiole	0	0	5* (1.2)	10** (3.4)	10** (4.0)
Inflammation, suppurative bronchus/bronchiole	0	0	5* (1.2)	0	1 (3.0)
Haemorrhage, alveolus	0	0	0	9** (2.3)	10** (2.7)

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Exposure concentration (mg/m ³) ^a	0	1.67	4.46	11.14	22.28
Inflammation, suppurative, alveolus	0	0	1 (1.0)	7** (2.6)	1 (3.0)
Female					
Nose	10	10	10	10	10
Inflammation, necrotising	0	0	0	10** (2.9)	10** (3.7)
Inflammation, suppurative	1 (3.0)	0	2 (1.0)	0	0
Metaplasia, squamous	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)	4 (2.5)
Larynx	10	10	10	10	10
Inflammation, necrotising	0	0	1 (1.0)	9** (1.6)	9** (2.8)
Trachea	10	10	10	10	10
Inflammation, necrotising	0	0	1 (1.0)	10** (2.1)	10** (3.6)
Lung	10	10	10	10	10
Inflammation, necrotising					
bronchus/bronchiole	0	0	3 (1.3)	10** (3.3)	10** (3.9)
Inflammation, suppurative bronchus/bronchiole	0	0	2 (1.0)	0	1 (3.0)
Haemorrhage, alveolus	0	0	0	5* (2.4)	7** (3.1)
Inflammation, suppurative, alveolus	0	1 (1.0)	1 (1.0)	9** (2.7)	2 (3.0)

* Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group by Fisher's exact test, ** $P \leq 0.01$, ^a Animals in the 0.45 mg/m³ group were not examined, ^b Number of animals with organ examined microscopically, ^c Number of animals with lesion, ^d Average severity of lesions in affected animals: 1= minimal; 2= mild; 3= moderate; 4= marked; 5= severe

マウス

22.28 mg/m³ 曝露群のマウスは、曝露期間の第 1 週に全て死亡した。11.14 mg/m³ 曝露群のマウスは、第 5 週までの曝露期間中に全て死亡した。4.46 mg/m³ 曝露群のマウスは、雄 5 匹と雌 2 匹が、第 2 週までの曝露期間中に死亡した。試験終了時、1.67 および 4.46 mg/m³ 曝露群の雄では平均体重が、4.46 mg/m³ 曝露群の雄では体重増加量が、対照群よりも有意に低かった。生残例がいたそれら以外の雄の群、および生残例がいた雌の群では、試験終了時の平均体重や体重増加量は、対照群と同等であった。飼料消費量や眼科学的検査に関する結果は報告されていない。曝露に関連した臨床所見は、4.46 および 11.14 mg/m³ 曝露群の雌雄における、活動性の低下などであった。雄マウスでも雌マウスでも、被験物質に関連した変化は、血液学的、臨床生化学的および尿検査パラメータに関しては認められなかった。鼻、喉頭、気管および肺の壊死および炎症が、4.46、11.14 もしくは 22.28 mg/m³ の HCCP に曝露されたマウスにおいて生じていた。1.67、4.46 および 11.14 mg/m³ 曝露群の雄、ならびに 4.46 および 11.14 mg/m³ 群の雌で、喉頭や器官の扁平上皮化生が観察された (Table 4-28)。上述した影響に基づき、この試験のマウスにおける局所的影響に関する NOAEC は、0.45 mg/m³ と判定された。全身的影響に関する NOAEC は、4.46 および 11.14

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

mg/m³ で曝露されたマウスで観察された死亡や活動性の低下に基づいて、1.67 mg/m³ と判定された。

Table 4-28 Incidences of selected nonneoplastic lesions of the respiratory tract in mice in a 13-week inhalation study (NTP, 1994).

Exposure concentration (mg/m ³) ^a	0	0.45	1.67	4.46	11.14	22.28
Male						
Nose^a	10	10	10	10	10	10
Necrosis, acute ^b	0	0	0	0	1 (4.0) ^c	10** (4.0)
Inflammation, serous	0	1 (2.0)	2 (2.0)	3 (3.3)	1 (4.0)	0
Inflammation, suppurative	0	0	0	6** (2.0)	8** (2.8)	4* (2.5)
Larynx	9	10	10	10	10	10
Necrosis, acute	0	0	0	0	3 (3.3)	10** (4.0)
Metaplasia, squamous	0	0	0	2 (3.0)	1 (3.0)	0
Trachea	8	10	8	8	7	9
Necrosis, acute	0	0	0	0	3 (3.7)	9** (4.0)
Inflammation, necrotising	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Metaplasia, squamous	0	0	1 (2.0)	4* (2.8)	4* (3.3)	0
Lung	10	10	10	10	10	10
Necrosis, acute	0	0	0	0	3 (4.0)	10** (4.0)
Congestion	0	1 (2.0)	0	3 (2.7)	0	9** (2.9)
Female						
Nose	10	10	9	10	10	10
Necrosis, acute	0	0	0	0	0	10** (4.0)
Inflammation, serious	0	0	2 (2.0)	7** (3.1)	1 (4.0)	0
Inflammation, suppurative	0	0	0	2 (2.5)	8** (3.0)	5* (2.6)
Larynx	10	10	9	10	10	10
Necrosis, acute	0	0	0	0	0	9**d (4.0)
Metaplasia, squamous	0	0	0	0	7**d (2.7)	0
Trachea	8	10	8	7	10	9
Necrosis, acute	0	0	0	0	2 (4.0)	9** (4.0)
Inflammation, necrotising	0	0	0	0	2 (4.0)	0
Metaplasia, squamous	0	0	0	2 (2.0)	7** (3.1)	0
Lung	10	10	9	10	10	10
Necrosis, acute	0	0	0	0	1 (4.2)	10** (4.0)
Inflammation, necrotising	0	0	0	0	9** (3.8)	0
Congestion	0	0	0	0	0	9** (3.1)
Inflammation, suppurative	0	0	0	0	0	1 (3.0)
Adenoma	0	0	1	0	0	0

* Significantly different (P≤0.05) from the control group by Fisher's exact test, ** P≤0.01, ^a Number of animals with organ examined microscopically, ^b Number of animals with lesion, ^c Average severity of lesions in affected animals: 1= minimal; 2= mild; 3= moderate; 4= marked; 5= severe, ^d n=9

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Huntingdon Research による 14 週間吸入試験[1980a, Rand *et al.*, (1982b)により公表]では、Sprague-Dawley ラット(各濃度群雌雄 40 匹ずつ)およびカニクイザル(各濃度群雌雄 6 匹ずつ)が、0、0.11、0.57 もしくは 2.28 mg/m³(0、0.01、0.05 または 0.2 ppm)の濃度の HCCP に、1 日 6 時間、週 5 日で全身曝露された。

サル

試験期間中、死亡したサルおらず、臨床症状を示すサルもいなかった。サルに関しては、体重増加量や飼料消費量に、有意な群間差は認められなかった。肺機能検査(血液ガス分析、肺力学的測定および肺換気能測定)のデータは、正常範囲内であった。眼科学的検査では、HCCP 蒸気が眼の病変を誘発する所見は認められなかった。血液学的検査、臨床生化学的検査および尿検査では、HCCP への曝露による影響は示されなかった。臓器重量、肉眼的および組織学的病理所見に関しても、曝露に関連した異常は認められなかった。これらに基づいて、サルにおける局所的および全身的影響に関する NOAEC は、試験された最高濃度である 2.28 mg/m³と判定された。

ラット

4 匹のラット(対照群、0.11 mg/m³曝露群および 0.57 mg/m³曝露群)が試験期間中に死亡したかあるいは切迫屠殺されたが、これらの死亡例は、HCCP の吸入には無関係であるとみなされた。曝露中に認められた唯一の臨床症状は、0.57 および 2.28 mg/m³群の雄ラットにおける、眼の外観の暗赤色化であった。この影響は、10 回目の曝露以降に見られたが、20 回目の曝露の 24 時間後には、全てのラットで消失していた。この影響は、濃度設定試験においても曝露されたラットに認められており、HCCP への曝露に関連しているとみなされた。眼科学的検査では、HCCP によって誘発された異常は認められなかった。体重増加量、飼料消費量および臨床生化学的パラメータにも、曝露に関連した変化は認められなかった。12 週間の曝露の後、0.11 mg/m³群の雄、0.57 mg/m³群の雌および 2.28 mg/m³群の雌雄において、極めてわずかなが場合によっては統計学的に有意な増加が、ヘモグロビン量、赤血球数およびこれらに関連する平均赤血球ヘモグロビン濃度において認められ、それらに呼応して、平均赤血球容積の減少も認められた。これらの変化は、濃度設定試験[Huntingdon Research, Rand *et al.* (1982a)により公表]で観察され、呼吸機能障害を示唆するものとみなされた変化と同様であった。本試験で観察されたこれらの変化は、重症度が低いために組織学的変化としては検知されない、わずかな呼吸機能障害の現れである可能性がある。他の血液学的データは、全て正常と判断された。肝臓の平均重量(試験終了時の体重で補正)は、対照群と比較して、全ての群の雌雄で 3~14%の統計学的に有意な減少を示していた(濃度-反応関係は示されなかった)。また、腎臓の平均重量(試験終了時の体重で補正)は、対照群と比較して、全ての群の雄で 10~11%の減少を示していた(濃度-反応

関係は示されなかった)。肉眼的および顕微鏡学的検査では、曝露に関連した肉眼病理学的および組織病理学的異常は、何も認められなかった。これらに基づいて、ラットにおける局所的ならびに全身的影響に関する NOAEC は、試験した最高濃度である 2.28 mg/m^3 と判定された(Rand *et al.*, 1982a)。この濃度は、WHO(1991)により、裏付けがなされた。

Huntingdon によりさらに試験が実施されており[1980b、Rand *et al.*(1982b)により公表]、最長 14 週間の HCCP の吸入(先行試験における曝露条件と同一)によって、Sprague-Dawley ラット(各濃度群雌雄 3 匹ずつ)およびカニクイザル(各濃度群雌雄 3 匹ずつ)の終末細気管支に及ぼされる影響について、電子顕微鏡を用いて検討が行われた。ラットでは、 0.11 mg/m^3 以上の曝露により、肺のクララ細胞に、濃度依存性の異常が生じた。その異常には、クララ細胞の頂部および基底部における封入体数の平均値の増加が含まれていたが、その生物学的意義は不明である。サルでは、HCCP 蒸気の吸入が原因とされる微細構造の変化は、何も認められなかった。

かなり以前に、小規模な動物群で吸入試験が実施されており、ラット(4 匹)、マウス(5 匹)、ウサギ(6 匹)およびモルモット(2 匹)が、HCCP(純度 89.5%)の蒸気に曝露された。曝露は、1 日 7 時間、週 5 日で 30 日間行われた。 0.15 ppm (1.7 mg/m^3 に相当)で曝露された動物は、5 匹中 4 匹のマウスを除き、全てが生残し、正常な生育を示した。その約 2 倍の濃度の場合、マウスやラットおよびほとんどのウサギは 25 回目の曝露以前に死亡したが、モルモットは 30 回の曝露でも生残した。HCCP 上記への曝露により、流涙や努力呼吸が引き起こされ、高濃度の場合には振戦も誘発された。最低濃度の 1.7 mg/m^3 でも、全ての動物種において、脳、心臓、肝臓、副腎および腎臓に退行性変性が生じ、また肺における刺激症状も認められた。さらに、マウスでは、肺の浮腫や気管支炎が認められ、モルモットやラットは肺炎を発症した。いずれの動物種に関しても、系統や性別は明記されていない(Treon *et al.*, 1955)。この試験における最低濃度(1.7 mg/m^3)が、局所的および全身的影響の両方に関する LOAEC とみなされた。

Shell によって実施された亜慢性吸入毒性試験(Clark *et al.*, 1982)では、Wistar ラットが 30 週間の曝露に供された。被験動物は、雌雄 18 匹ずつに群分けされ、0、0.06、0.14 もしくは 0.56 ppm (0.68、1.58 もしくは 6.34 mg/m^3 に相当)の HCCP に、1 日 6 時間、週 5 日曝露された。被験動物には、その後回復期間が設けられなかったか、あるいは 14 週間の回復期間が設けられた(各濃度群雌雄 9 匹ずつ)。被験動物の一般状態が観察された。 6.34 mg/m^3 で曝露された被験動物では、くしゃみや嗜眠が認められた。 6.34 mg/m^3 群の雄 4 匹と雌 2 匹が、曝露中に死亡した。 0.68 および 1.58 mg/m^3 群では、毒性徴候や死亡は認められなかった。 6.34 mg/m^3 群の雄の体重は、対照群よりも、第 7 週から曝露終了時まで、有意に低かった。雌の体重は、曝露の最初の 3 週間において、数例で、対照群よりも有意に増加していた。 6.34 および 1.58 mg/m^3 群の雄では、対照群と比べて、赤血球数、ヘモグロ

ビン濃度、ヘマトクリットおよび好中球の絶対数が有意に増加しており、またリンパ球の割合が有意に減少していた。6.34 mg/m³ 群の雌では、リンパ球の絶対数の平均値が減少していた。飼料消費量、臨床生化学的パラメータおよび尿検査データに関しては、影響は認められなかった。6.34 mg/m³ で曝露された被験動物では、肺に退行性変化が認められ、それは、雌雄両方における上皮の過形成や気管支上皮の浮腫や脱落から、雄における上皮の潰瘍や壊死にわたるものであった。肺における退行性変化は、0.68 もしくは 1.58 mg/m³ で HCCP に曝露された群、および回復期間が設けられた群では、存在していなかった。死亡は、おそらく気管支肺炎によるものと考えられた。6.34 mg/m³ で曝露されたラットの中には、30 週間後、肝臓や腎臓に、軽度の退行性変化を示すものがいた。6.34 mg/m³ で曝露された群の雌では、30 週間後、腎臓の絶対重量が有意に増加していた。同群の雄では、30 週間目における心臓の絶対重量が減少していた。回復期間終了時には、6.34 および 1.58 mg/m³ 群の雄において、終了時体重で補正した脾臓の平均重量が有意に減少しており、また、6.34 mg/m³ 群の雄では、終了時体重で補正した精巣の平均重量が有意に増加していた。回復期間後には、雌ラットにおいては、有意な変化は何も認められなかった。眼科学的検査は行われなかった。この試験においては、全身的影響に関する NOAEC は、1.58 mg/m³ 群の雄で認められた血液学的変化、および終了時体重で補正した脾臓の平均重量の有意な減少に基づき、0.68 mg/m³ と判定された。局所的影響に関する NOAEC は 1.58 mg/m³ と判定され、これは、1 段階高い濃度で観察された、肺における退行性変化に基づいている。

2 年間の慢性吸入毒性試験が、6～7 週齢の F344/N ラットおよび B6C3F₁ マウスを用い、それぞれ雌雄 60 匹ずつの 4 群を設けて実施されている (NTP, 1994)。被験動物は、0、0.01、0.05 もしくは 0.2 ppm (0、0.11、0.56 もしくは 2.28 mg/m³ に相当) の HCCP を含む空気に、1 日 6 時間で週 5 日曝露された。この試験では、飼料消費量の記録、臨床生化学的ならびに血液学的検査、および眼科学的影響の検討は実施されなかった。組織病理学的検討に関しては、この試験報告書において、それぞれの組織についてどのくらいのレベル数の断面を検査したかは明記されておらず、また、組織中の病変と異変を示す上皮領域が関連付けられるかどうかについても明記されていない。

ラット

曝露を受けたラットにおける生残率や平均体重は、対照群の値と同等であった。2 年の試験期間中、雄においても雌においても、被験物質に関連する臨床所見は認められなかった。15 ヶ月目に行われた中間検査では、尿分析パラメータに、HCCP への曝露に起因すると考えられる変化は認められなかった。腫瘍発生率の増加は、いずれも HCCP が原因とされるものではなかった。毒性の徴候は、気道に限局していた。肺の細気管支や細気管支周囲の色素沈着例が、2.28 mg/m³ 群の雄および 0.11 mg/m³ 以上の群の雌で増加していた。鼻粘膜の色素沈着の発生率が、0.11 mg/m³ 以上の群の雌雄で上昇していた。気管の粘膜における

色素沈着の発生率が、2.28 mg/m³群の雄で上昇していた(雌ラットに関しては報告されていない)。被験動物の気道で観察された粘膜や粘膜下組織における褐色の色素沈着は、イソシアン酸メチルやグルタルアルデヒドやホルムアルデヒドの様な、既知の呼吸器毒性物質によって引き起こされるものとは相違していた。この色素沈着は、HCCP に対する独特な反応と思われた。脂質過酸化が、この褐色の色素沈着の発現に関与しているとされている。HCCP の代謝によって細胞内におけるフリーラジカルや過酸化物の生成が引き起こされるかどうかは不明である。HCCP は、反応性の高い化学物質であり、脂肪族および芳香族化合物と容易に反応する。また、全血や血漿、さらには肺の上皮組織や肺の細胞外皮膜層および細気管支のクララ細胞でも結合を形成する(NTP, 1994)。HCCP への曝露は、全ての試験濃度の雌ラットにおいて、喉頭上皮の扁平上皮化生の発生率増加(濃度依存性は無し)も引き起こし、0.11 および 2.28 mg/m³群の雌ラットにおける発生率は、対照群における発生率よりも有意に高かった。扁平上皮化生の重篤度は、すべての曝露群および対照群の雌ラットにおいて、ごく軽度であった(**Table 4-29**)。気道に関連して生じ得る健康への影響を評価する上では、喉頭におけるその様な顕微鏡学的観察所見についての解釈は、NTP が述べている様に、切片が一貫して作製されていないため、難しいと思われる。しかし、HCCP に関しては、毒性試験の結果から、気道が標的器官であることは明らかである。扁平上皮化生は、NTP によって実施された 2 年間吸入試験および 13 週間吸入試験の両方で一致して見られており(NTP, 1994)、好ましくない、すなわち有害な影響とみなされるべきである。ラットにおけるこの慢性毒性試験では、NOAEC を導出することはできなかった。気道への毒性に基づき、局所的影響に関するラットの LOAEC は 0.11 mg/m³と判断された。全身的影響については報告されておらず、したがって、全身的影響に関する NOAEC は、試験された最高濃度と同じか、それよりも高い。

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

Table 4-29 Summary of a 2-year inhalation study (NTP, 1994).

		Rat, ♂	Rat, ♀	Mouse, ♂	Mouse, ♀
Exposure concentrations		0, 0.11, 0.56, 2.28 mg/m ³			
Body weights		similar to controls	similar to controls	high dose lower than controls	high dose lower than controls
2-year survival rates		36/50, 33/50, 45/50, 32/50	28/50, 33/50, 30/49, 30/50	35/50, 33/50, 42/50, 34/50	31/50, 32/50, 30/50, 21/50
Lung	bronchiole pigmentation	0/50, 0/50, 0/50, 49/50	0/50, 25/50, 42/49, 50/50		
	peribronchiolar pigmentation	0/50, 0/50, 2/50, 16/50	3/50, 1/50, 4/49, 27/50		
	mucosal pigmentation			0/49, 2/50, 42/50, 45/50	0/48, 0/50, 27/50, 44/49
Nose	mucosal pigmentation	1/48, 46/50, 48/49, 48/50	0/50, 34/50, 47/49, 48/50	0/50, 45/50, 50/50, 44/50	0/49, 40/50, 48/50, 41/48
	suppurative inflammation			0/50, 0/50, 1/50, 36/50	4/49, 0/50, 3/50, 40/48
Trachea	mucosal pigmentation	0/48, 0/50, 0/48, 5/50		0/50, 29/50, 48/50, 48/50	0/49, 6/50, 43/48, 42/47
Larynx	squamous metaplasia ¹		9/50, 20/50, 15/48, 24/50		
Neoplastic effects		none	none	none	none

¹ Squamous metaplasia of the larynx was investigated in female rats only

マウス

雌マウスにおいて、卵巣の化膿性炎症の発生率が、濃度依存的に上昇(対照群から順に 0/49 匹、3/50 匹、6/50 匹、17/50 匹)し、0.56 および 2.28 mg/m³ 群における発生率は、対照群よりも有意に高かった。影響を有していたマウスの多くで、その病変は明らかに重度であった。2.28 mg/m³ 群では、卵巣における炎症の発生率が高かったため、2 年間生存率が、対照群の値よりもわずかに低かった。2.28 mg/m³ 群の平均体重は、対照群よりも低値を示した(雄では 62~103 週にかけて、雌では試験期間中を通して)。臨床所見は、雄でも雌でも、HCCP 曝露によるものは、2 年間の試験中には認められなかった。15 ヶ月目に行われた中間検査では、尿分析パラメータに、被験物質に関連した変化は認められなかった。肺粘膜における色素沈着の発生率は、0.56 mg/m³ 以上の群の雌雄で上昇していた。鼻や気管の粘膜における色素沈着の発生率が、0.11 mg/m³ 以上の群の雌雄で上昇していた(Table 4-29)。鼻における化膿性炎症の発生率が、2.28 mg/m³ 群の雌雄のマウスで上昇していた。腫瘍の発生率上昇は、雄マウスでも雌マウスでも認められなかった。マウスにおけるこの慢性毒性試験では、局所的影響に関する NOAEC を導出することはできなかった。局所的影響に関するマウスの LOAEC は、気道への毒性に基づき、0.11 mg/m³ と判断された。

全身的な影響に関して、NTP により、卵巣の可能性炎症は、曝露を受けたマウスの免疫がストレスによって低下したために生じた可能性が示唆されている。さらに、NTP は、こう

した状況は、NTP の他の試験でマウスにおいて観察された子宮や卵巣の感染症の場合と同様であり、クレブシエラ属の菌により引き起こされたと思われると述べている。

この試験に関しては、ストレスに対する反応を示唆する知見は報告されていない。また、マウスが実際に、試験開始時にクレブシエラ菌に感染していたかどうかについては報告されていない。卵巣の化膿性炎症は、濃度依存的に発生しており、このことは、HCCP が原因となっている可能性を示唆するものである。さらに、もし本当にマウスがクレブシエラ菌に感染しているとすれば、HCCP がマウスの免疫を低下させ、そのため、クレブシエラ菌が卵巣に及ぼす影響に対し、マウスがより高感受性を示した可能性がある。したがって、得られたデータ、すなわち、中および高濃度曝露群における卵巣の化膿性炎症の有意な発生率上昇に基づいて、全身的影響に関する NOAEC は、 0.11 mg/m^3 と確定される。

上述とは独立して、曝露を途中で停止する試験が行われている。この試験では、雄マウス（各群 50 匹ずつ）が、HCCP に、 2.28 mg/m^3 の濃度で 33 もしくは 66 週間、または、 5.7 mg/m^3 の濃度で 26 もしくは 42 週間曝露され、曝露開始の 2 年後に検査が実施された。曝露群における 2 年間生存率や平均体重は、対照群の値と同等であった。曝露に関連した臨床的異常は認められなかった。肉眼検査および顕微鏡学的検査では、気道における非腫瘍性病変が認められ、それらは上述の 2 年間曝露試験で観察されたものと同様であった。曝露に関連して気道上皮に色素沈着や炎症が認められ、それらは持続性で、多くのマウスにおいて 62～78 週間の回復期間後にも存在していた。それらの病変の発生率や重篤度は、曝露濃度および曝露期間に依存的であった。この試験の著者によれば、このことは、その色素が、HCCP と呼吸器官の組織の細胞内構成要素との反応で生じた、代謝回転速度の遅い生成物である可能性を示唆している。気道や肺の化膿性炎症に関しては、それ以下ではそれらが生じない限界負荷量が存在すると思われる。その限界負荷量の推定値は、積算数量単位（濃度×週）で示すと、 $226\sim 237 \text{ mg/m}^3 \times \text{週}$ であった（NTP, 1994）。

経皮

データは得られていない。

経口

Table 4-30 に、反復経口投与試験に関して得られたデータを、まとめて示した。

Table 4-30 Summary of the available oral repeated dose toxicity studies with HCCP.

Exposure period	Species (sex and strain)	Doses (mg/kg bw/day)	NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day)	Critical effects	Reference
13 weeks (gavage)	F344 rat ♂♀ n=10/sex/dose	0, 10, 19, 38, 75, 150 once daily, 5 days/wk	Systemic: 10 Local: 10 (♀)	Systemic: 19 Local: 19 (♀)	Increased kidney: body weight ratio in males and females Proliferation and inflammatory changes of the epithelia in the forestomach of females	SRI, 1981a; published by Abdo <i>et al.</i> , 1984 SRI, 1981b; published by Abdo <i>et al.</i> , 1984
	B6C3F ₁ mouse ♂♀ n=10/sex/dose	0, 19, 38, 75, 150, 300 once daily, 5 days/wk	Systemic: <19 (♀) Local: 19	Systemic: 19 (♀) Local: 38	Increased liver and kidney: body weight ratio in females Proliferation and inflammatory changes of the epithelia in the forestomach of males and females	

13 週間反復経口投与試験が、2 件実施されている。1 件では、若齢 F344 ラット(各群雌雄 10 匹ずつ)に、0、10、19、38、75 または 150 mg/kg の用量で、もう 1 件では、若齢 B6C3F₁ マウス(各群雌雄 10 匹ずつ)に、0、19、38、75、150 または 300 mg/kg の用量で、コーン油を媒体として HCCP が強制経口投与された[SRI, 1981a/b; Abdo *et al.* (1984)により公表]。投与は、1 日 1 回、週 5 日で、13 週間実施された。労働者での曝露に倣って、このような投与スケジュールが採用された。

ラット

ラットでは、150 mg/kg の用量で、被験物質による死亡が誘発された(**Table 4-31**)。それより低い用量で生じた死亡例は、強制投与の過誤により生じたものと考えられた。体重増加量は、雄では 38 mg/kg 以上の群、雌では 75 mg/kg 以上の群において、対照群と比べて有意に低かった。10、19、38 および 75 mg/kg 群の雄と雌において、体重に対する肝重量の割合が増加しており、本文書作成者の計算によると、対照群と比べ、それぞれ-23%(この群では減少)、5%、18%、31%、および、17%、4%、19%、33%の増加を示していた。また、10、19、38 および 75 mg/kg 群の雄と雌において、体重に対する腎重量の割合も増加しており、本文書作成者の計算によると、対照群と比べ、それぞれ-5%(この群では減少)、13%、23%、39%、および、10%、12%、30%、62%の増加を示していた。150 mg/kg 群については、試験終了前に死亡した例が非常に多かったため、体重に対する臓器重量の割合を算出することができなかった。38 mg/kg 以上の群の雌雄で、急性腎尿細管壊死が生じており、これは、近位尿細管の膨張、および、細胞質空胞化、巨細胞化、巨核化ならびに核の大小不同化などの尿細管上皮における変化を特徴としていた。19 mg/kg 以上の群の雌、お

EURAR HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE

よび 38 mg/kg 以上の群の雄において、HCCP により、前胃上皮の増殖性変化および炎症性変化が引き起こされた。

眼科学的、血液学的ならびに臨床生化学的項目、知覚活動に関する項目および飼料消費量は、検討されなかった。

マウス

マウスでは、300 mg/kg の用量で、被験物質による死亡が誘発された (Table 4-31)。それより低い用量で生じた死亡例は、強制投与の過誤により生じたものと考えられたが、HCCP もその要因の 1 つかも知れないと考えられた。体重増加量は、雄では 150 mg/kg 群において、雌では 150 mg/kg 以上の群において、対照群と比べて有意に低かった。雌マウスでは、19、38、75、150 および 300 mg/kg 群で、体重に対する肝重量の割合が増加しており、本文書作成者の計算によると、対照群と比べ、それぞれ 8%、13%、22%、33% および 41% の増加を示していた。また、雌マウスでは、19、38、75、150 および 300 mg/kg 群で、体重に対する腎重量の割合も増加しており、本文書作成者の計算によると、対照群と比べ、それぞれ 19%、18%、12%、22% および 34% の増加を示していた。75 mg/kg 以上の群の雌で、急性腎尿細管壊死が生じており、これは、近位尿細管の膨張、および、細胞質空胞化、巨細胞化、巨核化ならびに核の大小不同化などの尿細管上皮における変化を特徴としていた。この中毒性ネフローゼは、雄マウスでは認められなかった。38 mg/kg 以上の群の雌雄において、HCCP により、前胃上皮の増殖性変化および炎症性変化が引き起こされた。

眼科学的、血液学的ならびに臨床生化学的項目、知覚活動に関する項目および飼料消費量は、検討されなかった。

Table 4-31 Dosage and mortality of rats and mice in a 13-week oral study (Abdo *et al.*, 1984).

Dose level (mg/kg bw)	Mortality ^a			
	Male rats	Female rats	Male mice	Female mice
0	3/10 (4, 5)	1/10 (3)	1/10 (2)	0/10
10	1/10 (1)	2/10 (2, 5)	-	-
19	1/10 (3)	2/10 (3)	0/10	0/10
38	1/10 (1)	1/10 (2)	0/10	0/10
75	3/10 (1,3,10)	3/10 (1,3)	0/10	0/10
150	7/10 (1,10,11,12)	5/10 (3,5,8,12)	0/10	0/10
300	-	-	10/10 (1, 2)	3/10 (1, 2)

^a Number dead/number initially in the group. Numbers in parenthesis indicates week during which deaths occurred.

マウスやラットを用いて実施された上述した試験[SRI, 1981a/b; Abdo *et al* (1984)により公表]に関しては、使用したロットの HCCP に、げっ歯類における腎毒性が知られているヘキサクロロ-1,3-ブタジエン(HCBD)が、0.51%混入していたことを考慮する必要がある(WHO, 1994)。NTP(1991)により実施された HCBP についての 13 週間試験では、雌マウスにおける尿細管変性の誘発に関する NOAEL が、0.2 mg/kg と示されており、この用量は、SRI の 1981 年の試験で使用されたロットの HCCP では、39 mg/kg という用量に相当する。したがって、腎尿細管で観察された壊死は、ヘキサクロロ-1,3-ブタジエンによって引き起こされた可能性がある。しかし、SRI の 1981 年の試験において、雌ラット(10 mg/kg)および雌マウス(19 mg/kg)で認められた、体重に対する腎重量の割合の増加は、この混入によって生じたとすることはできないと考えられる。この影響を引き起こすのに必要な HCBP の用量は、0.51%の混入により存在する用量よりも、明らかに多いからである(WHO, 1994)。

ラットの 13 週間試験に関しては、体重に対する腎重量の割合は、雌において、対照群と比べ、全ての用量群で上昇していたように見える。しかし、最低用量である 10 mg/kg での増加は統計学的に有意ではなく、この用量では腎臓の絶対重量の増加や体重の減少は無く、また、腎臓における組織病理学的変化も認められていない。これらのことから、雌雄のラットにおける全身的影響に関する NOAEL は、10 mg/kg と判定された。局所的影響に関する NOAEL についても、19 mg/kg 以上の群の雌ラットで前胃の上皮に生じた増殖性変化および炎症性変化に基づいて、10 mg/kg と判定された。

マウスの 13 週間試験に関しては、体重に対する肝臓や腎臓の重量の割合が、全ての群の雌において、対照群と比較して、毒性学的に有意な増加を示したことから、全身的影響に関する NOAEL を確立することはできなかった(全身的影響に関する LOAEL は 19 mg/kg である)。局所的影響に関する NOAEL については、38 mg/kg 以上の群の雄および雌マウスで前胃の上皮に生じた増殖性変化および炎症性変化に基づいて、19 mg/kg と判定された。

4.1.2.6.2 ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.6.3 反復投与毒性の要約

HCCP の反復投与毒性については、吸入および経口曝露で検討されている。OECD のガイドラインに準拠して実施された反復投与毒性試験はほとんど見当たらず、また、かなり古い試験も見受けられるが、得られたデータは、反復投与毒性に関する付属書 VII の要項を

十分に満たすものとみなされる。得られたデータから、反復吸入毒性および反復経口毒性に関する N(L)OAEL を導出することができる。

反復経皮毒性に関しては、適切な試験の情報が得られていない。

反復吸入については、HCCP に、亜急性、亜慢性もしくは慢性曝露した試験の情報が得られている。

全身的な亜急性吸入毒性に関する最小の NOAEC (1.25 mg/m^3) は、ラットを用いた 2 週間の濃度設定試験から導出された。1 段階高い濃度 (5.7 mg/m^3) では、体重減少や死亡例が認められた。局所的な亜急性吸入毒性に関する最小の NOAEC (1.25 mg/m^3) も、同じ 2 週間濃度設定試験から導出されたが、これは、呼吸機能障害や、肺および鼻腔で認められた顕微鏡学的変化に基づいている。

亜慢性曝露での、局所的小および全身的影響に関する全般的な NOAEC は、 0.45 mg/m^3 である (マウスの 13 週間曝露から導出)。 1.67 mg/m^3 以上の濃度での吸入曝露では、マウスにおいて、体重の減少および喉頭や気管の扁平上皮化生が認められた。 4.46 mg/m^3 以上の濃度では、マウスでもラットでも、体重増加量の減少、平均体重の減少、活動性低下、肺の絶対および相対重量増加、および、鼻腔や気道における重度の局所的影響 (炎症およびラットにおける鼻腔の上皮層の扁平上皮化生) が引き起こされた。それより高い濃度では、死亡例が認められた。

慢性吸入曝露に関しては、試験における最低濃度の場合でも、曝露に関連した局所的影響が誘発されたことから、全般的な NOAEC は導出することができなかった (LOAEC は 0.11 mg/m^3)。この LOAEC は、ラットとマウスを用いて実施された 2 年間慢性吸入毒性試験から導出されたものである。 0.11 mg/m^3 以上の濃度の HCCP により、ラットとマウスの両方で、気道の毒性症状、すなわち鼻腔、気管および肺の気管支や細気管支における、呼吸上皮への色素沈着発生率増加が引き起こされた。ラットおよびマウスの気道の粘膜および粘膜下層で観察された褐色の色素は、HCCP に対する独特な反応と思われた。色素の形成は、HCCP もしくはその代謝物の 1 つと呼吸組織との間の直接的な反応により生じた可能性がある。HCCP は、還元的脱ハロゲン化が起きる状況下では、フリーラジカルを生成する能力があり、生成したフリーラジカルは、続いて呼吸上皮と反応して色素沈着を引き起こすことができる。また、この色素沈着は、非常に持続性が高いことが示されている。これらの観察所見から、気道における褐色色素の形成は、好ましくない、すなわち有害な影響とみなされるべきであるとの結論が導かれる。ただし、濃度-反応関係はそれほど顕著には示されなかった。気道における色素沈着の他に、 0.11 mg/m^3 以上の濃度で曝露された雌ラットでは、喉頭上皮における扁平上皮化生の発生率が、有意に上昇していた。腫瘍発生率

の増加は認められなかった。

全身的影響に関しては、NTP(1994)の2年間慢性試験において、マウスの卵巣で、化膿性炎症の発生率上昇が、 0.56 mg/m^3 以上の濃度で引き起こされている。卵巣の化膿性炎症は、濃度依存的に発生した。Clark *et al.* (1982)によって実施された亜慢性(30週間)吸入毒性試験では、リンパ球抑制と脾臓重量の減少が認められた。 6.34 もしくは 1.58 mg/m^3 の濃度でHCCPに曝露された雄ラットでは、対照群のラットよりも、平均赤血球数と好中球の絶対数が有意に増加し、リンパ球の割合が有意に低下した。雌ラットでも、 6.34 mg/m^3 の曝露濃度で、リンパ球の平均絶対数が減少していた。回復期間終了時には、 6.34 もしくは 1.58 mg/m^3 で曝露された雄において、終了時体重で補正した脾臓の平均重量が有意に減少していた。

HCCPによる免疫学的な影響に基づいて、HCCPへの慢性曝露による全身的影響に関するNOAECは、2年間慢性試験(NTP, 1994)から、 0.11 mg/m^3 と導出された。

HCCPを反復経口投与した毒性試験については、1件の情報が得られている。それは、ラットやマウスを用いた13週間(強制)経口投与試験であり、ラットの局所的ならびに全身的影響に関するNOAELが、雌雄において体重に対する腎重量の割合が毒性学的に有意に増加したことに基いて、 10 mg/kg/日 と導出された。マウスでは、全身的影響に関するNOAELを確立することはできなかった。これは、雌において、全ての用量群で、対照群と比べ、体重に対する肝臓および腎臓の重量が、毒性学的に有意に増加していたことに基いている(LOAELは 19 mg/kg)。

雌ラットや雌雄のマウスの前胃において、上皮の増殖性変化および炎症性変化が生じたことに基くと、局所的影響に関するNOAELは、ラットとマウスについて、それぞれ 10 および 19 mg/kg/日 であった。

吸入曝露でのNOAECに関する注意:

卵巣の化膿性炎症は、明確な濃度-反応関係が存在していたため、HCCPによって誘発されたと結論付けられ、 0.11 mg/m^3 というNOAECが導かれる。この結論は、被験動物が感染していたか否かに関わらず(クレブシエラ菌の感染は報告されていないことに留意)妥当と考えられ、他の試験において免疫学的影響が認められていることから支持される。しかし、このような影響は、他の亜慢性試験においては認められておらず、Clark *et al.*(1982)によるラットを用いた30週間試験においては、 6.34 mg/m^3 といった高濃度での曝露でも認められなかった。また、クレブシエラ菌に感染した可能性のある動物モデルがヒトとの関連性を有するか否かについては明確にされていない。卵巣の化膿性炎症が(主として)感染によるも

のとみなす場合は、全身性影響に関する NOAEC は、次に小さな値である 0.56 mg/m^3 とされる。この値は、 2.28 mg/m^3 の濃度で曝露された雄マウス (62～103 週間曝露) および雌マウス (試験の全期間中曝露) において、平均体重の減少が認められたことに基づいている (NTP, 1994)。

反復投与毒性についての HCCP の分類に関しては、HCCP は主として局所作用を有することが、得られた吸入試験のデータにより示されている。最も長期の試験は、慢性試験である。分類の基準値 (2 年間) は、Xn; R48/20 に関しては 0.031 mg/L (0.25/8) であり、T; R48/23 に関しては 0.0031 mg/L である。T; R48/23 に関する基準値より低い 0.00228 mg/L で、卵巣の炎症 (早期死亡に関連) ならびに鼻腔の化膿性炎症 [マウス、NTP (1994)] および喉頭の扁平上皮化生 [ラット、NTP (1994)] が認められている。マウスの気道における影響は、不可逆的であった。慢性試験では、それほど高濃度は採用されていなかったが、死亡率は、マウスを用いた 90 日間試験において、 0.0045 mg/L の曝露濃度で上昇していた。この曝露濃度は、90 日間試験での T; R48/23 に関する基準より明らかに低く、2 年間試験での T; R48/23 に関する基準のすぐ上である。したがって、T; R48/23 による分類が提唱される。13 週間試験においては、死亡例は 0.0045 mg/L 以上の曝露濃度で認められたが、この濃度は吸入 LC_{50} の最小値である 0.018 mg/L よりも低く、被験物質や影響の蓄積がある程度あることを示唆している。

4.1.2.7 変異原性

Table 4-32 に、*in vitro* および *in vivo* 変異原性試験の結果をまとめた。

Table 4-32 Summary of the available mutagenicity studies.

Test, species or indicator cells	Method and endpoint	Metabolic activation ¹	Solvent	Result	Reference	Suitable for hazard assessment Yes/No	Remarks
<i>Indicator tests</i>							
B: differential killing <i>Bacillus subtilis</i> H17 and M45	D Preincubation	-/+ S9	DMSO	positive	Matsui <i>et al.</i> , 1989	Y	-
Mc <i>in vitro</i> cell transformation assay Mouse BALB/3T3 cells	Endpoint: miscellaneous	-	DMSO	*	Litton Bionetics, 1977	N	A preliminary cytotoxicity test was performed but not reported. As such, the relevance of the concentration range tested could not be verified.
<i>Bacteria, gene mutation</i>							
<i>Escherichia coli</i> K12 (343/113) <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1538	GM: different types of back- and forward mutations Liquid incubation	+ S9	not reported	negative	Goggelmann <i>et al.</i> , 1978, Bonse and Goggelmann, 1977, Greim <i>et al.</i> 1977	Y	
<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98, TA 100, E. <i>coli</i> PQ 37	GM	-/+ S9		*	Raabe <i>et al.</i> 1993	N	Only abstract available
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	GM Ames test, plate incorporation	-/+ S9	ethanol	negative	Hoechst, 1978	Y	Tested up to toxic dose levels
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	GM Ames test, preincubation	-/+ S9	DMSO	negative	NTP, 1994 (Haworth <i>et al</i> 1983)	Y	
<i>Mammalian cells in vitro</i>							
Mouse cell line L5178Y	GM TK assay	-/+ S9	DMSO	negative	Litton Bionetics, 1978a	Y	
Epithelial liver cells (long-term cultures from rat liver)	GM HPRT test	-	NS	* (negative)	Williams, 1978, Williams, 1980	N	No further details
Hepatocyte primary culture (adult rat liver)	D UDS test	-	NS	* (negative)	Williams, 1978, Williams, 1980	N	No further details

Test, species or indicator cells	Method and endpoint	Metabolic activation ¹	Solvent	Result	Reference	Suitable for hazard assessment Yes/No	Remarks
Chinese hamster ovary (CHO) cells	D SCE test	-/+ S9	DMSO	-S9: (weakly) positive +S9: weakly positive	NTP, 1994 (Galloway <i>et al.</i> , 1987)	Y	
Rat liver (RL4) cells	CA	NS	NS	* (negative)	Brooks <i>et al.</i> 1983	N	Only citation available
Chinese hamster ovary (CHO) cells	CA	-/+ S9	DMSO	-S9: weakly positive +S9:(weakly) positive	NTP, 1994 (Galloway <i>et al.</i> , 1987)	Y	
<i>Drosophila melanogaster</i>							
Sex linked recessive lethal mutation	GM feeding and injection	NA	ethanol	negative	NTP, 1994; Zimmering <i>et al.</i> , 1985; Mason <i>et al.</i> , 1992	Y	
<i>Mammals</i>							
Micronucleus test B6C3F ₁ mice, peripheral erythrocytes	CA 13 week inhalation study	NA	NA	negative	NTP, 1994	Y	Test design included a maximally tolerated HCCP dose (MTD)
Dominant lethal test CD-1 mice, males	CA daily p.o. (gavage) for 5 days	NA	DMSO	*	Litton Bionetics, 1978b	N	no full report available

¹ Test conducted with (+) and/or without (-) the addition of a metabolic activation system (S9-mix)

*: study not suitable for hazard assessment

Endpoints: D, primary DNA damage; GM, gene mutations, CA, chromosome aberrations; M, miscellaneous

NS: not specified

NA: not applicable

4.1.2.7.1 *in vitro* 試験

DMSO に希釈した HCCP を用いて、枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の DNA 修復能が異なる 2 菌株、すなわち *rec*⁺(H17) 株および *rec*⁻(M45) 株において、S9 活性系の存在下および非存在下で、示差致死性が検討されている (Matsui *et al.*, 1988)。*rec*⁻アッセイと *rec*⁺アッセイにおける 50% 生存濃度の差が、HCCP が及ぼし得る DNA 損傷作用の能力の指標として用いられた。HCCP は、代謝活性系の非存在下および存在下で、DNA 損傷作用を示した。

HCCP が悪性細胞形質転換を引き起こす能力について、BALB/3T3 細胞を用いて *in vitro* で検討されている (Litton Bionetics, 1977)。細胞は、対照物質もしくは様々な濃度の HCCP (DMSO を媒体として 0.01、0.02、0.039、0.078 または 0.156 nL/mL) に、48 時間曝露された。プレートをそれから 3~4 週間培養し、染色して、転換細胞巢の有無を調べた。予備的な細胞毒性試験が実施されているが、内容の報告はなされていない。そのため、主試験で用いられた濃度範囲の意義を検証することができなかった。HCCP への曝露による細胞の転換は、認められなかった。

大腸菌 (*Escherichia coli*) の K12 (343/113) 株とネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA 1535 および 1538 株を用いて、HCCP の変異誘発能が、様々なタイプの遺伝子突然変異について検討されている (Goggelmann *et al.*, 1978)。細菌は、2 段階の濃度 (2.7×10^{-3} および 2.7×10^{-4} M) の HCCP に、マウス由来の代謝活性系の存在下で曝露された。代謝活性系の非存在下では試験されておらず、溶媒についての報告はなされていない。 10^{-3} M より高濃度では、細菌に対する毒性が示された。代謝活性系が存在するこの試験条件においては、変異原性は認められなかった。

エタノールを媒体とした HCCP を用いて、Ames 試験 (プレート法) が行われている。ネズミチフス菌の TA98、TA100、TA1535 および TA1537 株を指標菌株とし、代謝活性化には、アロクロール誘導ラット肝 S-9 から作成した S9-mix が用いられた。試験濃度範囲は、S9-mix 非存在下では 0.00004~0.004 μ L/plate、S9-mix 存在下では 0.00004~0.010 μ L/plate であった。S-9 mix 非存在下では、高濃度の HCCP は、細菌に対して明らかに毒性を示した。S-9 mix 存在下の場合、毒性の徴候は、高用量側の 2 濃度において、復帰突然変異コロニー数がわずかに減少したことだけに限られていた。どの指標菌株においても、HCCP への曝露に関連した復帰突然変異の増加は認められなかった。この試験の条件下では、HCCP は細菌に対して変異原性を示さないと結論付けられる (Hoechst, 1978)。

HCCP を DMSO に溶解し、試験菌株 TA98、TA100、TA1535 および TA1537 を用いた、ラットおよびハムスターの肝 S9 の存在下または非存在下での、プレインキュベーション法による試験に供した (NTP, 1994, Haworth *et al.* 1983)。0.03~100 μ g/plate の範囲で、5 段階

の HCCP 濃度が設定された。この試験の条件下では、試験菌株に対し、HCCP は変異原性を示さなかった。より高濃度については、毒性が強く現れたため、試験を行うことができなかった。

HCCP を DMSO (1%) に溶解し、最高 1.25 $\mu\text{L/L}$ の濃度で、L5178Y マウスリンフォーマ細胞を用い、マウス肝 S9 の存在下および非存在下で、遺伝子突然変異試験が実施された (Litton Bionetics, 1978a)。この試験の条件下では、HCCP は変異原性を示さないと結論付けられた。ただし、試験された濃度範囲は、毒性が強く現れる (生存率 10~20%) 濃度から弱く現れる濃度には及んでおらず、最高濃度でもわずかな毒性が観察されただけであったことに留意が必要である。濃度に関して毒性の勾配が急であるとみなせる場合には、この試験濃度範囲は許容される。

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を指標細胞として用い、HCCP の姉妹染色分体交換 (SCE) 試験が実施されている (NTP, 1994)。DMSO を溶媒とし、試験濃度範囲は、代謝活性系の非存在下では 0.016~0.50 $\mu\text{g/mL}$ 、存在下では 0.16~5.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。S9-mix の非存在下では、HCCP は弱い陽性から陽性を示したと判定された。S9-mix の存在下では、HCCP は弱い陽性を示したと判定された。明確な用量-反応関係は認められなかった (NTP, 1994)。最高濃度では、S9 の存在下でも非存在下でも明確な毒性が示され、そのため得られた細胞数が、必要とされる 200 個に満たなかった。

HCCP が染色体異常を引き起こす能力について、CHO 細胞を用いて検討されている (NTP, 1994)。S9 非存在下では、DMSO を溶媒として、0.5~3.0 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で試験が行われた。S9 存在下では、DMSO を溶媒として、1.6~10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で最初の試行が実施され、3~7.5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で再試行が行われた。S9 非存在下の場合は、HCCP が細胞に及ぼす影響について、弱い陽性と判定された。S9 存在下の場合は、最初の試行では弱い陽性、再試行では陽性と判定された。試験した最高濃度、すなわち、S9 非存在下における 3 $\mu\text{g/mL}$ および S9 存在下における 10 $\mu\text{g/mL}$ では、毒性のため、得られた細胞数が、スコア付けするのに必要な、各濃度当たり 200 個という値に満たなかった。

4.1.2.7.2 *in vivo* 試験

キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた試験が行われている (NTP, 1994; Zimmering *et al.*, 1985 により公表)。24 時間齢に満たない Canton-S 野生型の雄を、エタノール 10% とショ糖 5% を含む溶液を媒体とした 40 ppm の HCCP と共に、飼育用バイアルに収容した。24 時間毎に、死亡の有無を記録し、生残したハエは、新鮮な飼料混合物を入れたバイアルに移した。72 時間の曝露の後、それらの雄を移動して交配させた。被験物質の

注入による曝露も実施された。注入に供される雄は、1～3 日間標準飼料で飼育し、0.7%NaCl 溶液またはピーナツ油を媒体とした HCCP を 2000 もしくは 3000 ppm 含む調製物を注入し、24 時間の観察期間の後、交配させた。以下のパラメータについて観察が行われた。誘発致死量(induced LD; 被験物質で処置されて死亡した雄の割合から媒体で処置されて処置期間中に死亡した雄の割合を減じて算出)、不妊率、一腹中の伴性劣性致死数、および供試された X 染色体の総数。飼料による曝露でも注入による曝露でも、HCCP は、キイロショウジョウバエの雄において、伴性劣性致死突然変異を誘発しなかったと結論付けられた。上記の試験を、10 ppm を含む飼料での曝露または 900 ppm を含む 0.7%NaCl 溶液の注入により再現したが、やはり遺伝毒性作用は示されなかった(NTP, 1994; Mason *et al.*, 1992)。

B6C3F1 マウス (各群雌雄 10 匹ずつ) を、0、0.01、0.05 または 0.2 ppm(0、0.11、0.56 または 2.28 mg/m³に相当)の HCCP を含む空気に、1 日 6 時間、週 5 日で 13 週間曝露し、末梢血中における小核を有する多染性赤血球(PCE)の出現頻度が測定された(NTP, 1994)。小核を有する細胞の出現頻度は、各被験動物につき、2000 個の PCE と 10,000 個の正染性赤血球(NCE)を調べて計測した。小核を有する PCE や NCE の検討に用いられたマウスは、HCCP のマウスにおける発がん性を検討した試験の被験動物の一部であった。その発がん性試験における曝露濃度の選択は、マウスの 13 週間吸入試験で得られた知見に基づいている。すなわち、1 および 2 ppm 群では、死亡率が 100%であり、また、0.4 ppm 以上の濃度では、平均体重の減少および被験物質に関連した気道の病変が認められている。

小核を有する赤血球の出現頻度、および総赤血球(NCE + PCE)中の PCE の割合は、曝露による影響を受けなかった。対照群と被験物質曝露群との間に、統計学的に有意な差は認められなかった(NTP 1994)。HCCP は、その最大耐量までの濃度で吸入させても、マウスの赤血球に、小核形成を誘発しないと結論付けられる。

Litton Bionetics(1978b)によって、マウスの優性致死試験が実施されており、CD1 マウスの雄 10 匹ずつで構成される 4 群に、HCCP が、DMSO を媒体として 0、0.1、0.3 または 1.0 mg/kg/日の用量で、連続 5 日間、挿管により経口投与された。投与に続く 2 日間の休息期間の後、それぞれの雄を、未交配の雌 2 匹と 7 日間同居させた。合計 7 週間の期間中、毎週別の未交配の雌 2 匹との入れ替えを行った。雌は、死亡および生存胚数、吸収痕数、および総着床数の計測に供された。先行試験における死亡率の知見に基づいて投与用量が選択されており、最高用量は、算出された LD₅ に由来する。その結果、投与に関連した優性致死は認められなかった。主試験では、投与に関連した有害影響は、何も報告されていない。

4.1.2.7.3 変異原性の要約

得られたデータは、指令 67/548/EEC の付属書 VIIA に明記された基本的要項を満たしていると考えられる。

得られたデータに基づくと、HCCP は、細菌に対する変異原性物質ではなく、哺乳類細胞において *in vitro* で遺伝子突然変異を誘発しない。CHO 培養細胞を用いた細胞遺伝子学的試験では、SCE や染色体異常の誘発が、S9 存在下および非存在下で認められた。これらの試験のいずれにおいても、細胞周期の遅延は認められなかったが、染色体異常試験では、細胞毒性が問題となり、S9 存在下でも非存在下でも、試験した最高用量では得られた細胞が、スコア付けに必要とされる 200 個に満たなかった。SCE 試験では、明確な用量-反応関係は認められなかった。

In vivo 試験では、遺伝学的影響は何も示されなかった。キイロショウジョウバエの雄に HCCP を飼料もしくは注入により投与した試験では、その生殖細胞に、伴性劣性致死突然変異は誘発されなかった。雌雄のマウスを最大耐量を含む様々な濃度で 13 週間吸入曝露した試験では、小核を有する赤血球の増加は認められなかった。ただし、この試験では、HCCP が骨髓に到達していたかどうかは不明であり、この試験単独で HCCP の変異原性に関する明確な結論を導くことはできない。しかし、ラットでもマウスでも、慢性吸入試験において、気道などの最初に接触する部位を含め、最大耐量の条件下で曝露を受けたいずれの器官にも腫瘍の形成は認められておらず、したがって、HCCP は *in vivo* 条件下では変異原性を示さないと考えられる。

4.1.2.8 発がん性

4.1.2.8.1 動物試験

In vivo 試験

吸入

雌雄の F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスを用い、0、0.11、0.56 および 2.28 mg/m³ の濃度の HCCP で、2 年間の慢性吸入毒性試験が実施されているが、腫瘍発生率の増加は認められなかった (NTP, 1994)。この試験については、4.1.2.6 「反復投与毒性」の記載を参照のこと。

経皮

データは得られていない。

経口

データは得られていない。

4.1.2.8.2 ヒトにおける知見

労働者に関する疫学的調査の報告が、いくつか得られている。それらの労働者は、HCCP の製造に携わっていたり、クロルデン、ヘプタクロル、アルドリンまたはディルドリンなどの有機塩素系農薬を製造するための重要な前駆化学物質として、HCCP を使用したりしていた。これらの調査のうち、1 件だけが、HCCP の製造に従事していた労働者に関するものである (Buncher *et al.*, 1980)。他の疫学的調査は、「シクロジエン」系農薬であるクロルデンやヘプタクロルならびにアルドリン、およびディルドリンの製造中に、HCCP に曝露された可能性がある労働者に関するものである (Brown *et al.*, 1980; Shindell and Associates, 1980 and 1981; Shindell and Ulrich, 1986; Wang and MacMahon, 1979)。

Shindell and Associates (1980) は、イリノイ州のマーシャルにある Velsicol Chemical Corporation の工場 で 1946～1979 年の間に働いていた現役労働者および退職者から成る、783 人のコホートを調査した。この調査対象コホートのうち、男性の 97.3%および女性の 98.8%が追跡可能であり、有病率や死亡率のデータが得られた。この調査の目的は、クロルデンの製造が行われた時期に 3 ヶ月以上在籍していた全ての労働者について、総合的な健康状態を評価することであった。死亡率については、これらの労働者とアメリカの白人全般との間に、有意差は認められなかった。白人労働者については、がん、脳卒中、外傷または他の不明な原因により死亡した人数は、全てが予想よりも幾分少ないように思われた。調査対象コホート中の少数を占める非白人男性労働者においては、死亡例は報告されていない。したがって、マーシャルにある Velsicol Chemical Corporation の工場 で、塩素系炭化水素殺虫剤の製造が行われていた 34 年の期間に働いていたことに何らかの関係があるとされる様な、健康に対する潜伏期の長い影響は、何も認められなかった。Shindell and Ulrich (1986) は、彼らの 1980 年のデータを、労働者のデータを追加して更新している。

Shindell and Associates (1980) の調査と並行して、Wang & MacMahon (1979) は、1946～1976 年の間にクロルデンやヘプタクロルの製造が行われていたマーシャルとメンフィスの工場に雇われていた労働者を対象に、遡及的な死亡率・死因調査を実施した。それらの工

場に 3 ヶ月以上勤務していた男性労働者 1403 名について、調査が行われた。予測死亡者数が 157 人であったのに対して実際に確認された死亡者数は 113 人で、標準化死亡比 (SMR) は 72 であった。様々な死因の中で、SMR の上位 2 つは、肺がんの 134 との脳血管疾患の 183 であったが、統計学的に有意 ($P < 0.05$) であったのは、後者の数字だけであった。肝臓がんによる死亡は 1 例であった。脳血管疾患による死亡率の超過が認められているが、これは、曝露期間や潜伏期間に関連したものではなく、雇用が終了した後にだけ生じている。

Shindell and Associates (1981) は、さらに、Velsicol Chemical Corporation のテネシー州メンフィスにある工場についても、1952～1979 年を対象として、疫学的調査を実施した。この時期は、HCCP から製造される殺虫剤であるヘプタクロルの製造時期と一致している。3 ヶ月以上の勤務歴がある現役の労働者および退職者 1115 名について、調査が行われた (この調査のコホートの内、男性の 93.1% および女性の 90.0% が追跡可能であり、有病率や死亡率のデータが得られた)。男性労働者における全体的な死亡率は、比較対象となる米国の住民の部分集団において予想される死亡率よりも、総じて低かった (有意ではない)。この傾向は、心臓疾患やがんによる死亡率にも当てはまった。したがって、テネシー州メンフィスにある Velsicol Chemical Corporation の工場で、塩素系炭化水素殺虫剤の製造が行われていた 28 年の期間に働いていたことに何らかの関係があるとされる様な、健康に対する潜伏期の長い影響は、何も認められなかった。

Buncher *et al.* (1980) は、HCCP を製造する化学工場の労働者の死亡率や死因を調査した。1953 年の 10 月から 1974 年の 12 月の間に少なくとも 90 日間その工場で働いていた 341 名の労働者 (男性 287 名、女性 54 名) を対象として、彼らの健康管理記録も含めて検討が行われた。対象者の生存状況については、1978 年中に確定された。米国の住民集団における数値、および、性別、年齢ならびに享受した年代といった詳細事項に基づいて、予想される死亡者数を算出した。全ての死因に関する SMR は 69 であった。特定のがんによる死亡者数、がんによる総死亡者数、および循環器系や消化器系の疾患による死亡者数は、いずれも予想よりも少なかった。著者は、初回曝露からの経過時間が短い (最長で 25 年) ため、10～40 年の潜伏期間を有すると言われるがんを検出するには、この調査の意義は薄くなっていると述べている。

Brown *et al.* (1980) は、後ろ向きコホート調査を実施し、塩素系炭化水素殺虫剤であるクロルデン、ヘプタクロル、DDT もしくはアルドリン/ディルドリン/エンドリンの製造に携わっていた労働者の死亡率や死因を検討した。この調査のために 4 つの製造工場が選択され、それぞれのコホートは、1964 年の 1 月以前に最低でも 6 ヶ月間勤務していた労働者全てを含んでいた。調査対象集団は、合計で約 2100 名から構成されていた。これらのコホートの生存状況の確認は、追跡期限を 1976 年 12 月 31 日として行われ、90～97% が確定した。

全ての死因に関する標準化死亡比(SMR)は、予測値(100)よりも小さく、66～82 の範囲で、これはおそらく「健康労働者効果」によるものと考えられた。悪性腫瘍全てに関しては、SMR は 68～91 であり、呼吸器がんに関しては、55～132 であった。アルドリン/ディルドリン/エンドリンに関与していたコホートでは、肺炎や他の呼吸器疾患について、予想値よりも有意に高い値が示された。著者は、これらの死因についてはより詳細に検討する必要があると勧告しており、そのコホートについてさらに何年か追跡調査を行い、死亡のパターンを再検討することを勧めている。全体として、この調査では、死亡例が少な過ぎるため、有意な結論を導くことはできない。

4.1.2.8.3 発がん性の要約

ラットやマウスを用いた 2 年間の慢性吸入試験のデータに基づくと、HCCP は、吸入の場合、発がん性を示す化合物ではないと考えられる。HCCP を経皮あるいは経口投与した場合の発がん性に関するデータは得られていない。また、HCCP を他の化合物と一緒に使用したり製造したりする工場で働く労働者について、いくつかの疫学的調査が実施されている。これらの調査では、米国の住人の全般的な集団と比較して、曝露を受けた労働者と受けていない労働者との間で、がん症例の発生率に相違は認められなかった。ただし、これらの調査のいずれにおいても、HCCP への曝露に限定された情報は、定性的なものも定量的なものも得られていない。さらに、調査対象集団の規模は比較的小さく、また調査対象期間も比較的短い。したがって、調査の意義は限定的であり、決定的な根拠を得ることはできない。

遺伝毒性試験、ラットやマウスを用いた発がん性試験、および入手し得た疫学的調査の結果に基づくと、HCCP には、発がん性に関する懸念は該当しないと結論付けられる。

4.1.2.9 生殖毒性

4.1.2.9.1 受胎能への影響

吸入

NTP(1994)によって実施された 2 件の 13 週間亜慢性吸入毒性試験において、若齢の F344/N ラットおよび B6C3F₁ マウスの 6 群(各群雌雄 10 匹ずつ)が、0、0.45、1.67、4.46、11.14 もしくは 22.28 mg/m³ の HCCP に、1 日 6 時間、週 5 日で曝露された。これに加えて、別のラットやマウスを、0、0.45、4.46 もしくは 22.28 mg/m³ の HCCP に同じ期間曝露し、

臨床病理学的パラメータの変化を検討した(4.1.2.6.1「動物試験 - 吸入」の項参照)。11.14 および 22.28 mg/m³ 群のラットは、試験の最初の 4 週間で全てが死亡し、22.28 mg/m³ 群のマウスは、曝露の第 1 週間に全てが死亡し、11.14 mg/m³ 群のマウスは、曝露の最初の 5 週間で全てが死亡した。精巣上体、乳腺、前立腺、精巣、卵巣および子宮の組織病理学的検査が、対照群の全ての動物、試験終了前に死亡した全ての動物、および 4.46 mg/m³ の HCCP に曝露されて生残した全ての動物について実施された。ある臓器で病変が認められた場合は、1 段階低い濃度から病変が認められなくなる濃度まで、その臓器についての検査を実施した。組織病理学的検査では、精巣上体、乳腺、前立腺、精巣、卵巣および子宮において、曝露に関連した影響は何も認められなかった。11.14 もしくは 22.28 mg/m³ で曝露された動物では、死亡が早期に生じたため、これらの濃度での曝露期間は、影響が現れるには短すぎた可能性があることに留意しなくてはならない。

Huntingdon Research による 14 週間吸入試験[1980a、Rand *et al.*, (1982b)により公表]では、Sprague-Dawley ラット(各濃度群雌雄 40 匹ずつ)およびカニクイザル(各濃度群雌雄 6 匹ずつ)が、0、0.11、0.57 もしくは 2.28 mg/m³ (0、0.01、0.05 または 0.2 ppm)の濃度の HCCP に、1 日 6 時間、週 5 日で全身曝露された(4.1.2.6.1「動物試験 - 吸入」の項参照)。卵巣、子宮、精囊、前立腺および精巣の組織病理学的検査が、曝露開始 4 および 8 週後に雌雄 5 匹ずつのラットについて、曝露開始 13 週後に雌雄 12 匹ずつのラットおよび雌雄 6 匹ずつのサルについて、それぞれ実施された。これらの臓器において、曝露に関連した影響は、何も認められなかった。

Shell (Clark *et al.*, 1982) によって実施された亜慢性吸入毒性試験では、Wistar ラットが 30 週間の曝露に供された。動物は、雌雄 18 匹ずつに群分けされ、0、0.06、0.14 もしくは 0.56 ppm (0.68、1.58 もしくは 6.34 mg/m³ に相当)の HCCP に、1 日 6 時間、週 5 日曝露された。被験動物には、その後回復期間が設けられなかったか、あるいは 14 週間の回復期間が設けられた(各濃度群雌雄 9 匹ずつ) (4.1.2.6.1「動物試験 - 吸入」の項参照)。試験終了時の体重で補正した精巣の平均重量が、1.58 mg/m³ 群では 30 週の時点で有意な増加を示しており、回復期間が設けられた 6.34 mg/m³ 群では 44 週の時点で増加を示していた。卵巣、子宮、乳腺、精巣および前立腺に関し、それぞれ予定された試験スケジュール終了時に生残していた全例について、また、予定された試験スケジュール終了前に死亡したか屠殺された動物では自己融解を理由に対象から除外されなかった例について、組織病理学的検査が実施された。精囊については、臨床的もしくは病理学的所見が示された場合にのみ、検査が実施された。精巣の重量変化については、組織病理学的検査ではそれを支持する変化は認められず、また、精巣の絶対重量については、変化は報告されていない。したがって、精巣の補正平均重量に関する所見は、おそらく生物学的意義がないものと考えられた。また、他の生殖器官についても、組織病理学的影響は何も示されなかった。

NTP(1994)によって実施された 2 年間慢性吸入毒性試験では、6～7 週齢の F344/N ラットおよび B6C3F₁ マウスを用い、それぞれ雌雄 60 匹ずつの 4 群を設け、0、0.11、0.56 もしくは 2.28 mg/m³ の HCCP への、1 日 6 時間で週 5 日の曝露が実施された(4.1.2.6.1「動物試験 - 吸入」の項参照)。精巣上体、精囊、前立腺、精巣、卵巣、子宮および乳腺の組織病理学的検査が、対照群の動物全て、試験終了前に死亡した全ての雌、および 2.28 mg/m³ の HCCP に曝露された全てのラットならびに雄マウスについて実施されたが、これらの臓器において、曝露に関連した影響は何も認められなかった。しかし、雌マウスにおいては、卵巣の化膿性炎症の発生率が、濃度依存的に上昇していた。0.56 および 2.28 mg/m³ 群における卵巣の化膿性炎症の発生率は、対照群よりも有意に高かった(対照群から順に 0/49 匹、3/50 匹、6/50 匹および 17/50 匹)。その病変は、影響が見られたマウスの多くにおいて重症度が高く、また早期死亡の原因になっていると考えられた。ただし、卵巣の化膿性炎症は、2 年間の曝露の後にのみ認められている。15 ヶ月の時点で最高濃度群の雌 10 匹について、中間の組織切片が作製されたが、そこではこの影響は認められなかった。また、マウスにおける 13 週間吸入毒性試験では、卵巣への影響は何も認められていない。このことから、卵巣の化膿性炎症は、老齢マウスに限って認められる影響であり、標準的な受胎能試験では観察され難いと考えられる。老齢 C57BL/6J マウスの卵巣について行われた定量的な細胞学的分析では、原始卵胞や発育卵胞は、13～14 ヶ月齢という平均の排卵停止月齢までにはほぼ枯渇することが明らかとされており(Gosden *et al.*, 1983)、このことを考慮すると、15 ヶ月齢を超えた場合には受胎能は既に低下もしくは廃絶しているため、このような卵巣の炎症が雌の受胎能に影響を及ぼすとは考えにくい。したがって、試験で観察された卵巣の化膿性炎症には、HCCP が受胎能に及ぼす影響を評価する上では、生物学的意義は無いものと考えられる。

経口

SRI(1981a/b)により実施され Abdo *et al.*(1984)によって公表された 13 週間反復経口投与試験では、若齢 F344 ラット(各群雌雄 10 匹ずつ)に、0、10、19、38、75 または 150 mg/kg の用量で、また、若齢 B6C3F₁ マウス(各群雌雄 10 匹ずつ)に、0、19、38、75、150 または 300 mg/kg の用量で、コーン油を媒体として HCCP が強制経口投与された。投与は、1 日 1 回、週 5 日で、13 週間実施された(4.1.2.6.1「動物試験 - 経口」の項参照)。労働者での曝露に倣って、このような投与スケジュールが採用された。精囊、前立腺および精巣、もしくは乳腺、卵巣および子宮の組織病理学的検査が、0、75 ならびに 150 mg/kg 群のラット、0、150 ならびに 300 mg/kg 群のマウス、および途中で死亡した全ての動物について実施された。投与に関連した影響は、何も報告されていない。

経皮

データは得られていない。

4.1.2.9.2 発生・発達毒性

動物試験

経口

Chernoff and Kavlock(1982 および 1983)は、HCCP を含む 28 種類の化合物について、*in vivo* スクリーニング法による試験を行った。16 匹の妊娠 CD-1 マウス(Charles River 系)に、妊娠 8～12 日にかけて、0 または 45 mg/kg/日の用量で、HCCP を強制経口投与した。OECD のガイドライン 414 によれば、被験動物は妊娠 6～15 日にかけて曝露されることとなっていることに留意が必要である。母動物の体重増加量、生産仔動物数、および平均体重には、HCCP 投与を受けた動物と対照群の動物との間に、相違は認められなかった。他の評価項目については報告されていない。Gray *et al.* (1983)は、同様の手法を試みているが、マウスの出生後の生育や行動に関して、HCCP による影響は何も認められていない。

Gray and Kavlock(1984)は、Chernoff and Kavlock(1982 および 1983)で実施された観察の期間を 250 日に延長し、28 種類の化合物の中に(HCCP 以外で)新生仔の体重を減少させるものがあるかどうか、減少があった場合それが生涯持続するかどうか、およびそれら 28 化合物のうちの 1 つに曝露されたことにより、他の深刻な異常や死亡が生ずるかどうかについて、検討を行った。この場合も、生存率には投与に関連した影響は認められず、対照群との比較による肉眼的および顕微鏡学的異常も、HCCP に曝露された雄の肝臓、精巣、精囊および右側腎臓において、何も認められなかった。Gray *et al.* (1986)は、Gray and Kavlock(1984)の試験を進展させ、仔動物の自発運動を検討した。HCCP は、自発運動に何も影響を及ぼさなかった。母体毒性および発生・発達毒性に関する NOAEL はいずれも、試験した最高用量の 45 mg/kg/日であった。

HCCP(純度 98%)の催奇形性について、CF-1 マウスと NZW ウサギを用いて検討がなされている(Murray *et al.*, 1980)。その用量設定試験では、雌の CF-1 マウス(各用量群 5 匹ずつ)および雌の NZW ウサギ(各用量群 5 匹ずつ)に、0、25、75、250 もしくは 500 mg/kg/日の用量で、HCCP が強制経口投与された。HCCP は、マウスでは妊娠 6～15 日にかけて、ウサギでは妊娠 6～18 日にかけて投与された。500 mg/kg/日の投与を受けていたマウスとウサギは、全て妊娠 13 日より前に死亡した。両動物種でみられた毒性の徴候は、下痢、嗜

眠および重度の体重減少であった。250 mg/kg/日群では、マウスの 3/5 匹とウサギの 4/5 匹が死亡した。75 および 25 mg/kg/日群では、母体毒性の徴候は、75 mg/kg/日群のウサギで認められた体重減少だけであった。主試験では、非近交系マウス(供試数不明)に、妊娠 6～15 日にかけて、5、25 もしくは 75 mg/kg/日の用量で、HCCP が強制経口投与された。別のマウスに綿実油だけを投与して、溶媒対照群とした。ウサギ(供試数不明)に対しては、妊娠 6～18 日にかけて、同じ用量が強制経口投与された。供試したマウスやウサギは、それぞれ妊娠 18 日目と 29 日目に、炭酸ガスで屠殺した。生存胎仔数、死亡胎仔数および吸収胚数を記録した。全ての胎仔について、体重測定、身長測定、雌雄の確認、および外表異常や口蓋裂の有無の検査が実施された。それぞれの腹仔のうち 3 分の 1 を、解剖して実体顕微鏡による迅速検査に供し、軟部組織の変化を調べた。それぞれの妊娠例の全ての胎仔について、骨格異常検査を行った。OECD のガイドライン 414 では、ウサギの胎仔は内臓異常の検査に当たって注意深く解剖する必要があること、および、供試すべき胎仔の数は各腹の 1/3 ではないことに留意すべきである。妊娠例数は、HCCP を投与された全てのウサギとマウスで減少していた。マウスでは、対照群を始めとして用量の低い方から順に、妊娠例数はそれぞれ 33、23、29 および 22 であり、胎仔数はそれぞれ 374、252、325 および 249 であった。ウサギでは、対照群を始めとして用量の低い方から順に(0、5、25、75 mg/kg/日)、妊娠例数はそれぞれ 24、16、12 および 13 であり、胎仔数はそれぞれ 171、95、78 および 77 であった。したがって、この影響については、用量との関連性は認められなかった。また、各群において交配に供されたマウスやウサギの数が示されておらず、そのため、発生毒性に関する検討に際し、この影響を考慮に入れることはできない。母体毒性や胎仔毒性は、HCCP を投与されたマウスでは認められなかった。ウサギでは、75 mg/kg/日で投与を受けた母動物で著しい毒性(重度の下痢および死亡)が認められたが、胎仔毒性については証拠はほとんど示されなかった。対照群と比較して、HCCP を投与されたウサギの胎仔で有意に高い率で発生していた骨格変異は、微細なもの 1 種類のみであった。具体的には、13 対の肋骨を有する胎仔の割合が、75 mg/kg/日で投与を受けたウサギにおいて有意に増加していた。13 対の肋骨を有する胎仔の割合は、0、5、25、75 mg/kg/日の順に、それぞれ 58/171 匹、33/95 匹、33/78 匹、および 44/77 匹であった(正常なウサギにおける肋骨の数は 12 もしくは 13 対である)。著者は、試験した用量では、HCCP は催奇形性を示さなかったと結論付けている。しかし、13 対の肋骨を有する胎仔の割合は、75 mg/kg/日群では対照群のほぼ 2 倍に増加している。したがって、本文書の作成者の意見では、この骨格変異は投与に関連した影響とみなすべきであるとされ、この試験における NOAEL は、母体毒性と発生・発達毒性の両方に関して 25 mg/kg/日(ウサギ)であると結論付けられる。マウスについては、この試験における母体毒性と発生・発達毒性の両方に関する NOAEL は、75 mg/kg/日である。

他の 1 件の試験では、妊娠した Charles River CD ラットを用いて、HCCP(純度 98.2%)の催

奇形性が評価された[IRDC, 1978b, Root *et al.* (1983)により公表]。被験物質は、3、10もしくは30 mg/kg/日の用量で、妊娠6～15日にかけて強制経口投与された(各用量群妊娠ラット25匹ずつ)。対照群の動物には、媒体のコーン油が、1日当たり10 mL/kgで投与された。妊娠期間中、臨床症状、死亡の有無、および体重の変化についての観察が行われた。妊娠20日目に帝王切開が実施された。生存胎仔数、死亡胎仔数、早期吸収胚数、後期吸収胚数、黄体数、および総着床数が記録された。胎仔について、体重測定および雌雄確認が行われた。また、胎仔の外表異常、軟部組織および骨格の異常や変異についての検査も実施された。対照群のラットと比較して、3もしくは10 mg/kg/日でのHCCP投与に原因があるとされる様な外観や行動の変化は、いずれのラットにも認められなかった。しかし、いずれの被験物質投与群でも、肛門部や生殖器部に汚れが認められ、30 mg/kg/日群では、それが長期間持続した。生残率は、全ての群で100%であった。母動物の平均体重は、被験物質投与群のラットと対照群のラットとで、同等であった。被験物質投与群と対照群との間で、生物学的意義がある相違は、平均着床数、黄体数、生存胎仔数、着床後胚損失率、平均胎仔重量、胎仔雌雄比、および奇形を有した妊娠例数に関しては認められなかった。発生・発達や催奇形性に関連して認められた胎仔の変異は、被験物質投与群と対照群とで同等であった。NOAELは、母体毒性と発生・発達毒性の両方に関し、試験した最高用量の30 mg/kg/日であった。

ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.9.3 生殖毒性の要約

OECDのガイドラインに準拠した試験の情報は得られていない(情報が得られた試験の中にはOECDのガイドラインが施行される前に実施されたものもある)が、得られたデータは、付属書VIIの生殖毒性に関する要項を満たしているものとみなされる。

受胎能への影響

吸入

いくつかの反復吸入試験(ラットやマウスを最低でも4.46 mg/m³までの濃度で13週間曝露した試験; ラットやサルを2.28 mg/m³までの濃度で14週間曝露した試験; ラットを6.34 mg/m³までの濃度で30週間曝露した試験; ラットやマウスを2.28 mg/m³までの濃度で2年間曝露した試験)において、雌雄の生殖器官の組織病理学的検査が行われているが、曝露

に関連した生物学的に意義のある影響は、何も認められなかった。したがって、受胎能への影響に関する吸入 NOAEC は、 6.34 mg/m^3 と判定された。

経口

1 件の反復経口投与試験 (13 週間; ラットに最高 150 mg/kg/日 の用量で、マウスに最高 300 mg/kg/日 の用量で投与が行われた) の情報が得られており、その試験では、やはり雌雄の生殖器官について、組織病理学的検査が実施されている。投与に関連した生物学的に意義のある影響は、何も認められなかったしたがって、受胎能への影響に関する経口 NOAEL は、ラットについては 150 mg/kg/日 (試験した最高用量)、マウスについては 300 mg/kg/日 (試験した最高用量) と判定された。

経皮

データは得られていない。

発生・発達毒性

吸入

データは得られていない。

経口

マウス、ラットおよびウサギにおける経口催奇形性試験においては、催奇形性影響は何も認められなかった。マウスでは、 75 mg/kg/日 の用量まで、母体毒性や胎仔毒性は認められなかった。ウサギでは、 75 mg/kg/日 の用量で、有意な母体毒性が引き起こされた。胎仔毒性の所見は、 75 mg/kg/日 の用量でも、ほとんど認められなかった。対照群と比べて、 75 mg/kg/日 で投与されたウサギの胎仔では、13 対の肋骨を有する個体が、より高頻度で認められた (正常なウサギにおける肋骨の数は 12 もしくは 13 対である)。妊娠 6 日～15 日にかけて 3、10 もしくは 30 mg/kg/日 の用量で HCCP が投与された群では、いずれの群でも肛門部や生殖器部に汚れが認められ、 30 mg/kg/日 群では、この影響がより顕著に表れた。投与に関連した影響は、この他には、 30 mg/kg/日 の用量まで認められなかった。全体として、母体毒性および発生・発達毒性に関する NOAEL は、 25 mg/kg/日 (ウサギ) であると結論付けられる。

経皮

データは得られていない。