

OECD 化学物質対策の動向 (第5報)

第12回及び第13回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2001年)

高橋美加・平田睦子・松本真理子・広瀬明彦・鎌田栄一・長谷川隆一・江馬 眞[#]

Progress on OECD Chemicals Programme

Mika Takahashi, Mutsuko Hirata, Mariko Matsumoto, Akihiko Hirose, Eiichi Kamata,
Ryuichi Hasegawa and Makoto Ema [#]

The twelfth SIDS, the Screening Information Data Set, Initial Assessment Meeting (SIAM 12) was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France and SIAM 13 was held in Bern, Switzerland, hosted by the European Commission. Two substances at SIAM 12 (CAS No:91-15-6, 123-77-3) and 4 substances at SIAM 13 (CAS No:91-76-9, 112-85-6, 868-77-9, 1477-55-0) were submitted by the Japanese Government and/or International Council of Chemical Associations (ICCA). These substances were agreed at the meetings. In this report, the human health effects of 6 substances above-mentioned are introduced.

Keywords: OECD, HPV program, SIAM, SIDS Initial Assessment Meeting

はじめに

経済協力開発機構 (Organization for Economic Cooperation and Development: OECD) 加盟各国における高生産量化学物質 (High Production Volume Chemical: HPV) の安全性は、1992年に始まった OECD 高生産量化学物質点検プログラム (HPV program) によって評価されている¹⁾。加盟各国での生産量・既存の毒性データ量に基づいて OECD HPV Chemicals List の作成及び評価の優先順位付けが行われた¹⁾。現在は、加盟各国と企業が、生産した化学物質に関する情報収集や試験を行って評価文書を完成させ、順次、それらの文書が初期評価会議 (SIAM: SIDS, Screening Information Data Set, Initial Assessment Meeting) で討議されている。日本政府は前回より評価文書を提出しており、第6回までに27物質の評価文書について合意を得た。第7回から第11回の SIAM において日本政府が担当し、結論及び勧告が合意された化学物質の初期評価文書の健康影響部分については既に紹介された^{2) 3) 4)}。

SIAMで評価された物質数は2000年までは年間20程度(最多31, 最少8)であったが、SIAM 11(2001年)から始まった ICCA (International Council of Chemical Associations, 国際化学工業協会協議会) による評価文書の提出に伴い、2001年には年間79 (SIAM 11-13) と飛躍的に評価物質が増加した。

本稿では、SIAM 12及び13で合意に至った化学物質名と日本担当物質の初期評価要旨の健康影響部分について紹介

する。

SIAMにおける合意はFWまたはLPとして示される (FW = The substance is a candidate for further work. LP = The substance is currently of low priority for further work.)。FWは「今後も追加の調査研究作業が必要である」ということを意味する。LPは「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ということを意味し、状況によっては追加作業が必要となる可能性を含む。現在、SIAMでFWとされたのは約100物質、LPは約300物質である。

SIAM 12及び13で合意された化学物質名と日本担当物質の初期評価内容

SIAM 12は2001年6月にフランス(パリ)で開催され、化学物質の初期評価文書が検討され、表1に示す14物質の初期評価結果及び勧告が合意された。SIAM 13は2001年11月にスイス(ベルン)で開催され、化学物質の初期評価文書が検討され、表2に示す36物質の初期評価結果及び勧告が合意された。日本政府が担当した化学物質の初期評価報告書のヒトへの健康影響について、概要を以下に示す。

[#] To whom correspondence should be addressed: Makoto Ema; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.570; FAX: 03-3700-1408; E-mail: ema@nihs.go.jp

Table 1. Chemical substances discussed at SIAM12 and their outcomes

CAS No.	Name of substance	Sponsor country	Outcome
75-68-3	1-Chloro-1,1-difluoroethane	FR/ICCA	LP
79-06-1	Acrylamide	UK:eu	FW
84-74-2	Dibutyl phthalate	NL:eu	FW
91-15-6	<i>o</i> -Phthalodinitrile	JP+DE/ICCA	LP
100-21-0	Terephthalic acid	US+IT	LP
105-60-2	Epsilon-Caprolactam	DE/ICCA	LP
123-77-3	Azodicarboxamide	DE+JP	LP
126-73-8	Tributyl phosphate	US	LP
141-97-9	Ethyl acetate	DE:eu	LP
822-06-0	1,6-Hexamethylene diisocyanate	DE/ICCA	FW
1717-00-6	1,1-Dichloro-1-fluoroethane	US/ICCA	LP
25154-52-3	Nonyl phenol	UK:eu	FW
34590-94-8	Dipropylene glycol methyl ether	US/ICCA	LP
84852-15-3	Phenol, 4-nonyl-, branched	UK:eu	FW

Note. Abbreviations show DE: Germany, FR: France, IT: Italy, JP: Japan, NL: Netherlands, UK: United Kingdom, and US: United States of America. " :eu " indicates the document was based on the risk assesment in European Communities.

Table 2. Chemical substances discussed at SIAM13 and their outcomes

CAS No.	Name of substance	Sponsor country	Outcome
58-55-9	Theophylline	DE/ICCA	LP
65-85-0	Benzoic acid	NL/ICCA	LP
68-12-2	N,N-Dimethylformamide	DE/ICCA	FW
71-36-3	<i>n</i> -Butyl alcohol	US/ICCA	LP
74-83-9	Methyl bromide	US/ICCA	LP
75-01-4	Vinyl chloride	US/ICCA	LP
75-38-7	Vinylidene fluoride	US/ICCA	LP
75-56-9	Methyl oxirane	UK:eu	FW
79-10-7	Acrylic acid	DE:eu	FW
79-20-9	Methyl acetate	DE:eu	FW
88-73-3	1-Chloro-2-nitrobenzene	DE/ICCA	FW
88-74-4	2-Nitroaniline	FR/ICCA	LP
91-76-9	2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazine	JP/ICCA	LP
95-50-1	1,2-Dichlorobenzene	Aus	FW
100-51-6	Benzyl alcohol	NL/ICCA	LP
103-84-4	Acetanilide	KO	LP
107-15-3	Ethylenediamine	US/ICCA	LP
107-41-5	Hexylene glycol	UK/ICCA	LP
108-77-0	Cyanuric chloride	CH/ICCA	LP
109-66-0	<i>n</i> -Pentane	NO:eu	LP
112-57-2	Tetraethylenepentamine	US/ICCA	LP
112-85-6	Docosanoic acid	JP/ICCA	LP
123-54-6	2,4-Pentanedione	DE/ICCA	FW
123-86-4	<i>n</i> -Butyl acetate	US/ICCA	LP
127-19-5	N,N-Dimethylacetamide	IT	LP
532-32-1	Sodium benzoate	NL/ICCA	LP
582-25-2	Potassium benzoate	NL/ICCA	LP
616-38-6	Dimethyl carbonate	IT/ICCA	Not finalized
868-77-9	2-Hydroxyethyl methacrylate	JP/ICCA	LP
1310-58-3	Potassium hydroxide	BE/ICCA	LP
1477-55-0	1,3-Bis(aminomethyl)benzene	JP/ICCA	LP
5392-40-5	Citral	JP	LP
6386-38-5	Metilox	CH	LP
6864-37-5	2,2'-Dimethyl-4,4'-methylenebis(cyclohexylamine)	DE/ICCA	LP
7447-40-7	Potassium chloride	NO/ICCA	LP
7681-57-4	Disodium disulphite	KO/ICCA	LP
16470-24-9	Fluorescent Brightener 220	DE/ICCA	FW

Note. Additional abbreviations to table 1, Aus: Australia, CH: Switzerland, NO: Norway, KO: Korea, and BE: Belgium. Health effects of citral have already described in SIAM11.

o-Phthalodinitrile (91-15-6)(ICCA 日本及びドイツ企業作成)(SIAM 12)

本化学物質はフタロシアニン系染料, 顔料の原料として用いられている。

単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では, ラットの雌雄ともに 60 mg/kg 以上の投与で死亡, 痙攣, 口周囲の汚れがみられ 240 mg/kg 以上の投与で自発運動低下, 腹臥位, チアノーゼ等が観察された。経口LD₅₀は85 mg/kgであった。

吸入毒性試験では 20 で 8 時間の飽和蒸気圧に暴露さ

せたラットの死亡はみられなかった。

皮膚及び眼に対する刺激性はみられなかった。皮膚感作性に関する情報はなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では 0, 1, 6, 30 mg/kg/day を雌雄のラットに少なくとも 42 日間強制経口投与した 30 mg/kg/day の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少, 雄では総コレステロール及び総蛋白の増加, 血清尿窒素の減少, 肝臓, 腎臓及び精巣重量の増加, 精巣上体重量の減少, 雌では全例が妊娠末期に痙攣を伴い死亡した。また 30 mg/kg/day の雄において肝臓の小葉中心性肝細胞肥大, 腎臓の近位尿細管上皮における硝子滴沈着, 精細管萎縮及び精巣上体の管腔内の細胞残屑出現と精子数の減少が観察された。6 mg/kg/day 投与では雌雄とも毒性所見はみられなかったため, この試験における反復投与毒性の無毒性量 (NOAEL) は 6 mg/kg/day であった。

90 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 408) 及び米国 EPA 神経毒性試験ガイドラインに従い, 雄ラットに 0, 3, 8, 25 mg/kg/day, 雌ラットに 0, 3, 10, 30 mg/kg/day の用量を 13 週間混餌投与したところ, 自発運動量の増加がみられたが, 中枢及び末梢神経毒性に関連した症状及び神経病理学的変化は観察されなかった。雄は 25 mg/kg/day, 雌は 10 mg/kg/day で体重減少がみられたことから, この試験における反復経口投与の NOAEL は雄ラットでは 8 mg/kg/day, 雌ラットでは 3 mg/kg/day であった。

これらの結果から, 反復経口投与毒性の NOAEL は 3 mg/kg/day と考えられた。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において, 雄ラットには交配前後の 14 日間ずつを含む少なくとも 42 日間, 雌ラットには交配前 14 日間から哺育 3 日まで 0, 1, 6, 30 mg/kg/day を強制経口投与した 30 mg/kg/day において, 雄で精巣毒性がみられ, さらに, すべての妊娠ラットが死亡したため分娩のデータは得られなかった。6 mg/kg/day 以下の用量では生殖発生に対する影響がみられなかったことから, 生殖発生毒性の NOAEL は 6 mg/kg/day と考えられた。

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は S9mix 存在下及び非存在下のいずれでも陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では, いずれの連続処理でも染色体の構造異常は認められなかったが, 中濃度 (0.40 mg/mL) 及び高濃度において倍数体が誘発された。また, S9mix 存在下及び非存在下のいずれの短時間処理でも染色体の構造異常は認められなかったが, S9mix 存在下及び非存在下のいずれの短時間処理でも倍数体が誘発され, これらの結果より陽性と判断された。しかしながら, *in vivo* のマウスの小核試験で投与可能な最高投与量 20 mg/kg の結果が陰性であったことから, 本化学物質は *in vivo* では遺伝毒性を発現しないと考えられた。

発がん性に関する有効な情報はなかった。

Azodicarboxamide (123-77-3)(ドイツ政府及び日本政府作成)(SIAM 12)

本化学物質は、プラスチックやゴム製品の発泡剤、米国の食品添加物(膨張剤)として用いられている。

雄ラットへの吸入暴露で本化学物質の約34%が、経口投与で10-33%が吸収されるが、本化学物質のかなりの量は胃腸管で吸収されず、糞とともに排泄される。本化学物質は吸収後速やかに biurea (CAS 110-21-4)に代謝物され、72時間以内に主に尿中に排泄される。

急性経口毒性は弱く、雄ラットでの2つの試験では2,500 mg/kgで毒性発現はみられず、別の試験ではLD₅₀は4,000 mg/kg以上(雌雄 Alderly Park ラット) 5,000 mg/kg以上(雄 Wistar ラット)であった。

雌雄ラット(1群5匹)を用いた急性吸入毒性試験では、LC₅₀は6,100 mg/m³以上(4時間暴露、粒子サイズ5.8 μm)であった。4時間暴露後、6,100 mg/m³で10例中8例が呼吸困難を示したが、死亡はみられなかった。暴露後14日での病理組織検査では影響はみられなかった。

モルモットでの吸入刺激試験では、肺機能に影響はみられず、97 mg/m³(1時間)までの濃度において吸入刺激は極軽微であった。

急性皮膚毒性試験が5匹の雄ラットに500 mg/kgを塗布して行われ、毒性徴候や死亡はみられなかった。

1匹の雌ウサギに2,000 mg/kgを塗布したスクリーニング試験でも毒性徴候はみられなかった。

ウサギの皮膚への刺激性はみられず、眼に対しては可逆的な角膜の発赤や腫脹がみられた。ヒトの皮膚を用いたパッチテストが陽性であったことから、皮膚感作性の可能性が示された。

ラットに100、500、2,500 mg/kg/day(雄)、200、1,000、5,000 mg/kg/day(雌)を強制経口投与した90日間反復経口投与毒性試験では、雄の2,500 mg/kg/dayと雌の5,000 mg/kg/day(雌)で死亡がみられたが、一般毒性の徴候はみられず、病理組織学的検査で腎盂腎炎等がみられた。NOAELは500 mg/kg/day(雄)、1,000 mg/kg/day(雌)であった。

また、マウスに0、78、156、312、625、1,250 mg/kg/day(雄)、0、156、312、625、1,250、2,500 mg/kg/day(雌)を強制経口投与した90日間反復経口投与毒性試験では、最高用量でも投与に関連した影響はみられなかった。

一世代生殖毒性試験(OECD TG 415)では、ラットに0、100、300、1,000 mg/kg/dayの用量で強制経口投与した。雄親ラットには最高用量でも影響はみられなかったが、雌親ラットでは1,000 mg/kg/dayで腎盂の拡張、間質のリンパ球浸潤等の腎臓への影響がみられた。NOAELは300 mg/kg/dayであった。

これらの試験の結果から、反復経口投与のNOAELは500 mg/kg/day(雄)、300 mg/kg/day(雌)とされた。

13週間吸入試験において、ラット及びマウスに0、50、10、

200 mg/m³の濃度を1日6時間(週5日)で暴露させたところ、最高濃度の200 mg/m³でも有意な毒性影響はみられなかった。13週間暴露試験に基づき、吸入反復暴露のNOAELは200 mg/m³(ラット、マウス)であった。

上述の一世代生殖毒性試験では、雄ラットには98日間、雌ラットには交配前14日間から哺育20日まで、それぞれ0、100、300、1,000 mg/kg/dayを強制経口投与した。最高投与量の1,000 mg/kg/dayでも生殖発生への毒性影響はみられず、生殖発生毒性のNOAELは1,000 mg/kg/dayと考えられた。ラットとマウスを200 mg/m³の濃度まで暴露した上述の13週間吸入試験においても生殖器官や精子の形態、発情周期に影響は認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果はS9mix存在下及び非存在下のいずれでも陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、いずれの連続処理及びS9mix存在下及び非存在下のいずれの短時間処理でも染色体の構造異常及び倍数体の誘発は観察されなかったことから、染色体異常試験は陰性と判断された。

発がん性に関する有効な情報はなかった。

Docosanoic acid (112-85-6)(ICCA日本企業作成)(SIAM 13)

本化学物質は近年化粧品の原料として用いられている。

トキシコキネティクスに関する情報はなかった。

単回経口投与毒性試験(OECD TG 401)では、最高投与量の2,000 mg/kgでもラットの死亡はみられず、また、一般状態、投与後の体重の推移及び剖検所見のいずれにも投与に起因すると考えられる変化は観察されず、経口LD₅₀は2000 mg/kg以上であった。

皮膚及び眼に対する刺激性、皮膚感作性に関する情報はなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG 422)では、雄ラットには42日間、雌ラットには交配前14日間から哺育3日まで、それぞれ0、100、300、1,000 mg/kg/dayを強制経口投与した。雄ではいずれの投与群においても死亡及び一般状態の異常は観察されなかった。また、42日間反復投与後の剖検、病理組織学的検査、血液学検査及び血液生化学検査でも、投与の影響を示唆する所見または異常値は認められなかった。雌でもいずれの投与群においても死亡及び一般状態の異常は観察されなかった。分娩後4日の剖検及び病理組織学的検査においても投与の影響を示唆する所見は認められなかった。反復経口投与のNOAELは1,000 mg/kg/dayと考えられた。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において、最高投与量の1,000 mg/kg/dayでも交尾能及び受胎率に影響はみられなかった。また、母動物の妊娠期間、出産率、分娩状態及び哺育状態に投与の影響を示唆する変化は認められなかった。出生児の性比、体重及び生存率に、投与の影響を示唆する変化は認められなかった。また、出生児の形態異常は

いずれの投与群にも観察されなかった。生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg/day と考えられた。

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は S9mix 存在下及び非存在下のいずれでも陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、いずれの連続処理及び S9mix 存在下及び非存在下のいずれの短時間処理でも染色体の構造異常及び倍数体の誘発傾向は観察されなかったため、染色体異常試験は陰性と判断された。

発がん性に関する情報はなかった。

2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazine (91-76-9)(ICCA 日本企業作成)(SIAM 13)

本化学物質はベンゾグアナミン・ホルムアルデヒドの中環体として使用される。

トキシコキネティクスに関する情報はなかった。

単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では 0, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/kg を投与したところ、雌雄とも 1,000 mg/kg 以上の投与で死亡がみられた。死亡例では、前胃で肉眼的に粘膜の肥厚、病理組織学的に粘膜下組織の浮腫がみられ、脾臓及び胸腺では肉眼的及び病理組織学的に萎縮がみられた。また、膀胱では濃緑色尿の貯留がみられた。生存例では、前胃に肉眼的に粘膜の白色点がみられ、病理組織学的には粘膜に扁平上皮の過形成がみられた。これらより、ラットでの経口 LD₅₀ は雄で 933 mg/kg、雌で 1,231 mg/kg であった。

吸入毒性試験 (OECD TG 403) では、ラットでの吸入 LC₅₀ は 2.932 mg/L (4 時間) であった。

ウサギにおいて、皮膚への刺激性はなく、眼への刺激性は軽度であった。皮膚感作性に関する情報はなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットに少なくとも 39 日間、それぞれ 0, 4, 20, 100 mg/kg/day を強制経口投与した。雌雄の 100 mg/kg/day で 1 例ずつの死亡がみられた。雄の血液学検査では、100 mg/kg/day の赤血球数及びヘマトクリット値の減少及び網状赤血球率の増加が認められた。雄の血液生化学検査では、100 mg/kg/day でアルブミン、A/G 比、GOT、GPT、総コレステロール、リン脂質及び総ビリルビンの増加ならびにトリグリセライド、ナトリウム及びカリウムの減少が認められた。100 mg/kg/day の雄で肝臓重量の増加がみられ、病理組織学的には雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、死亡例では、100 mg/kg/day の雄 1 例で回腸の粘膜固有層から漿膜にかけて好中球性の細胞浸潤及び肉芽形成がみられたほか、腺胃のびらん、肺の水腫、脾臓の萎縮、胸腺の萎縮及び出血がみられ、同群の雌 1 例で腺胃のびらん、肺の水腫、脾臓の萎縮及び副腎の壊死が認められた。これらに結果から、ラットにおける反復経口投与の NOAEL は 20 mg/kg/day と考えられた。

90 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 408) に従い、雄ラットに 90 日間 0, 1.9, 19.0, 173.0 mg/kg/day を混餌投

与した反復投与毒性試験では、死亡はみられず、173.0 mg/kg/day において、雌雄ラットで弓なり姿勢、立毛、体重増加量の減少、摂餌量の減少がみられた。血液化学では、雌雄ラットで GPT 及びビリルビンが増加し、雌の肝臓重量が増加した。病理組織学的検査では、小葉中心性肝細胞肥大、脾髄外造血の亢進、副腎球状帯細胞の異常発達及び空胞形成、炎症細胞の湿潤を伴う膵臓外分泌細胞の退化が観察された。また、ヘモジリン色素沈着の増加が雌雄ラットの腎臓及び脾臓で観察された。19 mg/kg/day の雄では脾臓のヘモジリン色素沈着の増加が投与に関連した唯一の病理組織学的変化として認められたが、この変化は穏やかであり、他の影響は観察されなかった。これらの結果にもとづき、混餌による反復経口投与の NOAEL は 19 mg/kg/day と考えられた。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雄ラットには交配の 14 日前から 49 日間、雌ラットには交配前 14 日間から哺育 3 日まで、それぞれ 0, 4, 20, 100 mg/kg/day を強制経口投与した。親動物の生殖機能に関しては、性周期、黄体数、交尾率、着床痕数、授(受)胎率及び交尾所要日数に投与の影響は認められなかった。分娩時の検査では、100 mg/kg/day の 2 例で分娩直後の児の回集及び保温の不良などが認められた。さらに、100 mg/kg/day で死産率の増加及びそれに伴う出生率の減少、雌雄新生児体重の減少が認められた。各群とも妊娠期間、出産児数、出産率、新生児数及び新生児の性比では投与の影響はみられず、新生児の外見検査においても、異常は認められなかった。哺育期の検査では、20 mg/kg/day の 2 例及び 100 mg/kg/day の 7 例で児の回集、授乳、保温などの哺育行動の不良がみられ、これらの母動物では全児が死亡した。また、20 mg/kg/day 以上では母動物の哺育行動の不良に起因した新生児の 4 日の生存率の減少が認められた。さらに、100 mg/kg/day では新生児の哺育 4 日の体重に低値が認められた。これらより、雄では 100 mg/kg/day で影響がみられず、雌では 20 mg/kg/day で哺育行動の異常がみられた。最高用量でも児に形態異常はみられなかった。これらの結果から、生殖毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day (雄)、4 mg/kg/day (雌) であった。また、100 mg/kg/day で児の体重減少がみられたので、発生毒性の NOAEL は 20 mg/kg/day であった。

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は S9mix 存在下及び非存在下のいずれでも陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、連続処理法の 48 時間処理及び S9mix 存在下の短時間処理で染色体構造異常の誘発作用が認められた。また、連続処理法の 48 時間処理による試験では、倍数体の誘発作用が認められた。連続処理法の 24 時間処理による試験では、用量に依存した染色体構造異常の誘発作用が認められた。ヒト・リンパ培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9mix 存在下及び非存在下のいずれでも本化学物質の溶解限度内では染色体構造異常の誘発作用は認められず、S9mix 非存在下で溶解限度を超え

ると染色体構造異常の誘発作用が認められた。マウス・リンフォーマ培養細胞を用いた遺伝毒性試験では、結果は陰性であったが、S9mix 存在下で溶解限度を超えると遺伝毒性の誘発作用が認められた。In vivo でのマウスの小核試験で投与可能な最高投与量での結果が陰性であったことから、本化学物質は in vivo では遺伝毒性を発現しないと考えられた。発がん性に関する有効な情報はなかった。

2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA) (868-77-9)(ICCA 日本企業作成)(SIAM 13)

本化学物質は塗料、接着剤、コーティング剤、歯科用接着剤等に含まれる合成ポリマーのモノマーとして使用される。In vitro では 1 日で 80% 以上が加水分解される。In vivo でのトキシコキネティクスに関する情報は無い。

急性毒性は弱く、急性毒性試験では、経口 LD₅₀ は 4,000 mg/kg 以上、経皮 LD₅₀ は 3,000 mg/kg 以上であった。

ウサギの皮膚に対して弱い刺激性がみられた。ウサギの眼に対して中程度の刺激性がみられ、モルモットの皮膚に対して弱い感作性を示したが、フロイント・アジュバントの注入でのみ陽性を示し、本化学物質の単独塗布では感作性は認められなかった。ヒトの皮膚でのパッチテストで感作性が示され、他のアクリル酸塩との交差反応の可能性が考えられた。

本化学物質はメタクリル酸とエチレングリコールに加水分解される。他のアクリル酸塩及びメタクリル酸塩では、methacrylic acid (MAA)(SIAM 11 で議論)へ加水分解された後、吸入による鼻腔の損傷が報告されている、この影響は HEMA については調べられていない。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雄ラットには交配の 14 日前から 49 日間、雌ラットには交配前 14 日間から哺育 3 日まで、それぞれ 0, 30, 100, 300, 1,000 mg/kg/day を強制経口投与した。雄では 1,000 mg/kg/day で流涎がみられ、1/12 が死亡した。1,000 mg/kg/day で体重増加抑制、摂餌量減少がみられた。すべての投与群で血液学検査の各検査項目に投与による影響はみられなかった。血液生化学検査では 30 mg/kg/day 以上で尿素窒素の高値あるいはその傾向、1,000 mg/kg/day でカリウム、塩素及び無機リンの高値及びトリグリセライドの低値がみられた。剖検では各投与群とも投与による影響はみられなかった。死亡例では胸腺及び肺の暗赤色化、副腎の肥大がみられた。100 mg/kg/day 以上で腎臓の相対重量の高値、1,000 mg/kg/day で肝臓の相対重量の高値がみられた。病理組織学的検査では、1,000 mg/kg/day で腎臓に尿管拡張及び集合管拡張がみられた。雌では 1,000 mg/kg/day で流涎、自発運動の低下、腹臥位、流涎、被毛の汚れ、表皮温下降及び呼吸緩徐がみられ、6/12 が死亡した。1,000 mg/kg/day で交配前投与期間の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。剖検所見では 1,000 mg/kg/day で胸腺の萎縮及び副腎の肥大がみられた。100 mg/kg/day 以上で腎臓の絶対重量の高値あるいはその傾

向、1,000 mg/kg/day で腎臓の絶対・相対重量の高値がみられた。病理組織学的検査では 1,000 mg/kg/day で腎臓の髄質及び乳頭部への好中球湿潤、延髄の広範な軟化がみられた。雄での 100 mg/kg/day における腎臓の相対重量の増加、雌での 100 mg/kg/day における腎臓の絶対重量の増加を根拠に、ラットにおける反復経口投与の NOAEL は 30 mg/kg/day と考えられた。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験においては生殖発生毒性に関するいずれの指標にも本化学物質投与の影響は認められなかったことから、ラットにおける生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は S9mix 存在下及び非存在下のいずれでも陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験は代謝活性の存在下及び非存在下で陽性であった。In vivo でのラットの小核試験で投与可能な最高投与量での結果が陰性であったことから、本化学物質は in vivo では遺伝毒性を発現しないと考えられた。

発がん性に関する情報はなかった。

1,3-Bis(aminomethyl)benzene (1477-55-0)(ICCA 日本企業作成)(SIAM 13)

本化学物質は主に、エポキシ樹脂硬化剤、ポリウレタン、有機合成などに使用される。

トキシコキネティクスに関する情報はなかった。溶液はアルカリ性で、腐食性がある。

単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、ラットでの経口 LD₅₀ は 1,090 mg/kg (雄)、980 mg/kg (雌)、マウスでの経口 LD₅₀ は 1,180 mg/kg であった。ラットでの急性吸入毒性の LC₅₀ (4 h) は 1.42 mg/L 以上 (雄)、0.8 mg/L (雌) であった。毒性は接触部位における腐食性によるもので、経口/吸入毒性では消化管/呼吸器系障害であった。

皮膚腐食性 (ラットとマウス) 及び感作性 (モルモット) が認められた。

28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) に準拠した化審法ガイドラインの 28 日間反復経口投与毒性試験に従い、雌雄ラットに 28 日間、それぞれ 0, 10, 40, 150, 600 mg/kg/day の用量を強制経口投与した。動物数は 1 群雌雄各 6 匹とし、7 群を設け、5 群は投与終了後屠殺群、2 群は対照及び 600 mg/kg/day の 14 日間回復群とした。10, 40, 150 mg/kg/day では被検物質の投与に起因する変化は認められなかった。600 mg/kg/day では、流涎、自発運動の低下、立毛、腹部膨満などの症状が雌雄に、摂餌量の減少及び体重増加の抑制が雄に認められ、雄の 1 例及び雌の 4 例が死亡した。さらに、胃の前胃粘膜に潰瘍及び角化亢進を伴う上皮の過形成、骨髄に顆粒球系造血細胞の増加、副腎に皮質細胞の肥大・空胞化、盲腸の拡張が雌雄に、白血球好中球比、尿タンパク及び血清無機リンの増加、血色素量及びヘマトクリット

値の減少,プロトロンビン時間の延長,活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が雄に,トリグリセライドの増加が雌に認められた。回復期間後には,前胃部粘膜の変化は回復傾向を示し,その他の変化はいずれも回復した。この 28 日間投与試験からは NOAEL は 150 mg/kg/day と考えられた。

雌雄ラットに少なくとも 41 日間,それぞれ 0, 50, 150, 450 mg/kg/day の用量を強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) によると,150 mg/kg/day の雄 1 例及び 450 mg/kg/day の雄 3 例,雌 1 例が死亡した。被検物質投与による症状として,150 mg/kg/day の雄及び 450 mg/kg/day の雌雄で流涎,鼻音,不整呼吸,腹部膨満及び鼻分泌物が認められた。また,450 mg/kg/day の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。病理組織学的検査では投与の直接作用によると考えられる前胃の潰瘍,角化亢進を伴った扁平上皮増生等が 450 mg/kg/day の雌雄に認められた。なお,生殖器系には投与に起因する所見は観察されなかった。

経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) による NOAEL のほうが低いことから,ラットにおける回復経口投与の NOAEL は 50 mg/kg/day とされた。

上述の経口投与簡易生殖毒性試験では,生殖発生毒性に関するいずれの指標にも本化学物質投与の影響は認められなかったことから,ラットにおける生殖発生毒性の NOAEL は 450 mg/kg/day と考えられた。

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は S9mix 存在下及び非存在下のいずれでも陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では,いずれの連続処理及び S9mix 存在下及び非存在下のいずれの短時間処理

でも染色体の構造異常及び倍数体の誘発は観察されなかった。染色体異常試験は陰性と判断された。

発がん性に関する情報はなかった。

製造工場の労働者における臨床観察の結果,この物質は胃腸への刺激性を持ち,また 0.1 mg/m^3 (米国の職業閾値限界) 以下の濃度で労働者に接触感作反応を引き起こすことが示されている。

おわりに

本稿では,第 12 回及び第 13 回初期評価会議で合意された日本担当の 6 物質についての,ヒトへの健康影響部分を紹介した。SIAM で合意された物質については,初期評価文書が出版されたのち,インターネットの OECD web サイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) で報告書の入手が可能である。

引用文献

- 1) Hasegawa, R., Nakadate, M. and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, 24, app.11-19 (1999)
- 2) Hasegawa, R., Kamata, E., Hirose, A., Kanno S., Hukuma, K., Takatsuki, M., Nakadate, M. and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, 24, app.85-92 (1999)
- 3) Hasegawa, R., Koizumi, M., Kamata, E., Hirose, A., Kanno S., Takatsuki, M., and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol.Sci.*, 25, app.83-96 (2000)
- 4) Hasegawa, R., Koizumi, M., Hirose, A., Sugawara N., and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol.Sci.*, 26, app.35-41 (2001)