

OECD化学物質対策の動向（第7報）

第15回OECD高生産量化学物質初期評価会議（2002年ボストン）

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 (7) — SIAM 15 in Boston, 2002

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

The 15th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 15) was held in Boston, USA. The initial assessment documents of twelve substances at SIAM 15 (CAS numbers: 79-39-0, 88-60-8, 92-70-6, 102-76-1, 110-83-8, 135-19-3, 7647-01-0, 8007-18-9, 10043-52-4, 11070-44-3, 25321-09-9, 68186-90-3) were submitted by the Japanese Government with or without the International Council of Chemical Associations (ICCA) and all of them on the human health effect parts were agreed at the meeting. In this report, the human health effect parts in their 12 substance documents are introduced.

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

(Received May 31, 2005)

はじめに

経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD）加盟各国における高生産量化学物質（High Production Volume Chemical: HPV）について、1992年に始まったOECD高生産量化学物質点検プログラム（HPV Program）により安全性の評価が行われている¹⁾。日本政府は初回より評価文書を提出しており、第14回までの初期評議会（Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting: SIAM）において日本政府が担当し結論及び勧告が合意された化学物質の評価文書のヒトの健康影響部分については既に紹介してきた^{2~6)}。国際化学工業協会協議会（International Council of Chemical Associations: ICCA）による評価文書の原案作成に伴い日本においても2001年から、日本政府に加え日本化学工業協会加盟企業も評価文書の原案を作成し、政府レビューの時OECDに提出している。

評価文書は、物性、環境毒性及びヒトの健康影響に関する記述から構成されているが、著者らがヒトの健康影響部分の担当であるため、本稿ではSIAM15でヒトの健康影響部分について合意に至った化学物質名及び日本担当物質の評価文書の記述の概要を紹介する。なお、OECDガイドラインに則した単回及び反復投与試験につ

いてはガイドライン番号を示した。

ヒトの健康影響部分についてSIAM15で合意された化学物質名と日本担当物質の初期評価内容

2002年10月にボストン（米国）で開催されたSIAM15において、再審議として6物質、新規審議として26物質、カテゴリーとして2グループ（3物質及び4物質）、計39化学物質の初期評価文書が検討され、表1に示す物質の初期評価結果及び勧告が合意された。SIAMにおける合意はFW（The chemical is a candidate for further work.）またはLP（The chemical is currently of low priority for further work.）として示されている。FWは「今後も追加の調査研究作業が必要である」、LPは「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。日本政府が担当した化学物質の初期評価報告書のヒトへの健康影響についての記述の概要を以下に示す。

Methacrylamide (79-39-0)（原案作成：ICCA日本企業）

本化学物質は紙や布地の仕上げ剤やコート剤の原料として主に使用される。

放射性標識体を用いた実験において、ウサギへの静脈内投与では24時間以内に86%が、ウサギ（雄）及びラット（雄）への15～30分間の皮膚暴露では24時間後にそれぞれ23～52%及び3.7～5.7%が、尿中に排泄される。

ラットの単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）でのLD₅₀は1,653～1,938 mg/kgであった。毒性症状として振戦、流涎、よろめき歩行、被毛の汚染等が認められて

[#]To whom correspondence should be addressed: Makoto Ema; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, 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 SIAM15 and their outcomes

CAS No.	Name of substance	Sponsor country	Outcome
74-87-3	Chloromethane	US/ICCA	LP
79-34-5	1,1,2,2-Tetrachloroethane	FR/ICCA	LP
79-39-0	Methacrylamide	JP/ICCA	LP
88-60-8	6-tert-Butyl-m-cresol	JP/ICCA	LP
89-78-1 1490-04-6 2216-51-5 15356-60-2	Category: Menthols	DE/ICCA	ENV: — HH: LP
92-70-6	2-Hydroxy-2-naphthoic acid	DE & JP	ENV: — HH: FW
94-36-0	Benzoyl peroxide	KO	FW
98-92-0	Nicotinamide	CH/ICCA	LP
100-00-5	1-Chloro-4-nitrobenzene	DE/ICCA	LP
100-37-8	2-Diethylaminoethanol	DE/ICCA	LP
102-76-1	Triacetin	JP/ICCA	LP
106-63-8	Isobutyl acrylate	US/ICCA	LP
107-06-2	1,2-Dichloroethane	DE/ICCA	LP
110-83-8	Cyclohexene	JP	ENV: FW HH: LP
115-86-6	Triphenyl phosphate	DE/ICCA	ENV: FW HH: LP
120-83-2	2,4-Dichlorophenol	FR/ICCA	LP
121-91-5	Isophthalic acid	US/ICCA	LP
135-19-3	2-Naphthol	DE & JP	ENV: FW HH: LP
141-32-2	Butyl acrylate	US/ICCA	LP
143-22-6 1559-34-8 23783-42-8	Category: High Boiling Ethylene Glycol Ethers	US/ICCA	LP
144-55-8	Sodium hydrogencarbonate	BE/ICCA	LP
497-19-8	Sodium carbonate	BE/ICCA	LP
528-44-9	1,2,4-Benzenetricarboxylic acid	US/ICCA	LP
552-30-7	1,2,4-Benzenetricarboxylic anhydride	US/ICCA	LP
1330-20-7	Xylene	HU	—
2432-99-7	11-Aminoundecanoic acid	FR/ICCA	LP
7647-01-0	Hydrochloric acid	JP/ICCA	LP
7791-25-5	Sulfuryl chloride	DE/ICCA	LP
8007-18-9	C.I. Pigment Yellow 53	JP/ICCA	LP
10043-52-4	Calcium chloride	JP/ICCA	LP
11070-44-3	Tetrahydromethyl-1,3-isobenzofuranedione	JP/ICCA	LP
25321-09-9	Diisopropylbenzene	JP	ENV: FW HH: LP
68186-90-3	C.I. Pigment Brown 24	JP/ICCA	LP
90387-57-8	Formaldehyde, reaction products with sulfonated 1,1'-oxybis[methylbenzene], sodium salts	DE/ICCA	FW

Note. Abbreviations show BE: Belgium, CH: Switzerland, DE: Germany, FR: France, JP: Japan, HU: Hungary, KO: Korea and US: the United States of America in the sponsor country column, and ENV: environment parts, HH: human health parts and —: not finalized in the outcome column.

いる。

ウサギの皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対しては中程度の刺激性が認められている。

28日間反復経口投与毒性試験（OECD TG 407）では、ラットの雌雄に0, 30, 100及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した。100 mg/kg/day以上の雄、30 mg/kg/day以上の雌で自発運動の低下が認められた。300 mg/kg/dayの雌雄の体重増加量が減少し、臨床的及び

機能的変化（筋緊張の低下、歩行失調）や病理組織学的変化（坐骨神経の変性、小脳脚の軸索膨化）がみられた。雌では100 mg/kg/dayでも体重増加量が減少した。さらに、300 mg/kg/dayの群ではヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球色素量（MCH）、尿素窒素、クレアチニン、 α 1-グロブリン、 α 2-グロブリン、アルカリホスファターゼ活性の減少、アルブミン及びトリグリセリドの増加が認められ、100 mg/kg/dayの群ではヘモグロ

ビン及びMCHの減少が認められた。本試験でのNOAELは30 mg/kg/day (雄), 30 mg/kg/day未満 (雌)と考えられた。

雄のラットとマウスに0, 200, 400, 800及び1,200 ppm (ラット: 0, 4.6, 9.1, 19.5及び31.6 mg/kg/day, マウス: 0, 24.3, 49.6, 120及び220.6 mg/kg/day)を12ヶ月間飲水投与した反復投与試験で、ラットでは19.5 mg/kg/day以上の群でロータロッドの成績低下、膀胱の拡張、座骨神経有髄線維の収縮と消失、腓腹筋の萎縮がみられ、31.6 mg/kg/day群で握力低下や歩行異常などの神経症状、血清総コレステロールとリン脂質の増加がみられた。マウスでは120 mg/kg/day以上の群でロータロッドの成績低下、握力低下や歩行異常などの神経症状、腓腹筋萎縮、膀胱拡張、体重増加量の減少がみられ、49.6 mg/kg/day以上の群で後肢麻痺、座骨神経有髄線維の収縮と消失がみられた。本試験でのNOAELはラットで9.1 mg/kg/day, マウスで24.3 mg/kg/dayと判断された。

経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、ラットの雌雄に0, 12.5, 50及び200 mg/kg/dayを強制経口投与した。200 mg/kg/day群で交尾率の減少、分娩遅延、哺育異常、児の低体重、生児数減少がみられた。本試験での生殖毒性のNOAELは50 mg/kg/dayと判断された。

二世代生殖毒性試験では、マウスに0, 24, 80及び240 ppm (F0: 0, 4.5, 15.4及び49 mg/kg/day, F1: 0, 6.8, 23.8及び71.3 mg/kg/day) が二世代にわたり飲水投与されたが、F0とF1の生殖能に影響はみられなかった。本試験でのNOAELはそれぞれ最高投与量となり、49 mg/kg/day (F0) 及び71.3 mg/kg/day (F1) と判断された。これらの結果から生殖毒性のNOAELは49 mg/kg/dayと判断された。

マウスの妊娠6-17日に0, 60, 120及び180 mg/kg/dayを強制経口投与して発生毒性試験を行った。180 mg/kg/day群で着床後胚死亡の増加、120 mg/kg/day以上の群で胎児体重の低下がみられた。出生児に被験物質投与に起因した外表異常はみられなかった。本試験での発生毒性のNOAELは60 mg/kg/dayと判断された。前述の二世代生殖毒性試験では、全ての被験物質投与群において後肢握力が3週齢の雌雄F1で低下した。しかしながら、この影響は6.8及び23.8 mg/kg/day群ではF1が成長するに従い有意差はなくなった。これらの結果から発生毒性のNOAELは6.8 mg/kg/day未満と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下のいずれでも陰性であった。優性致死試験でも陰性であった。

6-tert-Butyl-m-cresol (88-60-8) (原案作成: ICCA 日本企業)

本化学物質は日本では主にポリマーやゴムに添加する酸化防止剤の中間体である。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は320-800 mg/kg (雄), 130-320 mg/kg (雌)であった。毒性症状として自発運動の低下、腹臥位あるいは側臥位姿勢、下腹部などの被毛の汚染が認められた。マウスを用いた試験では、経口LD₅₀は580 mg/kg (雄), 740 mg/kg (雌)であった。毒性症状として、自発運動の低下、運動失調、四肢麻痺と過呼吸/呼吸困難が認められた。また、マウスの経皮LD₅₀は1,200 mg/kgであった。

ウサギの皮膚と眼に強い刺激性が認められた。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雌雄に交配前2週間及び交配期間、さらに、雄では交配期間終了後2週間、雌では妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0, 2.5, 12.5及び60 mg/kg/dayを強制経口投与した。60 mg/kg/day群において体重増加抑制・摂餌量の減少 (雌), 小葉中心性肝細胞肥大 (雌雄) がみられた。反復投与毒性のNOAELは12.5 mg/kg/dayと判断された。また、60 mg/kg/day群において母動物の体重増加抑制や黄体数、着床数のわずかな減少が認められ、生児数減少や児体重増加の抑制がみられたことから、生殖発生毒性のNOAELは12.5 mg/kg/dayと判断された。被験物質投与に起因した児の形態異常はみられなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、連続処理及びS9 mix非存在下の短時間処理で陰性であったが、S9 mix存在下の短時間処理では染色体異常の誘発作用が認められたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。しかしながら、*in vivo*でのマウスの小核試験は投与可能な最高用量において陰性であったことから、本化学物質は*in vivo*では遺伝毒性を発現しないと判断された。

2-Hydroxy-2-naphthoic acid (92-70-6) (日本政府及びドイツ政府作成)

本化学物質は染料や色素などの中間体である。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は823-1,040 mg/kgであった。毒性症状として自発運動の低下、呼吸亢進、閉眼、下痢が認められた。モルモットの皮膚に24時間塗布した試験では約2,000 mg/kgで死亡がみられた。

ウサギの皮膚に対しては弱い刺激性が認められ、モルモットの皮膚では壊死や皮下出血がみられた。ウサギの眼に対しては強い刺激性が認められた。また、皮膚感作

性が疑われた。

28日間反復経口投与毒性試験（OECD TG 407）では、ラットの雌雄に0, 12, 60及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した。60及び300 mg/kg/day群の雌の副腎に壊死がみられた。雄では300 mg/kg/day群において血清中無機リンのレベルが低下し、血清及び尿中ビリルビンが上昇し、雌ではさらに肝重量の増加がみられた。NOAELは60 mg/kg/day（雄）及び12 mg/kg/day（雌）であった。また、ラットへの反復吸入投与毒性試験で300 mg/m³を10日間暴露させたところ腎臓に壊死が認められた。

一世代生殖毒性試験（OECD TG 415）では、ラットの雄に交配前10週から剖検前日まで（98日間）、雌に交配前2週間から哺育20日まで、0, 12.5, 50及び200 mg/kg/dayを強制経口投与した。200 mg/kg/day群で児体重低下、成長遅延、外表異常がみられた。生殖発生毒性のNOAELは50 mg/kg/day、雄の一般毒性のNOAELは12.5 mg/kg/day（50 mg/kg/dayでの前胃の病変）、雌の一般毒性のNOAELは50 mg/kg/day（200 mg/kg/dayでの体重増加量の減少と前胃の病変）と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9 mix存在下の短時間処理で陰性であったが、連続処理及びS9 mix非存在下の短時間処理では染色体異常の誘発作用が認められたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。In vivoにおける変異原性については今後の検討が必要（FW）とされた。

Triacetin（102-76-1）（原案作成：ICCA 日本企業）

本化学物質はタバコフィルターの可塑剤、硝酸セルロース、セルロイド製品の溶剤、写真フィルム、化粧品の防カビ剤、食品添加物などとして使用される。また、間接食品添加物（接着コーティング用）としてFDAの承認を得ている。

In vitroで反転させたラットの腸管とともにインキュベートすると直ちにグリセロールと酢酸に加水分解された。犬に静脈内注射した場合、血管内で加水分解され、生じた酢酸の大部分が各組織で酸化分解された。

経口及び吸入による急性毒性は低い。ラットの単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡はみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上と判断された。ウサギとモルモットの経皮LD₅₀も2,000 mg/kg以上であった。ラットの単回吸入投与毒性試験（OECD TG 403）のLC₅₀は1,721 mg/m³以上であった。

ウサギの皮膚と目に対して刺激性は認められず、モル

モットにおいて皮膚感作性は認められなかった。ヒトでも皮膚刺激性や皮膚感作性はみられなかったが、タバコ工場でのアレルギー性接触性湿疹に関する報告が1件ある。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、ラットの雄には交配前2週から44日間、雌には交配前2週から分娩後哺育3日まで、0, 40, 200及び1,000 mg/kg/dayを強制経口投与した。最高用量の1,000 mg/kg/dayでも毒性影響がみられず、反復投与毒性及び生殖発生毒性のNOAELはそれぞれ1,000 mg/kg/dayと判断された。

ラットへの反復吸入投与毒性試験において249 ppm（2,220 mg/m³）を90日間暴露したところ毒性影響はみられず、NOAELは249 ppm（2,220 mg/m³）と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9 mix存在下の最高用量で染色体異常がみられたが、本化学物質添加後の低pH（4.9）によると考えられた。これらの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

Cyclohexene（110-83-8）（日本政府作成）

本化学物質はシクロヘキサノール、L-リジンの原料、特殊溶剤、シクロヘキセンオキシド等各種有機合成原料として使用されている。

In vitro試験においてアリル位での酸化が示されているが、in vivoにおける代謝・動態に関する報告はない。

経口、経皮及び吸入による急性毒性は低い。ラットの単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）による、LD₅₀は1,000-2,000 mg/kgであった。モルモットの経皮LD₅₀は16,220 mg/kg以上であった。単回吸入投与毒性試験において21,388 mg/m³でもラットの死亡は認められなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422）では、ラットの雄には交配前2週から48日間、雌には交配前2週から分娩後哺育4日まで、0, 50, 150及び500 mg/kg/dayを強制経口投与した。150 mg/kg/day以上の雌雄で一過性の流産が認められた。150 mg/kg/day以上の雄で血清中性脂肪の低値、500 mg/kg/dayの雄で総ビリルビンの高値、150 mg/kg/day以上の雌雄で総胆汁酸の高値が認められた。反復投与毒性のNOAELは50 mg/kg/dayと判断された。生殖発生に関する影響は最高用量の500 mg/kg/dayで認められず、生殖発生毒性のNOAELは500 mg/kg/dayと判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

2-Naphthol (135-19-3) (日本政府及びドイツ政府作成)

本化学物質は合成ゴム工業における抗酸化剤の製造原料をはじめとして、医薬品、染料、香料などの原料として広く利用されている。

肝臓と腎臓におけるグルクロニド抱合及び硫酸抱合によって急速に除去される。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は1,320 mg/kgであった。毒性症状として自発運動の低下、呼吸促進、閉眼、鼻汁、下痢が認められた。ラットの単回吸入投与毒性試験 (OECD TG 403) のLC₅₀は2,200 mg/m³と判断された。毒性症状として自発運動の低下、運動障害、反射障害、鼻汁、角膜混濁、下痢が認められた。

ウサギの皮膚に対して刺激性は認められなかったが、眼に対しては強い刺激性が認められた。モルモットの皮膚で感作性が認められた。

ラットの28日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) において、50 mg/kg/day以上の群の雌雄において副腎重量の増加がみられた。150 mg/kg/day群の雄で腎臓影響を示し、血清中クレアチニンの増加や電解質の変化がみられた。

イヌとラットの皮下及び吸入による反復投与毒性試験において肝臓と腎臓への影響がみられ、1.35及び10.1 mg/m³群で血液凝固障害及び肝臓と腎臓の病理組織学的影響を伴う機能障害が報告されている。

一世代生殖毒性試験 (OECD TG 415) では、ラットの雄に交配前10週から剖検前日まで (98日間)、雌に交配前2週間から哺育20日まで、0, 10, 40及び160 mg/kg/dayを強制経口投与した。親世代の生殖能力への影響や児の形態異常は認められなかった。160 mg/kg/day群で哺育不良と児体重低下、生存数減少がみられたことから、生殖発生毒性のNOELは40 mg/kg/dayと判断された。雄の一般毒性のLOELは最低投与量の10 mg/kg/day (流涎)、雌の一般毒性のNOELは10 mg/kg/day (40 mg/kg/dayでの流涎、鼻汁、自発運動低下、摂餌量減少) と判断された。

細菌を用いた数種の復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Hydrochloric acid (7647-01-0) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は化学工業における無機塩類の製造原料をはじめとして、肥料製造や醸造などの原料として広く利用されている。

雌ラットの単回経口投与毒性試験でのLD₅₀は238-277 mg/kgであり、単回吸入投与毒性試験のLC₅₀は、ラットで23.7-60.9 mg/L/5 min, 5.7-7.0 mg/L/30 min, 4.2-4.7 mg/L/60 min, マウスで20.9 mg/L/5 min, 3.9

mg/L/30 min, 1.7 mg/L/30 minであった。

ウサギの皮膚と目に対し濃度や接触時間に比例して「弱い」～「強い」刺激性が認められている。

ラット及びマウスの90日間反復吸入投与毒性試験において0, 10, 20及び50 ppm (0, 15, 30及び75 mg/m³) を暴露した。鼻や口唇に対する局所刺激性は10 ppmで認められたが、両動物における全身毒性のNOAELは20 ppm (50 ppmでの体重増加量の減少など) と判断された。

生殖発生毒性について信頼性の高い試験報告はないが、本化学物質は水素イオンとクロロイオンから成り、これらは体液の構成要素であることから、低濃度の塩酸のガスや溶液は悪影響を及ぼさないと考えられる。実際、胃腺は塩酸を分泌し、また、pHが同様に変化する硫酸の経口投与でも実験動物において発生毒性は認められていない。これらの所見から、発生毒性のないことが示唆される。生殖毒性については、上述の90日間反復吸入投与毒性試験において最高用量の50 ppmまで生殖器への影響はみられなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、低pHによると考えられる染色体異常がみられた。

雄ラットに10 ppmを128週間吸入させた試験では、鼻における腫瘍性の病変は認められなかった。吸入・経口・経皮投与毒性試験でも発がん性は示されていない。ヒトでの症例対照研究において、被験化学物質への暴露と腫瘍発生との因果関係は認められなかった。

C.I. Pigment Yellow 53 (8007-18-9) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は、プラスチック、セラミックス、建材、コート剤の着色剤として利用されている。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡はみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上と判断された。

ウサギの皮膚と目に対して弱い刺激性が認められている。

ラットの90日間反復混餌投与毒性試験 (最高用量450 mg/kg/day) と反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422, 最高用量1,000 mg/kg/day) では、毒性影響は示されていない。OECD TG 422の試験に基づき、反復投与毒性及び生殖発生毒性のNOAELはそれぞれ1,000 mg/kg/dayと判断された。また、ラットの反復吸入投与毒性試験 (60 mg/m³に1日6時間、5日間) において毒性影響は認められていない。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix存在及び非存在下で陰性であった。

Calcium chloride (10043-52-4) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は氷結防止・道路安定・ダスト防除・コンクリート凝固などの用途や、食品添加物・薬品などとして使用される。

水中ではカルシウムイオンとクロロイオンに速やかに解離し、体内において別々に吸収・分布・排泄が行われる。

単回経口投与毒性は低く、マウスのLD₅₀は1,940-2,045 mg/kg, ラットでは3,798-4,179 mg/kg, ウサギでは500-1,000 mg/kgであった。単回経皮毒性も低く、ウサギの経皮LD₅₀は5,000 mg/kg以上と判断された。

ウサギの眼に対して強い刺激性が認められたが、皮膚に対しては弱い刺激性しか認められていない。しかしながら、塗布時間が長く高濃度溶液の場合には強い皮膚刺激性を示し、本化学物質またはその高濃度溶液への接触事故によりヒトの皮膚への損傷が認められている。

カルシウムイオンとクロロイオンは必須栄養素であり、各々1,000 mg/kg以上が1日の摂取量として推奨されている。OECD TG 414に準じた発生毒性試験において189 mg/kg/day (マウス), 176 mg/kg/day (ラット), 69 mg/kg/day (ウサギ) まで毒性影響は認められていない。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix 存在及び非存在下で陰性であった。

Tetrahydromethyl-1,3-isobenzofuranedione (11070-44-3) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は主にエポキシ樹脂硬化剤として使用される。

代謝と動態についての動物試験は行われていないが、ヒトが吸入した場合は代謝によってジカルボン酸となり尿中に排泄されることが知られている。尿中濃度の半減時間は3-6時間であった。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、最高用量の2,000 mg/kgでも死亡はみられず、LD₅₀は2,000 mg/kg以上であった。毒性症状として前胃の粘膜肥厚・扁平上皮過形成・肉芽性炎などの変化が認められている。

ウサギの皮膚には中程度の刺激性が認められ、眼に対しても刺激性が認められた。ヒトの疫学的調査により感受性が疑われている。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雌雄に交配前2週間、その後さらに、雄では交配期間を含む35日間、雌では交配期間、妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0, 30, 100及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した。300 mg/kg/day群において、雄に一過性の流産、腎臓の相対重量の増加がみ

られ、雌雄に前胃の粘膜肥厚・扁平上皮過形成・肉芽性炎がみられた。反復投与毒性のNOAELは100 mg/kg/dayと判断された。また、生殖発生毒性に対する影響は認められず、生殖発生毒性のNOAELは300 mg/kg/day (最高用量)と判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix 存在及び非存在下で陰性であった。

Diisopropylbenzene (25321-09-9) (日本政府作成)

本化学物質はガソリンやディーゼル等の炭化水素燃料に混入される。また、Diisopropylbenzeneperoxideの合成に使われる。

単回投与毒性試験での異性体混合物の経口LD₅₀はラットで5,850 mg/kg, 経皮LD₅₀はウサギで14,400 mg/kgであった。単回吸入投与毒性試験においてラットで4時間、マウスで2時間暴露した場合、5,300 mg/m³以下の用量では死亡が認められなかった。

28日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、ラットの雌雄に0, 6, 30, 150及び750 mg/kg/dayを強制経口投与した。投与期間の後半に150 mg/kg/day以上の雌雄で散瞳がみられた。雄では150 mg/kg/day以上、雌では750 mg/kg/dayの群で肝の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これらの結果から反復投与毒性のNOAELは30 mg/kg/dayと判断された。

経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、ラットの雌雄に、交配前2週間、その後さらに、雄では交配期間を含む36-38日間、雌では交配期間、妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0, 6, 30, 150及び750 mg/kg/dayを強制経口投与した。生殖発生毒性に関する影響は認められず、生殖発生毒性のNOAELは750 mg/kg/day (最高用量)と判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9 mix 存在及び非存在下で陰性であった。

C.I. Pigment Brown 24 (68186-90-3) (原案作成：ICCA 日本企業)

本化学物質は、プラスチック、セラミックス、建材、コート剤の着色剤として利用されている。毒性学的プロファイルは類似構造をもつC.I. Pigment Yellow 53 (上述)と本質的に類似している。

ラットの単回経口投与毒性試験では、最高用量の10,000 mg/kgでも毒性影響がみられず、LD₅₀は10,000 mg/kg以上と判断された。

ウサギの皮膚に対して弱い刺激性が認められる。

ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (最高用量500 mg/kg/day) において毒性影響はみられず、反復投与毒性のNOAELは500 mg/kg/dayと判断された。

細菌またはほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験ではS9

mix 存在及び非存在下で陰性であった。

おわりに

本稿では、SIAM15で合意された化学物質名及び日本担当の12物質の初期評価の健康影響部分について紹介した。SIAMで合意された物質については、初期評価文書が出版されたのち、インターネットのOECD web サイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) より報告書の入手が可能である。

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)
- 5) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Makoto Ema, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **122**, 37-42 (2004)
- 6) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Makoto Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 46-55 (2005)