

OECD化学物質対策の動向 (第11報)

第19回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2004年ベルリン)

高橋美加, 松本真理子, 川原和三^{*1}, 菅野誠一郎^{*2}, 菅谷芳雄^{*3}, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞[#]

Progress on OECD Chemicals Programme (11) SIAM 19 in Berlin, 2004

Mika Takahashi, Mariko Matsumoto, Kazumi Kawahara^{*1}, Seiichirou Kanno^{*2}, Yoshio Sugaya^{*3}, Akihiko Hirose, Eiichi Kamata, and Makoto Ema[#]

The 19th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 19) was held in Berlin, Germany, hosted by the German Federal Agency for the Environment. The initial assessment documents of four substances (CAS numbers: 92-70-6, 126-33-0, 131-17-9, 7580-85-0) and one category (High Molecular Weight Phthalate Esters) at SIAM 19 were submitted by the Japanese Government with or without the International Council of Chemical Associations (ICCA) and all of them were agreed at the meeting. In this report, the documents of these substances are introduced.

Keywords: OECD, HPV programme, SIDS Initial Assessment Meeting

1. はじめに

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 加盟各国における高生産量化学物質 (High Production Volume Chemical: HPV) について, 1992年に始まったOECD高生産量化学物質点検プログラム (HPV programme) により安全性の評価が行われている¹⁾. 日本政府は初回より評価文書を提出しており, 第18回までの初期評価会議 (Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting: SIAM) において日本政府が担当し結論及び勧告が合意された化学物質の評価文書のヒトの健康影響または環境影響・曝露情報については既に紹介してきた²⁻⁸⁾. また, SIAM 19⁹⁾, SIAM 20¹⁰⁾及びSIAM 21¹¹⁾の会議内容, SIAM 1からSIAM 18までの会議の結果の概要¹²⁾についても紹介してきた.

国際化学工業協会協議会 (International Council of

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

評価文書は, 物性, 曝露情報, 健康影響及び環境影響に関する記述から構成されている. 本稿では第19回SIAM (SIAM 19) で合意に至った化学物質名及び日本担当物質の初期評価文書の概要を紹介する.

2. SIAM 19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

2004年10月にベルリン (ドイツ) で開催されたSIAM 19において, 25物質及び5カテゴリー (構造や毒性の類似した物質をまとめ, カテゴリーとした. それぞれ4, 5, 6, 7及び9物質を含む), 計56化学物質の初期評価文書が審議され, 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またはLP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 (The chemical is a candidate for further work.)」, LPは「現状の使用状況においては追加作業の必要はない (The chemical is currently of low priority for further work.)」ことを示す.

(1) 3-Hydroxy-2-naphthoic acid (92-70-6) (日本及びドイツ政府)

1) 曝露状況

本物質は主に染料や顔料の中間体として, さらに, 殺

[#]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

^{*1} (財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所 Chemicals Assessment Center, Chemicals Evaluation and Research Institute

^{*2} 独産業医学総合研究所作業環境計測研究部 Department of Work Environment Evaluation, National Institute of Industrial Health

^{*3} 独国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

Table.1 . Chemical substances discussed at SIAM 19 and their outcomes

CAS No.	Name of Substance	Sponsor Country	Outcome
67-48-1	Choline chloride	UK/ICCA	LP
67-56-1	Methanol	US/ICCA	ENV: LP HH: FW
64-17-5	Ethanol	CZ+SK/ICCA	LP
78-83-1	Isobutanol	US/ICCA	LP
92-70-6	3-Hydroxy-2-naphthoic acid	JP+DE	ENV: LP HH: FW
95-53-4	o-Toluidine	DE/ICCA	LP
101-54-2	4-Aminodiphenylamine	DE/ICCA	FW
102-09-0	Diphenyl carbonate	DE/ICCA	LP
108-95-2	Phenol	DE:eu	ENV: LP HH: FW
111-48-8	Thiodiglycol	DE/ICCA	LP
119-64-2	1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene	DE/ICCA	FW
126-33-0	Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide	JP/ICCA	ENV: LP HH: FW
131-17-9	Diallyl phthalate	JP/ICCA	ENV: LP HH: FW
502-44-3	epsilon-Caprolactone	BE/ICCA	LP
513-35-9	2-Methyl-2-butene	US/ICCA	LP
2530-83-8	Trimethoxy [3-(oxiranylmethoxy)propyl] silane	US/ICCA	LP
6104-30-9	N,N''-(Isobutyridene)diurea	DE/ICCA	LP
6422-86-2	Di(2-ethylhexyl)terephthalate	US/ICCA	LP
7580-85-0	2-tert-Butoxyethanol	JP	ENV: LP HH: FW
7719-12-2	Phosphorus trichloride	DE/ICCA	LP
7758-94-3	Iron dichloride	KO	ENV: FW HH: LP
7775-14-6	Sodium dithionite	DE/ICCA	ENV: LP HH: FW
7783-20-2	Ammonium sulfate	DE/ICCA	LP
10025-87-3	Phosphoryl trichloride	DE/ICCA	LP
85535-85-9	C14-17 chloroalkanes	UK:eu	FW
Name of Category (CAS No.)		Sponsor Country	Outcome
Amorphous silica silicates (1344-00-9, 1344-95-2, 7631-86-9, 112926-00-8, 112945-52-5)		UK/ICCA	LP
Butenes (106-98-9, 107-01-7, 115-11-7, 590-18-1, 624-64-6, 25167-67-3)		NL/ICCA+FR/ICCA	LP
High Molecular Weight Phthalate Esters (119-06-2, 3648-20-2, 53306-54-0, 68515-41-3, 68515-43-5, 68515-47-9, 85507-79-5)		JP/ICCA+FR/ICCA	LP
Higher olefins (112-88-9, 629-73-2, 25264-93-1, 25339-53-1, 25339-56-4, 25377-83-7, 25378-22-7, 27215-95-8, 85535-87-1)		US/ICCA	LP
Monoethylene glycol ethers (111-76-2, 112-07-2, 112-25-4, 2807-30-9)		US/ICCA+AUS	LP

虫剤や医薬品の中間体としても使用されている。職業曝露の主要経路は経皮と考えられる。

2) 環境影響

本物質は環境中で完全に解離しており、解離物質は揮発も吸着もしないことから、主に水圏に分布すると考えられる。本物質は容易に生分解しない(OECD TG 301C)が、水生生物における生物濃縮性は低い(生物濃縮係数BCF: 0.5・4, OECD TG 302B)。水生生物に対する急性毒性では、魚類の半数致死濃度(LC₅₀)は68 mg/L(96時間, OECD TG 203), ミジンコの半数影響濃度(EC₅₀)は32.9 mg/L(48時間, 遊泳障害: OECD TG 202), 藻類の50%生長阻害濃度(EC₅₀)は65.3 mg/L(72時間, 生長速度法: OECD TG 201)であった。慢性毒性では、ミジンコの無影響濃度(NOEC)は10.4 mg/L(21日間, 繁殖障害: OECD TG 211), 藻類のNOECは6.8 mg/L(72時間, 生長速度法: OECD TG

201)であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験における半数致死量(LD₅₀)は823 ~ 1,040 mg/kgであり、毒性症状として活動低下, 呼吸亢進, 閉眼, 下痢が認められている。胃腸への刺激と黒色/斑状肝臓が死亡動物にみられた。モルモットの皮膚に24時間密閉塗布した結果, 皮膚の壊死や皮下出血がみられ, 致死量は約2,000 mg/kgであった。

ウサギの皮膚に対して弱い刺激性, 眼に対しては強い刺激性が認められた。モルモットにおいて皮膚感作性が認められた。

ラットに0, 12, 60及び300 mg/kg/dayを強制経口投与した28日間反復経口投与毒性試験(OECD TG 407)では, 雌では60 mg/kg/day以上で副腎の壊死, 300 mg/kg/dayで肝重量の増加がみられ, 雄では300

mg/kg/dayで血中リン酸塩値の低下, 血中・尿中ビリルビン値の上昇が認められた。無毒性量 (NOAEL) は雄で60 mg/kg/day, 雌で12 mg/kg/dayとされた。二次資料ではあるが, 10日間ラットを100 mg/m³に曝露した反復吸入毒性試験では腎臓の壊死が認められた。

ラットの雄に交配前10週間及び交配期間を含め計98日間, 雌に交配前2週間及び交配期間を含め分娩後哺育20日まで, 0, 12.5, 50及び200 mg/kg/dayを強制経口投与した一世代生殖毒性試験 (OECD TG 415) では, 200 mg/kg/dayで親世代の雌雄に流涎, 体重増加抑制, 前胃粘膜肥厚が認められ, また, 前胃扁平上皮過形成が50 mg/kg/day以上の雄, 200 mg/kg/dayの雌でみられた。雌雄の生殖能力への影響は認められなかった。児では200 mg/kg/dayで体重低値, 発育遅延, 短尾及び曲尾が認められた。この試験の結果から, 生殖毒性の無影響量 (NOEL) は200 mg/kg/day, 発生毒性のNOELは50 mg/kg/day, 一般毒性のNOELは雄で12.5 mg/kg/day, 雌で50 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では, S9 mix非存在下で染色体異常の誘発作用が認められた。*In vivo*でのチャイニーズ・ハムスター骨髄細胞の染色体異常試験では陰性であったが, 有糸分裂中期細胞の観察数が少なく, また, 標的組織における化学物質曝露証明が不明であったことから, この試験は評価には不十分とされた。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され, 標準的な遺伝毒性試験 (OECD TG 474または475) が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

(2) Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide (126-33-0) (ICCA日本企業)

1) 曝露状況

本物質は主に石油や酸性ガス精製時の芳香族炭化水素の抽出溶媒として使用される。溶媒として使用されるので消費者曝露は起こりにくい, 精製工場付近では飲料水や農作物経由での間接曝露の可能性はある。閉鎖系で使用されるので職業曝露の可能性は低い, ドラム詰めの際に曝露の可能性はある。

2) 環境影響

本物質が水圏に放出された場合, ほぼ全て水圏にとどまる。大気または土壌に放出された場合, または, 大気・水圏・土壌に同時に放出された場合, 土壌と水圏に等しく分布する。本物質は容易に生分解しない (OECD TG 301C) が, 水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: < 13)。水生生物に対する急性毒性では, 魚類のLC₅₀は > 100 mg/L (96時間, OECD TG 203), ミジ

ンコのEC₅₀は852 mg/L (48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類のEC₅₀は > 1,000 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では, ミジンコのNOECは25 mg/L (21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211), 藻類のNOECは556 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

本物質はラットにおいて代謝が飽和する可能性がある。ウサギ, イヌ, リスザルでは本物質は全身に速やかに分布され, 半減期3.5~5時間で血漿から除去される。ウサギにおける代謝産物は3-hydroxysulfolaneである。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD₅₀は雄では2,006 mg/kg, 雌では2,130 mg/kg, ラットの単回経口投与毒性試験でのLD₅₀は2,000 mg/kg以上, ラットの単回吸入毒性試験でのLC₅₀は12,000 mg/m³以上と報告されている。

モルモットとウサギの皮膚, ウサギの眼に対して刺激性は認められなかった。モルモットにおいて皮膚感作性はみられなかった。

ラットに0, 60, 200及び700 mg/kg/dayを強制経口投与した28日間反復経口投与毒性試験では, 700 mg/kg/dayにおいて, 雌で一過性の自発運動低下が投与初期にみられ, また, 雌雄の体重増加の抑制及び摂餌量の減少, 血液生化学的検査では雄でコリンエステラーゼ活性及び総ビリルビン値の増加, 塩素の減少, 雌でGPT活性増加, グルコース値の減少が認められた。さらに, 雄では200 mg/kg/day以上で腎臓の近位尿細管上皮における硝子滴及び好酸性小体の増加がみられ, 700 mg/kg/dayで腎臓重量が増加した。雌では700 mg/kg/dayで脾臓重量の減少が認められた。これらの結果から, NOAELは雄で60 mg/kg/day, 雌で200 mg/kg/dayとされた。

雌雄ラットに交配前2週間から交配期間を含み, 雄では計49日間, 雌では分娩後哺育3日まで, 0, 60, 200及び700 mg/kg/dayを強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では, 700 mg/kg/dayの雌雄において, 1例ずつ死亡し, 交配前に体重の増加抑制, 摂餌量の減少が認められた。生殖発生毒性については, 700 mg/kg/dayにおいて発情回数の低値がみられ, また, 新生児が哺育期に全例死亡した母動物が4例認められ, さらに, 生児分娩率 (生児数 / 着床痕数 × 100), 分娩時生存率 (生児数 / 総産児数 × 100), 哺育4日の生児数, 生存率, 哺育0及び4日の雌雄別体重の低値, 死産児数の高値がみられた。200 mg/kg/dayでは生児分娩率の低値がみられた。これらの結果から, 母体毒性のNOAELは200 mg/kg/day, 生殖発生毒性のNOAELは60 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハ

ムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では陰性であった。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、産業的使用者の曝露評価や飲料水からの間接曝露評価を行うことが推奨された。環境影響はLPと勧告された。

(3) Diallyl phthalate (131・17・9) (ICCA日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は多種多様の用途を持ち、主に diallyl phthalate プレポリマーのモノマーや他のポリマー製造中における架橋剤として使用されている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

2) 環境影響

本物質が水圏に放出された場合、主に水圏にとどまる。大気または土壌に放出された場合、主に土壌に分布する。本物質は容易に生分解する (OECD TG 301C)。水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: 61.3)。水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC_{50} は0.23 mg/L (96時間, OECD TG 203), ミジンコの EC_{50} は5.5 mg/L (48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類の EC_{50} は5.5 mg/L (72時間, 生長速度法, DIN 38412 L9 Part 9)であった。慢性毒性では、ミジンコのNOECは1.16 mg/L (21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211), 藻類のNOECは2.4 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201)であった。

3) 健康影響

強制経口投与後24時間以内に、ラットでは25・30%が揮発性代謝物 (CO_2) として、また、50・70%が尿中に排泄され、マウスでは6・12%が揮発性代謝物 (CO_2) として、また、80・90%が尿中に排泄された。ラットとマウスに静注した場合、血中から速やかに除去され (半減期: 2分間), 30分後には血液、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚、小腸で検出されなかった。また、静注後に両動物の尿で monoallyl phthalate (MAP), allyl alcohol (AA), 3-hydroxypropylmercapturic acid (HPMA), 極性代謝物 (AAの代謝産物) が検出された。

本物質はマウスよりラットへの肝毒性作用が強く、同様の種差はAAでもみられた。AAは門脈域への肝毒性の可能性がある。マウスは第二相代謝の副生成物として、ラットより多くのHPMAを生成するので、本物質の肝毒性の種差はAAまたはacrolein (AAの活性代謝産物) のグルタチオン抱合が関与していると考えられた。単回経口投与毒性試験での LD_{50} は、ラットの雄では891 mg/kg, 雌では656 mg/kg, マウスの雄では1,070 mg/kg, 雌では1,690 mg/kg, イヌの雌雄ではおよそ800 mg/kg

であった。ウサギの単回経皮投与毒性試験での LD_{50} は3,300 mg/kg, ラットの単回吸入毒性試験での LC_{50} は、雄では10,310 mg/m³, 雌では5,200 mg/m³, 雌雄合算した場合は8,300 mg/m³であった。

ウサギの皮膚及び眼に対して刺激性は認められなかった。マウスにおいて皮膚感受性はみられなかった。

ラットに0, 25, 50, 100, 200及び400 mg/kg/dayを週5日13週間強制経口投与した反復投与毒性試験では、400 mg/kg/dayで雄の8/10例が死亡または瀕死状態であり、体重の増加抑制もみられた。200 mg/kg/day以上で雌雄に下痢、頭部の被毛の乱れや脱毛、円背、削瘦がみられた。400 mg/kg/dayで死亡した雄全8例で肝臓に肉眼的異常 (腫大, 斑紋, 褪色) がみられ、そのうち3例にはさらに多発性腎皮質尿管壊死が認められた。肝臓の肉眼的異常は400 mg/kg/dayで生存していた雄と400 mg/kg/dayの雌及び200 mg/kg/dayの雄でも認められた。重篤度は用量に依存し、また、雌より雄で重症であった。雌雄の肝臓において、200 mg/kg/dayで門脈周囲の肝細胞変性、壊死、線維化、胆管増殖及び肝細胞過形成が、400 mg/kg/dayでこれらの病変の観察を妨げる肝硬変が認められた。門脈周囲の肝細胞変性は雄の50 mg/kg/dayと雌雄の100 mg/kg/dayでも観察されたが、その発生頻度と重篤さは減少した。NOAELは雌で50 mg/kg/dayとされた。雄のNOAEL及びLOAELは、25 mg/kg/dayでの病理組織学的検査が行われていないので決定されなかった。

雌雄ラットに交配前2週間から交配期間を含み、雄ではおよそ50日間、雌では分娩後哺育4日まで、0, 16.7, 50及び150 mg/kg/dayを強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、150 mg/kg/dayにおいて難産によると考えられる雌の死亡例が3例認められ、また、雌雄の肝臓に門脈周囲肝細胞の壊死、腫脹及び好塩基球の浸潤、胆管増殖及び門脈周囲の線維化の増加が認められた。発生毒性に関する影響は認められなかった。これらの結果から、一般毒性及び生殖毒性のNOAELは50 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる複数の復帰突然変異試験ではS9 mix存在下及び非存在下において陰性または弱い陽性であった。*In vitro*のマウスリンパ腫細胞を用いる突然変異試験ではS9 mix存在下及び非存在下において陽性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験及び小核試験ではS9 mix存在下において陽性であった。*In vivo*でのマウス小核試験では陰性であったが、マウスを用いた染色体異常試験では陽性であった。これらの結果から、*in vitro*では遺伝毒性があるが、*in vivo*では明白ではないとされた。

雌雄マウスに0, 50及び100 mg/kg/dayを週5日103週間強制経口投与した発がん性試験では、300

mg/kg/dayで雄にリンパ腫発症率の高値が認められたが、統計学的には有意ではないため、疑わしい結果とされた。雌雄ラットに0, 150及び300 mg/kg/dayを週5日で103週間強制経口投与した発がん性試験では、100 mg/kg/dayで雌に単核細胞白血病発症率の高値が認められたが、統計学的には有意ではないため、疑わしい結果とされた。これらの結果から、発がん性については曖昧な証拠があるとされた。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、職業曝露量の調査が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

(4) 2-tert-Butoxyethanol (7580-85-0) (日本政府)

1) 曝露状況

本化学物質は主に塗料用溶剤として使われている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

2) 環境影響

本物質は、ほぼ全てが水圏及び土壌に等しく分布する。本物質は容易に生分解しない(OECD TG 301C)が、水生生物における生物濃縮性は低い(BCF: 3.16)。水生生物に対する急性毒性では、魚類のLC₅₀は> 100 mg/L(96時間, OECD TG 203), ミジンコのEC₅₀は> 891 mg/L(48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類のEC₅₀は> 866 mg/L(72時間, 生長速度法, OECD TG 201)であった。慢性毒性では、ミジンコのNOECは94.2 mg/L(21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211), 藻類のNOECは291 mg/L(72時間, 生長速度法: OECD TG 201)であった。

3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験(OECD TG 401)でのLD₅₀は雌雄で2,000 mg/kg以上, 雄マウスに単回経口投与した試験でのLD₅₀は1,328 mg/kgと報告されている。

ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計37日間、雌では分娩後哺育4日まで、0, 4, 20及び100 mg/kg/dayを強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG 422)では、100 mg/kg/dayにおいて雌雄に着色尿が認められ、雌雄の赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球色素濃度の低値、赤血球容積、赤血球色素量及び網状赤血球数の高値がみられた。20 mg/kg/dayにおける雌でも赤血球色素量の高値を除く血液学的検査値に同様の変化が認められた。その他、100 mg/kg/dayにおいて雄のヘマトクリット値及び白血球数の低値、雌雄の脾臓重量の高値、雌雄の大腿骨髄における赤血球系造血細胞の増加、肝臓におけるクーパー細胞のヘモジデリン沈着、腎臓における尿細管上皮細胞のヘモジデリンの沈着、雄の脾臓におけるヘモジデリ

ン沈着、雌の肝臓における髓外造血が認められた。また、雄の100 mg/kg/day, 雌の20 mg/kg/day以上で脾臓における赤血球系髓外造血が認められた。生殖発生に関する影響は認められなかった。これらの結果から、反復投与毒性のNOAELは雄で20 mg/kg/day, 雌で4 mg/kg/day, 生殖発生毒性のNOAELは100 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では陰性であった。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、職業曝露量及び消費者曝露量の調査が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

(5) カテゴリー: High Molecular Weight Phthalate Esters (7 chemicals: 119-06-2, 3648-20-2, 53306-54-0, 68515-41-3, 68515-43-5, 68515-47-9, 85507-79-5) (原案作成: ICCA日本及びICCAフランス企業)

本カテゴリーは、炭素数7以上でアルキル炭素骨格を持つ、7種類の高分子量フタル酸エステル(HMWPE)、つまり、1,2-benzenedicarboxylic acid, di-2-propylheptyl ester(Di-phC10 PE; 53306-54-0), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C7-9-branched and linear alkyl esters(Di-C7-9 PE; 68515-41-3), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-branched and linear alkyl esters(Di-C11 PE; 85507-79-5), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched and linear alkyl esters(Di-C9-11 PE; 68515-43-5), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-alkyl ester(Di-C11 PE; 3648-20-2), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-14-branched alkyl esters, C13 rich(Di-C13 PE; 68515-47-9), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester(Di-C13 PE; 119-06-2)から成る。本カテゴリー物質は、2個の分岐または直鎖アルキルアルコールで1個のbenzenedicarboxylic acidをエステル化することにより生産される。

フタル酸エステル類(PEs)の特記すべき毒性は生殖発生毒性であり、その毒性は構造に依存し、炭素数4~6の骨格を持つ部分構造と関連している。一方、炭素数7以上の骨格を持つPEsにおいて生殖毒性や発生毒性は認められない。さらに、炭素数5以上の骨格を持つPEsには環境影響はみられない。Di-isononyl phthalate ester(DINP; 68515-48-0及び28553-12-0)とdi-isodecyl phthalate ester(DIDP; 68515-49-1及び26761-40-0)は、本カテゴリーの定義に合致するので、データの利用は可能であるが、既にOECD HPV programmeで評価されているので、本カテゴリーには含まれない。

1) 曝露状況

本カテゴリー物質はポリマー産業で添加物として使用

され、ポリ塩化ビニル樹脂に柔軟性を与える。また、潤滑油の添加剤としても使用される。職業曝露の主要経路は経皮及び吸入と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

2) 環境影響

本カテゴリー物質は約98%が土壌に、約2%が底質に分布する。di-phC10 PE, di-C11 PE(3648・20・2), di-C13 PE(68515・47・9及び119・06・2)の生分解率は13~75%(28日間)であった。分子量の比較的大きいdi-C13 PEsの生分解率は低いが、試験期間を56日に延長した場合、di-C13 PE(68515・47・9)では13%から63%に上昇した。また、本カテゴリー物質の水生生物における生物濃縮性は低いとされた。

本カテゴリー物質の水生生物に対する急性・慢性毒性は低く、魚類及びミジンコへの毒性は低い。また、藻類でも、本カテゴリー物質の水溶解度(0.017 mg/L以下)を超える濃度設定区(di-phC10 PE: NOEC = 25 mg/L, di-C11 PE(3648・20・2): 同2.1 mg/L, di-C13 PE(68515・47・9): 同0.6 mg/L)においてのみ影響がみられた。

3) 健康影響

げっ歯類に経口投与されたDINPは、消化管で速やかに代謝されてモノエステルとなり、吸収され、尿中に排泄される。投与直後、主に肝臓と腎臓に分布するが、他の臓器には分布しない。皮膚からの吸収はほとんどないが、一旦吸収されると経口投与と同様の過程をたどる。一方、ヒトや霊長類への経口投与では、低用量での吸収は少なく、高用量でさえ吸収量は限られている。実際、霊長類はフタル酸エステル類をモノエステルに代謝する効率が低いように思われ、高用量では霊長類によるモノエステルの吸収は飽和している。げっ歯類と霊長類の結果の差異はフタル酸エステル類の加水分解速度の差によるものと考えられる。従って、ヒトにおけるHMWPEの吸収はげっ歯類より少ないと考えられる。

あらゆる曝露経路においてHMWPEの急性毒性は低い。本カテゴリー物質は皮膚及び眼に対して刺激性は認められず(di-C13 PE(68515・47・9)のみ結膜への弱い刺激性があった)、皮膚感作性もみられない。

ラットへの反復投与試験では、主に肝臓と腎臓に、そして、より程度は低いが甲状腺に毒性影響が認められた。肝臓への影響はパルミトイル補酵素(PCoA)や肝重量の増加や肝肥大を含むペルオキシソーム増殖を示し、ヒトでは発現しない(これらの影響に介在するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α)のレベルはげっ歯類で非常に高く、ヒトでは低い)。腎臓への影響は、用量依存的な α -2u-グロブリン腎症の結果であり、雄ラットに特異的なもので、ヒトでは発現しない。雌ラット

で散発的にみられた腎臓重量増加との関連性は明らかではない。甲状腺への影響は肝臓のペルオキシソーム増殖に関連した代償作用と思われる。実験結果は全カテゴリー物質において一貫し、NOAELは肝臓や腎臓への影響から導かれ、その範囲は10~282 mg/kg/dayであった。試験毎に用量の設定が異なるため各物質のNOAELが大きく異なっている。最低値の10 mg/kg/dayはdi-C13 PE(119・06・2)の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG 422)から得られた。この試験では、ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計42日間、雌では分娩後哺育3日まで、0, 10, 50及び250 mg/kg/dayが強制経口投与され、50 mg/kg/day以上の雌、250 mg/kg/dayの雄にペルオキシソーム増殖に関連すると思われる肝臓重量の増加、50 mg/kg/day以上の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

本カテゴリーにおいて分子量のより小さい物質(di-C7・9 PE)、中程度の物質(di-C9・11 PE)、より大きい物質(di-C13 PE; 119・06・2)の生殖毒性に関する試験が行われ、500 mg/kg/day(di-C7・9 PE及びdi-C9・11 PE)あるいは250 mg/kg/day(di-C13 PE)まで生殖毒性は認められなかった。一過性の体重減少や卵巣、精巣上体重量のわずかな増加がみられたが、これらの影響は軽微であり、生殖毒性には間接的にのみ関与する可能性がある。さらに、より新しい試験においてdi-C7・9 PE及びdi-C9・11 PEは生殖能に影響しないことが示された。DINPとDIDPでも同様に生殖影響はみられない。

ラットを用いてdi-phC10 PE, di-C7・9 PE, di-C9・11 PE及びdi-C13 PE(119・06・2)の発生毒性試験が行われ、最高用量は1,000 mg/kg/day(di-phC10 PE, di-C7・9 PE, di-C9・11 PE)または250 mg/kg/day(di-C13 PE)であった。di-phC10 PEにおいて最高用量で軽微な母体毒性(摂餌量及び体重の減少)がみられ、また、吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少がみられた。di-C7・9 PEとdi-C9・11 PEでは母体毒性は最高用量までみられず、また、中用量(500 mg/kg/day)以上で胎児にしばしば観察される腎盂拡張や腰肋がみられた。上述のdi-C13 PEにおける併合試験では250 mg/kg/dayで産児の生存数が減少し、発生毒性のNOAELは50 mg/kg/dayとされたが、これは母動物の哺育不良に起因していた。また、DIDPにおける二世代生殖毒性試験ではF2にのみ生存児数の減少が認められた。これらの児への影響は生物学的に有意とはみなされず、本カテゴリー物質はげっ歯類において生物学的に有意な発生生殖毒性を示さないと結論された。

本カテゴリー物質における*in vitro*の遺伝毒性試験の結果及びDINPとDIDPにおける*in vivo*の小核試験の結果から、本カテゴリー物質は遺伝毒性を示さないと結論された。

本カテゴリー物質の発がん性試験は行われていないが、フタル酸エステル類では高用量でげっ歯類にペルオキシソーム増殖に関連すると思われる肝臓の変化が認められ、DINPの試験でも、主に肝臓や腎臓で変化がみられ、ペルオキシソーム増殖に関連する肝腫瘍（雌雄のラット及び雌雄のマウス）と α ・2u・グロブリン腎症（雄ラット）が認められたが、これらの影響はヒトでは発現しない。

4) 結論と勧告

本物質の健康影響及び環境影響はLPと勧告された

3. おわりに

本稿では、SIAM 19で合意された化学物質名及び日本担当物質の初期評価文書について紹介した。SIAMで合意された物質の初期評価文書は出版され、また、インターネットのOECD webサイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>)でも入手が可能である。

参 考 文 献

- 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 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 Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 46-55 (2005).
- 7) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **123**, 46-52 (2005).
- 8) Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., Kanno, S., Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 147-162 (2006).
- 9) Matsumoto, M., Tanaka, R., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 280-288 (2005).
- 10) Matsumoto, M., Suzuki, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 445-453 (2005).
- 11) Matsumoto, M., Takahashi, M., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 104-134 (2006).
- 12) Matsumoto, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 135-146 (2006).