

【特集】

OECD 化学物質対策の動向 (第 24 報)

ー第 3 回 OECD 化学物質共同評価会議 (2012 年ルツェルン)

Progress on OECD Chemicals Programme (24) - CoCAM-3 in Lucerne, 2012

高橋美加¹、松本真理子¹、宮地繁樹²、菅野誠一郎³、菅谷芳雄⁴、
長谷川隆一¹、平田睦子¹、小野 敦¹、鎌田栄一¹、広瀬明彦¹

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室、
- 2) 一般財団法人 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所、
- 3) 独立行政法人 労働安全衛生総合研究所、
- 4) 独立行政法人 国立環境研究所環境リスク研究センター

Mika Takahashi¹, Mariko Matsumoto¹, Shigeki Miyachi², Seiichiro Kanno³,
Yoshio Sugaya⁴, Ryuich Hasegawa¹, Mutsuko Hirata-Koizumi¹, Atsushi Ono¹,
Eiichi Kamata¹, and Akihiko Hirose¹

1) Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National
Institute of Health Sciences, Japan, 2) Chemicals Assessment and Research Center,
Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan, 3) National Institute of
Occupational Safety and Health, Japan, and 4) Research Center for Environmental Risk,
National Institute for Environmental Studies, Japan.

要旨: 第 3 回 OECD 化学物質共同評価会議 (CoCAM-3) が 2012 年 10 月にスイスのルツェルンで開催され、日本が担当した 2 物質 (4-イソプロピルアニリン: CAS 番号 99-88-7、3a,4,7,7a-テトラヒドロインデン: CAS 番号 3048-65-5) および 1 物質カテゴリー (ジメチルアニリン) の初期評価プロファイル (SIAP)、2 物質の選択的初期評価プロファイル (ITAP) (ディスパースイエロー 42: CAS 番号 5124-25-4、2-エチルヘキシルビニルエーテル: CAS 番号 103-44-6) について合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれら 4 物質および 1 物質カテゴリーの初期評価文書について紹介する。

キーワード: OECD、SIDS 初期評価会議、化学物質共同評価会議

Abstract: The 3rd Cooperative Chemicals Assessment Meeting (CoCAM-3) was held in Lucerne, Switzerland in October 2012. The initial assessment documents of four substances, 4-isopropylaniline (CAS number: 99-88-7), 3a,4,7,7a-tetrahydroindene (CAS number: 3048-65-5), Disperse Yellow-42 (CAS number: 5124-25-4), 2-ethylhexyl vinyl ether (CAS number: 103-44-6) and one chemical category (dimethylaniline) were submitted by the Japanese Government. SIDS Initial Assessment Profiles (SIAPs) of two substances (CAS numbers: 99-88-7, 3048-65-5) and one chemical category or Initial Targeted Assessment Profiles (ITAPs) of two substances (CAS numbers: 5124-25-4, 103-44-6) were agreed at the meeting. In this report, the documents of these substances or chemical category are introduced.

Keywords: OECD, SIAM, CoCAM

1 はじめに

OECD 加盟各国では高生産量化学物質点検プログラム (High Production Volume Chemical (HPV) Programme) に従い、高生産量化学物質の安全性評価を行ってきた (長谷川ら 1999、江馬 2006)。第 32 回までの初期評価会議 (Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting : SIAM) で日本政府が担当した化学物質の評価文書については前報までに紹介しており (高橋ら 2012 など)、また、SIAM 32 までの各会議内容については松本ら (2012a など) が報告している。

SIAM 29 から、初期評価結果 (SIAP: SIDS Initial Assessment Profile) に加え、選択的初期評価結果 (ITAP: Initial Targeted Assessment Profile) についても合意に向けて論議されている。選択的評価は、環境影響またはヒト健康影響に最も関連の強いエンドポイント (評価項目) に焦点を絞って評価する手法として 2009 年に導入された (松本ら 2009)。実際には、国や地域の評価文書を編集したものが選択的評価文書として受け入れられており、必ずしも最も関連の強い評価項目を含むわけではない。日本は 2010 年より「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(化審法) における有害性調査結果を選択的評価として提出している。選択的評価による結論は限定的ではあるものの、国際的に合意された有害性評価文書を増やすという点において有用である。現在、OECD は重要課題として審議物質数を増やすことに取り組んでいる。

SIAM という名称は 2011 年の第 32 回で終了し、現在の名称は化学物質共同評価会議 (CoCAM: Cooperative Chemicals Assessment Meeting) である (松本ら 2012b)。プログラム名も HPV 点検プログラムから化学物質共同評価プログラム (CCAP: Cooperative Chemicals Assessment Programme) に変更され、高生産量化学物質以外の物質も取り扱うようになった。第 2 回 CoCAM (CoCAM-2) までの日本政府担当物質の評価文書については高橋ら (2013a, b) が紹介し、これまでの会議内容については松本ら (2013a, b, c, d) が報告している。

本稿では CoCAM-3 で合意に至った日本担当物質および物質カテゴリーの評価文書の概要を紹介する。なお、OECD ガイドラインに則した毒性試験については、そのガイドライン番号を示した。

2 CoCAM-3 で合意された日本担当物質の初期評価内容

2012 年 11 月にルツェルン (スイス) で開催された CoCAM-3 において、我が国は 2 物質および 1 物質カテゴリーの初期評価文書および 2 物質の選択的初期評価文書を提出し、それらは全て合意された。以下、CAS 番号の小さい順に紹介する。

(1) 4-イソプロピルアニリン

英名 4-Isopropylaniline (CAS 番号 99-88-7)

1) 曝露状況

本物質の融点は-100℃以下、沸点は 226-227℃であり、淡黄色の透明な液体である。除草剤、染料、および、顔料の原料として使用される。本物質には蒸気の吸入や皮膚接触による職業曝露の可能性はある。本物質は中間体として使用されることから消費者製品に含まれず、本質的に消費者曝露はない。本物質の日本における製造／輸入量の年間総量は 100 トン未満 (2009 年) であった。

2) 環境影響

媒体別分配割合の予測の結果、本物質が大気・水域・土壌域に等量が連続して放出された場

合は、主に水域 (19.9%) と土壌域 (79.6%) に分布する。また、本物質は容易に生分解されないが、魚類の生物濃縮性は低い (BCF: 8.0 [試験濃度 10 µg/L。実測値]、6.4 [試験濃度 100 µg/L。実測値]、21.7 [計算値、BCFBAF ver. 3.01])。

水生生物に対する急性毒性試験について、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) (96 時間: OECD TG 203) は 46 mg/L (設定値)、ミジンコの半数影響濃度 (EC₅₀) (48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202) は 1.5 mg/L (設定値)、藻類の EC₅₀ (72 時間、生長阻害 (速度法): OECD TG 201) は 18 mg/L (実測値) であった。慢性毒性については、ミジンコの最大無影響濃度 (NOEC) (21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211) は 0.0051 mg/L (設定値)、藻類の NOEC (72 時間、生長阻害 (速度法): OECD TG 201) は 0.68 mg/L (実測値) であった。

<結論> 本物質は環境に有害性 (魚類・ミジンコ・藻類の急性毒性値が 1~100 mg/L、ミジンコ・藻類の慢性毒性値が 1 mg/L 未満) を示す特性を持つ。また、本物質は易生分解性ではないが、低生物濃縮性である。

3) 健康影響

ほ乳類を用いた薬物動態試験の情報は得られなかったが、次に示す経口/経皮投与による急性試験で死亡が認められたことから、本物質は消化管/皮膚から吸収されると考えられた。

経口 LD₅₀ は、ラットで 985 mg/kg bw (OECD TG 401) であり、毒性徴候として歩行異常、自発運動の低下、姿勢異常 (腹臥位、側臥位、円背位)、流涎、流涙、腹部膨満、被毛の汚れがみられた。経皮 LD₅₀ はラットで 1,000~1,030 mg/kg bw であった (二次資料による情報)。

ウサギの皮膚に対して腐食性が認められた (OECD TG 404)。本物質の物理化学的性質から眼に対する腐食性も予見される。

ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では計 48 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで (計 41~45 日間)、0 (溶媒: コーン油)、6、20 または 60 mg/kg bw/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) において、60 mg/kg bw/day で雌 1 例が妊娠 25 日に死亡した。20 mg/kg bw/day 以上で雄雌に眼球貧血および一過性の流涎がみられ、60 mg/kg bw/day では妊娠期間の雌に皮膚の蒼白が認められた。血液学検査および血液生化学検査では、20 mg/kg bw/day 以上で貧血やメトヘモグロビン値の高値が認められた。20 mg/kg bw/day 以上の雄、60 mg/kg bw/day の雌で肝臓重量の高値、20 mg/kg bw/day 以上の雌、60 mg/kg bw/day の雄で脾臓重量の高値が認められた。組織病理学検査では骨髓 (造血亢進)、脾臓 (うっ血、色素沈着、髓外造血) および肝臓 (髓外造血、色素沈着、肝細胞肥大) に変化が認められた。生殖発生毒性については、親動物の生殖器官やその他の生殖パラメータへの影響は認められなかった。60 mg/kg bw/day の児において生後 0 日の体重および生後 4 日の生存率の低値が認められた。これらから 反復投与毒性の NOAEL は、雄雌ともに 6 mg/kg bw/day とされた。また、生殖への毒性影響は認められなかったことから、生殖毒性の NOAEL は 60 mg/kg bw/day、発生毒性の NOAEL は 20 mg/kg bw/day とされた。しかしながら、発生影響は母体の全身毒性が認められた用量でのみ認められた。

細菌を用いる復帰突然変異試験 (OECD TG 471) では S9mix の存在下で陽性の結果が得られた。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる突然変異試験 (OECD TG 476、V79 細胞、HPRT 遺伝子) および染色体異常試験 (OECD TG 473、CHL/IU および V79 細胞) は S9mix の存在/非存在下で陰性であり、*in vivo* 小核試験 (OECD TG 474) の結果は陰性であった。これらの結果から、本物質は *in vitro* および *in vivo* において染色体異常を誘発しないと考えられるが、遺伝子突然変異については *in vivo* で試験されていないので、本物質の遺伝毒性を排除することはできない。

＜結論＞本物質はヒトの健康に有害性（腐食性、反復投与毒性、*in vitro* 遺伝毒性）を示す特性を持つ可能性がある。

（２）2-エチルヘキシルビニルエーテル

英名 2-Ethylhexyl vinyl ether (CAS 番号 103-44-6)

本物質は化審法既存化学物質の評価結果に基づき選択的初期評価が行われた。評価項目は健康影響（急性毒性、反復投与毒性、*in vitro* 遺伝毒性）である。参考情報として、評価の行われていない曝露状況も以下に示す。

１）曝露状況 [参考情報]

本物質は標準状態で無色透明な液体であり、樹脂の原料として、また、医薬品や香料の中間体として使用され、殺虫剤、接着剤、粘度指数向上剤にも使われている。本物質の日本での製造または輸入量は年間 1,000 トン未満（2010 年度）である。

２）健康影響

経口 LD₅₀ はラットで 1,350 mg/kg bw、経皮 LD₅₀ はウサギで 3.56 mL/kg bw (2.9 mg/kg bw 相当) であった。

ラットに 0（溶媒：オリーブ油）、8、30 または 125 mg/kg bw/day の本物質を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験において、死亡例は認められなかった。125 mg/kg bw/day の雄に尿潜血が認められた。30 mg/kg bw/day 以上の雄と 125 mg/kg bw/day の雌に ALP の高値、125 mg/kg bw/day の雄雌に総コレステロールおよびリン脂質の高値が認められた。30 mg/kg bw/day 以上の雄と 125 mg/kg bw/day の雌で肝臓の相対重量の高値、また、125 mg/kg bw/day の雄で腎臓と精巣の相対重量の高値が認められた。30 mg/kg bw/day 以上の雄と 125 mg/kg bw/day の雌に小葉中心性肝細胞肥大、125 mg/kg bw/day の雄雌に肝臓の単細胞壊死および尿細管細胞に好酸性封入体がみられた。これらから反復投与毒性の NOAEL は、雄で 8 mg/kg bw/day、雌では 30 mg/kg bw/day とされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験（OECD TG 471）およびチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験（OECD TG 473）は共に S9mix の存在/非存在下で陰性であった。これらの結果から、本物質は *in vitro* での遺伝毒性はないとされた。

＜結論＞本物質はヒトの健康に有害性（反復投与毒性：肝毒性）を示す特性を持つ可能性がある。

（３）3a,4,7,7a-テトラヒドロインデン

英名 3a,4,7,7a-Tetrahydroindene (CAS 番号 3048-65-5)

１）曝露状況

本物質の融点は-100℃より低く、沸点は 158.9℃であり、常温で淡黄色の透明な液体である。本物質はブタジエンおよびシクロペンタジエンからビニルノルボルネンを合成する際に副生成物として得られ、生産場所で燃料として使用される。生産から消費まで閉鎖系で処理されることから本物質の環境曝露は低いと思われる。また、日本においては閉鎖系で生産および消費されることから、本質的に職業曝露や消費者曝露はない。本物質の日本における年間製造量は 1,800 トン（2011 年度）であり、米国における製造／輸入量の年間総量は 2006 年に百万～千万ポンド（454～4,540 トン）の間であった。

2) 環境影響

媒体別分配割合の予測の結果、本物質が大気・水域・土壌域に等量が連続して放出された場合は、主に水域と土壌域に分布する。また、本物質は容易に生分解されないが、魚類の生物濃縮性は低い (BCF : 160-335 [試験濃度 10 µg/L。実測値]、102-285 [試験濃度 100 µg/L。実測値])。

水生生物に対する急性毒性試験について、魚類の LC₅₀ (96 時間 : OECD TG 203) は 4.4 mg/L (実測値)、ミジンコの EC₅₀ (48 時間、遊泳障害 : OECD TG 202) は 0.73 mg/L (実測値)、藻類の EC₅₀ (72 時間、生長障害 (速度法) : OECD TG 201) は 7.0 mg/L (実測値) であった。慢性毒性については、ミジンコの NOEC (21 日間、繁殖障害 : OECD TG 202-II) は 0.12 mg/L (実測値)、藻類の NOEC (72 時間、生長障害 (速度法) : OECD TG 201) は 0.66 mg/L (実測値) であった。

＜結論＞本物質は環境に有害性 (魚類・藻類の急性毒性値が 1～10 mg/L、ミジンコの急性毒性値が 1 mg/L 未満、ミジンコ・藻類の慢性毒性値が 1 mg/L 未満) を示す特性を持つ。また、本物質は易生分解性ではないが、低生物濃縮性である。

3) 健康影響

ほ乳類を用いた薬物動態試験の情報は得られなかったが、次に示す反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の結果から、本物質は消化管から吸収されて肝臓と腎臓に分布することが示唆された。

急性毒性試験の結果、経口 LD₅₀ (OECD TG 423) は雌ラットで 2,000 mg/kg bw より大きいと判断された。本試験では、毒性徴候として、自発運動の低下、眼瞼下垂、流涎などの一時的影響と軽微な体重増加抑制が認められた。

ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では計 46 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで (計 46 日間まで)、0 (溶媒 : オリーブ油)、67、200 または 600 mg/kg bw/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) において、死亡例はみられず、200 mg/kg bw/day 以上の雄雌で体重増加の抑制が認められた。600 mg/kg bw/day の雄で赤血球数、ヘマトクリット値および血色素量の軽度の減少が認められた。600 mg/kg bw/day の雄と 200 mg/kg bw/day 以上の雌に肝臓重量の高値、67 mg/kg bw/day 以上の雄と 600 mg/kg bw/day の雌に腎臓重量の高値が認められた。雄の組織病理学検査では 600 mg/kg bw/day で軽度の小葉中心性肝細胞肥大がみられ、腎臓の近位尿細管上皮に 67 mg/kg bw/day 以上で硝子滴沈着の増加、600 mg/kg bw/day で好酸性小体の増加が認められた。これらの腎臓での変化は雌では認められなかった。雄の腎臓で観察された変化は雄ラットに特異的な α -2u グロブリンの蓄積と関連があり、ヒトには外挿できないと考えられる。これらから、**反復投与毒性の NOAEL は 67 mg/kg bw/day とされた**。生殖発生毒性については、600 mg/kg bw/day で妊娠期間の延長、黄体数および着床数の減少が認められた。雄の生殖器に毒性影響は認められなかった。児に関しては 600 mg/kg bw/day で黄体数の減少に起因する出産児数や出産生児数の減少が認められた。これらから、**生殖発生毒性の NOAEL は雌と児では 200 mg/kg bw/day、雄では 600 mg/kg bw/day とされた**。

細菌を用いる復帰突然変異試験 (OECD TG 471 および 472) は S9mix の存在/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る染色体異常試験 (OECD TG 473) は S9mix の存在下で染色体異常が認められたが、細胞毒性のある濃度でのみであったことから判定不能であった。In vivo 小核試験 (OECD TG 474) の結果は陰性であった。これらの結果から、本物質は in vivo での遺伝毒性はないとされた。

＜結論＞本物質はヒトの健康に有害性（反復投与毒性、生殖毒性）を示す特性を持つ可能性がある。

（４）ディスパースイエロー42

英名 Disperse Yellow 42 (CAS 番号 5124-25-4)

本物質は化審法既存化学物質の評価結果に基づき選択的初期評価が行われた。評価項目は健康影響（急性毒性、反復投与毒性、*in vitro* 遺伝毒性）である。参考情報として、評価の行われていない曝露状況も以下に示す。

１）曝露状況 [参考情報]

本物質の融点は 159.85℃（測定値）、沸点は 536.07℃（計算値）であり、標準状態で黄色の固体である。本物質は主に染料として、また、ポリエステルやその布地の印刷に使用される。日本では分散染料として使用される。本物質の日本における製造／輸入量の年間総量は 1,000 トン未満（2010 年度）である。

２）健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験（OECD TG 401）において、最高用量の 2,000 mg/kg bw でも死亡や毒性徴候は認められず、経口 LD₅₀ は雄雌ともに 2,000 mg/kg bw より大きい。

ラットに 0（溶媒：0.5%カルボキシメチルセルロース）、100、300 または 1,000 mg/kg bw/day の本物質を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験において、死亡例は認められなかった。1,000 mg/kg bw/day において、雌で肝臓と脾臓の相対重量の増加、雄では小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これらから、反復投与毒性の NOAEL は雌雄ともに 300 mg/kg bw/day とされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験（OECD TG 471）は S9mix の存在/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る染色体異常試験（OECD TG 473）では S9mix の存在下で構造的染色体異常の誘発が認められた。これらの結果から、本物質は *in vitro* で遺伝毒性を示すとされた。

＜結論＞今回の評価項目に関して、本物質はヒトの健康に有害性（*in vitro* 染色体異常）を示す特性を持つ可能性がある。

（５）物質カテゴリー：ジメチルアニリン

英名 Dimethylaniline category

本物質カテゴリーはジメチルアニリン（DMA）の 6 つの異性体、2,3-DMA（87-59-2）、2,4-DMA（95-68-1）、2,5-DMA（95-78-3）、2,6-DMA（87-62-7）、3,4-DMA（95-64-7）および 3,5-DMA（108-69-0）から成る。これらを同じカテゴリーとする正当性は次の通りである。1）化学構造や官能基の類似性、2）物理/化学的性質（融点、沸点、水溶性、log Kow、水中での解離定数）の類似性、3）哺乳動物毒性の類似性（急性毒性、反復投与毒性（貧血、肝臓や腎臓の損傷）、遺伝毒性）、4）健康影響や毒性作用機序の類似性（メトヘモグロビン血症、変異原性、染色体異常）、5）環境毒性や環境中運命の類似性（急性毒性、慢性毒性、微生物に対する毒性）。

健康影響における遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性については補完（Read-Across）法が用いられた。反復投与試験で特定された毒性影響の類似性が、補完法の妥当性を裏付けている。

1) 曝露状況

本カテゴリ物質は標準状態で液体 (3,4-DMA のみ固体) であり、融点は-15℃未満~15.5℃である (3,4-DMA の融点は 51℃)。沸点は 214~228℃である。本カテゴリ物質は主に、染料、顔料、医薬品および農薬の中間原料として、また、写真薬剤、酸化防止剤、合成樹脂、香料およびリボフラビンの中間原料としても使用される。

本カテゴリ物質には接触による職業曝露の可能性がある。本物質は中間原料であり、消費者製品に含まれないため、本質的に消費者曝露はない。調査結果によると、日本において本カテゴリ物質の製造工場から環境への排出は軽微である。

2,3-DMA の日本における年間輸入量は 30~40 トン (2005 年頃)、日本における製造/輸入量の年間総量は 100 トン未満 (2009 年度) であった。2,4-DMA の日本における製造/輸入量の年間総量は 512 トン (2009 年度)、米国では 50 万~100 万ポンド (226.8~453.6 トン、2006 年度) であった。2,5-DMA の米国における製造/輸入量の年間総量は 50 万ポンド (226.8 トン、2006 年度) であった。2,6-DMA の日本における製造/輸入量の年間総量は 100 トン未満 (2009 年度)、米国では 50 万ポンド未満 (226.8 トン未満、2006 年度) であった。3,4-DMA および 3,5-DMA の日本における製造/輸入量の年間総量はそれぞれ 100 トン未満 (2009 年度) であった。

表 1. 水生生物に対する急性毒性

魚類の LC ₅₀		
2,3-DMA	> 94 mg/L	96 時間: OECD TG 203
2,4-DMA	33.9 mg/L	3,5-DMA の値で補完 (カテゴリ内最小値)
	37.2 mg/L	ECOSAR v1.11 による計算値
2,5-DMA	> 110 mg/L	96 時間
2,6-DMA	> 97.9 mg/L	96 時間: OECD TG 203
3,4-DMA	> 97.9 mg/L	96 時間
3,5-DMA	33.9 mg/L	96 時間: OECD TG 203
ミジンコの EC ₅₀		
2,3-DMA	8.9 mg/L	48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202
2,4-DMA	9.9 mg/L	48 時間
2,5-DMA	18 mg/L	48 時間
2,6-DMA	20 mg/L	48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202
3,4-DMA	1.09 mg/L	48 時間
3,5-DMA	2.2 mg/L	48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202
藻類の EC ₅₀		
2,3-DMA	41.4 mg/L	72 時間、生長阻害 (速度法): OECD TG 201
2,4-DMA	8.59 mg/L	3,4-DMA の値で補完 (カテゴリ内最小値)
	37.0 mg/L	ECOSAR v1.11 による計算値
2,5-DMA	30 mg/L	72 時間、生長阻害 (速度法)
2,6-DMA	> 100 mg/L	72 時間、生長阻害 (速度法): OECD TG 201
3,4-DMA	8.59 mg/L	72 時間、生長阻害 (速度法)
3,5-DMA	29.1 mg/L	72 時間、生長阻害 (速度法): OECD TG 201

2) 環境影響

媒体別分配割合の予測の結果、2,3-DMA が大気・土壌域・水域に等量が連続して放出された場合は主に土壌域 (77.9%) と水域 (21.7%) に分布し、水域のみに放出された場合には水域 (98.9%) に留まる。その他のカテゴリー物質でも大気・土壌域・水域に等量が連続して放出された場合は 2,3-DMA と同様に分布する。また、本カテゴリー物質は容易に生分解されないが、魚類の生物濃縮性は低い (各物質の BCF は 10 未満 [実測値または計算値])。

水生生物に対する急性毒性試験については表 1、慢性毒性試験については表 2 の通りである。

水生生物に対する毒性を概略すると、急性では、魚類の LC_{50} は概ね 100 mg/L 以上 (3,5-DMA の値を除く)、ミジンコの EC_{50} は 1.09~25 mg/L、藻類の EC_{50} は 8.59~>100 mg/L であり、慢性では、ミジンコの NOEC は概ね 0.1 mg/L 未満 (2,6-DMA の値を除く)、藻類の NOEC は概ね 10 mg/L 未満 (2,6-DMA の値を除く) であった。

表 2. 水生生物に対する慢性毒性

ミジンコの NOEC		
2,3-DMA	0.1 mg/L	21 日間
2,4-DMA	0.0095 mg/L	3,4-DMA の値で補完(カテゴリー内最小値)
2,5-DMA	0.096 mg/L	21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211
2,6-DMA	2.23 mg/L	21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211
3,4-DMA	0.0095 mg/L	21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211
3,5-DMA	0.03 mg/L	21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211
藻類の NOEC		
2,3-DMA	4.32 mg/L	72 時間、生長阻害(速度法): OECD TG 201
2,4-DMA	2.03 mg/L	2,5-DMA の値で補完(カテゴリー内最小値)
2,5-DMA	2.03 mg/L	72 時間、生長阻害(速度法): OECD TG 201
2,6-DMA	32 mg/L	72 時間、生長阻害(速度法): OECD TG 201
3,4-DMA	2.94 mg/L	72 時間、生長阻害(速度法)
3,5-DMA	5.8 mg/L	72 時間、生長阻害(速度法): OECD TG 201

＜結論＞本カテゴリー物質は環境に有害性 (急性毒性値: 1~100 mg/L、慢性毒性値: 1.0 mg/L 未満) を示す特性を持つ。また、本カテゴリー物質は易生分解性ではないが、低生物濃縮性である。

3) 健康影響

体内動態

ラットにおいて、2,6-DMA は速やかに消化管吸収されて体中に分布する。 $[^{14}C]$ -2,6-DMA を単回経口投与した後、放射能の大部分は尿中に排泄されて少量が組織に取り込まれた。計 10 日間経口投与した場合、血液と組織中に比較的高値の放射活性が認められ、赤血球と肝臓において最高値を示した。10 日間投与では単回投与の場合より速やかに放射能が消失した。

腹腔内投与試験では、2,6-および 3,5-DMA は二相性に消失し、第二相におけるクリアランスがより遅いことから組織成分に結合した代謝物の存在が示唆された。

2,4-DMA はラットにおいて、主に親化合物、N-アセチル-4-アミノ-3-メチル安息香酸、少量の N-2,4-トリメチルアニリンとして尿中に排泄され、イヌにおいては、親化合物、6-ヒドロキ

シ-2,4-DMA、4-アミノ-3-メチル安息香酸、少量の N-2,4-トリメチルアニリンとして尿中に排泄された。2,6-DMA はラットにおいて、親化合物、代謝物 (4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルアニリン (4-HDMA) および少量の N-2,6-トリメチルアニリン) として尿中に排泄され、イヌにおいては、親化合物、代謝物 (4-HDMA や 2-アミノ-3-メチル安息香酸) として尿中に排泄された。これらから、2,6-と比較して 2,4-DMA は代謝の種差 (ラットとイヌ) が大きいことが示された。

2,5-DMA は主に親化合物、4-ヒドロキシ-2,5-DMA、少量の 2 (または 3) -アミノ-4-メチル安息香酸としてラットの尿中に排泄された。

ヒト肝ミクロソームおよび組換えヒト P450 酵素 (CYP2A6 および CYP2E1) を用いた 2,6-DMA の代謝試験では、N-(2,6-ジメチルフェニル)ヒドロキシルアミンと 4-HDMA が認められた。加えて、4-HDMA の 3,5-ジメチル-4-イミノキノンへの非酵素的酸化の報告がある。

単回投与試験

ラットを用いた経口 LD₅₀ について、2,6-DMA では、複数の試験から雌 : 300~2,000 mg/kg bw の間 (OECD TG 423)、1,160 mg/kg bw または 1,270 mg/kg bw、雄 : 620~1,250 mg/kg bw の間または 1,310 mg/kg bw であった。

別試験において、2,3-DMA ではラット : 930 mg/kg bw、マウス : 1,070 mg/kg bw、2,4-DMA ではラット : 470 mg/kg bw、マウス : 250 mg/kg bw、2,5-DMA ではラット : 1,300 mg/kg bw、マウス : 840 mg/kg bw、2,6-DMA ではラット : 1230 mg/kg bw、マウス : 710 mg/kg bw、3,4-DMA ではラット : 810 mg/kg bw、マウス : 710 mg/kg bw、3,5-DMA ではラット : 710 mg/kg bw、マウス : 420 mg/kg bw であった。

本物質カテゴリーの経口 LD₅₀ は、ラットで 470~1,310 mg/kg bw、マウスで 250~1,070 mg/kg bw であり、本カテゴリー物質は経口投与により急性毒性を引き起こすことが示唆された。

刺激性試験

2,4-DMA はウサギの皮膚に対して弱い刺激性、ウサギの眼に対して刺激性を示し、2,6-DMA はウサギの皮膚に対して刺激性、ウサギの眼に対して弱い刺激性を示した。3,5-DMA はウサギの皮膚に対する刺激性は無く、ウサギの眼に対して弱い刺激性が認められた。

本カテゴリー物質にはウサギの皮膚と眼に対して弱い刺激性があるとされた。

反復投与試験

ラットを用いた亜急性試験として、2,3-、2,4-、2,5-、3,4-、3,5-DMA については 28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407)、2,6-DMA については反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) が行われている。その他、信頼性の高い試験として、2,6-DMA についての NTP による 2 週間、13 週間、または 2 年間試験、2,4-、2,5-、2,6-DMA についての 28 日間試験 (非 GLP)、2,4-、2,6-DMA についての 6 か月間混餌投与試験、2,4-、2,6-DMA についての 5~20 日間試験がある。これらの試験において、各カテゴリー物質の毒性影響はかなり類似していた。

本カテゴリー物質の最も一般的な標的は血液であった。2,3-、2,5-、2,6-、3,4-、3,5-DMA では 50 mg/kg bw/day 以上の高い用量でメトヘモグロビンが増加して溶血やヘモグロビンと赤血球濃度の低下、チアノーゼが認められ、2,4-DMA では 10 mg/kg bw/day で血液学的項目に変化が認められた (OECD TG 407、422 試験)。また、肝臓、腎臓および脾臓においてヘモジデリン沈着が、二次的影響として観察された (OECD TG 407、422 試験)。特に、2,3-DMA では 12 mg/kg bw/day (最低用量) で雌の脾臓にヘモジデリン沈着が認められた (OECD TG 407 試験)。髄外造血、赤血球の大型化、および脾臓の腫脹が代償作用として生じ、さらに、溶血が白血球数のような他の血液パラメータの変化や網状赤血球数の増加を引き起こした (OECD TG 407、422 試験)。2,6-DMA に関する NTP 試験では、40 mg/kg bw/day 以上 (13 週間) と 310 mg/kg bw/day 以上 (2 週間) で造血系への毒性影響が認められ、ラットの雄は雌より造血系影響に敏感であり、2 年間試験では高用量で体重増加量と生存率が減少したが、混餌投与の場合

には貧血傾向は認められなかった。

また、**全てのカテゴリー物質**において一般的に高用量で、比重や pH の低下およびタンパク質・ケトン体の尿中レベルの減少を伴う尿量の増加が認められた (OECD TG 407、422 試験)。

腎臓影響 (乳頭壊死、尿細管拡張、硝子滴) が、**2,4-DMA** では 10 mg/kg bw/day で、**2,3-**、**2,5-**、**3,4-DMA** では 50 または 60 mg/kg bw/day で、**2,6-**、**3,5-DMA** では 250 または 360 mg/kg bw/day (最高用量) で認められた (OECD TG 407、422 試験)。6 か月間混餌投与試験において、**2,4-DMA** は **2,6-DMA** より強い腎臓影響を示した。

肝臓影響 (重量増加、肥大) が、**2,4-DMA** では 10 mg/kg bw/day で、**2,3-**、**2,6-**、**3,4-**、**3,5-DMA** では 50 または 60 mg/kg bw/day で、**2,5-DMA** では 360 mg/kg bw/day (最高用量) で認められた (OECD TG 407、422 試験)。**2,6-DMA** の NTP 試験 (13 週間) において肝臓系への毒性影響が認められた。非 GLP28 日間試験において **2,4-DMA** は **2,5-**、**2,6-DMA** より強い肝臓影響を示し、6 か月間混餌投与試験においても **2,4-DMA** は **2,6-DMA** より顕著な肝肥大を示した。同様に 5~20 日間試験において、**2,4-DMA** は 117 mg/kg bw/day で肝毒性を示したのに対し、**2,6-DMA** では 20 日後においても 157.5 mg/kg bw/day で肝毒性が認められなかった。

甲状腺の重量増加が **2,6-**、**3,5-DMA** で 250 または 360 mg/kg bw/day (最高用量) で認められた (OECD TG 407、422 試験)。

非 GLP28 日間試験の **2,4-**、**2,5-**、**2,6-DMA** と 6 か月間混餌投与試験の **2,4-DMA** において胃の過角化症が認められた。また、28 日間試験 (OECD TG 407) では **2,5-DMA** においてのみ胃の過角化症が認められた。胃の過角化症は局所刺激による可能性がある。

ラットにおける最も低い NOAEL は 2 mg/kg bw/day であり、10 mg/kg bw/day の **2,4-DMA** において血液、肝臓、腎臓への影響による (OECD TG 407、422 試験)。これらの影響は 2 週間の回復期間でほぼ回復し、ヘモジデリン沈着と腎臓壊死も重症度が減少した。**2,4-**、**2,5-**、**2,6-DMA** についての非 GLP28 日間試験はイヌを用いても行われており、**2,6-DMA** において最低用量の 2 mg/kg bw/day で肝臓の脂肪変性が認められたことから、イヌでの LOAEL は 2 mg/kg bw/day とされた。ラットとは異なり、**2,4-**、**2,5-**に比べて **2,6-DMA** の毒性が強いことが示された。本物質カテゴリーについて、ラットを用いた 反復投与毒性の NOAEL は 2~12 mg/kg bw/day、LOAEL は 10~60 mg/kg bw/day とされた。標的器官は血液、脾臓、肝臓および腎臓であった。

遺伝毒性試験

複数の、細菌を用いる復帰突然変異試験 (OECD TG 471 を含む) において、**2,3-**、**2,4-**、**2,5-**、**3,4-DMA** は陽性、**2,6-DMA** は陽性、弱い陽性、陰性、**3,5-DMA** は弱い陽性の結果を示した。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 (OECD TG 473) において、**2,3-**、**2,4-**、**2,6-**、**3,5-DMA** は陽性、**3,4-DMA** は陰性であった。さらに、**2,6-DMA** は哺乳類培養細胞を用いる姉妹染色分体交換試験および BALB/c-3T3 細胞を用いる形質転換試験においても陽性であった。

In vivo 試験では、遺伝子改変動物を用いた遺伝子突然変異試験において **2,5-**、**2,6-DMA** は陽性、**3,5-DMA** は陰性、小核試験においては全カテゴリー物質で陰性、DNA 修復能宿主介在試験および不定期 DNA 合成試験において **2,6-DMA** は陰性、コメットアッセイにおいては全カテゴリー物質で陽性であった。

これらの結果から、本カテゴリー物質は *in vitro* および *in vivo* で変異原性を有することが示唆された。

発がん性試験

2 年間の発がん性試験において、5 週齢の雄雌ラット (F0) に **2,6-DMA** を 0、300、1000 または 3000 ppm の濃度で混餌投与した。F0 を 16 週齢で交配させ、その児 (F1、雄雌 56 匹ずつ) には生後 21 日に離乳した後、親動物と同じ濃度で混餌投与を行った。F1 の鼻腔において

腺がん/がんの発生率 (高用量 : 雄 28/56、雌 24/56、中用量 : 雌 1/56) および乳頭状腺腫の発生率 (高用量 : 雄 10/56、雌 6/56、中用量 : 雄 2/56) が増加した。また、横紋筋肉腫 (鼻腔のまれな腫瘍) が投与を受けた雄雌でみられた。また、雌雄で皮下線維腫と線維肉腫の発生率の増加、雌で肝臓の腫瘍性結節の発生率の増加が認められ、これらは 2,6-DMA 投与による影響の可能性はある。

その他、雄ラットを用いた二段階鼻腔発癌モデルにおいて、2,6-DMA の腫瘍促進活性が証明され、別の発がん性試験においては、2,4-DMA は雌マウスに肺腫瘍を誘発し、2,5-DMA は雄ラットに皮下線維腫や線維肉腫の増加、雄マウスに血管腫瘍の増加を引き起こした。また、本カテゴリー物質は、その *in vivo* 遺伝毒性作用から発がんの可能性が予想される。

生殖発生毒性試験

2,6-DMA に関して生殖発生毒性試験の情報が得られた。ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では計 42 日間、雌では分娩後哺育 4 日まで、0 (溶媒 : オリーブ油)、2、10、50 または 250 mg/kg bw/day の 2,6-DMA 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) において、雄の生殖パラメータへの毒性影響は認められなかった。250 mg/kg bw/day で着床数の低値が認められた。用量依存的な黄体数と出生児数の低下がみられたが、対照群との有意差はなかった。また、250 mg/kg bw/day では哺育 0 日の生児数の低値が認められた。これらから、本試験における 生殖発生毒性の NOAEL は雄では 250 mg/kg bw/day、雌では 50 mg/kg bw/day、児では 50 mg/kg bw/day とされた。生殖発生への影響は重篤な母体毒性 (例えば死亡) を示す用量のみで認められた。

上述した複数の反復投与試験において、最高用量でも雄雌の生殖器官への影響 (臓器重量、組織病理学検査) は、認められない。他の DMA 異性体の生殖発生毒性に関して、補完法の使用が可能である。

<結論>本カテゴリー物質はヒトの健康に有害性 (急性毒性、眼および皮膚刺激性、反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性) を示す特性を持つ可能性がある。

3 おわりに

CoCAM-3 における日本担当物質および物質カテゴリーの評価文書の概要を紹介した。各物質の評価文書は OECD のサイト (<http://webnet.oecd.org/hpv/ui/Search.aspx>) から入手可能である。

参考文献 :

- 江馬 眞 (2006) : OECD の高生産量化学物質安全性点検プログラムとその実施手順. 化学生物総合管理, 2, 83-103.
- 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 中嶋徳弥, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2012) : OECD 化学物質対策の動向 (第 21 報) ー第 32 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2011 年パリ). 化学生物総合管理, 8, 166-172.
- 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 中嶋徳弥, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2013a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 22 報) ー第 1 回 OECD 化学物質共同評価会議 (2011 年パリ). 化学生物総合管理, 9, 112-118.
- 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 長谷川隆一, 平田睦子, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2013b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 23 報) ー第 2 回 OECD 化学物質共同評価会議 (2012 年パリ). 化学生物総合管理, 9, 241-247.

- 長谷川隆一, 中館正弘, 黒川雄二 (1999): OECD 化学物質対策の動向. J. Toxicol. Sci., 24, app. 11-19.123
- 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2009): OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 28 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 5, 201-209.
- 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2012a): OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 32 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 8, 37-46.
- 松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 小野敦, 広瀬明彦 (2012b): OECD 高生産量化学物質点検プログラムから OECD 化学物質共同評価プログラムへ. 化学生物総合管理, 8, 173-233.
- 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2013a): OECD 化学物質共同評価プログラム: 第 1 回化学物質共同評価会議概要. 化学生物総合管理, 9, 92-99.
- 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 長谷川隆一, 広瀬明彦 (2013b): OECD 化学物質共同評価プログラム: 第 2 回化学物質共同評価会議概要. 化学生物総合管理, 9, 100-111.
- 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 長谷川隆一, 小野 敦, 広瀬明彦 (2013c): OECD 化学物質共同評価プログラム: 第 3 回化学物質共同評価会議概要. 化学生物総合管理, 9, 222-231.
- 松本真理子, 大久保貴之, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2013d): OECD 化学物質共同評価プログラム: 第 4 回化学物質共同評価会議概要. 化学生物総合管理, 9, 232-240.