

【特集】

OECD 化学物質対策の動向 (第 26 報)

— 第 6 回 OECD 化学物質共同評価会議 (2014 年パリ)

Progress on OECD Chemicals Programme (26) — CoCAM-6 in Paris, 2014

高橋美加¹⁾、松本真理子¹⁾、宮地繁樹²⁾、菅谷芳雄³⁾、長谷川隆一¹⁾、
小林克己¹⁾、平田睦子¹⁾、小野 敦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安全性予測評価部、
- 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 国立環境研究所環境リスク研究センター

Mika TAKAHASHI¹⁾, Mariko MATSUMOTO¹⁾, Shigeki MIYACHI²⁾,
Yoshio SUGAYA⁴⁾, Ryuichi HASEGAWA¹⁾, Katsumi KOBAYASHI¹⁾,
Mutsuko HIRATA-KOIZUMI¹⁾, Atsushi ONO¹⁾, 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) Research Center for Environmental Risk,
National Institute for Environmental Studies, Japan

要旨 : 第 6 回 OECD 化学物質共同評価会議 (CoCAM-6) が 2014 年 10 月にフランスのパリで開催され、日本が担当した 1 物質 (トリメチルシラノール : CAS 番号 (以下同様) 1066-40-6)、および 1 物質カテゴリー (メチル/エチルシクロヘキサン) の初期評価プロファイル (SIAP)、3 物質 (3,4-ジクロロベンジルクロライド : 102-47-6、1-ナフトール-4-スルホン酸ナトリウム : 6099-57-6、ディスパーズレッド 206 : 26630-87-5) の選択的初期評価プロファイル (ITAP) について合意が得られた。本稿ではこれらの初期評価文書について紹介する。

キーワード : OECD、化学物質共同評価会議

Abstract : The 6th Cooperative Chemicals Assessment Meeting (CoCAM-6) was held in Paris, France. The initial assessment documents of four substances, 1,2-dichloro-4-(chloromethyl)benzene (CAS number: 102-47-6), trimethylsilanol (CAS number: 1066-40-6), 1-naphthol-4-sulfonic acid sodium salt (CAS number: 6099-57-6), Disperse Red 206 (CAS number: 26630-87-5) and one chemical category (methyl-ethylcyclohexane) were submitted by the Japanese Government. SIDS Initial Assessment Profiles (SIAPs) of one substance (CAS number: 1066-40-6) and one chemical category and Initial Targeted Assessment Profiles (ITAPs) of three substances (CAS numbers: 102-47-6, 6099-57-6, 26630-87-5) were agreed at the meeting. In this report, the documents of these substances are introduced.

Keywords : OECD, 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)。その後、プログラム名は化学物質共同評価プログラム (CoCAP: Cooperative Chemicals Assessment Programme) になり、高生産量化学物質以外についても取り扱うようになった。会議名も化学物質共同評価会議 (CoCAM: Cooperative Chemicals Assessment Meeting) に変更された(松本ら 2012)。第 5 回 CoCAM (CoCAM-5) までの日本政府担当物質の評価文書については高橋ら (2014a, b など) が紹介し、CoCAM-5 までの会議内容については松本ら (2014 など) が報告している。

本稿では CoCAM-6 で合意に至った日本担当物質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-6 で合意された日本担当物質の初期評価内容

2014 年 10 月にパリ (フランス) で開催された CoCAM-6 において、我が国は 1 物質と 1 物質カテゴリーの初期評価文書および 3 物質の選択的初期評価文書を提出し、それらの結果は全て合意された。以下、CAS 番号の小さい順に紹介する。

(1) 3,4-ジクロロベンジルクロライド

英名 1,2-Dichloro-4-(chloromethyl)benzene (CAS 番号 102-47-6)

本物質は、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 (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]

本物質は室温で固体である。本物質は農薬および医薬品の中間体として使用され、日本での製造または輸入量におけるモノ/ジクロロベンジルクロライドの総量は 3,000~4,000 トン (2010 年度) である。

2) 健康影響

ラットに 0、10、30、100 または 300 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 (OECD TG 407 相当) において、300 mg/kg bw/day の雌 1 例が死亡した。尿検査では、300 mg/kg bw/day で雄の尿量、沈渣中の円柱および雌の沈渣中の上皮細胞の増加が認められた。300 mg/kg bw/day の雄雌に腎臓および肝臓重量の増加が認められた。組織学的には、前胃粘膜では 10 mg/kg bw/day の雄と 30 mg/kg bw/day 以上の雄雌に角化亢進、10 mg/kg bw/day の雌と 30 mg/kg bw/day 以上の雄雌に扁平上皮の過形成、10 mg/kg bw/day 以上の雄雌に水腫および細胞浸潤、300 mg/kg bw/day の雄にびらんが認められた。腎臓では 100 mg/kg bw/day 以上の雄に尿細管上皮の硝子滴沈着、300 mg/kg bw/day の雄雌に好塩基性尿細管上皮の増加、尿細管の拡張、尿細管上皮の変性、間質の繊維化、雌ではさらに尿細管の壊死および間質の細胞浸潤がみられた。14 日間の回復期間後も腎臓および肝臓重量の増加、前胃粘膜の扁平上皮の過形成、腎臓の好塩基性尿細管上皮の増加、尿細管の拡張、間質の細胞浸潤が認められた。これらから、**反復投与毒性の LOAEL** は雄雌ともに **10 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 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＞今回の評価項目に関して、本物質はヒトの健康に有害性（反復投与毒性）を示す特性を持つ可能性がある。

（２）トリメチルシラノール

英名 Trimethylsilanol (CAS 番号: 1066-40-6)

１）曝露状況

本物質は室温で液体であり、融点は-11.9°C、沸点は 97.9°Cである。本物質は液体シリコン製品の間体としてのみ使用される。本物質は閉鎖系で製造され、工学的制御と個人用保護具の使用によって職業曝露は適切に制御される。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。本物質の日本における製造量は 227 トン未満（2010 年）であった。

２）環境影響

媒体別分配割合の予測の結果（EPIWIN, level III fugacity model）、本物質が大気・水域・土壌域に等量が続して放出された場合は、水域（42.9%）、土壌域（33.9%）と大気（23.1%）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（2.97 [計算値、BCFBAF ver. 3.01]）。

水生生物に対する急性毒性については、魚類の半数致死濃度（LC₅₀）は 271 mg/L（96 時間、半止水式：OECD TG 203）または 519 mg/L 超（96 時間、止水式：OECD TG 203 類似）、ミジンコの半数影響濃度（EC₅₀）は 124 mg/L（48 時間、遊泳阻害：OECD TG 202）、藻類の EC₅₀（72 時間、生長阻害（速度法）：OECD TG 201）は 684 mg/L 超であった。慢性毒性については、藻類の最大無影響濃度（NOEC）は 44 mg/L（72 時間、生長阻害（速度法）：OECD TG 201）であった。

＜結論＞本物質は環境に対する有害性が低い。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

後述の急性毒性試験（OECD TG403、OECD TG401）において毒性が認められたことから、本物質の呼吸器と消化管からの吸収が示唆された。一方、*in vitro* 皮膚吸収試験（OECD TG428）の結果から、皮膚からは吸収されないと予測された。また、反復投与毒性試験（OECD TG407）の結果から、経口投与によって本物質が体内に分布することが示唆された。

吸入 LC₅₀ はラットで 11.6 mg/L（OECD TG403）であり、局所（呼吸器および眼）への刺激性や全身状態への影響（自発運動の抑制、腹臥位、運動失調）がみられた。経口 LD₅₀ は雄雌ラットで 2,800 mg/kg bw（OECD TG 401）であり、この試験では、腹臥位、横臥位や体重増加抑制などがみられた。

ウサギの皮膚（OECD TG404）および眼（OECD TG 405）に対する刺激性は認められなかったが、上述の急性吸入毒性試験（OECD TG403）からラットの眼や呼吸器に対する刺激性を持つ可能性がある。

ラットへの 2 週間（計 10 回）吸入曝露試験（OECD TG412）において、無毒性濃度（NOAEC）は 1.1 mg/L（300 ppm）であり、活動の低下や平衡障害、びまん性蒼白色肺がみられた。

ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では少なくとも 28 日間、雌では分娩後哺育 4 日まで（計 35～48 日間）、0、60、300 または 600 ppm（0、0.22、1.1 または 2.2 mg/L 相当）を全身吸入曝露（週 7 日、1 日 6 時間）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、最高濃度でも毒性影響は認められず、**反復投与毒性と生殖発生毒性の**

NOAEC は共に **2.2 mg/L** とされた。

ラットに 0、80、250 または 750 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 (OECD TG 407) において、750 mg/kg bw/day で一過性のよろめき歩行、体重増加抑制、肝臓重量の高値が認められた。これらから、**反復投与毒性の NOAEL** は雄雌ともに **250 mg/kg bw/day** とされた。

ラットに 0、10、40、160 または 640 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 (OECD TG 407 相当) において、640 mg/kg bw/day で自発運動低下やよろめき歩行、歩行困難、体重増加抑制、フィブリノゲン量の高値、胸腺の絶対重量の低値、肝臓の相対重量の高値が認められた。これらから、**反復投与毒性の NOAEL** は雄雌ともに **160 mg/kg bw/day** とされた。

In vitro および *in vivo* の遺伝子突然変異 (OECD TG 471、472、476、478) および染色体異常試験 (OECD TG 473、474) は陰性であった。代謝活性の無い条件で姉妹染色分体交換の増加を誘発したが、代謝活性のある条件では誘発しなかった。これらの結果から、本物質には遺伝毒性はないとされた。

妊娠 6~20 日のラットに 0、50、150 または 450 mg/kg bw/day の本物質を強制経口投与した発生毒性試験 (OECD TG 414) において、母動物に 150 mg/kg bw/day 以上で臨床徴候、摂餌量や体重の低値、450 mg/kg bw/day で体重増加抑制が認められた。胎児では 450 mg/kg bw/day で体重の減少、骨化遅延、軟骨変異の増加が認められた。これらから、母体毒性の無影響量 (NOEL) は 50 mg/kg bw/day であるが、**NOAEL** は 450 mg/kg bw/day での体重増加抑制に基づき **150 mg/kg bw/day** とされた。**発生毒性の NOAEL** は **150 mg/kg bw/day** とされた。

<結論> 本物質はヒトの健康に有害性 (呼吸器官および眼に対する刺激性、反復投与毒性、発生毒性) を示す特性を持つ可能性がある。

(3) 1-ナフトール-4-スルホン酸ナトリウム

英名 1-Naphthol-4-sulfonic acid sodium salt (CAS 番号 6099-57-6)

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]

本物質は室温で白色の粉体である。本物質は染料の中間体として使用され、日本での製造または輸入量は 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 でも死亡は認められず、経口 LD₅₀ は 2,000 mg/kg bw より大きい。

ラットに 0、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 (OECD TG 407) において、最高用量の 1,000 mg/kg bw/day でも死亡や毒性徴候は認められず、**反復投与毒性の NOAEL** は雄雌ともに **1,000 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> 本物質は有害特性が低いので、ヒトの健康への有害性を示さない。

(4) ディスパーズレッド 206

英名 Disperse Red 206 (CAS 番号 26630-87-5)

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 321°C、沸点は 733°C であり、室温で黄褐色の粉体である。本物質は分散染料として使用される。本物質の製造/輸入量は公表されていない（日本では個別企業の値が推測可能な場合、公表の対象とされない）。

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 2,000 mg/kg bw より大きい。

ラットに 0、250、500、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 (OECD TG 407 相当) において、250 mg/kg bw/day 以上の雄および 1,000 mg/kg bw/day の雌で肝臓重量の高値、1,000 mg/kg bw/day で卵巣重量の低値、500 mg/kg bw/day 以上の雄でヘマトクリット値の低値、500 mg/kg bw/day の雄で赤血球数の低値、250 mg/kg bw/day 以上の雄で γ -グロブリン分画比の低値が認められた。これらの変化には用量依存性がなく、あるいは関連臓器に病理組織学的変化が認められなかったことから毒性影響とは認められず、**反復投与毒性の NOAEL は雄雌ともに 1,000 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) が陽性であったことから、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* 遺伝毒性) を示す特性を持つ可能性がある。

(5) 物質カテゴリー：メチル/エチルシクロヘキサン

英名 Methyl-ethylcyclohexane

本物質カテゴリーはメチルシクロヘキサン (108-87-2。以降、メチル C)、エチルシクロヘキサン (1678-91-7。以降、エチル C) の 2 物質から成る。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 (全ての性質。特に、水溶性、蒸気圧、log Kow) の類似性、3) 健康影響の類似性 (毒性作用機序、反復投与毒性：肝臓・腎臓、遺伝毒性：陰性)、4) 環境中運命の類似性 (分布、生分解性)、5) 環境毒性の類似性 (急性毒性：魚類・ミジンコ・藻類、慢性毒性：藻類)。

メチル C からエチル C への補完 (Read-Across) 法が健康影響における急性毒性、皮膚/眼への刺激性について用いられた。皮膚感作性については類似物質であるシクロヘキサン (110-82-7) のデータをメチル C 及びエチル C の補完に使用した。

1) 曝露状況

本カテゴリー物質は標準状態で液体であり、融点は -126.6~-111.3°C、沸点は 100.9~131.8°C、蒸気圧は 1.71~6.13 kPa (25°C) である。メチル C は主に医薬品や染料の中間原料、溶剤として使用され、ジェット燃料や印刷機の洗浄成分としても使用される。エチル C は有機合成に使

用され、主に溶剤として特殊製品、接着剤、塗料、薬剤、農薬に使用され、塗料用粘弾性調整剤としても使用される。

本カテゴリ物質には蒸気の吸入による職業曝露の可能性があり、また、溶剤や添加剤として消費者製品（プリンタ洗浄液、塗料）に含まれるため、蒸気の吸入や接触による消費者曝露の可能性もある。メチル C において、許容曝露限界値（8 時間平均）は米国労働安全衛生研究所 (NIOSH) では 400 ppm (1.6 mg/L)、米国労働安全衛生局 (OSHA) では 500 ppm (2.0 mg/L) である。

メチル C の製造/輸入量の年間総量は、日本では 4,000 トン (2011、2012 年度)、米国では百万~千万ポンド未満 (454 トン~4,540 トン未満、2006 年度)、EU では 1,000 トン~10,000 トン未満) であった。エチル C の製造/輸入量の年間総量は、日本では 600 トン未満 (2011、2012 年度)、米国では 50 万ポンド未満 (227 トン未満、2006 年度) であった。

2) 環境影響

媒体別分配割合の予測の結果 (EPI Suite, level III fugacity model)、本カテゴリ物質が大気・土壌域・水域に等量が連続して放出された場合は主に水域 (72%) と大気 (22~25%) に分布する。また、本カテゴリ物質は容易に生分解されないが、魚類の生物濃縮性についてはメチル C では可能性が低く、エチル C では可能性がある (基準値は BCF 500 (OECD 2011))。

メチル C およびエチル C において、水生生物に対する急性毒性については、魚類の LC₅₀ (96 時間、半止水式: OECD TG 203) はそれぞれ 2.1 mg/L、0.75 mg/L、ミジンコの EC₅₀ (48 時間、遊泳障害: OECD TG 202) はそれぞれ 0.33 mg/L、0.67 mg/L、藻類の EC₅₀ (72 時間、生長障害 (速度法): OECD TG 201) はそれぞれ 0.34 mg/L*、0.63 mg/L であり、慢性毒性については、藻類の NOEC (72 時間、生長障害 (速度法): OECD TG 201) はそれぞれ 0.067 mg/L*、0.22 mg/L であった (*: 設定濃度と実測値の差が大きいため、これらの値の利用には注意が必要)。

<結論>本カテゴリ物質は環境に有害性 (急性毒性値: 0.1~10 mg/L、慢性毒性値: 0.1 mg/L 未満) を示す特性を持つ。また、本カテゴリ物質は易生分解性ではない。メチル C は低生物濃縮性であるが、エチル C には生物濃縮性の可能性がある。

3) 健康影響

体内動態

本カテゴリ物質はラットへの蒸気吸入曝露により、全身を循環して様々な臓器に速やかに分布し、曝露終了後の臓器からの消失は速やかであった (メチル C 曝露の脂肪組織を除く)。ウサギに経口投与したメチル C は 82.4% が吸収され、主に尿 (65.4%) そして呼気 (5.6%) に排泄された。ウサギにおける主な尿中代謝物は、トランス-4-メチルシクロヘキサノール、シス-3-メチルシクロヘキサノールおよびトランス-3-メチルシクロヘキサノールそれぞれのグルクロニド抱合体であった。

本カテゴリ物質を反復経口投与したラットでは、各 6 つの主要尿中代謝物が同定され (メチル C: シクロヘキシルメタノール、トランス-3-メチルシクロヘキサノール、トランス-4-メチルシクロヘキサノール、2e-ヒドロキシ-4c-メチルシクロヘキサノール、2e-ヒドロキシ-4t-メチルシクロヘキサノール、および 2t-ヒドロキシ-4c-メチルシクロヘキサノール。エチル C: 2e-ヒドロキシ-4-エチルシクロヘキサノール、2e-ヒドロキシ-4t-エチルシクロヘキサノール、2-ヒドロキシ-4-エチルシクロヘキサノール、トランス-4-エチルシクロヘキサノール、2t-ヒドロキシ-4t-エチルシクロヘキサノール、2t-ヒドロキシ-4c-エチルシクロヘキサノール)、本カテゴリ物質ではヒドロキシル化が起こりやすいことが示唆された。

急性毒性試験

メチル C について、吸入曝露試験および経口投与試験の情報が得られた。ウサギの吸入曝露試験では 59.9 mg/L 曝露群の全例が曝露開始後 70 分以内に死亡し、毒性徴候として厳しい痙攣、急速な昏睡、呼吸困難、流涎、および結膜充血がみられ、LC₅₀ は 39.6~59.9 mg/L とされた。1 時間緊急曝露限界濃度 (イヌ : 16.3 mg/L、ラットおよびマウス : 26.3 mg/L) における試験では、死亡例はみられず、ラットおよびマウスで観察された臨床症状は活動量の増加、自発運動の亢進、協調性の喪失、および腹臥位であった。ウサギの急性経口毒性試験における最小致死量は 4,000~4,500 mg/kg bw であった。臨床徴候として吸入および経口経路では中枢神経系の抑制、経口経路では下痢が認められた。エチル C については利用可能な情報は得られなかった。メチル C 同様、エチル C の急性毒性も吸入および経口経路で低いが、中枢神経系への影響が予想されると判断された。また、本カテゴリー物質の偶発的な誤嚥により肺の損傷が引き起こされる可能性があるため注意が必要である。

刺激性試験

メチル C について、ウサギの皮膚および眼 (OECD TG 405 相当) に対する刺激性は認められなかった。エチル C について利用可能な情報は得られなかったが、メチル C 同様、試験動物の皮膚や眼に対する刺激性は無いだろうとされた。しかしながら、本カテゴリー物質の長期あるいは反復曝露では、その脱脂作用によって重度の刺激性皮膚炎が引き起こされる可能性があることに留意すべきである。

感作性試験

メチル C、エチル C 共に利用可能な情報は得られなかった。シクロヘキサンの 2 つの感作性試験 (OECD TG406) において感作性は認められなかったことから、本カテゴリー物質の皮膚感作性の可能性は低いとされた。

反復投与試験

ラット、マウス、イヌ、ハムスターを用いたメチル C の吸入曝露試験 (濃度 : 1.6 または 8.0 mg/L。蒸気の全身曝露。曝露期間 : 1 日 6 時間、週 5 日で 12 か月間。回復期間 : 曝露終了後 12 か月間) において、NOAEC は、雄ラットで 1.6 mg/L (8.0 mg/L で、曝露終了時に尿細管拡張発生率のわずかな増加、回復期間後に腎髄質石灰化および腎乳頭の過形成が認められた)、雌ラットで 8.0 mg/L (最高用量で影響なし)、マウスとイヌで 8.0 mg/L (最高用量で影響なし)、ハムスターの最小毒性濃度 (LOAEC) は 1.6 mg/L (体重増加抑制) であった。ウサギをメチル C に吸入曝露させた亜急性試験 (11.35~39.55 mg/L で 2~4 週間) および亜慢性試験 (0.948~4.57 mg/L で 10 週間) では、肝臓や腎臓への組織学的変化が観察され、亜急性試験の LOAEC は 11.35 mg/L、亜慢性試験の NOAEC は 4.57 mg/L であった。エチル C の吸入曝露によって、メチル C 同様の影響が引き起こされることが予測された。

メチル C の反復投与毒性について、2 つの試験がある。ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では 28 日間、雌では分娩後哺育 4 日まで (計 42~47 日間)、0、62.5、250 または 1,000 mg/kg bw/day のメチル C 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。28 日間投与の非交配の雌を含む) において、1,000 mg/kg bw/day で、肝臓影響 (肝臓重量の増加、回復期間後にも認められた ALT および総コレステロール値の高値)、および腎臓影響 (腎臓重量の増加、尿細管上皮の硝子滴) が認められ、尿細管上皮の硝子滴は 250 mg/kg bw/day でも認められた ($\alpha 2u$ グロブリン抗体を用いた免疫染色の結果、1,000 mg/kg bw/day の染色性が対照群と同等であったことから、これらの腎臓影響は雄ラットでのみ発生することが知られている $\alpha 2u$ グロブリン腎症ではなく、メチル C 投与の影響と判断された)。これらから、**反復投与毒性の NOAEL は 62.5 mg/kg bw/day とされた**。ラットに 0、100、300 または 1,000 mg/kg bw/day のメチル C 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) において、1,000 mg/kg bw/day の雄雌で肝臓の絶対または相対重量の高値

および肝細胞肥大、300 mg/kg bw/day 以上の雄と 1,000 mg/kg bw/day の雌で硝子滴が認められた。これらから、**反復投与毒性の NOAEL は 100 mg/kg bw/day**とされた。

エチル C の反復投与毒性については、次の試験が行われた。ラットに 0、40、200 または 1,000 mg/kg bw/day のエチル C 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) において、1,000 mg/kg bw/day の雄に γ -GTP 活性の高値、雌雄に小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝臓の絶対および相対重量の高値、200 mg/kg bw/day 以上の雄雌に腎臓の絶対または相対重量の高値 (雄では近位尿細管上皮の硝子滴の増加を伴う) が認められた。また、1,000 mg/kg bw/day では雄の腎臓に好酸性小体の増加も認められたが、 $\alpha 2u$ グロブリン免疫染色陽性であったため、この好酸性小体の増加のみ雄ラットに特異的な影響と考えられた。これらから、**反復投与毒性の NOAEL は 40 mg/kg bw/day**とされた。

遺伝毒性試験

メチル C およびエチル C 共に、細菌を用いる復帰突然変異試験 (OECD TG 471、472) 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。

発がん性試験

ガイドライン試験は行われていない。

生殖発生毒性試験

メチル C について、上述の併合試験 (OECD TG 422) では生殖発生毒性は最高用量まで認められず、**生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day**とされた。また、上述の 28 日間試験 (OECD TG 407) でも最高用量 (1,000 mg/kg/day) で生殖器官に影響は認められなかった。

エチル C については、雄雌ラットに交配前 2 週間から交配期間を含み、雄では計 42 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで (40~53 日間)、0、40、200 または 1,000 mg/kg bw/day を強制経口投与した簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421 相当) が行われた。最高用量でも生殖パラメータに影響が認められなかったことから、**生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day** (最高用量) とされた。

<結論>本カテゴリー物質はヒトの健康に有害性 (急性の中枢神経系抑制、長期間あるいは反復曝露で生じる脱脂による重度の刺激性皮膚炎) を示す特性を持つ可能性がある。

3 おわりに

CoCAM-6 における日本担当物質の評価文書の概要を紹介した。各物質/カテゴリーの評価文書は 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

- 1) OECD: Manual for the Assessment of Chemicals, Chapter 4. Initial Assessment of Data, <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/chapter4initialassessmentofdata.htm> (last update: December 2011)
- 2) 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.
- 3) 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 (2014a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 24 報) —第 3 回 OECD 化学物質共同評価会議 (2012 年ルツェルン). 化学生物総合管理, 10, 25-36.
- 4) 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, 小林克己, 平田睦子, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2014b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 25 報) —第 4、5 回 OECD 化学物質共同評価会議 (2013 年パリ、ワシントン DC). 化学生物総合管理, 10, 46-57.

- 5) 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.
- 6) 松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 小野敦, 広瀬明彦 (2012): 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.
- 7) 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2014): OECD 化学物質共同評価プログラム: 第 5 回化学物質共同評価会議概要. 化学生物総合管理, 10, 37-45.