

【総合報文】

OECD HPV/SIDS 点検プログラムを通じての国際貢献

The international contribution through an OECD HPV/SIDS program

蛭川 舞¹・星野歳三¹・美濃部安史¹Ulrich Maurer²・Marcel Ceresiat³・望月次郎⁴・村田 収⁴¹財団法人 化学物質評価研究機構、²Clariant GmbH、³Tessenderlo Chemie NV/SA⁴イハラケミカル工業株式会社Mai Hirukawa¹, Toshimitsu Hoshino¹, Yasushi Minobe¹Ulrich Maurer², Marcel Ceresiat³, Jiro Mochizuki⁴, Osamu Murata⁴¹Chemical Evaluation and Research Institute, Japan (CERI), ²Clariant GmbH³Tessenderlo Chemie NV/SA, ⁴Ihara Chemical Industry Co., Ltd.

要旨: OECD の HPV/SIDS 点検プログラムは、高生産量 (OECD 加盟国の少なくとも 1 カ国または EU 地域での生産・輸入量が 1,000 トン/年以上のもの) の既存化学物質を対象に OECD 加盟各国が協力して物質を分担し、その有害性の初期評価を実施することを目的としたもので、1991 年に理事会決定がなされ 1992 年から開始された。スポンサー国が中心となり有害性の初期評価に必要な設定項目についてデータ収集および信頼性判断を行い、必要に応じて追加試験を実施して初期評価文書を作成する。スポンサー国内で承認を受けた評価文書は OECD 加盟国による初期評価会合 SIAM (SIDS Initial Assessment Meeting) で討議され、修正過程を経たのち OECD の合意文書として承認され、最終的には UNEP から出版される。本プログラムは 1998 年から産業界 (国際化学工業協会協議会) が参画することにより点検作業の加速化がなされている。

著者らは 1-chloro-2-(chloromethyl)benzene (*o*-chlorobenzyl chloride; OCBC) について、イハラケミカル工業株式会社をリード企業として Clariant GmbH (ドイツ) および Tessenderlo Chemie NV/SA (ベルギー) と国際コンソーシアムを組み、本プログラムに参加した。OCBC の用途は農薬中間体で、最近の OECD 加盟国における生産量は年間数百トンまで減少しているが、特に環境中の生物に低濃度で影響を与える可能性を示すデータが得られている。また、水中で比較的速やかに加水分解するため分解生成物の毒性についても考慮して評価する必要がある、さらには、暴露実態の把握も必要不可欠であった。OCBC の SIDS 文書作成にあたっては、これらの問題点を客観的かつ正確に記述し、有害性のプロファイルを明確にするとともに、現実的な暴露によるリスクは決して大きなものではないことを合理的な展開により考察するよう注意を払った。OECD に提出した OCBC の SIDS 文書に基づき、SIAP 和訳版、SIAP、SIAR および SIDS Dossier を掲載した。

Abstract: Through a 1990 OECD Council Decision Member countries decided to undertake the investigation of high production volume (HPV) chemicals in a co-operative way. These HPV chemicals include all chemicals reported to be produced or imported at levels greater than 1,000 tonnes per year in at least one Member country or in the European Union region. The overall objective of

the HPV Chemicals Programme is to co-operatively undertake an initial assessment of HPV chemicals to screen them and agree on the need for further work. Member countries co-operatively investigate HPV chemicals in order to identify those which are potentially hazardous to the environment and/or to the health of the general public or workers.

Member countries share the burden of this investigation and acquire data elements needed for "screening" HPV chemicals. The data elements were agreed in OECD and called the Screening Information Data Set, or SIDS. When existing data are determined to be inadequate to support the requirements for SIDS element, additional tests are required in principle. SIDS documents (SIDS dossier including the robust study summaries, SIDS Initial Assessment Report; SIAR, SIDS Initial Assessment Profile; SIAP) are prepared based on the information collected. These documents are reviewed by the Sponsor country. And at the SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM), the documents are discussed and consensus reached on the initial hazard assessment. This process results in an internationally agreed assessment for each chemical with agreed conclusions and recommendations. Finally, when the SIDS documents are finalized, these are made available worldwide through UNEP chemicals. From 1998, OECD work on HPV/SIDS program has been accelerated by the International Council of Chemical Associations (ICCA) HPV Initiative. ICCA HPV Initiative is voluntary action by the global chemical industry to speed up the process of OECD HPV/SIDS program.

The authors built the international collaborative alliance for sharing the work to participate in the work for OECD HPV/SIDS program toward SIAM17, 2003. Ihara Chemical Industry Co. Ltd., the lead company, Clariant GmbH (Germany) and Tessenderlo Chemie NV/SA (Belgium) took part in this consortium to share the burden and CERl, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan supported them to make the assessment documents. Our target chemical is 1-chloro-2-(chloromethyl) benzene (*o*-chlorobenzyl chloride; OCBC). OCBC is used only as intermediate for the production of agrochemicals. Annual production volume of OCBC in Japan has been decreasing to a few hundred tones recently, production in Belgium and Germany was in the same range. As a consequence of our investigation, however, it was evident that OCBC possesses properties indicating a hazard for human health and the environment. And, because considerable hydrolysis of OCBC is anticipated, it was necessary to take into consideration the aquatic effect of its hydrolysis product. Furthermore, detailed exposure information was required. We collected information regarding the exposure in OCBC manufacturing plants and paid attention to describe about the point clearly in relation to the hazardous profile of OCBC.

The draft SIDS documents have been forwarded to the ICCA committee for further comments. Stakeholders from many countries requested additional information on intrinsic properties and exposure situation. The consortium discussed hazard and exposure assessment and formulated a final set of documents which have been presented by the sponsor country at SIAM17. And, it was concluded from existing data that "OCBC possesses properties indicating a hazard for human health and the environment. Based on data presented by the Sponsor country, exposure to

humans and the environment is anticipated to be low, and therefore OCBC is currently of low priority for further work. Countries may desire to investigate any exposure scenarios that were not presented by Sponsor countries. ” Thanks to giving us the opportunity to present these documents, the final revision manuscripts submitted to OECD is introduced below.

Key Words: HPV、High Production Volume、SIDS、OCBC

1. はじめに

合成あるいは天然の化学物質は 20,000,000 種類以上あるといわれ、そのうち商業上の化学物質は 60,000 と 100,000 物質ともいわれている。我々国内でも年間約 300 物質が新規化学物質として新たに作り出され、我々の生活の利便性に大きな役割を果たしている。一方、これら化学物質の環境やヒトへの影響が十分に調べられているかということになると、国際的に有害性評価がほぼ確定している物質は数百といわれ、既存化学物質の多くは有害性評価やリスク評価がなされないまま流通している現状がある。

化学物質の利用は、経済と社会の発展のために欠くことのできないものであることは明白であるが、ヒトの健康と環境が化学物質の有害性から護られる必要がある。化学物質によるヒトの健康および環境に対する有害影響を最小限に止めるための有用な方法に化学物質管理がある。しかしながら、すべての化学物質を対象とした管理のための情報を得るには多くの費用、技術および人材などが必要であることから、経済協力開発機構 (OECD: Organization for Economic Co-operation and Development) では、高生産量 (OECD 加盟国の少なくとも 1 カ国または EU 地域での生産・輸入量が 1,000 トン/年以上のもの) の既存化学物質について、試験の重複を避け各国共通のデータを利用するために OECD 加盟各国が有害性情報を収集し、追加試験が必要な場合はその試験を分担し実施する HPV/SIDS (High Production Volume Chemicals/Screening Information Data Set) 点検プログラムが行われている。また、これら既存化学物質の点検を支持し作業を加速化するために、1998 年以降国際化学工業協会協議会 (ICCA: International Council of Chemical Associations) 主導の自主的な取り組みである HPV/ICCA イニシアティブが開始された。

本稿では、筆者らが HPV/SIDS 点検プログラムへ HPV/ICCA イニシアティブとして参加し、提出した SIDS 文書を紹介する。

2. OECD の HPV/SIDS 点検プログラム

(1) 計画と目標

OECD の HPV/SIDS 点検プログラムは高生産量既存化学物質の初期リスク評価を実施することを目的として 1991 年に理事会決定がなされ 1992 年から開始された。しかし、リスク評価を実施するには暴露量の把握が必要であり、各国の排出量把握が困難であること、各国毎に暴露状況が異なり個別にあてはめることが困難である等の理由から 1999 年からは初期リスク評価を初期有害性評価に変更した新たなプログラムが開始された (OECD, 2004a)。対象物質として 2000 年の OECD HPV 化学物質リストには 5,235 物質が登録されており、2001 年の OECD 環境アウトLOOK では 2020 年までには全物質の評価を完了することを目標としている (OECD, 2001)。

一方、産業界の本プログラムへの支援活動として HPV/ICCA イニシアティブが 1998 年から

開始された。これは国際化学工業協会協議会 (ICCA: International Council of Chemical Associations) の自主的活動であり、特定の既存化学物質を製造している OECD 加盟国のメーカーが国際コンソーシアムを設立し、当該既存化学物質の初期有害性評価に必要な作業、費用を分担して OECD の HPV/SIDS 点検プログラムを支援するものであり、2004 年までに 1,000 物質の初期有害性評価を実施することを目標としている (ICCA, 2004)。日本では日本化学工業協会の主導で支援が実施されている。日本企業は 96 社が 309 物質に参加表明し、そのうち 43 物質についてはリード企業 (国際コンソーシアムの中で中心となって評価作業を実施する企業) となることを表明しており、多くの日本企業が貢献している (日本化学工業協会, 2004)。

なお、OECD HPV 化学物質リストは、加盟各国における生産・輸入量の再調査を行い、2004 年末に改定される予定である (OECD, 2003a)。

(2) 評価方法と SIDS 文書

OECD の HPV/SIDS 点検プログラムでは、化学物質の初期有害性評価に最低限必要な情報の項目が決められており、そのデータセットは SIDS (Screening Information Data Set) と呼ばれている (表 1)。

表 1 初期有害性評価に必要な項目 (SIDS) (OECD, 2003b)

| 項目 | 必要な情報・データ |
|---------|---|
| 物質情報 | CAS 登録番号、物質名、構造式、状態、生産量、用途、暴露源など |
| 物理化学的性状 | 融点、沸点、密度、蒸気圧、オクタノール/水分配係数、対水溶解度、解離定数など |
| 環境中運命 | 光分解性、水中安定性 (加水分解性)、環境媒体中の移動・分布 (ヘンリー定数、土壌吸着係数など)、好氣的生分解性など |
| 生態毒性 | 魚類急性毒性試験、ミジンコ急性遊泳阻害試験、藻類生長阻害試験、(必要に応じて慢性毒性試験、陸生生物に対する試験) |
| ヒト健康影響 | 急性毒性試験、反復投与毒性試験、変異原性試験 (突然変異性および染色体異常性)、生殖発生毒性試験、(疫学データ) など |

表 1 に示した項目以外にも、対象物質の物理化学的性状や用途等により要求される項目は変動し、眼刺激性、皮膚刺激性、感作性などは必須の項目ではないが評価の際には重要な項目となる。

まず、これらの項目について既存データを収集し、各データの信頼性を判断し必要に応じて追加試験を実施して SIDS 文書を作成する。SIDS 文書は、データ集である「SIDS Dossier」、キースタディーで構成された「Robust Study Summary」、当該物質の有害性を評価した文書である「SIAR (SIDS Initial Assessment Report)」および SIAR を要約した文書である「SIAP (SIDS Initial Assessment Profile)」の 4 文書から成る。ICCA イニシアティブではリード企業が中心となって情報を収集し、4 文書案を作成する。その後、スポンサー国政府または政府相当機関によるレビューを受け、承認された文書が OECD に提出される。

OECD に提出された文書は、インターネットを用いた事前協議 (CDG: Committee Discussion Group) で各国からのコメントを受ける。リード企業はコメントに応じて文書を修正し、再度 OECD へ提出する。その後、OECD 加盟国による初期評価会合 SIAM (SIDS Initial Assessment Meeting) で専門家により討議され、諾否と文書の修正方針が決定される。リード企業は SIAM での決定に従い再度文書を修正し、OECD へ提出する。その後 OECD 化学品合同会合での承認

を経て、最終的には UNEP から公表出版される。

(3) 進捗状況

1993 年の SIAM 1 から 2004 年の SIAM 18 までに評価が完了した化学物質数は約 460 物質で、うち約 240 物質は 2001 年の SIAM 11 からの産業界の支援（前述の ICCA イニシアティブ）により評価された物質である（日本化学工業協会，2002；OECD，2002；OECD，2003c；OECD，2003d；OECD，2004b）。このように、産業界の本プログラムへの支援により点検作業が加速されているのは明らかであり、本プログラムの点検作業を進めていく上では産業界の持続的な貢献がもはや欠かせないものとなっている。また、2004 年 10 月に開催予定の SIAM 19 では約 50 物質が審議される予定である（OECD，2004c）。

3. リード企業としての OECD の HPV/SIDS 点検プログラムへの取り組み成果

著者らは、OECD HPV リストに挙げられている 1-chloro-2-(chloromethyl)benzene (*o*-chlorobenzyl chloride; 以下 OCBC と省略) について、イハラケミカル工業株式会社をリード企業として Clariant GmbH（ドイツ）および Tessenderlo Chemie NV/SA（ベルギー）と国際コンソーシアムを組み、SIDS 文書を作成し 2003 年 11 月に開催された SIAM 17 に参加した。

OCBC はリストに登録された当初は高生産量物質であったが、最近の OECD 加盟国における生産量は年間数百トンまで減少している。用途は農薬中間体である。OCBC がヒト健康および環境中生物に対して有害性を示すと考えられるデータが得られており、特に生態毒性試験では環境中の生物に低濃度で影響を与える可能性を示すデータが得られている。また、OCBC は水中で比較的速やかに分解するため水生生物への影響を評価する際には分解生成物の毒性についても考慮して有害性評価を行う必要があった。さらには、最近の SIAM では、できる限り詳細な暴露情報を記述することが求められる傾向にあり、少なくとも日本国内での暴露実態の把握が必要不可欠であった。OCBC の SIDS 文書作成にあたっては、これらの問題点を客観的かつ正確に記述し、有害性のプロファイルを明確にするとともに、コンソーシアムメンバーと協力して詳細な暴露情報の収集に努め、現実的な暴露によるリスクは決して大きなものではないことを合理的な展開により考察するよう注意を払った。このような過程を経て最終的に著者らが作成し OECD に提出した評価文書は 2003 年 11 月の SIAM 17（イタリア、アローナ）で合意された。なお、本 SIDS 文書に対し OECD 事務局からは“Overall, this assessment is of high quality”とのコメントを頂いた。また、SIAM での発表の場で我々の暴露情報収集姿勢や CDG コメント対応に対して NGO から感謝の意を示され、“Thank you”の言葉を頂いた。以下に OECD に提出した OCBC の SIDS 文書に基づき、SIAP 和訳版、SIAP、SIAR および SIDS Dossier を掲載する。

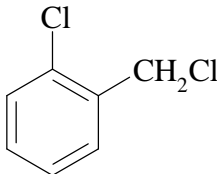
謝辞：SIDS 文書作成にあたっては、日本政府レビューアー及び OECD 関係者に一方ならぬご助言を頂いたことに感謝する。

参考文献

- ・ ICCA, International Council of Chemical Associations (2004) ICCA Home page, Global Initiative on High Production Volume (HPV) Chemicals.
(<http://www.cefic.org/activities/hse/mgt/hpv/hpvinit.htm>)

- OECD, Organization for Economic Co-operation and Development (2001) OECD Environmental outlook for the Chemicals Industry.
- OECD, Organization for Economic Co-operation and Development (2002) DRAFT SUMMARY RECORD, Fifteenth SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM15), 22-25 October 2002, Boston, U.S.A.
- OECD, Organization for Economic Co-operation and Development (2003a) Task Force on Existing Chemicals, DRAFT SUMMARY RECORD, 12th Meeting of the Task Force on Existing Chemicals, 22-23 October 2003, Paris.
- OECD, Organization for Economic Co-operation and Development (2003b) Manual for Investigation of HPV Chemicals, SIDS Manual, OECD Secretariat, December 2003. (<http://webdomino1.oecd.org/comnet/env/ChemComm.nsf>)
- OECD, Organization for Economic Co-operation and Development (2003c) DRAFT SUMMARY RECORD, Sixteenth SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM16), 27-30 May 2003, Paris.
- OECD, Organization for Economic Co-operation and Development (2003d) DRAFT SUMMARY RECORD, Seventeenth SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM17) held on 11-14 November in Arona, Italy.
- OECD, Organization for Economic Co-operation and Development (2004a) OECD Home Page, Co-operation on the investigation of Existing Chemicals. (<http://webdomino1.oecd.org/comnet/env/ChemComm.nsf>)
- OECD, Organization for Economic Co-operation and Development (2004b) DRAFT SUMMARY RECORD OF THE EIGHTEENTH SIDS INITIAL ASSESSMENT MEETING (SIAM18).
- OECD, Organization for Economic Co-operation and Development (2004c) DRAFT AGENDA, Nineteenth SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM19) to be held on 19-22 October 2004 in Berlin, Germany.
- 日本化学工業協会 (2002) HPV/ICCA Initiative ワークショップ資料
- 日本化学工業協会 (2004) ホームページ (会員ページ)

SIDS 初期評価プロフィール

| | |
|--------|--|
| CAS 番号 | 611-19-8 |
| 物質名 | 1-クロロ-2-クロロメチルベンゼン |
| 構造式 |  |

SIAR での結論の要約

ヒト健康

1-クロロ-2-クロロメチルベンゼン (*o*-クロロベンジルクロライド; OCBC) の吸収・分布・代謝・排泄に関する利用可能なデータは得られていない。

吸入経路での LC_{50} はラットで 2.8 mg/l (雌雄) であった [OECD TG 403]。経皮投与での LD_{50} はウサギでは雄で 1,700 mg/kg、雌で 2,200 mg/kg、ラットでは $LD_{50} > 2,000$ mg/kg (雌雄) であった。経口投与での LD_{50} はラットで 350-951 mg/kg の範囲であった。OCBC は主として、その刺激性により投与部位、すなわち経口投与であれば胃、吸入暴露であれば肺、経皮投与では皮膚に組織学的損傷をもたらした。

OCBC はウサギの皮膚に対して刺激性を示すが腐食性は示さない [OECD TG 404]。OCBC はウサギの眼に対しても刺激性を示す [OECD TG 405]。OCBC の呼吸器に対する刺激性として、雄マウスでの RD_{50} が 32.9 mg/m³ であった。OCBC の感作性に関する利用可能なデータは得られていない。

ラットに OCBC の蒸気を 0、0.01、0.03、0.10 mg/l の濃度で、6 時間/日で 4 週間 (5 日/週)、吸入暴露した試験 [OECD TG 412] では、0.10 mg/l において気管支リンパ節の肥大、肺重量の増加、鼻粘膜、気管、気管支の損傷および気管支リンパ節におけるリンパ組織過形成といった呼吸器への刺激を示す症状が観察された。0.01 および 0.03 mg/l では投与に関連した症状は観察されなかった。反復吸入暴露における NOAEL は 0.03 mg/l (雌雄ラット) である。

ラットに OCBC を 0、2、10、50 mg/kg/日で、雄は交配前から計 45 日間、雌は交配前から出産後を含む計 41-48 日間強制経口投与した反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 [OECD TG 422] では、10 mg/kg/日以上雄および 50 mg/kg/日の雌で前胃壁の肥厚、扁平上皮の増生、びらんおよび潰瘍が観察された。また、50 mg/kg/日の雄では腎臓の近位尿細管上皮における硝子滴沈着の増強、好酸性小体、顆粒状尿円柱および好塩基性尿細管の発生頻度の増加も観察された。ラットの反復経口投与毒性における NOAEL は雄で 2 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と考えられた。

細菌を用いた復帰突然変異試験の報告が 2 報あり、1 報では S9 添加の有無に関わらず陰性と報告されている。もう一つの報告 [OECD TG 471] では、S9 無添加で弱いながら陽性であったが S9 添加の系では陰性であった。チャイニーズハムスター培養細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 [OECD TG 473] では、代謝活性化系あり又は無しの条件で、細胞毒性を示す高濃度でのみ陽性であ

った。雌雄ラットを用いた小核試験 [OECD TG 474] では、最大耐量まで投与しても陰性であった。以上の結果から、OCBC は *in vivo* では遺伝毒性を示さないと考えられる。

OCBC の発がん性に関する利用可能なデータは得られていない。

生殖発生毒性については、上記の反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 [OECD TG 422] においてラットに OCBC を 50 mg/kg/日まで投与しても、投与による親動物および児動物への影響は認められなかった。よって、生殖発生毒性に関する NOAEL は 50 mg/kg/日と考えられた。

環境

OCBC の水への溶解度は 100 mg/l (25℃)、蒸気圧は 0.2 hPa (25℃)、オクタノール/水分配係数 (Log K_{ow}) は 3.32 である。土壌吸着係数 K_{oc} が 856 であり、土壌および底質への吸着が強くはないと考えられる。対流圏大気中での OH ラジカルとの反応による OCBC の半減期は 103 時間と計算された。OCBC の生物濃縮係数は 71.85 と計算され、生物濃縮性は低いと考えられる。生分解試験 [OECD TG 301C] では OCBC は易分解性ではなかった (28 日後の BOD による分解度 0%)。OCBC は水中で加水分解し *o*-クロロベンジルアルコールを生成し、*o*-クロロベンジルアルコールは微生物により *o*-クロロベンズアルデヒドに酸化され、さらに *o*-クロロ安息香酸へと酸化される。馴化活性汚泥を用いた本質的生分解性試験 [OECD TG 302B] では OCBC は本質的生分解性があった。

OCBC が環境中へ放出された場合の予想分布をフガシティモデル・Mackay レベル で計算した。OCBC が水域に放出された場合は水域に 73.5%、大気に 12.2%、底質に 7.7%、土壌に 6.6%分布し、大気に排出された場合は大気に 64.1%、土壌に 34.6%分布した。一方、土壌に放出された場合は、ほとんど (99.8%) が土壌に残留した。

藻類、甲殻類および魚類の急性毒性試験の報告がある。セレナストラムを用いた生長阻害試験 [OECD TG 201] で、72 時間 EC_{50} は 0.78 mg/l (バイオマス) および 1.2 mg/l (生長速度) であった。オオミジンコを用いた急性毒性試験 [OECD TG 202] では、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} は 0.38 mg/l であった。ヒメダカを用いた急性毒性試験 [OECD TG 203] では 96 時間 LC_{50} は 0.27 mg/l であった。

長期毒性は、オオミジンコの 21 日間繁殖試験 [OECD TG 211] で、繁殖を指標とした 21 日間の NOEC が 0.020 mg/l であった。セレナストラムを用いた生長阻害試験 [OECD TG 201] での 72 時間 NOEC は 0.045 mg/l (バイオマス) および 0.18 mg/l (生長速度) であった。魚類の長期毒性試験の利用可能なデータは得られていない。

OCBC の水中での安定性 (pH7 での半減期; 33.1 時間) から、OCBC は水中ではほとんどが *o*-クロロベンジルアルコールに加水分解していると考えられる。したがって、*o*-クロロベンジルアルコールの水生生物への影響を考慮した。しかし、*o*-クロロベンジルアルコールの利用可能な毒性データが得られていないので、ECOSAR により毒性値を推定したところ、魚類での 96 時間 LC_{50} が 15.7-189.7 mg/l、ミジンコでの 48 時間 LC_{50} が 0.3-0.6 mg/l であり、*o*-クロロベンジルアルコールの水生生物に対する毒性は、OCBC のそれよりも強くないと考えられた。この推定結果は、実際の試験から得られた OCBC の魚類に対する 96 時間 LC_{50} において、止水式の試験系で得られた値 (ゼブラフィッシュ; 0.5-0.71 mg/l、ファットヘッドミノー; 0.71-0.96 mg/l) が流水式の試験系で得られた値 (ヒメダカ; 0.27 mg/l) よりも大きいことと一致する。

暴露

2002 年における OCBC の生産国はドイツ、日本およびベルギーである。年間の生産量は、過去 5 年間の間、3 国の合計で約 1,000 トン/年である。近年は、いずれの国においても OCBC を生産しているのは 1 社のみで、生産場所も 1 箇所に限定されている。

OCBC は閉鎖系で α -クロロトルエンと塩素の反応により製造され、製造過程で廃水が生じることはない。廃液は焼却している。反応時のオフガスは焼却処理または活性炭処理を行っている。したがって、OCBC 製造工場から環境中へ OCBC が放出されることはない。OCBC の用途も農薬中間体のみに限定されている。スポンサー国においては OCBC から 1 種類の農薬が閉鎖系で製造されている。OCBC は農薬製造過程で完全に反応してしまうので農薬製造工場からの OCBC の放出もない。農薬中の OCBC の残留はない（検出限界 0.002%）。農薬の土壌代謝により OCBC が生成することはない。以上から OCBC の環境（水生/陸生生物）への影響はほとんどないと考えられる。

日本では OCBC の製造工場における作業従事者数は 20 人以下であり、製造期間も限られている（1999-2003 年の実績；約 2-6 週間/年）。OCBC 製造工場の作業環境モニタリングデータより、作業環境大気中の OCBC 濃度は非常に低いことが示された。さらに作業者は必ず保護マスク、安全メガネ、手袋といった保護具を着用して作業することが義務付けられている。日本のユーザーサイト（農薬製造工場）では、作業従事者数および作業期間も限られており、OCBC の取り扱いは OCBC 製造工場と同等である。したがって、OCBC への職業暴露は極微量であると考えられる。

スポンサー国では、農薬中への OCBC の残留はないので消費者暴露も無視できるレベルであると考えられる。

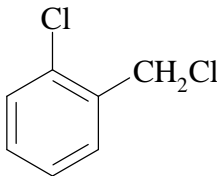
勧告

本物質は現時点では追加作業の優先度は低い

勧告の理論的根拠と勧告される追加作業の内容

本物質はヒト健康影響（反復投与毒性）および環境に対して潜在的に有害性を示す特性を持つ。スポンサー国から示されたデータに基づくと、ヒトおよび環境への暴露の可能性は低いと考えられ、よって本物質は現時点では追加作業の優先度は低い。スポンサー国により示された暴露シナリオと異なる暴露シナリオが考えられる国では各国で暴露シナリオの調査を実施することが望まれる。

SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE

| | |
|---------------------------|--|
| CAS No. | 611-19-8 |
| Chemical Name | Benzene, 1-chloro-2-(chloromethyl)- |
| Structural Formula |  |

SUMMARY CONCLUSIONS OF THE SIAR**Human Health**

No data are available regarding toxicokinetics, metabolism and distribution of 1-chloro-2-(chloromethyl)benzene (*o*-chlorobenzyl chloride; OCBC).

The acute inhalation LC₅₀ value in male/female rats was 2.8 mg/l [OECD TG 403]. The acute dermal LD₅₀ values were 1,700 (male) and 2,200 mg/kg bw (female) in rabbits and higher than 2,000 mg/kg bw in rats of both sexes. The oral LD₅₀ values in rats were in the range of 350 and 951 mg/kg bw. OCBC primarily caused irritation-related histological damage to a tissue where the substance was administered; lung by inhalation, skin by dermal application and stomach by oral administration.

OCBC is irritating but not corrosive to the skin of rabbits [OECD TG 404]. The substance is also irritating to the eyes of rabbits [OECD TG 405]. Respiratory irritation was noted for OCBC with the RD₅₀ value of 32.9 mg/m³ for male mice. There are no reliable data available for sensitisation of OCBC.

In an inhalation repeated dose toxicity study [OECD TG 412], rats were exposed to OCBC vapour for 6 hours a day for 4 weeks (5 days/week) at concentrations of 0, 0.01, 0.03 and 0.10 mg/l. At 0.10 mg/l, signs indicative of irritation to the respiratory tract such as enlarged tracheobronchial lymph nodes, increased lung weights, damage to the nasal mucosa, tracheas and bronchi, and lymphoid hyperplasia in the tracheobronchial lymph nodes were observed. There was no treatment-related change in rats exposed at 0.01 and 0.03 mg/l. The NOAEL for inhalation repeated dose toxicity was determined to be 0.03 mg/l in rats of both sexes.

In an oral repeated dose toxicity study performed as a combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test [OECD TG 422], OCBC was administered by gavage to rats at doses of 0, 2, 10 and 50 mg/kg bw/day. The administration periods were 45 days for males and 41-48 days for females including all the periods between pre-mating and post-delivery. Thickening of the forestomach wall, and squamous epithelium hyperplasia, erosion and ulceration in the forestomach were observed in males at 10 and 50 mg/kg bw/day and in females at 50 mg/kg bw/day. Histological changes in the kidney, such as increases in the numbers of hyaline droplets in the proximal tubular epithelium, eosinophilic bodies, granular casts and basophilic tubules, were also observed in males at 50 mg/kg bw/day. The NOAEL for oral repeated dose toxicity was considered to be 2 mg/kg bw/day in male rats and 10 mg/kg bw/day in female rats.

One bacterial mutation study revealed that OCBC was negative with or without exogenous metabolic activation. Another bacterial mutation study showed weakly positive response without metabolic activation but negative with metabolic activation [OECD TG 471]. An *in vitro* chromosome aberration test using CHL/IU cells was positive in the presence or absence of an exogenous metabolic activation system only at cytotoxic concentrations [OECD TG 473]. The micronucleus assay using male and female rats was negative tested up to the maximum tolerated dose [OECD TG 474]. Based on the weight of evidence, OCBC is not anticipated to be genotoxic *in vivo*.

There is no data available for carcinogenicity of OCBC.

As for reproductive/developmental toxicity, no effect of OCBC was observed on any reproductive and developmental parameters in the above-mentioned combined repeat dose toxicity study at doses up to 50 mg/kg bw/day [OECD TG 422]. Thus the NOAEL for reproductive/developmental toxicity was considered to be 50 mg/kg bw/day in rats.

Environment

OCBC has a water solubility of 100 mg/l at 25°C, a vapour pressure of 0.2 hPa at 25°C and a Log K_{OW} of 3.32. The K_{OC} of 856 indicates a moderate potential of the substance for adsorption to soil and sediment. The half life of OCBC by reaction with OH radicals in air was calculated to be 103 hr. A bioconcentration factor of 71.85 was calculated for OCBC, indicating that the bioaccumulation potential of the substance is low. In the biodegradation test [OECD TG 301C], OCBC is not readily biodegradable (BOD 0% after 28 days). OCBC is hydrolyzed in water via an abiotic process to generate *o*-chlorobenzyl alcohol, which is then slowly biotransformed by oxidation to *o*-chlorobenzoic acid via *o*-chlorobenzaldehyde. An inherent biodegradability test [OECD TG 302B] showed that OCBC is inherently biodegradable with adapted industrial sludge.

The distribution of OCBC released into a particular environmental compartment was estimated with a fugacity-based model, Mackay level III. The model predicted that OCBC released into water is distributed to water (73.5 %), air (12.2%), sediment (7.7%) and soil (6.6%) while the substance released into air is distributed mainly to air (64.1%) and soil (34.6%). Almost all of the substance (99.8%) released into soil, on the other hand, was predicted to remain in its original compartment.

Acute toxicity studies with algae, invertebrates and fish have been reported. The results obtained from these studies are the 72-hr EC₅₀ of 0.78 mg/l (biomass) and 1.2 mg/l (growth rate) for *Selenastrum capricornutum* [OECD TG 201], the 48-hr EC₅₀ of 0.38 mg/l for *Daphnia magna* [OECD TG 202], and the 96-hr LC₅₀ of 0.27 mg/l for *Oryzias latipes* [OECD TG 203].

A chronic toxicity test was performed with *Daphnia magna* [OECD TG 211]. The 21-day NOEC for its reproduction was 0.020 mg/l. The 72-hr NOEC for the growth of *Selenastrum capricornutum* based on the biomass and growth rate were 0.045 and 0.18 mg/l, respectively [OECD TG 201]. No chronic toxicity results with fish are available.

Based on the stability of OCBC in water (half-life, 33.1 hours at pH7), considerable hydrolysis of OCBC to *o*-chlorobenzyl alcohol is anticipated. Thus the aquatic effect of *o*-chlorobenzyl alcohol was taken into consideration. Although no toxicity data is available for this substance, the analysis by ECOSAR (ECOWIN

v0.99g) showed 96-hr LC₅₀ of 15.7-189.7 mg/l for fish and 48-hr LC₅₀ of 0.3-0.6 mg/l for Daphnia, suggesting that *o*-chlorobenzyl alcohol is not more toxic to aquatic organisms than OCBC. Consistent with this prediction, the 96 hr LC₅₀ values (nominal) of OCBC for fish obtained in a static system (0.5-0.71 mg/l for *Danio rerio* and 0.71-0.96 mg/l for *Pimephales promelas*) were higher than that obtained in a flow-through system (0.27 mg/l for *Oryzias latipes*).

Exposure

In 2002 the chemical was produced in Germany, Japan and Belgium. The total production volume was about 1,000 tonnes per year for the last five years. In each country, only one company, which has one production site, currently operates the production of the substance.

OCBC is produced by chlorination of *o*-chlorotoluene in a closed system. There is no process that generates waste water in the production of OCBC. The waste residue is incinerated. The off-gas of the reaction is incinerated or treated on active carbon. Therefore there is no release of OCBC to the environment from its manufacturing plants. The use pattern of OCBC is also limited to the use as an intermediate for the production of agrochemicals. In the Sponsor country, only one agrochemical is manufactured from OCBC in a closed system. Because OCBC is reacted away in the process, there is no release of OCBC from the production site of the agrochemical. No contamination of OCBC is detected in the agrochemical (detection limit 0.002%). OCBC is not detected in soil as degradation products of agrochemicals. Based on these facts, it is considered that the impact of OCBC to the environment (aquatic and terrestrial) is negligible.

In Japan, the number of workers engaged in manufacturing and processing of the substance at the production site is limited to less than twenty, and the operation period at the plant is also limited (approx. 2-6 weeks/year in 1999-2003). The monitoring data revealed that the OCBC concentrations in the air of workplace atmospheres at the production site were minimal. Furthermore, workers are obliged to use personal protection equipments such as mask, safety glasses and gloves during the operation. At the user site in the sponsor country, the number of workers and the operation period is also limited, and OCBC is treated in a similar way than at the production sites. Therefore, occupational exposure to OCBC is considered to be minimal.

Consumer exposure is also considered negligible because no contamination of OCBC is detected in the product manufactured from OCBC in the sponsor country.

RECOMMENDATION

The chemical is currently of low priority for further work.

RATIONALE FOR THE RECOMMENDATION AND NATURE OF FURTHER WORK RECOMMENDED

The chemical possesses properties indicating a hazard for human health (repeated dose toxicity) and the environment. Based on data presented by the Sponsor country, exposure to humans and the environment is anticipated to be low, and therefore this chemical is currently of low priority for further work. Countries may

desire to investigate any exposure scenarios that were not presented by the Sponsor country.