

【特集】

OECD 化学物質対策の動向 (第 10 報)

— 第 18 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2004 年パリ)

Progress on OECD Chemicals Programme (10) - SIAM 18 in Paris, 2004

高橋美加¹・松本真理子¹・川原和三²・菅野誠一郎³・菅谷芳雄⁴

広瀬明彦¹・鎌田栄一¹・江馬 真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: (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

3: (独) 産業医学総合研究所作業環境計測研究部

4: (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

Mika Takahashi¹, Mariko Matsumoto¹, Kazumi Kawahara², Seiichirou Kanno³,

Yoshio Sugaya⁴, Akihiko Hirose¹, Eiichi Kamata¹, and Makoto Ema¹

1. Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center,

National Institute of Health Sciences

2. Chemicals Assessment Center, Chemicals Evaluation and Research Institute

3. Department of Work Environment Evaluation, National Institute of Industrial Health

4. Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

要旨: 第 18 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM18) が 2004 年 4 月にフランス・パリで開催された。日本が提出した 4 物質及び 2 物質カテゴリーの初期評価文書については全ての評価結果の合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれらの化学物質及び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、HPV プログラム、SIDS 初期評価会議

Abstract: The 18th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 18) was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France. The initial assessment documents of four substances (CAS numbers: 793-24-8, 4979-32-2, 7778-54-3, 56539-66-3) and two categories (Short Chain Alkyl Methacrylate Esters and Gluconates) at SIAM 18 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 Chemicals : HPV Chemicals) 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 Chemicals Programme) により安全性の評価が行われている (長谷川ら 1999a、江馬 2006)。日本政府は初回より評価文書を提出しており、第 17 回までの初期評価会議 (Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting: SIAM) において結論及び勧告が合意された化学物質のうち、日本政府が担当した評価文書における曝露情報、環境影響及び健康影響については既に紹介してきた (長谷川ら 1999b、2000、2001 ; 高橋ら 2004、2005a、2005b、2006a、2006b)。また、SIAM19 及び SIAM20 の会議内容、SIAM1 から SIAM18 までの会議の結果の概要についても紹介してきた (松本ら 2005a, 2005b, 2006a, 2006b)。

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 18 回 SIAM (SIAM18) で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概要を紹介する。

2 SIAM 18 で合意された化学物質の名称と日本担当物質の初期評価内容

2004 年 4 月にパリ (フランス) で開催された SIAM18 において、23 物質及び 10 物質カテゴリー (それぞれ 8、13、12、5、3、2、4、6、2 及び 5 物質を含む) 60 物質、計 83 物質の初期評価文書が審議され、表 1 に示す化学物質の初期評価結果およ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文書の概要を以下に示す。

(1) N-(1,3-Dimethylbutyl)-N'-phenyl-1,4-phenylenediamine (793-24-8) (原案作成 : 日本政府 及び ICCA ドイツ企業)

1) 曝露状況

本化学物質はゴム用劣化防止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、本化学物質を含む製品（タイヤやゴム長靴）の摩耗や製品への接触から、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

本化学物質が環境に放出された場合、約 95%が土壌にとどまり、約 2%が水圏に、約 2%が底質層に分布するが、速やかに分解し、4-hydroxydiphenylamine となる。大気及び水圏における分解産物の安定性も低い。本化学物質は容易に生物分解しないが、加水分解性が早いため、水生生物における生物濃縮性は低いと考えられる。水生生物に対する急性毒性では、藻類の 50%影響濃度 (EC₅₀) は 0.6 mg/L (96 時間)、ミジンコの EC₅₀ は 0.23 mg/L (48 時間、OECD TG 202)、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) は 0.028 mg/L (96 時間、OECD TG 203) 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) における半数致死量 (LD₅₀) は雄で 1,005 mg/kg、雌で 893 mg/kg であり、毒性症状として自発運動の低下、下痢、緩徐呼吸、低体温、腹臥位姿勢が認められた。ウサギの単回経皮投与毒性試験 (OECD TG 402) における LD₅₀ は 3,000 mg/kg 以上であり、毒性症状として摂餌量の減少、自発運動の低下、嗜眠が認められた。

ウサギの皮膚及び眼に対して弱い刺激性が認められている。モルモットにおいて皮膚感作性がみられ、ヒトのパッチテストでも陽性結果が報告されている。

ラットに、0、4、20 及び 100 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、20 mg/kg/day の雌に門脈周囲性の肝細胞の脂肪化と血清総蛋白濃度の増加がみられたが、肝重量の増加がみられなかったことから、これらの影響は軽いと判断された。100 mg/kg/day での雌雄における肝臓影響（肝重量増加、門脈周囲性の肝細胞の脂肪化）及び血液細胞への影響（貧血、血小板増加）から無毒性量 (NOAEL) は 20 mg/kg/day と判定された。

ラットに、交配前 2 週間、その後さらに、雄では交配期間を含む 48 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、25 及び 100 mg/kg/day を強制経口投与した経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、雄では 25 mg/kg/day 以上で流涎、肝重量の増加及び空胞変性が認められ、雌では 25 mg/kg/day 以上で肝重量の増加が認められた。これらの結果から、反復投与毒性における NOAEL は 6 mg/kg/day と判定された。生殖発生毒性に関する影響は認められず、無影響量 (NOEL) は 100 mg/kg/day と判定された。

ラットに 0、250、1,000 及び 2,500 ppm (雄で 0、15.7、62.3 及び 153.8 mg/kg/day、雌で 0、18.5、75.0 及び 172.1 mg/kg/day) を混餌投与した 13 週間反復経口投与毒性試験では、1,000 ppm 以上で雌雄に貧血が認められ、NOAEL は 250 ppm (雄で 15.7 mg/kg/day、雌で 18.5 mg/kg/day)

と判定された。また、ラットに 0、100、300 及び 1,000 ppm (0、8、23 及び 75 mg/kg/day) を混餌投与した 2 年間反復経口投与毒性試験では、1,000 ppm で体重増加抑制 (雌雄) や腎臓・脾臓重量の増加 (雌) がみられたが、これらの影響は病理組織学的変化を伴わないことから毒性影響とはみなされず、NOAEL は最高用量の 1,000 ppm (75 mg/kg/day) と判定された。

生殖発生毒性については、上記の経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) で影響は認められなかった。また、ラットの妊娠 6-15 日に 0、50、100 及び 250 mg/kg/day を強制経口投与した実験及びウサギの妊娠 6-18 日に 0、10 及び 30 mg/kg/day を強制経口投与した試験においても生殖発生毒性に対する影響は認められず、NOAEL はラットで 250 及びウサギで 30 mg/kg/day と判定された。

In vitro での細菌やほ乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験やラットの肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験では陰性であったが、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陽性であった。*In vivo* での小核試験では投与可能な最高用量においても陰性であったことから、本化学物質は *in vivo* において遺伝毒性を示さないと判断された。

4) 結論と勧告

本化学物質は FW と勧告され、分解生成物を考慮したヒト曝露評価及び環境曝露評価を行うことが推奨された。また、分解生成物の物性についても調査が必要とされた。

(2) N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (4979-32-2) (日本政府作成)

1) 曝露状況

本化学物質はゴムの加硫促進剤として使用されている。本化学物質は加硫過程において完全に反応するため本化学物質の消費者曝露は起こりにくいと考えられる。職業曝露の主要経路は吸入と考えられる。

2) 環境影響

本化学物質が水圏や土壤に放出された場合にはそのまま停留する。大気に放出された場合は大気に 42.8%、土壤に 52.9% 分布する。本化学物質は容易に生物分解しないが、光分解しやすい。水生生物における生物濃縮性は高いと推測される ($\log K_{ow} > 4.8$)。水生生物に対する急性毒性では、水溶解度までの濃度 (25°C では約 0.02 mg/L) では毒性が認められず、試験から得られた毒性値は藻類の EC_{50} は >0.0118 mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの EC_{50} は >0.0314 mg/L (48 時間、OECD TG 202)、魚類の LC_{50} は >0.0344 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性では、藻類の最大無影響濃度 (NOEC) は 0.0118 mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの NOEC は 0.0331 mg/L (21 日間、OECD TG 211) 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 1,000 mg/kg 以上、ウサギの単回経皮投与毒性試験での LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上と報告されている。

ウサギの皮膚に対して中程度の刺激性、眼に対しては弱い刺激性が認められた。モルモットにおいて皮膚感作性は認められていない。

ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含み、雄では計 44 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、6、25、100 及び 400 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) において、雄親では 100 mg/kg/day 以上で腎臓の近位尿細管上皮に硝子滴が認められ、400 mg/kg/day で投与開始後短期間における摂餌量の減少、投与期間を通じての体重増加抑制、尿中ケトン体及び血清無機リンの増加、血清 GPT 及び塩素の減少、胸腺の萎縮ならびに盲腸の拡張が認められた。雌親では 100 mg/kg/day 以上で腎臓に対する影響が発現したが、雄親とは異なり近位尿細管上皮に脂肪変性が認められた。また、自発運動低下、下腹部被毛の尿による汚染、紅涙などの一般状態の変化ならびに副腎皮質細胞の空胞化及び脾臓の萎縮が認められた。さらに 400 mg/kg/day では、交配前及び妊娠期間中の摂餌量減少、妊娠末期での体重増加抑制ならびに胸腺の萎縮が認められ、3 匹が分娩予定日あるいはその翌日に死亡した。これらの結果から、反復投与毒性における NOAEL は 25 mg/kg/day と判定された。雄親の生殖に対する影響は認められなかった。雌親の生殖及び児動物の発生については、400 mg/kg/day で影響が認められ、黄体数の減少ならびにそれに伴う着床数や総出産児数の減少が認められた。また、400 mg/kg/day において分娩中死亡の 1 例、分娩遅延の 1 例が観察され、さらに、出産した各雌親の全児あるいは児の約半数は分娩確認時に死亡しており、雌親はその後の哺育行動がみられず、哺育 2 日までに全例の児が死亡し、出産率、出生率、新生児数及び新生児の哺育 4 日生存率の減少が認められた。交尾や受胎能ならびに新生児の形態に対する影響は認められなかった。これらの結果から、生殖発生毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day と判定された。

細菌やほ乳類細胞を用いる復帰突然変異試験では陰性であったが、*in vitro* での小核試験では陽性であった。*In vivo* でのラットの染色体異常試験では投与可能な最高用量においても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。

4) 結論と勧告

本化学物質は FW と勧告され、分解生成物を考慮したヒト曝露評価及び環境曝露評価を行うことが推奨された。

(3) Calcium hypochlorite (7778-54-3) (原案作成 : ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本化学物質は殺藻薬、殺菌剤、防臭剤、酸化剤、漂白剤などとして使用される。消費者曝露や職業曝露は使用時や生産時の事故によって発生する可能性がある。主要経路は吸入及び経皮と考えられる。

2) 環境影響

本化学物質は速やかに分解されるので、本化学物質自体が大気・水圏・土壌・底質に分布することはない。本化学物質は加水分解性及び反応性が高く、生成される分解物はその物性から生物濃縮性が低いと推測される。水生生物に対する急性毒性では、藻類の EC_{50} は 0.075 mg/L (海水、24 時間)、ミジンコの LC_{50} は 0.005 mg 遊離塩素/L (淡水、24 時間) である。魚類の LC_{50} は、淡水で 0.06 mg 総残留塩素/L 未満 (96 時間) と推定され、また、海水では 0.032 mg 総残留酸化体/L (96 時間) であった。慢性毒性では、マイクロゾム試験で得られた動物プランクトン群集に対する影響の NOEC は 0.0015 mg 総残留塩素/L (淡水、24 日間) で最も低く、軟体動物の NOEC は 0.062 mg 総残留酸化体/L (海水、15 日間)、魚類の NOEC は 0.005 mg/L (淡水、133 日間) であった。

3) 健康影響

水中でカルシウムイオン (Ca^{2+}) と次亜塩素酸イオン (ClO^-) に解離し、 Ca^{2+} により適用部位は強アルカリ性になる。 ClO^- については、次亜塩素酸ナトリウムや塩素ガスへの曝露による毒性と共通しており、WHO や EU のリスク評価プログラムにおいて国際的な評価が行われている。また、OECD 高生産量化学物質点検プログラムにおける塩素 (CAS No 7782-50-5) に関する評価文書も参考になる。

本化学物質の経口毒性データは主に次亜塩素酸ナトリウムか塩素ガスを用いた試験から得られている。また、生物系 (pH6~8) において最も豊富な活性化学物質は次亜塩素酸 (HOCl) であり、 ClO^- と平衡状態にある。ラットに経口投与した $HO^{36}Cl$ は速やかに吸収され、96 時間後に ^{36}Cl は血漿、骨髄、精巣、皮膚、腎臓、肺に分布し、投与量の約 50% が排泄 (主に尿中) された。HOCl は酵素的な代謝を受けない。

次亜塩素酸カルシウムを用いたラットの単回経口投与毒性試験での LD_{50} は 790 mg/kg であった。塩素ガスの致死濃度はラットで約 500 ppm 以上 (10 分間以上) であった。種々のヒトの吸入毒性試験から、塩素ガスの急性無毒性濃度 (NOAEC) は 0.5 ppm (1.5 mg/m³) と判断された。

本化学物質はウサギの皮膚に対して腐食性、眼に対しては強い刺激性を有する。

ラットに飲水中 0、0.025、0.05、0.1、0.2 及び 0.4% の次亜塩素酸ナトリウムを投与した 13 週

間反復経口投与毒性試験では、0.2%以上での雄と 0.4%での雌において体重増加抑制が認められ、NOAEL は、雄では遊離塩素として 59.5 mg/kg/day (0.1%次亜塩素酸ナトリウム)、雌では遊離塩素として 215.7 mg/kg/day (0.2%次亜塩素酸ナトリウム) と判定された。ラットに次亜塩素酸ナトリウムを 13 週間飲水投与した試験の NOAEL は有効塩素で 950 ppm (59.5 mg/kg/day) であった。

ラット及びマウスに塩素を飲水中 0、70、140 及び 275 mg (遊離塩素相当) /L (雄ラットでは 0、4.8、7.5 及び 13.9 mg/kg/day、雌ラットでは 0、3.8、6.9 及び 13.2 mg/kg/day、また、雄マウスでは 0、7.2、14.0 及び 22.5 mg/kg/day、雌マウスでは 0、6.3、12.1 及び 19.8 mg/kg/day) を投与した一生涯試験では、最高用量でも投与の影響は認められず、反復投与毒性の有効塩素の NOAEL はラットで 14 mg Cl₂/kg/day、マウスで 22.5 mg Cl₂/kg/day と判定された。

ラットの雄には交配前 56 日間から、雌には交配前 14 日間から計 66 日間、HOCl 溶液 (pH 8.5) 0、1、2 及び 5 mg/kg/day (有効塩素として、0、0.7、1.4 及び 3.5 mg/kg/day) を強制経口投与した一世代反復経口投与毒性試験では、反復投与及び生殖発生毒性に関する影響は認められなかった。また、公共水道を利用している妊婦を対象とした疫学調査でも生殖発生に対する影響はみとめられていない。

変異原性については種々の *in vitro* 試験で陰性または陽性の結果が示されているが、小核試験などの *in vivo* 試験では投与可能な最高用量においても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。

雌雄ラットと雌雄マウスに 2.5 ppm (7.5 mg/m³) までの塩素を 1 日 6 時間週 5 日で 2 年間吸入曝露した試験では、発がん性に関する影響は認められなかった。また、ラットやマウスに次亜塩素酸ナトリウムを飲水投与した、数種の長期間 (85 週~2 年間) 試験において、雌ラットでは 13.2 mg/kg/day までの試験において 6.9 mg/kg/day で白血病発生率の増加 (用量相関性はない) がみられたが、雄ラットと雌雄マウスへの発がん性に関する影響は認められなかった。また、疫学的調査ではヒトの腫瘍発生率と塩素処理飲用水摂取や次亜塩素酸塩曝露との間に因果関係は認められていない。

4) 結論と勧告

健康影響については LP と勧告されたが、環境影響については FW と勧告され、塩素化副生成物を考慮した環境曝露評価を行うことが推奨された。

(4) 3-Methoxy-3-methyl-1-butanol (56539-66-3) (日本政府作成)

1) 曝露状況

本化学物質はイソブチレンとメタノールを原料として製造され、塗料、インキ、シンナー、染料、洗剤、剥離剤、農薬原料、可塑剤原料等に広く用いられている。吸入及び経皮により消費者曝露の可能性がある。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。

2) 環境影響

本化学物質が大気や水圏に放出された場合にはそのまま停留する。土壌に放出された場合は大気に 29.4%、水圏に 9.3%、土壌に 61.3% 分布する。本化学物質は易分解性試験 (OECD TG 301C) ではパスレベルに達しなかったが、本質分解性試験では容易に生物分解し (OECD TG 302C)、水生生物における生物濃縮性は低い (生物濃縮係数 BCF : 3.16、計算値)。水生生物に対する急性毒性では、藻類の EC_{50} は $>1,000$ mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの EC_{50} は $>1,000$ mg/L (48 時間、OECD TG 202)、魚類の LC_{50} は >100 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性では、藻類の NOEC は 1,000 mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの NOEC は 100 mg/L (21 日間、OECD TG 211) 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 LD_{50} は 4,300~4,500 mg/kg、ラットの単回経皮投与毒性試験 (OECD TG 402) での LD_{50} は 2,000 mg/kg 以上と報告されている。

ウサギの皮膚に対して弱い刺激性、眼に対しては中程度の刺激性が認められている。モルモットでは皮膚感作性は認められていない。

雌雄ラットに 0、15、60、250 及び 1,000 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、1,000 mg/kg/day において、雌雄で塩素の減少、雄でアルブミン-グロブリン比及び無機リンの増加がみられ、250 mg/kg/day の雄及び 1,000 mg/kg/day の雌雄で肝臓重量の増加が認められた。これらの結果から NOAEL は雄で 60 mg/kg/day、雌で 250 mg/kg/day と判定された。

ラットに交配前 2 週間及び交配期間、雄では計 47 日間、雌では妊娠期間及び分娩後哺育 4 日まで、0、8、40、200 及び 1,000 mg/kg/day を強制経口投与した経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) において、200 mg/kg/day 以上で雄の腎臓重量の増加、1,000 mg/kg/day で雌の腎臓及び肝臓重量の増加が認められたが、病理組織学検査では雌雄とも腎臓及び肝臓に変化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 40 mg/kg/day、雌で 200 mg/kg/day と判定された。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 1,000 mg/kg/day と判定された。

雌ラットの妊娠 6-15 日に 0、250、500 及び 2,000 mg/kg/day を強制経口投与した試験では、2,000 mg/kg/day で妊娠ラットの自発運動の低下、流産、歩行失調、筋弛緩、正向反射の消失が

みられ、250 mg/kg/day 以上で体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児については 2,000 mg/kg/day で体重の低値、骨格異常の増加、骨化遅延が認められた。これらの結果から、母体毒性の NOAEL は 250 mg/kg/day 以下、発生毒性の NOAEL は 500 mg/kg/day と判定された。

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

本化学物質は LP と勧告された。

(5) 物質カテゴリー : Short Chain Alkyl Methacrylate Esters (4 chemicals: 97-63-2, 97-86-9, 97-88-1, 688-84-6) (原案作成 : 日本政府及び ICCA 米国企業)

本物質カテゴリーは、短鎖 (C2~C8) で直鎖または不飽和の側鎖を持つ Alkyl methacrylate (Ethyl methacrylate (EMA)、iso-Butyl methacrylate (i-BMA)、n-Butyl methacrylate (n-BMA)、2-Ethylhexyl methacrylate (2-EHMA)) からなる。これらはエステルであり、色々な組織で非特異的なカルボシキルエステラーゼにより、Methacrylic acid (CAS 79-41-4) 及びアルコールへと速やかに代謝される。C1 エステルである Methyl methacrylate (MMA) (CAS 80-62-6) の詳細な研究が OECD HPV Chemicals Programme でレビューされており、本カテゴリー物質についての参照となる。

1) 曝露状況

本カテゴリー物質はポリマーの合成に使用され、それらのポリマーは自動車コーティング剤などとして使用されている。ポリマー製品の使用により吸入及び経皮による消費者曝露の可能性はあるが、極めて低い。また、製造過程やポリマーの使用によって吸入及び経皮による職業曝露の可能性もある。

2) 環境影響

本カテゴリー物質は大気に放出された場合、主に大気にとどまる (96-99%)。EMA、i-BMA、n-BMA は水圏にも分布する (2-4%)。水圏に放出された場合は、EMA、i-BMA、n-BMA は主に水圏にとどまり (98%)、2-EHMA は水圏 (35-66%) 及び沈殿物 (33-64%) に分布する。本カテゴリー物質は易分解性である (OECD TG 301C/D)。水生生物における生物濃縮性は、EMA、i-BMA、n-BMA では低く (生物濃縮係数 BCF : 8-75、計算値)、2-EHMA では高い (生物濃縮係数 BCF: 3217-11259)。水生生物に対する毒性は全般的に、EMA < i-BMA < n-BMA < 2-EHMA の順に強くなる。水生生物に対する急性毒性では、藻類の EC₅₀ は >110-7.68 mg/L (72 時間、OECD

TG 201)、ミジンコの EC₅₀ は >66-4.6 mg/L (48 時間、OECD TG 202)、魚類の LC₅₀ は 100-2.78 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。慢性毒性では、藻類の NOEC は 110-0.28 mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの NOEC は 18-0.12 mg/L (21 日間、OECD TG 211) であった。

3) 健康影響

本カテゴリー物質についてラットの経口及びウサギの経皮 LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上、2-EHMA を除く吸入 LC₅₀ は 29 mg/l 以上と報告されている。2-EHMA の蒸気圧は低く (<1 hPa、20°C)、吸入は重要な曝露経路ではないと考えられる。

個々の化学物質ごとにウサギの皮膚に対して弱い刺激性が認められている。ウサギの眼に対して、EMA では弱い～中程度の刺激性が認められ、その他の化学物質では、あっても弱い刺激性が認められる程度である。モルモットにおける皮膚感作性について各化学物質で明確な結論は得られていない。臨床報告では EMA、n-BMA 及び i-BMA の皮膚感作性は陽性と報告されている。動物やヒトではメタクリル酸エステルは他のメタクリル酸エステルと交差反応を示すことから、陽性結果は他のメタクリル酸エステルによって引き起こされた反応の可能性も考えられる。メタクリル酸エステルのアクリル酸エステルとの交差反応の報告はないので、短鎖メタクリル酸エステルには弱い皮膚感作性があると考えられる。

雌雄ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含め雄では計 44 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg/day の n-BMA 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、雄親では 100 mg/kg/day 以上で脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められ、病理組織学検査では赤脾髄の萎縮が観察された。さらに、1,000 mg/kg/day で雄親の体重増加の抑制、摂餌量の減少、尿のケトン体及び潜血の増加、血液プロトロンビン時間の延長、血清尿素窒素及び腎臓の相対重量の増加が認められた。雌親では 1,000 mg/kg/day で体重増加の抑制、摂餌量の減少及び病理組織学的に脾臓の赤脾髄の萎縮が認められた。これらの結果から、反復投与毒性の NOAEL は雄で 30 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day と判定された。雌親の生殖能については、1,000 mg/kg/day で黄体数及び着床数の減少が認められた。雄親の生殖能及び児の発生について投与による影響は認められなかった。これらの結果から、生殖発生毒性の NOAEL は 300 mg/kg/day と判定された。

ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含め雄では計 44 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg/day の 2-EHMA 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、雄では 300 mg/kg/day で腎臓の絶対及び相対重量の高値が認められたことから反復投与毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day、雌では 100 mg/kg/day で

腎臓の相対重量の高値が認められたことから反復投与毒性の NOAEL は 30 mg/kg/day と判定された。また、雄親では交尾及び受胎能に影響が認められなかったことから生殖毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg/day と判定され、雌親では 1,000 mg/kg/day で黄体数及び着床数の低値が認められたことから生殖毒性の NOAEL は 300 mg/kg/day と判定された。児については 300 mg/kg/day で新生児数の低値が認められたことから、発生毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day と判定された。

ラットに 0、310、952 及び 1,891 ppm の n-BMA を 1 日 6 時間、週 5 日曝露した 4 週間反復吸入毒性試験 (OECD TG 412) において、952 ppm 以上で雌雄に流涙、斜視、呼吸困難、背側鼻道の嗅上皮の退化が認められ、NOAEC は 1,832 mg/m³ (310 ppm) と判定された。雌雄の生殖器官への影響は最高用量の 1,891 ppm でも認められなかった。物質カテゴリーの n-BMA 以外の化学物質 (EMA、i-BMA、2-EHMA) については反復吸入曝露毒性のデータは無い。MMA (参照物質) の反復吸入曝露毒性に関するデータによると、MMA を 2 年間ラットに反復吸入させた場合の嗅覚細胞の病変に関する NOAEC は 104 mg/m³ (25 ppm) であった。親エステルがカルボシキルエステラーゼにより加水分解され、Methacrylic acid を放出することで毒性が発現することが知られている。また、短鎖の Alkylmethacrylate 物質カテゴリーにおいて、嗅覚細胞の病変についての NOAEC または LOAEC はエステルのサイズに伴い増加する明白な傾向が認められている。嗅覚細胞の病変についての NOAEC は MMA と同程度の EMA で 119 mg/m³ (25 ppm)、n-BMA と同程度の i-BMA で 1,832 mg/m³ (310 ppm) と推定された。

雄マウスに交尾前 5 日間 (6 h/day)、9,000 ppm までの MMA を反復吸入させた優性致死試験では、生殖能に対する影響は認められなかった。ラットの妊娠 6-20 日に 0、100、300、600 及び 1,200 ppm の n-BMA を吸入曝露した試験では、300 ppm 以上で母体毒性 (体重増加抑制) が認められ、600 ppm 以上で児体重の低値がみられたが、胚致死や催奇形性は認められなかった。また、ラットの妊娠 6-20 日に 0、600、1,200、1,800 及び 2,400 ppm の EMA を吸入曝露した試験では、1,200 ppm 以上で母体重及び児体重の低値が認められたが、胚致死や催奇形性は認められなかった。ラットの妊娠 6-15 日に 0、99、304、1,178 及び 2,028 ppm の MMA を吸入曝露した試験では、99 ppm 以上で母体毒性 (体重増加抑制) が認められたが、発生毒性に対する影響はみられなかった。ラットの妊娠 6-20 日に 0、50、100、200 及び 300 ppm の MMA を吸入曝露した試験では、300 ppm で母体毒性 (体重増加抑制) が認められたが、発生毒性に対する影響はなかった。Butyl methacrylates (n-BMA 及び i-BMA) の代謝産物について、ラットとウサギへの iso-Butanol の反復経口投与、ラットへの iso-または tert-Butanol の反復吸入曝露の結果、発生毒性に関する影響は認められなかったが、ラットへの n-Butanol の反復吸入曝露では 8,000 ppm で胎児の骨格異常が認められた。

ラットに 60 日間、0、100、200、400 及び 800 mg/kg/day の EMA を腹腔内投与した神経毒性試験では 100 mg/kg/day 以上で自発運動が低下した。嗜眠、呼吸障害、自発運動の低下が 800 mg/kg/day でみられたが、一般毒性によると考えられた。

本カテゴリー物質は、変異原性について種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で陰性の結果を示した。

4) 結論と勧告

健康影響については LP と勧告された。EMA、i-BMA、n-BMA の環境影響について LP とされたが、2-EHMA の環境影響については FW と勧告され、環境曝露評価及び魚類への濃縮性調査を行うことが推奨された。

(6) 物質カテゴリー : Gluconates (6 chemicals: 90-80-2, 299-27-4, 299-28-5, 526-95-4, 527-07-1, 18016-24-5) (原案作成 : 日本政府及び ICCA ベルギー企業)

本物質カテゴリーはグルコン酸 (D-gluconic acid) とその誘導体 (glucono-delta-lactone、sodium D-gluconate、calcium D-gluconate monohydrate、calcium D-gluconate anhydrous、potassium D-gluconate) からなる。これらのカテゴリー物質は、水中ではグルコン酸イオン (全てに共通) とそれぞれの陽イオンに容易に解離する。製造と使用法についてもカテゴリー物質間で相互に関連がある。ここでは陽イオンに関連した毒性影響は示されていない。

1) 曝露状況

本カテゴリー物質は天然物であり、ほ乳類では D-gluconic acid と glucono-delta-lactone は、糖代謝の重要な中間体である。グルコン酸塩はブドウ糖酸化の際の代謝物である。グルコン酸塩は、体重 60 kg のヒトの体内で 1 日約 450 mg/kg 生産される。経口以外の経路で投与されたグルコン酸塩の多く (60-85%) がそのまま尿中に排泄される。本カテゴリー物質の多くが食品添加物として認められている。その他、工業的洗浄剤、金属の表面処理剤、繊維製品の漂白安定剤、アルミニウム加工剤、あるいはキレート剤としても使用されている。消費者曝露では経口及び経皮が主要経路と考えられる。閉鎖系で製造されるため、製造時の職業曝露は起こりにくいが、袋詰めされた製品を利用する際の飛沫により、吸入及び経皮経路の曝露が起こりうる。

2) 環境影響

本カテゴリー物質は主に水圏 (39-50%) と土壌 (49-61%) に分布する。易分解性であり、水生生物における生物濃縮性も低いと考えられた。Sodium D-gluconate の水生生物に対する急性影響は認められず、藻類の EC₅₀ は >1,000 mg/L、NOEC は 560 mg/L (72 時間、OECD TG 201)、ミジンコの NOEC は >1,000 mg/L (48 時間、OECD TG 202)、魚類の最大 0% 致死濃度 (LC₀) は >100 mg/L (96 時間、OECD TG 203) であった。

3) 健康影響

Potassium D-gluconate について、ラットの 14 日間経口投与毒性試験での LD₅₀ は 6,060 mg/kg と報告されている。4 週間、6 ヶ月または 24 ヶ月の反復投与毒性試験においてグルコン酸塩の毒性影響は認められなかった。また、gluconic acid は皮膚と眼に対して刺激性を示さない。

ラットに、0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg/day の sodium D-gluconate を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験では、2,000 mg/kg/day で雄の胃境界縁壁の肥厚が認められ、NOAEL は雄で 1,000 mg/kg/day、雌で 2,000 mg/kg/day と判断されたが、胃境界縁壁はヒトにはない。また、ラットに、0、1.25、2.5 及び 5% (雄で 0、1,000、2,000 及び 4,100 mg/kg/day、雌で 0、1,000、2,000 及び 4,400 mg/kg/day) の sodium D-gluconate を混餌投与した 28 日間反復経口投与毒性試験では、最高用量でも毒性影響は認められなかった。

上記 sodium D-gluconate についての反復投与毒性試験において雌雄の生殖器に及ぼす影響は認められなかった。また、様々な種による glucono-delta-lactone についての発生毒性試験では全ての試験で投与による影響は観察されていない。

In vitro または *in vivo* での glucono-delta-lactone、sodium D-gluconate、calcium D-gluconate における遺伝子突然変異誘発性試験は陰性であった。

4) 結論と勧告

本カテゴリー物質は LP と勧告された。

3 おわりに

本稿では、SIAM18 で合意された化学物質名および日本担当物質の初期評価文書について紹介した。SIAM で合意された化学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

- ・ 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, 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 (2004) : OECD 化学物質対策の動向 (第 5 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 122, 37-42.
- ・ 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 (2005a) :

OECD 化学物質対策の動向 (第 6 報). 化学生物総合管理, 1(1), 46-55.

- ・ 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 (2005b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 7 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 123, 46-52.
- ・ 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 8 報). 化学生物総合管理, 2, 147-162.
- ・ 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 9 報). 化学生物総合管理, 2 163-175.
- ・ 長谷川隆一, 中館正弘, 黒川雄二 (1999a) : OECD 化学物質対策の動向. J. Toxicol. Sci., 24, app. 11-19.
- ・ 長谷川隆一, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 菅野誠一郎, 福間康之臣, 高月峰夫, 中館正弘, 黒川雄二 (1999b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 2 報). J. Toxicol. Sci., 24, app. 85-92.
- ・ 長谷川隆一, 小泉睦子, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 菅野誠一郎, 高月峰夫, 黒川雄二 (2000) : OECD 化学物質対策の動向 (第 3 報). J. Toxicol. Sci., 25, app. 83-96.
- ・ 長谷川隆一, 小泉睦子, 広瀬明彦, 菅原尚司, 黒川雄二 (2001) : OECD 化学物質対策の動向 (第 4 報). J. Toxicol. Sci., 26, app. 35-41.
- ・ 松本真理子, 田中里依, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2005a) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 19 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 1(2), 280-288.
- ・ 松本真理子, 鈴木理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2005b) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 20 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 1(3), 445-453.
- ・ 松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2006a) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 18 回初期評価会議までの概要. 化学生物総合管理, 2, 104-134.
- ・ 松本真理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2006b) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 21 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 2, 135-146.

表 1 SIAM18 で議論された物質の合意結果

CAS No.	物質名	担当国	結果
60-00-4	Edetic acid	DE:eu	HH: LP ENV: FW
64-02-8	Tetrasodium ethylenediaminetetraacetate	DE:eu	HH: LP ENV: FW
75-10-5	Difluoromethane	FR/ICCA	LP
79-11-8	2-Chloro-ethanoic acid	SE+ NL:eu	FW
96-18-4	1,2,3-Trichloropropane	US/ICCA	LP
98-07-7	Trichloromethylbenzene	DE/ICCA	LP
99-54-7	1,2-Dichloro-4-nitrobenzene	DE/ICCA	LP
101-54-2	4-Aminodiphenylamine	DE/ICCA	HH: - ENV: FW
110-65-6	But-2-yne-1,4-diol	DE:eu	HH: FW ENV: LP
110-85-0	Piperazine	SE:eu	FW
120-61-6	Dimethyl Terephthalate	US+IT	LP
122-99-6	Ethylene Glycol Phenyl Ether	US/ICCA	HH: FW ENV: LP
124-04-9	Adipic Acid	DE/ICCA	LP
140-88-5	Ethyl Acrylate	US/ICCA	LP
141-10-6	Pseudoionone	CH/ICCA	LP
793-24-8	N-(1,3-Dimethylbutyl)-N'-phenyl-1,4-phenyl endiamine	JP/ICCA	FW
868-85-9	Dimethyl phosphonate	DE/ICCA	LP
2855-13-2	3-Aminomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylam ine	DE/ICCA	LP
4979-32-2	N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamid e	JP	FW
7778-54-3	Calcium hypochlorite	JP/ICCA	HH: LP ENV: FW
25321-14-6	Dinitrotoluene (isomers mixture)	DE/ICCA	HH: LP ENV: FW
31570-04-4	Tris(2,4-di-tert-butylphenyl)phosphite	UK/ICCA	HH: LP ENV: FW
56539-66-3	3-Methoxy-3-methyl-1-butanol	JP	LP
物質カテゴリー名 (CAS No.)		担当国	結果
Amino tris(methylenephosphonic acid) and sodium salts (8 chemicals: 2235-43-0, 4105-01-5, 6419-19-8, 7611-50-9, 15505-05-2, 20592-85-2, 94021-23-5, one has no CAS No.)		UK/ICCA	LP
1-Hydroxy-1,1ethane diphosphonic acid and sodium and potassium salts (13 chemicals: 2666-14-0, 2809-21-4, 3794-83-0, 7414-83-7, 13710-39-9, 14860-53-8, 17721-68-5, 17721-72-1, 21089-06-5, 29329-71-3, 60376-08-1, 67953-76-8, 87977-58-0)		UK/ICCA	HH: LP ENV: FW

Diethylene triamine penta (methylene phosphonic acid and its sodium salts) (12 chemicals: 15827-60-8, 22042-96-2, 61792-09-4, 68155-78-2, 93841-74-8, 93841-75-9, 93841-76-0, 94987-75-4, 94987-76-5, 94987-77-6, 95015-06-8, 95183-54-3)	UK/ICCA	LP
Ethylene glycols (5 chemicals: 107-21-1, 111-46-6, 112-27-6, 112-60-7, 4792-15-8)	CA/ICCA	HH:FW (107-21-1, 4792-15-8) and LP (111-46-6, 112-27-6) ENV: LP
Propylene glycol phenyl ether (3 chemicals: 770-35-4, 4169-04-4, 41593-38-8)	US/ICCA	HH: FW ENV: LP
Cadmium and cadmium oxide (2 chemicals: 74440-43-9, 1306-19-0)	BE:eu	FW
Short chain alkyl methacrylate esters (4 chemicals: 97-63-2, 97-86-9, 97-88-1, 688-84-6)	JP+US/ICCA	HH:LP ENV: FW (688-84-6) and LP (others)
Gluconates (6 chemicals: 90-80-2, 299-27-4, 299-28-5, 526-95-4, 527-07-1, 18016-24-5)	JP+BE/ICCA	LP
Maleic anhydride and acid (2 chemicals: 110-16-7, 103-81-6)	US/ICCA	LP
Soluble silicates (5 chemicals: 1312-76-1, 1344-09-8, 6834-92-0, 10213-79-3, 13517-24-3)	DE/ICCA	LP

担当国の略号は BE: ベルギー、CA: カナダ、CH: スイス、DE: ドイツ、FR: フランス、IT: イタリア、JP: 日本、NL: オランダ、SE: スウェーデン、UK: 英国、US: 米国である。ICCA は国際化学工業協会協議会による原案提出を示す。eu は、欧州連合でのリスク評価をもとにしたことを示す。合意結果において、FW は追加の調査研究作業が必要であることを、LP は現状では追加作業の必要がないことを示す。HH はヒトへの健康影響、ENV は環境影響について示し、- は合意に達しなかったことを示す。