

【特集】

OECD 化学物質対策の動向 (第 18 報)

— 第 29 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2009 年ハーグ)

Progress on OECD Chemicals Programme (18) — SIAM 29 in The Hague, 2009

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、
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, 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 29 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 29) が 2009 年 10 月にオランダ・ハーグで開催され、日本が担当した 2 物質 (4-メトキシベンズアルデヒド: CAS 番号 123-11-5、4-(1-メチルエテニル)フェノール: CAS 番号 4286-23-1) の初期評価結果 (SIAP) 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 2 物質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 29th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 29) was held in The Hague, the Netherlands. The initial assessment documents of two substances, 4-methoxybenzaldehyde (CAS number: 123-11-5) and 4-(1-methylethenyl)phenol (CAS number: 4286-23-1) were submitted by the Japanese Government. These SIDS Initial Assessment Profiles (SIAPs) of the substances 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 (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いる (長谷川ら 1999、江馬 2006)。第 28 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 2011 など)、また、SIAM 29 までの各会議内容についても紹介がある (松本ら 2010 など)。

本報に示す SIAM 29 から、初期評価文書 (SIAR: SIDS Initial Assessment Report) と同様に初期選択的評価文書 (ITAR: Initial Targeted Assessment Report) についても検討され、初期評価結果 (SIAP: SIDS Initial Assessment Profile) 同様、初期選択的評価結果 (ITAP: Initial Targeted Assessment Profile) についても合意に向けて論議された。ここで、ITAR とは特定のエンドポイントに関する初期評価文書で、ITAP とは ITAR の評価結果部分を簡潔にまとめた文書である。

選択的評価は OECD 未評価物質の迅速な評価を目的として、すべての SIDS エンドポイントの評価を行うことにこだわらず、国内または地域内で評価された文書を基に、環境またはヒト健康影響に関する特定のエンドポイントについて行われるものであり、SIAM 28 では *n*-hexane と 2,4,6-tri-*tert*-butylphenol (スポンサー (以下同様) は共にカナダ) および 4-*tert*-pentylphenol (英国) を先例としてその手法が検討された。SIAM 29 からは本格的に 3 物質 (CAS 番号 117-82-8 と 68515-42-4 : 共にヒト健康影響エンドポイント、CAS 番号 62625-32-5 : 環境影響エンドポイント。全てカナダ) と 1 物質カテゴリー (アントラセン油 : 環境影響エンドポイント。ドイツ) の選択的評価が行われた。選択的評価について、詳しくは文献 (松本ら 2009b、2010) を参照されたい。

本稿では SIAM 29 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ガイドライン番号を示したが、遺伝毒性に関しては 1 物質に対して多種の試験が行われることもあり、結果のみ簡潔に示すこととした。

2 SIAM 29 で合意された日本担当物質の初期評価内容

2009 年 10 月にハーグ (オランダ) で開催された SIAM 29 において、我が国は 2 物質の初期評価文書を提出し、それらの初期評価結果が合意された。なお、前回までの SIAM で行われていた FW (The chemical is a candidate for further work.) あるいは LP (The chemical is currently of low priority for further work.) による勧告 (recommendation) について、その記載は SIAM 27 より任意であった (松本ら 2009a) が、「OECD 化学品委員会および化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会合同会合」において、物質評価の進行を早めるため、その記載の削除が合意され (松本ら 2009a)、SIAM 29 から削除されることになった。SIAP には環境影響・健康影響ごとの結論 (agreed hazard conclusions) が示されている。

(1) *p*-メトキシベンズアルデヒド

(別名アニスアルデヒド)

英名 *p*-Methoxybenzaldehyde (123-11-5)

1) 曝露状況

本物質は植物のアニスに含まれ、工業生産物は主に家庭用品の芳香剤や飲料・食品の香料、または医薬品の中間体として使用される。本物質には吸入や皮膚接触による職業曝露の可能性があり、また、家庭用品や飲料や食品を通して消費者曝露の可能性もある。製造時の廃水は適切に処理されているが、消費によって環境に排出される可能性がある。

2) 環境影響

媒体別分配割合の予測の結果、本物質が大気相・土壌相・水相に放出された場合は主に土壌相 (64.5%) と水相 (34.3%) に分布する。また、本物質は容易に生分解し、魚類への生物濃縮性は低いと推定される (BCF : 4.5 [計算値])。

水生生物に対する急性毒性について、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) は 40 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの半数影響濃度 (EC₅₀) は 45 mg/L (48 時間、遊泳阻害、OECD TG 202)、藻類の EC₅₀ は 61 mg/L (72 時間、生長阻害 (速度法) : OECD TG 201) 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) は 0.71 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 211)、藻類の NOEC は 0.65 mg/L (72 時間、生長阻害 (速度法) : OECD TG 201) であった。

<結論>本物質は環境に対して有害性 (魚類・ミジンコ・藻類への急性毒性値 : 10~100 mg/L、ミジンコ・藻類への慢性毒性値 : 1 mg/L 未満) を示すが、易生分解性・低生物濃縮性である。

3) 健康影響

本物質は代謝によりわずかに脱メチル化し、また、本物質のアルデヒド基は酸化され、代謝産物のアニス酸はグルクロン酸やグリシンで抱合されて尿中に排泄されることがウサギやヒトへの投与試験、および *in vitro* 試験によって示唆された。本物質の物理化学的特性および後述のラットへの経口投与試験 (OECD TG 422) の結果は、本物質が消化管から吸収される可能性を示した。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) において最高用量でも死亡例は認められず、LD₅₀ は雌雄ともに 2,000 mg/kg bw 以上であった。ラットの急性吸入毒性試験において到達可能な最高濃度でも死亡例は認められず、雌雄の LC₅₀ は 0.32 mg/L 以上 (蒸気) であった。

本物質にはウサギの皮膚や眼に対する刺激性はないとされた。ヒトへのパッチテストでも刺激性は認められなかった。また、本物質はヒトを用いたマキシマイゼーション法 (Maximization Test) (濃度 10%) およびマウスを用いた局所リンパ節試験 (LLNA) (OECD TG 429) において皮膚感作性を示さなかった。

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、20、100 及び 500 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、死亡例は認められなかった。500 mg/kg bw/day の雌雄で投与後に一過性の流涎が認められ、500 mg/kg bw/day の雄と 100 mg/kg bw/day 以上の雌で体重の増加傾向が認められた。また、500 mg/kg bw/day の雄と 100 mg/kg bw/day 以上の雌で血小板数の減少がみられた。500 mg/kg bw/day の雄で A/G 比・GOT 活性・無機リン濃度の増加が認められた。500 mg/kg bw/day の雌雄で肝臓重量の増加が認められ、小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。また、500 mg/kg bw/day の雄と 100 mg/kg bw/day 以上の雌で前胃に扁平上皮の過形成が認められた。生殖発生毒性に関して、全例で交尾が行われたが、500 mg/kg bw/day の雌で不妊動物が増加し、受胎率が減少し、また、産児数・分娩率・出産生児数および哺育 4 日の生児数にも減少が認められた。これらから、**反復投与毒性の NOAEL** は雌雄ともに **20 mg/kg bw/day** とされ、**生殖発生毒性の NOAEL** は **100 mg/kg bw/day** とされた。

In vitro 試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験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は S9mix の存在/非存在下で陰性であったが、マウスリンフォーマ試験およびヒト培養リンパ球を用いた SCE 試験では陽性であった。また、コメットアッセイおよび姉妹染色分体交換 (SCE) 試験の定量的構造活性相関 (QSAR) モデルによる予測結果は両方とも陽性であった。これらの *in vitro* 試験や QSAR モデルによって陽性/陰性の相反する結果が得られたが、本物質の構造類似物質である 4-ethoxybenzaldehyde の *in vivo* 小核試験が陰性であることから、本物質は *in vivo* 遺伝毒性において健康影響の懸念がないことが示唆された。

<結論> 本物質は健康に対して有害性 (反復投与毒性、生殖発生毒性) を示す。

(2) 4-(1-メチルエテニル)フェノール

英名 4-(1-Methylethenyl)phenol (4286-23-1)

1) 曝露状況

本物質は感光性樹脂の原料として使用される。本物質は閉鎖系で製造されるため職業曝露の可能性は低い、その使用時に経皮曝露の可能性がある。また、工業的利用以外に製品として販売されていないので消費者曝露の可能性は低い。製造施設からの排気や梱包場所の粉塵は適切に処理されているので環境への排出は少ない。

2) 環境影響

媒体別分配割合の予測の結果、本物質が大気相・土壌相・水相に放出された場合は主に土壌相 (73.8%) と水相 (25.7%) に分布する。また、本物質は容易に生分解されないが、魚類への生物濃縮性は低い (BCF: 14 (50.0 µg/L)、19 (5.0 µg/L))。

水生生物に対する急性毒性について、魚類の LC₅₀ は 9.2 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの EC₅₀ は 4.1 mg/L 以上 (48 時間、遊泳障害、OECD TG 202)、藻類の EC₅₀ は 5.4 mg/L (72 時間、生長障害 (速度法): OECD TG 201) であった。慢性毒性については、藻類の NOEC は 1.3 mg/L (72 時間、生長障害 (速度法): OECD TG 201) であった。

<結論> 本物質は環境に対して有害性 (魚類・ミジンコ・藻類への急性毒性値: 1~100 mg/L、難生分解性) を示すが、低生物濃縮性である。

3) 健康影響

本物質の物理化学的性質と反復経口投与毒性試験の結果から、本物質は消化管で吸収された後、全身に分布すると考えられた。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での LD₅₀ は雌雄とも 585.8 mg/kg bw であった。一般状態として 600 mg/kg 以上の雌雄に呼吸緩徐・体温低下・横臥・自発運動の低下・外尿道口周囲被毛の汚れが認められた。

ラットに 0、30、100、300 または 400 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、死亡例はみられなかった。300 mg/kg bw/day 以上の雌雄に外尿道口周囲被毛の汚れ、雌で流涎が認められた。300 mg/kg bw/day 以上の雌に投与 7 日以降、体重増加抑制がみられ、摂餌量の低値も認められた。300 mg/kg bw/day 以上の雄および 400 mg/kg bw/day の雌に尿量の高値、400 mg/kg bw/day の雌雄に尿 pH の低値、雄に飲水量の高値、雌に尿比重の低値が認められた。400 mg/kg bw/day の雌に平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。また、300 mg/kg bw/day 以上の雌および 400 mg/kg bw/day の雄で γ -GTP の高値、400 mg/kg bw/day の雄で β -グロブリン比の高値、雌で α 1-グロブリン比の高値が認められた。400 mg/kg bw/day の雌雄で前胃粘膜の肥厚、さらに雌 1 例で盲腸の拡張および水様内容物、脾臓および胸腺の萎縮が認められた。300 mg/kg bw/day 以上の雄および 400 mg/kg bw/day の雌で肝臓の相対重量の高値、さらに 400 mg/kg bw/day の雌で胸腺の絶対・相対重量の低値が認められた。100 mg/kg bw/day 以上の雌に前胃の扁平上皮過形成、100 mg/kg bw/day 以上の雌雄に胃の境界縁における扁平上皮過形成が認められた。また、400 mg/kg bw/day の雄に腎臓の近位尿細管上皮に硝子滴・好酸性小体が認められた。これらのことから **反復経口投与毒性の NOAEL は 30 mg/kg bw/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め、雄では 47 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、4、15 または 60 mg/kg bw/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、死亡例はみられなかった。親動物では 60 mg/kg bw/day で雄に一過性の流涎、雌雄に前胃のびまん性扁平上皮過形成、雌に脾臓の髓外造血増強および胸腺重量の低値が認められた。生殖能および児の発生・発育については本物質投与の影響は認められなかった。これらより、**反復経口投与毒性の NOAEL は雌雄とも 15 mg/kg bw/day**、**生殖発生毒性の NOAEL は 60 mg/kg bw/day** とされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性であり、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は S9mix の存在/非存在下で陽性であった。また、*in vivo* 小核試験では、LD₅₀ 同等の 600 mg/kg bw までラットに強制経口投与したところ陰性であった。これらのことから、本物質は *in vivo* において遺伝毒性を示さないとされた。

<結論> 本物質は健康に対して有害性 (反復投与毒性) を示す。

参考文献 :

1. 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.

2. 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, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2011): OECD 化学物質対策の動向 (第 17 報) —第 28 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2009 年パリ). 化学生物総合管理, 7, 47-54.
3. 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.
4. 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2009a): OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 27 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 5, 105-115.
5. 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2009b): 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.
6. 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2010): OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 29 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 6, 189-198.