

【特集】

OECD 化学物質対策の動向 (第 14 報)

— 第 23 回、第 24 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議
(2006 年済州、2007 年パリ)

Progress on OECD Chemicals Programme (14)

— SIAM 23 in Jeju, 2006 and SIAM 24 in Paris, 2007

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、
広瀬明彦¹、鎌田栄一¹、江馬 眞^{1*}Mika Takahashi¹, Mariko Matsumoto¹, Shigeki Miyachi², Seiichirou Kanno³, Yoshio
Sugaya⁴, Akihiko Hirose¹, Eiichi Kamata¹, and Makoto Ema^{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) 労働安全衛生総合研究所、
 - 4) (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター、
- 1) Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, 2) Chemicals Assessment and Research Center, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan, 3) National Institute of Occupational Safety and Health,
 - 4) Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

要旨: 第 23 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 23) が 2006 年 10 月に韓国・済州で開催され、日本が提出した 2 物質の初期評価文書について合意が得られた。また、SIAM 24 が 2007 年 4 月にフランス・パリで開催され、日本が提出した 2 物質および物質カテゴリーを構成する 1 物質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物質およ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 23rd Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 23) was held in Jeju, hosted by Korea. The initial assessment documents of two substances (CAS numbers: 88-09-5, 111-41-1) at SIAM 23 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. SIAM 24 was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France. The initial assessment documents of two substances (CAS numbers: 88-85-7, Mixture of 110-30-5, 5136-44-7, 5518-18-3) and one substance (CAS: 7782-63-0) as a member of a chemical category (iron salts and their hydrates) at SIAM 24 were submitted by the Japanese Government with or without 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 Chemical : HPV) 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 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 22 回までの初期評価会議 (Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting : SIAM) において日本政府が担当し結論および勧告が合意された化学物質の評価文書のヒトの健康影響または環境影響・曝露情報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、2006c、2007a、2007b、2007c)。また、第 19 回 SIAM (SIAM 19) から SIAM 24 の各会議内容、SIAM 1 から SIAM 18 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、2007a、2007b、2007c)。

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、健康影響およ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 23 回および第 24 回 SIAM (SIAM 23、SIAM 24) で合意に至った化学物質名および日本担当物質の評価文書の概要を紹介する。

2 SIAM 23 および SIAM 24 で合意された化学物質名と日本担当物質の初期評価内容

2006 年 10 月に済州 (韓国) で開催された SIAM 23 において、10 物質および 12 物質カテゴリー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。

また、2007 年 4 月にパリ (フランス) で開催された SIAM 24 において、15 物質および 4 物質カテゴリーの初期評価文書が審議され、表 2 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。

2-1 SIAM 23 について

(1) 2-Ethylbutyric acid (88-09-5) (日本政府)

1) 曝露状況

本物質は潤滑剤の中間体や香料添加剤として使用されている。職業曝露の主要経路は吸入および経皮と考えられる。本物質自体の使用は香料添加剤に制限されているので、消費者曝露のレベルは低い。

2) 環境影響

本物質が環境に放出された場合、主に土壌 (64.7%) および水圏 (30.6%) に分布し、残りは大気 (4.55%) に分布する。本物質は容易に生分解し、魚類における濃縮性は低い (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、魚類の半数致死濃度 (LC₅₀) は > 50 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、甲殻類の半数影響濃度 (EC₅₀) は 70 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、藻類の 50% 生長阻害濃度 (EC₅₀) は > 63 mg/L (72 時間、生長速度法 : OECD TG 201) であった。慢性毒性では、甲殻類の最大無影響濃度 (NOEC) は 49 mg/L (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG

211)、藻類の NOEC は 39 mg/L (72 時間、生長速度法 : OECD TG 201) であった。本物質は弱酸性であるが、これらの試験において pH は無調整であったため、試験結果は低 pH の影響を受けていた。低 pH の影響については、HPV Programme における Hydrogen chloride (7647-01-0) の評価文書でレビューされている。

3) 健康影響

本物質をウサギやラットに投与 (経口、皮下) するとグルクロン酸抱合体として尿中に主に排出される。イヌでは、β 酸化や脱炭酸反応が起こり、2-pentanone が生じる。

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での LD₅₀ は > 2,000 mg/kg bw であった。

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、10、50 または 250 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、250 mg/kg bw/day で投与後一過性の流涎が雌雄 1 例ずつに認められた。血液学検査では、50 mg/kg bw/day 以上で雄の白血球数が軽度に減少し、250 mg/kg bw/day で雄の血小板数が減少した。臓器重量では、250 mg/kg bw/day で雄の腎臓の相対重量、雌の腎臓の絶対・相対重量が増加した。これらの結果から、反復投与毒性の無毒性量 (NOAEL) は雄で 10 mg/kg bw/day、雌で 50 mg/kg bw/day とされた。また、生殖毒性については、50 mg/kg bw/day 以上で少数例の母動物に産児を集める行動や胎盤を処理する行動の欠如、あるいは分娩遅延等が認められたが、用量依存的では無かった。発生毒性については、250 mg/kg bw/day で出産生児数が減少し、生児出産率および出生率が減少し、哺育 4 日における生存児数も減少した。これらの結果から、生殖毒性の NOAEL は 250 mg/kg bw/day (最高用量)、発生毒性の NOAEL は 50 mg/kg bw/day とされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験では S9mix の存在/非存在下にかかわらず陰性であったが、染色体異常試験では S9mix 非存在下で陽性であった。In vivo 小核試験では陰性であった。

4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性 (反復投与毒性、発生毒性) を示すが、曝露量が少ないので、健康影響について LP と勧告された。また、環境に対しても有害性 (藻類・魚類・甲殻類への急性毒性) を示すが、容易に生分解し、魚類における濃縮性は低いので、環境影響について LP と勧告された。

(2) 2-(2-Aminoethylamino) ethanol (111-41-1) (原案作成 : ICCA 日本企業)

1) 曝露状況

本物質は主に界面活性剤の原料として使用されている。職業曝露の経路としては吸入と経皮が考えられるが、通常閉鎖系で製造されるので、曝露の可能性はわずかしかない。製造過程で未反応な本物質を含む (5 ppm 以内) 製品の使用により、消費者曝露の可能性はあるが、その程度は低い。

2) 環境影響

本物質が環境に放出された場合、99.99% が水圏に分布する。本物質は容易に生分解し、魚類における濃縮性は低い (BCF : ≤3.7)。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC₅₀ は 640 mg/L (96 時間)、ミジンコの EC₅₀ は 22 mg/L (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、藻類の EC₅₀ は 354 mg/L (72 時間、生長速度法) であった。

3) 健康影響

雌ラットへの ¹⁴C 標識体を用いた単回経口投与 (0.5, 50 mg/kg bw) では、本物質は速やかに吸収され、0.5 時間以内に血中レベルは最高値となった。投与した量の大部分 (85-98%) が尿中に投与後 48 時間以内に排出された。血漿中には本物質のみが認められ、その消失半減期は二相性 (1-6 時間の計算値 : 1.6-1.8 時間、8-48 時間の計算値 : 16.7-17.3 時間) を示した。尿中

には主に未変化体が排出され、その他、未変化体を含む 4 種の代謝産物うち 2 物質は未知の構造であった。妊娠ラットへの単回経口投与 (50 mg/kg bw) の結果は、非妊娠ラットと同様であった。雌ラットへの経皮投与 (480 mg/kg bw、8 時間) において、血漿濃度は検知できなかったが、尿中へ排出され、生物学的利用能は経口投与の約 10%であった。これらの全ての試験において、諸器官への分布は同程度に少なく、また、投与量、曝露経路、妊娠の有無による差異は認められなかった。

OECD ガイドライン試験 (OECD TG 401) を含む、ラットにおける数種類の単回経口投与毒性試験での LD₅₀ は > 2,000 mg/kg bw であった。毒性症状 (呼吸困難、無関心、よろめき歩行) は > 2,000 mg/kg bw でみられた。また、直接刺激により胃炎を引き起こした。単回吸入毒性試験 (OECD TG 403) において本物質の飽和空気 (濃度不明) にラットを 6 または 8 時間曝露させたところ、毒性は認められなかった。ラットおよびウサギを用いた単回経皮投与毒性試験 (OECD TG 402) において、LD₅₀ は > 2,000 mg/kg bw、また、毒性症状は塗布部位における皮膚の炎症および壊死であった。ウサギの皮膚と眼に対して腐食性が認められた。

本物質には皮膚感作性 (モルモット Maximization 試験およびマウス LLNA 試験) があり、Diethyleneamine、Triethyleneamine、Ethylenediamine および Piperazine との交差反応が認められた。また、ヒトにアレルギー性接触皮膚炎を起こす可能性がある。そして、本物質を含む接着剤の蒸気を吸入した作業者に重篤な遅発性アレルギー性喘息の生じた報告があるが、おそらくは労働衛生環境の改善により、この 30 年間はこのような報告はない。

ラットに 0、60、250 または 1,000 mg/kg bw/day 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、血液学検査では 250 mg/kg bw/day 以上で雄に GOT 活性の上昇、1,000 mg/kg bw/day で雌に総コレステロールの減少が認められ、尿検査では雌雄にタンパクの増加、250 mg/kg bw/day 以上の雌で比重の上昇、1,000 mg/kg bw/day の雌で尿量の減少が認められた。1,000 mg/kg bw/day の雄の腎臓で絶対・相対重量の増加、雌の腎臓で相対重量の増加が認められ、組織学的には 250 mg/kg bw/day 以上の雄および 1,000 mg/kg bw/day の雌に腎臓の皮髄境界部における近位尿細管の腫大と両染色小体の沈着がみられた。また、250 mg/kg bw/day の雌雄に胃の境界縁粘膜の肥厚がみられた。これらの結果から、NOAEL は雌雄ともに 60 mg/kg bw/day とされた。

ラットに 0、100、300 または 1,000 mg/kg bw/day を 28 日間経皮投与した試験において、一般的な毒性は認められなかった。本物質には皮膚刺激性/腐食性があるので、塗布部位にのみ局所的影響がみとめられた。一般毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day とされた。

ラットに 0、50、250 または 1,000 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) では、50 および 250 mg/kg bw/day の児において、大動脈や頸・肺動脈に動脈瘤が認められた。複数の追跡試験によると、これらの病変は出生後早期に現れ、生後 60 日までに動脈瘤は治癒していた。0、0.2、1、5 および 50 mg/kg bw/day を投与した追加試験 (OECD TG 421 に類似) における動脈瘤の発生に基づき、LOAEL が 0.2 mg/kg bw/day とされた。また、1,000 mg/kg bw/day では児の分娩は認められず、発生毒性あるいは受胎率の低下によるのかは不明であるが、生殖への影響の可能性から、生殖毒性の NOAEL は 250 mg/kg bw/day とされた。

妊娠 9-19 日の妊娠ラットに 0、0.5、2、10 または 50 mg/kg bw/day を強制経口投与した出生前発生毒性試験 (OECD TG 414) では、上述の試験 (OECD TG 421) において 50 mg/kg bw/day でみられた顕著な毒性はみられず、母体毒性や胚や胎児への毒性は認められなかった。

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ともに陰性であり、また、*in vivo* 小核試験も陰性であった。その他、種々の遺伝毒性試験が行われたが、遺伝毒性の可能性を示す結果は認められなかった。

4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性(皮膚や眼への刺激性、皮膚感作性、血管の発生毒性)を示し、また、曝露の可能性を否定できないので、健康影響については FW と勧告され、職業曝露量及び消費者曝露量に関する調査が推奨された。また、環境に対して有害性(甲殻類への急性毒性)を示すが、容易に生分解し、魚類における濃縮性は低いので、環境影響については LP と勧告された。

2-2 SIAM 24 について

(1) 2-sec-Butyl-4,6-dinitrophenol (88-85-7) (日本政府)

1) 曝露状況

本物質は重合開始剤として使用されているが、日本では 2006 年以降生産されていない(2004 年には 215 トン、2005 年には 110 トン生産されていた)。農薬として使用されたことが過去にあり、本物質は容易に生分解しないので環境中に残留している可能性がある。概ね閉鎖系で使用されるので、職業/消費者曝露の可能性は低い。

2) 環境影響

本物質が大気に放出された場合は土壌(約 60%)、大気(約 30%)、水圏(約 10%)に分布し、水圏に放出された場合は水圏(約 92%)と沈殿物(約 8%)に分布し、土壌に放出された場合は土壌(約 100%)に分布し、大気・土壌・水圏に放出された場合は土壌(約 80%)と水圏(約 17%)に分布する。本物質は容易に生分解しないが、水生生物における生物濃縮性は低い(BCF: 0.3~2.5)。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC_{50} は 0.032-0.54 mg/L (48 時間または 96 時間)、ミジンコの EC_{50} は 0.24-0.74 mg/L (48 時間)、無脊椎動物(ヨコエビ)の LC_{50} は 1.8 mg/L (96 時間)、藻類の EC_{50} は 0.49-1.4 mg/L (72 時間、生長速度法)であった。慢性毒性では、魚類の NOEC は <0.0005 mg/L、ミジンコの NOEC は 0.062 mg/L (21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211)、藻類の NOEC は 0.36 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201)であった。

陸生高等植物への急性毒性が実地試験において認められたが、土壌中の曝露量の測定が困難であり、毒性評価は難しい。また、3 種の鳥類に 5 日間混餌投与して回復期間を 3 日間とした鳥類摂餌毒性試験(OECD TG 205)の結果、 LC_{50} は 410- > 540 ppm であった。

3) 健康影響

^{14}C 標識体を用いた試験について、本物質の経皮吸収は若齢/成熟雌ラットにおいて二相性を示し、その吸収量は 6 時間後には投与量の約 44%であったが、120 時間後では 75.9% (若齢)/92.5% (成熟)であった。120 時間後に成熟ラットで総回収量の約 70%が尿中に、約 16%が糞中に排出され、約 7%が体内に残留していた。24 時間後に成熟ラットの尿を分析したところ、親物質はほぼ代謝されていた。本物質由来の ^{14}C 濃度は血中において最高であった。

マウスの妊娠 11 日に ^{14}C を含む本物質を腹腔内投与または強制経口投与したところ、胎盤を通して胚に移行した(母体の血漿中濃度の 2.5%以下)。胚における ^{14}C の最高値は腹腔内と経口ともに同程度であったが、最高値に達するのは腹腔内投与のほうが著しく速い。母体では ^{14}C は全ての組織に移行した。薬物動態試験の消失速度定数は経口投与で 0.02/hr、腹腔内投与では 0.09/hr であった。投与経路にかかわらず、単回投与の 64 時間以内に、投与量の 67-78%が尿と糞で回収された。

単回投与における LD_{50} または LC_{50} は、吸入で 35-130 mg/m³(4 時間、ラット)、経皮で 40-146 mg/kg bw (ウサギ)、経口では 5-50 mg/kg bw (ラット)であった。

本物質にはウサギの眼に対する強い刺激性が認められた。

ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では計 42 日間、雌では分娩後哺育 6 日まで、0、0.78、2.33 または 7 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、雄の死亡は認められなかったが、雌では 7 mg/kg bw/day で妊娠 19 日に 7 例、妊娠 21 日に 1 例が死亡し、妊娠 19 日・20 日に 1 例ずつ瀕死状態が認められた。また、0.78 mg/kg bw/day で雄の血中赤血球容積が増加し、2.33 mg/kg bw/day で雌の脾臓における髄外造血が減少したことから、反復投与毒性の LOAEL は雄で 0.78 mg/kg bw/day、NOAEL は雌で 0.78 mg/kg bw/day とされた。また、同試験で 7 mg/kg bw/day において、精子の運動性低下や形態異常が認められ、雌では出産率の低下が認められたことから、生殖発生毒性の NOAEL は 2.33 mg/kg bw/day とされた。

ウサギの妊娠 7-19 日の間、1 日 6 時間 0、1、3、9 または 18 mg/kg bw/day を経皮投与した発生毒性試験 (毒性が強すぎたため 18 mg/kg bw/day の投与は途中で中止) において、3 mg/kg bw/day 以上で母体の死亡と体温上昇、9 mg/kg bw/day で生児数の減少、口蓋裂、小頭症、小眼球症の増加、3 mg/kg bw/day 以上で水頭症および無眼球症の増加が認められた。これらの結果から、反復経皮投与毒性、母体毒性および発生毒性の無影響量 (NOEL) は 1 mg/kg bw/day とされた。

ラットの妊娠 6-15 日に、0、2.5、5、10 および 15 mg/kg bw/day を強制経口投与、または、200 ppm (約 15 mg/kg bw/day) を混餌投与した試験では、10、15 mg/kg bw/day (強制) および 200 ppm (混餌) で母体の体重増加の減少が認められ、胎児においては 15 mg/kg bw/day (強制) で低体重、骨化遅延、10、15 mg/kg bw/day (強制) で骨格変異の増加、200 ppm (混餌) で小眼球症の増加が認められた。10 mg/kg bw/day で影響が認められたことから、母体毒性および発生毒性の NOAEL は 5 mg/kg bw/day とされた。

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ともに陰性であった。ラットおよびマウスでの発がん性試験において、検査項目は不十分であったが、発がん性を示す兆候は認められなかった。

4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性 (急性毒性、刺激性、反復投与毒性、生殖発生毒性) を示すが、曝露量が少ないので、健康影響について LP と勧告された。また、環境に対して有害性 (環境への急性毒性、魚類・ミジンコへの慢性毒性、陸生高等植物への急性毒性、難生分解性) を示すことから、環境影響については FW と勧告され、曝露量に関する調査や陸生生物に対する有害性評価を行うことが推奨された。

(2) N-(2-Octadecanoylamidoethyl)octadecanamide (mixture of 110-30-5, 5136-44-7, 5518-18-3) (原案作成: ICCA 日本企業)

この評価文書は混合物製品 (N-(2-octadecanoylaminoethyl)octadecanamide (CAS No. 110-30-5): 40% w/w、N-(2-octadecanoylaminoethyl)hexadecanamide (CAS No. 5136-44-7): 40% w/w、N-(2-hexadecanoylaminoethyl)hexadecanamide (CAS No. 5518-18-3): 13% w/w) に対するものであるが、純粋な物質 (CAS No. 110-30-5) のデータがある場合には、それらも考慮して評価された。

1) 曝露状況

本混合物は内部潤滑剤・内部離型剤・塗料添加剤としてプラスチック製品 (主に電子機器や自動車のバンパー) に使用され、添加量は 1%w/w 以下である。また、US や EU では食品と接触する材料への添加も認められている。職業曝露の主要経路は生産過程における吸入、消費者曝露の主要経路は製品への接触による経皮と考えられる。

2) 環境影響

本混合物が大気に放出された場合は土壌 (82.2%) と沈殿物 (15.6%) に分布し、水圏に放出された場合は沈殿物 (93.6%) に分布し、土壌に放出された場合は土壌 (99.9%) に分布し、大気・土壌・水圏に放出された場合は沈殿物 (58.3%) と土壌 (37.7%) に分布する。本混合物は

容易に生分解しないが、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF : 263 [計算値])。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC₅₀ は > 0.027 mg/L (溶解限界) (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの EC₅₀ は > 0.0022 mg/L (溶解限界) (48 時間、遊泳阻害 : OECD TG 202)、藻類の EC₅₀ は > 0.018 mg/L (溶解限界) (72 時間、面積法および生長速度法 : OECD TG 201) であった。慢性毒性では、ミジンコの NOEC は > 0.0056 mg/L (溶解限界) (21 日間、繁殖阻害 : OECD TG 211)、藻類の NOEC は > 0.018 mg/L (溶解限界) (72 時間、生長速度法 : OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

ラットの単回吸入毒性試験での LC₅₀ は > 112 mg/m³ (6 時間) であった。ラットの急性毒性等級法による毒性試験 (OECD TG 423) における LD₅₀ は > 2,000 mg/kg bw であった。N-(2-octadecanoylamidoethyl)octadecanamide (99.7% w/w) におけるラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での LD₅₀ は > 2,000 mg/kg bw であった。二次資料ではあるが、混合物のウサギの経皮 LD₅₀ は > 2,000 mg/kg bw であった。

また、複数の二次資料から、本物質には眼や皮膚に対する刺激性は無いとされた。

ラットに 0、100、300 または 1,000 mg/kg bw/day 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) では、最高用量の 1,000 mg/kg bw/day においても投与に関連した影響は認められず、雌雄の NOAEL は 1,000 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 N-(2-octadecanoylamidoethyl)octadecanamide (99.7% w/w) を 28 日間強制経口投与した同様の試験でも、投与に関連した影響は認められず、雌雄の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day とされた。

本混合物および N-(2-octadecanoylamidoethyl)octadecanamide (99.7% w/w) の両方とも、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ともに陰性であった。

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 4 日まで (42~52 日)、0、100、300 または 1,000 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) では、雌雄ラットおよび児ともに投与に関連した影響は認められず、一般毒性および生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day とされた。

4) 結論と勧告

本混合物は、健康や環境に対して有害性が低いので、健康影響および環境影響ともに、LP と勧告された。

(3) 物質カテゴリー : Iron salts and their hydrates (10 chemicals: 7705-08-0, 7720-78-7, 7782-63-0, 10025-77-1, 10028-22-5, 13463-43-9, 13520-56-4, 15244-10-7, 17375-41-6, 24290-40-2) (原案作成 : ICCA フィンランド企業/日本政府)

鉄は地殻の約 5 % を構成し、鉱物や土壌、沈殿物、天然水に多く含まれる。また、多くの生物にとって生理学的な必須元素であることから、それらの生物には自然発生的な高環境濃度の鉄に適応し、また、鉄を積極的に摂取する機構が備わっている。

無機鉄イオンの構造類似物質は、含水媒体中で陰イオンと陽イオンに速やかに解離し、環境的生理学的プロセスを経て共通の反応生成物となる。塩化第一鉄 (7758-94-3) については既に SIAM 19 で審議されている。本物質カテゴリーでは、塩化第一鉄の結果と併せて、塩化第二鉄 (7705-08-0)、硫酸第二鉄 (10028-22-5)、硫酸第一鉄 (7720-78-7)、塩化第二鉄六水和物 (10025-77-1)、硫酸第二鉄九水和物 (13520-56-4)、硫酸第一鉄一水和物 (17375-41-6)、硫酸第一鉄七水和物 (7782-63-0)、塩化第二鉄水和物 (24290-40-2)、硫酸第二鉄水和物 (15244-10-7)、硫酸第一鉄水和物 (13463-43-9) について評価が行われた。なお、日本政府は硫酸第一鉄七水和物 (7782-63-0) について担当した。

1) 曝露状況

本カテゴリー物質は主に凝集剤や沈殿剤として水処理に使用されている。製造時の粉塵や本カテゴリー物質を用いた処理水の飛沫による職業曝露の可能性がある。また、消費者曝露源として農作物や飼料、薬剤への硫酸第一鉄の使用が確認されている。

2) 環境影響

2 価または 3 価の鉄である本カテゴリー物質は、非揮発性固形物であり、水に良く溶けて酸性を示す。鉄は大抵の生物にとって必須元素であり、体内で積極的に調節されるので、生物への濃縮性は比較的低いと推定される。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC_{50} は $0.41 \rightarrow 28$ mg/L (96 時間)、ミジンコの EC_{50} は 1-10 mg/L (48 時間)、藻類の EC_{50} は 18 mg/L (72 時間、生長速度法) であった (数値は Fe の濃度)。水酸化第二鉄への速やかな変化の結果、低 pH 条件においても溶解する鉄の濃度は非常に低くなるため、第二鉄塩が水生環境に毒性影響を直接及ぼす可能性は少ない。一方、pH が低く (<5)、酸素含有量が少なく、さらに鉄濃度が高い場合には、第一鉄は環境に毒性影響を及ぼす可能性がある。

3) 健康影響

鉄はヒトの必須元素である。鉄塩は胃腸管から様々な程度で吸収される。吸収の前に第一鉄は酸化して第二鉄になり、アスコルビン酸やクエン酸などにキレートされ、小腸の粘膜層へ移動する。鉄の吸収は、タンニンと植物フィチン酸塩により阻害され、飲食物にも影響される。ラットの鉄吸収率はヒトより高く、食餌による摂取量はヒトの約 100 倍である。吸収された後、大部分の鉄が鉄結合性グロブリンに結合して骨髄に運ばれ、ヘモグロビンの一部となる。残りは貯蔵型のフェリチンやヘモジデリンに、あるいは、ミオグロビンとして含まれ、さらに少量がヘム酵素や血漿中の鉄結合性グロブリンに存在する。一日あたり約 1-2 mg の鉄が失われている。

ラットの単回経口投与毒性試験での塩化第一鉄の LD_{50} (OECD TG 423) は 300-2,000 mg/kg bw (132-881 mgFe/kg)、硫酸第二鉄の LD_{50} (OECD TG 401) は雌で 500-2,000 mg/kg bw (139-558 mgFe/kg)、雄では > 2,000 mg/kg bw (558 mgFe/kg) であった。硫酸第一鉄七水和物においては最高用量の 2,000 mg/kg bw (400 mgFe/kg) (OECD TG 401) でもラットに急性毒性は認められなかった。ヒトにおいて硫酸第一鉄による急性毒性が認められる用量は、6 歳未満の乳幼児では 20 mg/kg (7 mgFe/kg) (胃腸炎のみ)、子供では 200-300 mg/kg (74-111 mgFe/kg)、成人では 1,400 mg/kg (516 mgFe/kg) と考えられている。ラットの単回経皮投与毒性試験 (OECD TG 402) での乾燥塩化第一鉄の LD_{50} は > 2,000 mg/kg bw (881 mgFe/kg) であった。

ウサギの皮膚に対して固体の硫酸第一鉄は明らかな刺激性を示し、固体の塩化第一鉄には弱い刺激性があり、固体の硫酸第二鉄と硫酸第一鉄溶液には刺激性がない (OECD TG 404)。ラットの気道に対して塩化第二鉄は刺激性がある。ウサギの眼に対して塩化第一鉄には腐食性、塩化第二鉄には刺激性があり、硫酸第一鉄七水和物溶液には刺激性は認められない (OECD TG 405)。

雌雄ラットに 0、0.12、0.25、0.5、1.0 及び 2.0% を飲水投与した 13 週間反復経口投与毒性試験では、1.0% 以上において体重増加量の減少が雌雄で認められたことから、NOAEL は 0.5% (雄で約 277 mg/kg/day、または、57 mgFe/kg bw/day、雌で約 314 mg/kg/day、または、65 mgFe/kg bw/day) とされた。ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では計 49 日間、雌では分娩後哺育 5 日まで (42~47 日間)、0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg bw/day の硫酸第一鉄七水和物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、300 mg/kg bw/day で雄に脾臓の髓外造血、雌に無機リン酸塩レベルの増加が認められたことから、反復投与毒性の NOAEL は雌雄ともに 100 mg/kg bw/day (20 mgFe/kg bw/day)

とされた。生殖発生に関する毒性影響は認められなかったので、生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day (200 mgFe/kg bw/day) とされた。

また、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 (42~54 日間)、0、125、250 及び 500 mg/kg bw/day の塩化第一鉄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、500 mg/kg bw/day で死亡がみられた。また、反復投与毒性の NOAEL は雌雄ともに 125 mg/kg bw/day (55 mgFe/kg bw/day) とされた。生殖発生に関する毒性影響は認められなかったので、生殖発生毒性の NOAEL は 500 mg/kg bw/day (220 mgFe/kg bw/day) とされた。

これらの試験結果は本物質カテゴリーの全ての物質で利用可能である。

本カテゴリー物質は、塩化第二鉄のマウスリンフォーマ試験と硫酸第一鉄七水和物のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験において陽性を示したが、本カテゴリー物質を用いた多くの復帰突然変異試験では概ね陰性の結果を示し、また、5 種の *in vivo* 試験では陰性であったので、本カテゴリー物質は *in vivo* において遺伝毒性はないとされた。

2 年間、雌雄ラットに塩化第二鉄を 0.5% (雄では 320 mg/kg bw/day (110 mgFe/kg bw/day)、雌では 340 mg/kg bw/day (117 mgFe/kg bw/day)) までの濃度で飲水投与した試験において、腫瘍発生の増加は認められなかった。疫学調査においても食物や医薬品からの鉄摂取量増加と発がんリスク増加との関連は認められなかった。

4) 結論と勧告

本カテゴリー物質は、健康に対して有害性を示したが、高用量曝露においてのみであったので、健康影響について LP と勧告された。また、環境に対しても有害性を示したが、特殊な状態 (低 pH や低溶存酸素) においてのみであったので、環境影響についても LP と勧告された。

3 おわりに

本稿では、SIAM 23 及び SIAM 24 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 で合意された物質の初期評価文書はインターネットの OECD web サイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) で入手が可能である。電子出版までの手順については、江馬 (2006) に記載されている。

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, 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.
3. 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, 46-55.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 (2006c) : OECD 化学物質対策の動向 (第 11 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 124, 62-68.
8. 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

- (2007a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 10 報). 化学生物総合管理, 2 286-301.
9. 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 (2007b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 12 報). 化学生物総合管理, 3, 43-55.
10. 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 (2007c) : OECD 化学物質対策の動向 (第 13 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 125, 101-106.
11. 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.
12. 長谷川隆一, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 菅野誠一郎, 福岡康之臣, 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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, 280-288.
16. 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, 445-453.
17. 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.
18. 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.
19. 松本真理子, 日下部哲也, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2007a) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 22 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 2 302-312.
20. 松本真理子, 大井恒宏, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2007b) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 23 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 3, 56-65.
21. 松本真理子, 山本展裕, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2007c) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 24 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 3, 180-189.

* 江馬眞の現所属 : (独) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門

表 1 SIAM 23 で議論された物質の合意結果

CAS No.	化学物質名	担当	結果	
			健康影響	環境影響
88-09-5	2-Ethylbutyric acid	JP	LP	LP
107-29-9	Acetaldehyde oxime	US/ICCA	LP	LP
111-41-1	2-(2-Aminoethylamino)ethanol	JP/ICCA	FW	LP
111-76-2	2-Butoxyethanol	FR: eu	LP	LP
115-96-8	Tris(2-chloroethyl)phosphate	DE: eu	FW	FW
4098-71-9	3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethyl cyclohexyl isocyanate	DE/ICCA	LP	LP
6683-19-8	Pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate)	CH/ICCA	LP	FW
7758-11-4	Dipotassium hydrogenphosphate	KO	LP	LP
68440-24-4	Fatty acid, tall oil, 2-mercaptoethyl ester	US/ICCA	FW	LP
86089-17-0	Tridecylamine	DE/ICCA	LP	FW
物質カテゴリー名		担当	結果	
			健康影響	環境影響
Sodium chlorite and chlorine dioxide		BIAC/ICCA	FW	FW
Esters of thioglycolic acids		US/ICCA	FW	FW
Monomethyltins		US/ICCA	FW	FW
Monobutyltin trichloride and selected thioglycolate esters		US/ICCA	FW/LP*	FW
Mono-octyltin trichloride and selected thioglycolate esters		US/ICCA	FW	FW
Dimethyltins		US/ICCA	FW	FW
Dibutyltin dichloride and selected thioglycolate esters		US/ICCA	FW	FW
Di-octyltin dichloride and selected thioesters		US/ICCA	FW	FW
Vinyl ethers		DE/ICCA	LP	LP
Alkylamidopropyl betaines		DE/ICCA	LP	FW
Cyanoacetates		DE/ICCA	FW	LP
Crystalline, non-fibrous zeolites		DE/ICCA	FW	LP

担当の略号は BIAC : Business and Industry Advisory Committee、CH : スイス、DE : ドイツ、FR : フランス、JP : 日本、KO : 韓国、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。— は合意に達しなかったことを示す。*Monobutyltins カテゴリーにおいて、FW の物質は monobutyltin tris(2-ethylhexyl thioglycolate) (CAS: 26864-37-9) と monobutyltin tris(isooctyl thioglycolate) (CAS: 25852-70-4)、LP の物質は monobutyltin trichloride (CAS: 1118-46-3) であった。

表 2 SIAM 24 で議論された物質の合意結果

CAS No.	化学物質名	担当	結果	
			健康影響	環境影響
75-12-7	Formamide	DE/ICCA	LP	LP
88-85-7	2-sec-Butyl-4,6-dinitrophenol	JP	LP	FW
100-97-0	Methenamine	DE/eu	FW	LP
Mixture (110-30-5, 5136-44-7, 5518-18-3)	N-(2-Octadecanoylaminoethyl)octadecanamide - commercial grade	JP/ICCA	LP	LP
111-42-2	Diethanolamine	UK/ICCA	LP	LP
872-50-4	1-Methyl-2-pyrrolidone	US/ICCA	LP	LP
1461-22-9	Tributyltin chloride	US/ICCA	FW	FW
1461-25-2	Tetrabutyltin	US/ICCA	FW	FW
2487-90-3	Trimethoxysilane	US/ICCA	LP	LP
3194-55-6, 25637-99-4	Hexabromocyclododecane	SE/eu	FW	FW
3590-84-9	Tetraoctyltin	US/ICCA	LP	FW
7646-78-8	Tin tetrachloride	US/ICCA	LP	LP
7759-02-6	Strontium sulfate	KO	LP	LP
25340-17-4	Diethylbenzene, mixed isomers	CH/ICCA	LP	LP
51000-52-3	Neodecanoic acid ethenyl ester, vinyl neodecanoate	UK/ICCA	LP	FW
物質カテゴリー名		担当	結果	
			健康影響	環境影響
Phosphates		US/ICCA	LP	LP
Iron salts and their hydrates		JP+FI/ICCA	LP	LP
Ammonia		US/ICCA	LP	LP
Nickel, nickel sulfate, nickel chloride, nickel nitrate and nickel carbonate		DK/eu	FW	—

担当国の略号は CH : スイス、DE : ドイツ、DK : デンマーク、FI : フィンランド、JP : 日本、KO : 韓国、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。—は合意に達しなかったことを示す。