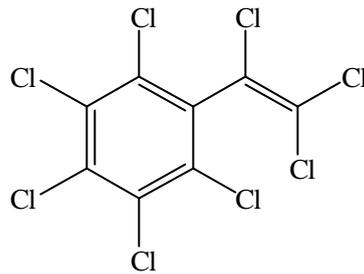


**オクタクロロスチレンの有害性評価**  
**[Octachlorostyrene, CAS No. 29082-74-4]**

名 称 : オクタクロロスチレン  
 別 名 : ペンタクロロ(トリクロロエテニル)ベンゼン、OCS  
 分 子 式 :  $C_8Cl_{18}$   
 分 子 量 : 379.71  
 構 造 式 :



外 観 : 報告なし  
 融 点 : 報告なし  
 沸 点 : 報告なし  
 比 重 : 報告なし  
 蒸 気 圧 : 0.0018 Pa (25 )<sup>1)</sup>  
 分 配 係 数 : Log Pow = 6.29 (計算値)<sup>1)</sup>  
 分 解 性 : 加水分解性 報告なし  
                   生分解性 報告なし  
 溶 解 性 : 水 0.00174 mg/L (25 ) (計算値)<sup>2)</sup>  
                   有機溶媒 報告なし  
 製 造 量 等 : 製造、輸入実績なし  
 用 途 : 塩化マグネシウムから熔融塩電解法でマグネシウム単体を精錬する  
                   高温製造過程の副産物として、また塩素ガスの電解法製造、アルミ  
                   ニウムのヘキサクロロエタンによる精錬・脱気の過程で得られる  
                   副生成物<sup>1)</sup>  
 適 用 法 令 : 該当法令なし

<sup>1)</sup> HSDB, 2001; <sup>2)</sup> PHYSPROP, 2000.

## 1. 有害性調査結果

### 1) ヒトの健康に関する情報

オクタクロロステレン (OCS) によるヒトの健康影響に関する報告は少ないが、ヒトの曝露に関するデータが数多く報告されている。

スウェーデンのアルミニウム製造工場で、ヘキサクロロエタンを用いた脱気操作に従事していた労働者 9 名の血漿中の OCS とヘキサクロロベンゼン濃度を調べた研究結果が報告されている。ヘキサクロロエタンから形成される OCS とヘキサクロロベンゼンの血中平均濃度は、対照群と比較して各々、75 倍、4 倍と顕著に高かった。しかし、これらの曝露群で腎臓、膵臓、肝臓機能に異常は認められていない (Selden et al., 1997)。また、尿中のポルフィリン排泄量が対照群の約 2 倍みられ、OCS とヘキサクロロベンゼンのポルフィリン代謝への影響が示唆されたが (Selden et al., 1998)、これまでのところポルフィリン尿症との関連は明らかではない (Selden et al., 1999)。

ノルウェーのマグネシウム製造従事者 16 名の血中 OCS 濃度を調べた報告があり、対照群として非製造部門の従事者 6 名と有機塩素化合物の製造従事者 8 名の 2 グループが選ばれた。非製造部門従事者の血中濃度が平均 0.20 ppb、ポリ塩化ビニル製造従事者で平均 0.24 ppb であったのに対し、マグネシウム工場従事者では平均 1.24 ppb と高い OCS 濃度を示した (Lunde et al., 1977)。

カナダでは、1969 年以来、有機塩素化合物の人体内濃度の調査が行われてきており、1985 年にカナダ人 108 名から採取した脂肪組織から PCBs や DDT などの多くの有機塩素化合物が検出されており、OCS は全サンプルに平均 1 ng/g 湿脂肪組織の濃度で検出されている (Mes et al., 1990)。また、カナダ人 25 名から採取した血液および脂肪組織から、OCS の濃度は血中では検出限界以下 (< 0.06 ng/g 血液)、脂肪組織中では平均 0.5 ng/g 脂肪組織であったことが報告されている (Mes, 1992)。

1986 年にカナダ人女性から採取した母乳 412 例において、OCS の平均濃度は検出限界以下 (< 0.102 ng/g 母乳) であった (Mes et al., 1993)。また、1992 年にカナダ人女性から採取した母乳 497 例の有機塩素化合物を検出した分析では、OCS は 497 例の 7% に検出され、全試料の平均値として 0.05 ng/g 母乳また 2.16ng/g 乳脂肪が検出されている (Newsome et al., 1995)。

ドイツのエルベ川から採取された魚から、OCS を含む有機塩素化合物と水銀が高濃度で検出されたことが分かり、周辺住民 136 人の有機塩素化合物及び水銀の血漿中濃度が測定された。OCS は平均 1.5 ng/mL (< 0.5-9.2 ng/mL) 検出され、エルベ川からの魚の消費量との相関が示されている (Lommel et al., 1985, 1992)。

### 2) 内分泌系及び生殖系への影響

#### (1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果 (付表-1)

OCS は、受容体結合試験ではヒトエストロゲン受容体 に対して  $10^{-4}$  M まで結合性を

示さない (CERI, 2001)。またヒト及びラットエストロゲン受容体を導入した培養細胞を用いるレポーター遺伝子アッセイでは、 $10^{-11}$  -  $10^{-5}$  M の範囲でエストロゲン応答配列 (ERE) 依存的な遺伝子の転写活性化は認められていない (CERI, 2001; Yamasaki et al., 2001)。

## (2) ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響 (付表-2)

エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ (OECD ガイドライン案に準拠) が行われ、雌の幼若 SD ラット (20 日齢) に 3 日間 OCS 0、2、20、200 mg/kg/day を皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない (Yamasaki et al., 2001)。

OCS の甲状腺への影響がラットを用いて検討され、雄 SD ラットに OCS 0、1,300、1,690、2,190、2,850、3,710 mg/kg を単回強制経口投与した実験で、1,300 mg/kg 以上の投与群で甲状腺の濾胞の萎縮、コロイドの染色性の低下がみられている (Chu et al., 1982a)。

雌雄 SD ラットに OCS を反復経口投与した 3 種類の実験が報告されており、(1) 0、0.5、5、50、500 ppm (雄: 0、0.034、0.37、3.5、35 mg/kg/day. 雌: 0、0.043、0.41、4.2、42 mg/kg/day 相当) を 28 日間混餌投与した実験 (Chu et al., 1982a)、(2) 0、0.05、0.5、5、50、500 ppm (雄: 0、0.0036-41 mg/kg/day. 雌: 0、0.0043-47 mg/kg/day 相当) を 90 日間混餌投与した実験 (Chu et al., 1984)、さらに、(3) 0、0.005、0.05、0.5、5、50 ppm (雄: 0、0.0003、0.003、0.031、0.31、3.1 mg/kg/day. 雌: 0、0.0004、0.004、0.042、0.4、4.4 mg/kg/day 相当) を 12 ヶ月間混餌投与した実験 (Chu et al., 1986) で、いずれの実験においても、甲状腺への影響がみられている。12 ヶ月間混餌投与実験では、雌雄ともに 0.05 ppm から 0.5 ppm までの群では軽微な甲状腺の濾胞の萎縮、コロイドの染色性の低下、濾胞上皮の高円柱化がみられているが、5 ppm 以上の群では、これらの変化がより顕著となるとともに、濾胞上皮の空胞変性、乳頭状増殖がみられている。下垂体には組織学的変化はみられていない。

## 3) 一般毒性に関する情報

### (1) 急性毒性 (表-1)

雄 SD ラットに、0、1,300、1,690、2,190、2,850、3,710 mg/kg を単回強制経口投与した実験で、1,300 mg/kg 以上の群で肝臓の腫大、2,850 mg/kg 以上の群で自発運動低下、振戦がみられているが、3,710 mg/kg 群でも死亡はみられていない。また、肝臓のミクソソーム酵素の誘導が全投与群で見られている (Chu et al., 1982a)。

表-1 急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub>	-	> 3,710 mg/kg	-
吸入 LC <sub>50</sub>	-	-	-
経皮 LD <sub>50</sub>	-	-	-
腹腔内 LD <sub>50</sub>	-	-	-

## (2) 反復投与毒性 (付表-3)

雌雄 SD ラットに OCS を反復経口投与した実験には、2)-(2)で述べたものと同様に、いずれも Chu らによる (1) 0、0.5、5、50、500 ppm (雄: 0、0.034、0.37、3.5、35 mg/kg/day 相当. 雌: 0、0.043、0.41、4.2、42 mg/kg/day 相当) を 28 日間混餌投与した実験 (Chu et al., 1982a)、(2) 0、0.05、0.5、5、50、500 ppm (雄: 0、0.0036-41 mg/kg/day 相当. 雌: 0、0.0043-47 mg/kg/day 相当) を 90 日間混餌投与した実験 (Chu et al., 1984)、さらに (3) 0、0.005、0.05、0.5、5、50 ppm (雄: 0、0.0003、0.003、0.031、0.31、3.1 mg/kg/day 相当. 雌: 0、0.0004、0.004、0.042、0.4、4.4 mg/kg/day 相当) を 12 カ月間混餌投与した実験 (Chu et al., 1986) がある。

いずれの実験においても、OCS の標的器官は肝臓、腎臓、甲状腺であることが明らかにされている。12 カ月間混餌投与実験では、雌 50 ppm、雄 5.0 ppm 以上の群で、肝小葉各領域の明瞭化がみられている。また、雌雄 0.005-0.5 ppm 群では、軽度ではあるが静脈周囲並びに小葉中間帯の肝細胞に、核の大小不同、空胞変性及びすり硝子状細胞質が認められている。5 ppm 以上の群では、細胞質の好酸化と細胞辺縁の好塩基性変化を伴った肝細胞の中等度から重度の空胞変性が認められる。これらの変化の程度は用量依存的に増加している。腎臓では、0.005-0.5 ppm 群で、び漫性の糸球体の癒着、基底膜の肥厚、5 ppm 以上の群で近位尿細管の拡張に加え、尿細管上皮に好酸性小体の蓄積を伴う変性、顆粒状円柱がみられている。また、下垂体には組織学的変化はみられていない。生化学的所見として、雌 50 ppm 群で血清コレステロールの増加がみられた。雄でも同様の傾向がみられているが、統計学的に有意ではない。肝ミクロソーム酵素については、雄 5 ppm 以上の群、雌 50 ppm 群でアニリンヒドロキシラーゼ、アミノピリンデメチラーゼ活性の増加がみられている。

この他、90 日間投与では、雄 50 ppm 以上の群、雌 500 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン量の減少による貧血がみられており、骨髄検査では雄 0.05 ppm 以上の群で赤芽球系細胞の減少、雌 50 ppm 以上の群で骨髄球系細胞数/赤芽球系細胞数 (M/E) 比の増加がみられている。また、赤芽球系細胞の成熟遅延を示す所見がある。

## 4) 変異原性・遺伝毒性及び発がん性に関する情報

## (1) 変異原性・遺伝毒性 (表-2)

復帰突然変異試験において OCS の変異原性は認められていない (Tarkpea et al., 1985)。

その他の試験法に関する報告はない。

表-2 変異原性・遺伝毒性試験結果

試験方法		試験条件	結果*	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100 S9(-/+) 2-4,000 µg/plate	-	Tarkpea et al., 1985

\* - : 陰性

(2) 発がん性 (表-3)

SD ラットの 12 ヶ月長期毒性試験において、OCS による腫瘍発生の有意な増加は認められていない (Chu et al., 1986)。

表-3 国際機関等での発がん性評価

機関	分類	分類基準	出典
EPA	-	発がん性について評価されていない。	IRIS, 2002
EU	-	発がん性について評価されていない。	ECB, 2000
NTP	-	発がん性について評価されていない。	NTP, 2000
IARC	-	発がん性について評価されていない。	IARC, 2001
ACGIH	-	発がん性について評価されていない。	ACGIH 2001
日本産業衛生学会	-	発がん性について評価されていない。	日本産業衛生学会, 2001

5) 免疫系への影響

現時点で、免疫系への影響に関する報告はない。

6) 生体内運命

雄の SD ラット(300-350 g)にオクタクロロ[8-<sup>14</sup>C]ステレン (<sup>14</sup>C-OCS) を 20 mg/kg で単回経口投与した実験では、OCS はすべての組織に分布し、特に高濃度でみられたのは脂肪組織で、次いで副腎、皮膚、肺の順である。<sup>14</sup>C-OCS を 40 mg/kg で静脈内投与した実験では、投与 1 週間後までに投与量の約 8% が糞中に排泄されている。尿中にはほとんど排泄されていない。糞中の放射活性の 90% 以上が未変化体であり、残りの 10% には代謝産物のペンタフェニルジクロロ酢酸とヘプタクロロステレンが等量ずつ検出されている (Chu et al., 1982b)。

OCS の薬物代謝酵素誘導能については、雄の C57BL/6J (B6) マウスに OCS を 0、10、50、100、200 mg/kg で単回腹腔内投与し、5 日後に肝ミクロソーム中の薬物代謝酵素活性を測定した実験で、芳香族炭化水素ヒドロキシラーゼの活性に影響しなかったが、チトクロム P450、チトクロム b5、NADPH-P450 リダクターゼ、エチルモルフィン-N-デメチラーゼ、4-ニトロアニソール-O-デメチラーゼ、アセトアニリド-4-ヒドロキシラーゼ

の活性が上昇している (Holme and Dybing, 1982a)。

雌雄の Wistar ラットに OCS を 0、10、50、100、200 mg/kg で単回腹腔内投与し、5 日後肝ミクロソームを調べた実験では、蛋白含量、チトクロム P450 含量、NADPH-チトクロム P450 リダクターゼ、エチルモルフィン-N-デメチラーゼ、4-ニトロアニソール-O-デメチラーゼ、アセトアニリド-4-ヒドロキシラーゼ活性は増加しているが、ベンゾ[a]ピレンヒドロキシラーゼ活性は増加していない。また、OCS を 250 mg/kg で週 1 回、8 週間腹腔内又は経口投与した実験では、前記の単回投与の場合と類似の酵素誘導パターンを示している (Holme and Dybing, 1982b)。

雄の Wistar ラットに OCS を 200 mg/kg で単回腹腔内投与し、肝ミクロソーム中のチトクロム P450 以外の薬物代謝酵素活性を測定した実験では、フラビンモノオキシゲナーゼ、エポキシヒドロラーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性は増加しているが、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性はほとんど変化していない (Holme and Dybing, 1983)。

## 2. 現時点での有害性評価

ヒトの内分泌系、生殖器系への影響に関する報告はない。

本物質の内分泌系への影響として、ラットの単回から 12 ヶ月長期暴露までの種々の実験が実施され、甲状腺に対する影響が示唆されている。しかしながら、甲状腺ホルモンを含め血清ホルモンレベルに対する影響については報告がない。また、エストロゲン受容体結合に関する *in vitro* 試験及び幼若ラットを用いた子宮増殖アッセイでエストロゲン作用はみられないとの報告があるが、アンドロゲン受容体を介する作用については報告がなく、現時点で性腺や性ホルモン受容体を介する生殖影響に関しては十分な科学的知見があるとはいえない。また、本物質は肝臓において薬物代謝酵素を誘導することが示されているが、それによる内分泌系への関与の有無については情報がない。

なお、本物質の有害性に関連する情報として、OCS は有機塩素系化合物製造過程などから副生成される物質で、ヒトでは、疫学調査により脂肪組織や母乳などから本物質が検出された例が報告されている。動物実験では、反復投与毒性で、甲状腺に加えて、肝臓、腎臓、造血系への影響がみられている。変異原性、発がん性に関しては十分な情報はない。ヒトの発がん性に関しては評価されていない。

## 3. リスク評価等今後必要な対応

今後はアンドロゲン受容体を介する作用の検討 (受容体結合活性、ハーシュバーガーアッセイ) や、本物質の甲状腺に対する作用、代謝酵素誘導による内分泌系への作用を含めて検討する必要があると考えられる。しかし、さらなる追加試験実施の可否は、本物質の排出形態が限定的であることから、上記の試験結果や環境への暴露状況等を踏まえて検討することが適当であると考えられる。

## 参考文献

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- Chu, I., Secours, V.E., Villeneuve, D.C., and Valli, V.E., (1982a) Acute and subacute toxicity of octachlorostyrene in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health*, 10, 285-296.
- Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V., Benoit, F.M., and Viau, A. (1982b) The tissue distribution, metabolism, and excretion of octachlorostyrene in the rat. *Drug Metab. Dispos.*, 10, 632-635.
- Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Yagminas, A., Reed, B., and Valli, V.E. (1984) Octachlorostyrene: a 90-day toxicity study in the rat. *Fund. Appl. Toxicol.*, 4, 547-557.
- Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Valli, V.E., Leeson, S., and Shen, S.Y. (1986) Long-term toxicity of octachlorostyrene in the rat. *Fund. Appl. Toxicol.*, 6, 69-77.
- ECB (2000) Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances : ANNEX I (<http://ecb.jrc.it/>).
- Holme, J.A. and Dybing, E. (1982a) Induction of liver microsomal cytochrome P 450 and associated monooxygenases by octachlorostyrene in inbred strains of mice. Lack of correlation with the murine Ah locus. *Biochem. Pharmacol.*, 31, 2523-2529.
- Holme, J.A. and Dybing, E. (1982b) Induction of liver microsomal cytochrome P-450 and associated monooxygenases by octachlorostyrene in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 50, 41-49.
- Holme, J.A. and Dybing, E. (1983) Increased cytochrome P 450 independent drug metabolism and mutagen activation in rat liver by octachlorostyrene. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 53, 325-332.
- HSDB (2001) Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>).
- IARC (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. ホームページ上 (<http://www.iarc.fr>) の最新リスト
- IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- Lommel, A., Kruse, H., and Wassermann, O. (1985) Organochlorines and mercury in blood of a fish-eating population at the River Elbe in Schleswig-Holstein, FRG. *Arch. Toxicol., Suppl.* 8, 264-268.
- Lommel, A., Kruse, H., Muller, E., and Wassermann, O. (1992) Organochlorine pesticides, octachlorostyrene, and mercury in the blood of Elb River residents, Germany. *Arch*

- Environ. Contam. Toxicol., 22, 14-20.
- Lunde, G. and Bjorseth, A. (1977) Human blood samples as indicators of occupational exposure to persistent chlorinated hydrocarbons. *Sci. Total Environ.*, 8, 241-246.
- Mes, J., Marchand, L., and Davies, D.J. (1990) Organochlorine residues in adipose tissue of Canadians. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 45, 681-688.
- Mes, J. (1992) Organochlorine residues in human blood and biopsy fat and their relationship. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 48, 815-820.
- Mes, J., Davies, D.J., Doucet, J., Weber, D., and McMullen, E. (1993) Levels of chlorinated hydrocarbon residues in Canadian human breast milk and their relationship to some characteristics of the donors. *Food. Addit. Contam.*, 10, 429-441.
- Newsome, W.H., Davies, D., and Doucet, J. (1995) PCB and organochlorine pesticides in Canadian human milk-1992. *Chemosphere*, 30, 2143-2153.
- NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- PHYSPROP (2000) Syracuse Research Corporation Physical Properties Database, (<http://esc.syrres.com/interkow/PhysProp.htm>).
- Selden, A.I., Nygren, Y., Westberg, H.B., and Bodin, L.S. (1997) Hexachlorobenzene and octachlorostyrene in plasma of aluminium foundry workers using hexachloroethane for degassing. *Occup. Environ. Med.*, 54, 613-618.
- Selden, A.I., Floderus, Y., Bodin, L.S., Westberg, H.B., and Thunell, S. (1998) Porphyrins in aluminium foundry workers exposed to hexachlorobenzene and octachlorostyrene. *Organohalogen Compounds*, 38, 263-265.
- Selden, A.I., Floderus, Y., Bodin, L.S., Westberg, H.B., and Thunell, S. (1999) Porphyrin status in aluminum foundry workers exposed to hexachlorobenzene and octachlorostyrene. *Arch. Environ. Health*, 54, 248-253.
- Tarkpea, M., Hagen, I., Carlberg, G.E., Kolsaker, P., and Storflor, H. (1985) Mutagenicity, acute toxicity, and bioaccumulation potential of six chlorinated styrenes. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 35, 525-530.
- Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe, Y., Sawaki, M., Imatanaka, M., and Takatsuki, M. (2001) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology*, 170, 21-30.
- CERI (化学物質評価研究機構) (2001) 平成12年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究 - 化学物質の内分泌攪乱効果に関する評価及び試験法の開発報告書, 62-67.
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, *産業衛生学雑誌*, 43, 95-119.

付表-1 レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ER に対する結合試験	方法：ヒト ER に対する結合試験（組換えER リガンドドメイン）	IC50値： $>10^{-4}$ M (E2： $1.0 \times 10^{-9}$ M)	ER 結合性を示さない	CERI, 2001
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度： $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M	$10^{-11}$ - $10^{-5}$ Mの範囲でアコニスト活性は陰性 (E2：PC50： $<10^{-11}$ M)	ERを介する転写活性化を示さない	CERI, 2001
	細胞：ラットER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度： $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M	$10^{-11}$ - $10^{-5}$ Mの範囲でアコニスト活性は陰性 (E2：PC50： $<10^{-9}$ M)	ERを介する転写活性化を示さない	Yamasaki et al., 2001

ER: エストロゲン受容体; E2: 17 $\beta$ -エストラジオール; PC50: E2 による最大活性値の 50% に相当する濃度; IC50: E2 による 50% 阻害に相当する濃度

付表-2 ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に関する試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雌)	皮下 (子宮増殖 アッセイ)	出生 20 日 から 3 日間	0、2、20、200 mg/kg/day	子宮重量に影響なし	Yamasaki et al., 2001
ラット (SD、雄、 200 g 体重)	強制経口	1 回 (投与時期 不明)	0、1,300、1,690、 2,190、2,850、 3,710 mg/kg	1,300 mg/kg 以上で甲状腺の濾胞の萎縮、コロイドの染色性の低下	Chu et al., 1982a
ラット (SD、雌雄、 雄,119-138g; 雌,127-138g)	混餌	28 日間 (投与開始 時期不明)	0、0.5、5、50、 500 ppm (雄: 0、0.034、 0.37、3.5、35 mg/kg/day 相 当、雌: 0、0.043、 0.41、4.2、42 mg/kg/day 相当)	雄: 5 ppm 以上で甲状腺に濾胞上皮の高円柱化、濾胞の萎縮、コロイドの染色性の低下 雌: 異常なし	Chu et al., 1982a
ラット 体重の記 (SD、雌雄、 週齢/載なし)	混餌	90 日間 (投与開始 時期不明)	0、0.05、0.5、5、 50、500 ppm (雄: 0、0.0036- 41 mg/kg/day 相 当、雌: 0、 0.0043-47 mg/kg/day 相当)	雄: 0.05 ppm 以上で、甲状腺の濾胞の萎縮、コロイドの染色性の低下 500 ppm で濾胞上皮の高円柱化、乳頭状の増殖。変化の程度は雌の方に強い。 雌: 0.05 ppm 以上で、甲状腺の濾胞の萎縮、コロイドの染色性の低下 500 ppm で、濾胞上皮の高円柱化、乳頭状の増殖	Chu et al., 1984
ラット (SD、雌雄、 雄,152-167g; 雌,111-118g)	混餌	12 ヶ月間 (投与開始 時期不明)	0、0.005、0.05、 0.5、5、50 ppm (雄: 0、0.0003、 0.003、0.031、 0.31、3.1 mg/kg/day 相当 雌: 0、0.0004、 0.004、0.042、 0.4、4.4 mg/kg/day 相当)	雄: 0.005 ppm 以上で甲状腺の濾胞の萎縮、コロイドの染色性の低下、濾胞上皮の高円柱化 5 ppm 以上で濾胞上皮の空胞変性、乳頭状増殖。下垂体に組織学的変化なし。 雌: 0.005 ppm 以上で甲状腺の濾胞の萎縮、コロイドの染色性の低下、濾胞上皮の高円柱化 5 ppm 以上で濾胞上皮の空胞変性、乳頭状増殖。下垂体に組織学的変化なし。	Chu et al., 1986

付表-3 反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雌雄、 雄,119-138g; 雌,127-138g)	混餌	28 日間	0、0.5、5、50、500 ppm (雄: 0、0.034、0.37、3.5、 35 mg/kg/day 相当、 雌: 0、0.043、0.41、4.2、 42 mg/kg/day 相当)	肝臓：肝重量増加(雄 50 ppm、雌 500 ppm)、肝細胞の好酸性増加、 中心静脈域の肝細胞腫大、肝細胞 の核大小不等等(雄 5 ppm、雌 0.5 ppm) 肝酵素：アミノピリンデメチラーゼ 活性の増加(雄 5 ppm、雌 50 ppm)、アニリンヒドロキシラーゼ 活性の増加(雌雄 50 ppm) その他：血清総タンパクの増加(雄 5 ppm、雌 50 ppm)、コレステロー ルの増加(雌雄 500 ppm)、ソルビ トールデヒドロゲナーゼの増加 (雄 500 ppm)、カリウムの減少(雌 500 ppm)	Chu et al., 1982a
ラット (SD、雌雄、 週齢/体重の 記載なし)	混餌	90 日間	0、0.05、0.5、5、50、 500 ppm (雄: 0、0.0036-41 mg/kg/day 相当、 雌: 0、0.0043-47 mg/kg/day 相当)	造血器：雄:血清コレステロールの増 加( 5 ppm)、ヘモグロビン量の 減少( 50 ppm)、赤血球数、ヘマ トクリット値の減少、好酸球数、 血小板数の増加、血清総タンパク の増加(500 ppm) 雌:赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマ トクリット値の減少、血清コレス テロール、総タンパクの増加(500 ppm) 骨髓検査：雄:赤芽球系細胞の減少 ( 0.05 ppm)、M/E 比の増加( 0.5 ppm)、骨髓球系細胞の増加( 5 ppm) 雌: M/E 比の増加( 50 ppm)、赤芽球 系細胞で、P/M 比(多染性赤芽球 から有核赤血球：前赤芽球から好 塩基性赤芽球)の減少、すなわち 赤芽球系細胞の成熟遅延 肝臓：肝臓重量増加(雌雄 50 ppm)、 小葉中間域、中心静脈域の肝細胞 の、細胞周辺における好塩基性の 増加を伴う腫大、肝細胞核の大小 不同、肝細胞の脂肪変性(雄 0.05 ppm)、肝細胞壊死(雌雄 500 ppm)。 肝酵素：アミノピリンデメチラーゼ 活性増加(雄 5 ppm、雌 50 ppm) 腎臓：腎臓重量増加、び慢性の糸球 体の癒着、尿円柱、基底膜の肥厚、 近位尿細管の拡張及び上皮の好 酸性小体の蓄積を伴う変性(雌雄 500 ppm) 脾臓：脾臓重量増加(雌雄 500 ppm)	Chu et al., 1984

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雌雄、 雄,152-167g; 雌,111-118g)	混餌	12 カ月間	0、0.005、0.05、0.5、5、 50 ppm (雄: 0、0.0003、0.003、 0.031、0.31、3.1 mg/kg/day 相当、 雌: 0、0.0004、0.004、 0.042、0.4、4.4 mg/kg/day 相当)	一般状態他：最終体重増加( 0.005 ppm)、血清コレステロールの増加 (雌 50 ppm、雄で同様の傾向)。 肝臓：肝臓の絶対重量増加(雄 0.005 ppm)、小葉各領域の明瞭化、 核の大小不同(雌雄 0.005ppm)、 肝細胞の軽度の空胞変性、すり硝 子状細胞質(0.005-0.5 ppm)、中等 度から重度の肝細胞の空胞変性、 肝細胞における好酸性の増加と 細胞周辺的好塩基性の増加 ( 5 ppm)。 腎臓：び慢性の糸球体の癒着、基底 膜の肥厚(0.005-0.5 ppm)、近位尿 細管の拡張及び上皮の好酸性小 体の蓄積を伴う変性、顆粒状円柱 化( 5 ppm) 肝酵素： アニリンヒドロキシラー ゼ、アミノピリンデメチラーゼ活 性の増加(雄 5 ppm、雌 50 ppm) 腫瘍：腫瘍の発生率の増加なし。	Chu et al., 1986