

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験による既存工業化学物質のリスク評価に関する研究

坪倉，靖？

<https://doi.org/10.15017/1932020>

出版情報：九州大学，2017，博士（農学），論文博士
バージョン：
権利関係：



氏 名 : 坪倉 靖祐

論文題名 : 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験による既存工業化学物質のリスク評価に関する研究

区 分 : 乙

論 文 内 容 の 要 旨

これまで多くの工業化学物質がヒトの生活を豊かにするために開発され、使用されてきた。その一方で、工業化学物質は食品への混入、飲料水の汚染、消費者製品の誤飲事故等により健康被害を引き起こしてきた。新規の工業化学物質は「化学物質の審査および製造等の規制に関する法律（化審法）」により製造・輸入前の安全性試験が義務付けられている。しかし、化審法制定以前から製造・輸入されていた既存の工業化学物質には、安全性試験は義務づけられなかったため、数多くの既存化学物質が安全性が不明なまま使用されている。新規化学物質では、ヒトへの健康影響を評価する試験として 28 日間反復投与毒性試験が要求されている。しかし、生殖発生毒性が懸念される物質は生殖発生毒性試験を別途行う必要となる。一方、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（以下、併合試験と略す）は、反復投与試験に繁殖を組み合わせた試験であり、反復投与毒性と生殖発生毒性を一度に評価することができる。そのため、毒性情報が得られていない物質の初期評価に有効な試験と考えられる。

本研究では、毒性情報の得られていない 3 種類の既存化学物質 {4-methoxy-2-nitroaniline (4M2NA、CAS 番号 : 96-96-8)、benzene, 1,1'-oxybis-, tetrapropylene derivs. (BOTD、CAS 番号 : 119345-02-7)、1-*tert*-butoxy-4-chlorobenzene (TBCB、CAS 番号 : 18995-35-2)} について、環境からの経口ばく露によるヒト健康へのリスクについて検討するため、まず、併合試験により毒性評価を行い、無毒性量 (NOAEL) を求めた。さらに、各物質のヒトばく露量を推定し、ヒト健康へのリスクについて検討した。

まず、4M2NA について併合試験を実施し、毒性評価を行った。その結果、ヒトに外挿される変化として、雌の 450 mg/kg 群で網状赤血球比率の高値並びに脾臓の髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着が認められ、軽度の貧血が生じたことが推察された。また、生殖発生毒性については、450 mg/kg 群でも異常が認められなかった。以上の結果から、NOAEL は反復投与毒性については 75 mg/kg/日、生殖発生毒性については、450 mg/kg/日と考えられた。

次に、同様に BOTD について併合試験を実施した結果、200 mg/kg 以上の群の雄および 40 mg/kg 以上の群の雌で肝臓の重量増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大、1000 mg/kg 群の雌で γ -GTP の高値が認められた。小葉中心性肝細胞肥大は、単独では薬物代謝酵素の誘導による適応性変化と考えられるが、 γ -GTP の高値が認められたため肝臓への毒性影響である可能性があると考えられた。また、200 mg/kg 以上の群の雄でプロトロンビン時間の延長がみられ、血液凝固への影響が認められた。生殖発生毒性については、受胎率の低値が 1000 mg/kg 群で認められた。以上の結果から、NOAEL は反復投与毒性については 40 mg/kg/日、生殖発生毒性については 200 mg/kg/日と考えられた。

さらに、TBCB についての併合試験の結果、500 mg/kg 群の雌雄で自発運動低下、呼吸数減少、半眼等が認められ、本物質は中枢神経抑制作用を有すると推察された。また、生殖発生毒性については、哺育 0 日に児動物の体重の低値が 500 mg/kg 群で認められた。以上の結果から、NOAEL は、反復投与毒性、生殖発生毒性ともに 100 mg/kg/日と考えられた。

最後に 3 物質について本研究で得られた NOAEL に対して不確実係数を設定し、一日耐用摂取量 (TDI) の算出を試みた。また、過去にヒトばく露量が推定されている物質の情報から、各物質のヒトばく露量の最大値を推定した。さらに TDI およびヒトばく露量の最大値からハザード比 (HQ) を求め、リスクについて検討した。その結果、3 物質とも HQ が 1 より小さく、最大となった TBCB でも 2.2×10^{-2} であった。そのため、現状では 3 物質ともに環境からのばく露によるリスクは非常に小さいと考えられた。

本研究により、4M2NA、BOTD、TBCB の 3 種類の既存工業化学物質について併合試験による NOAEL が初めて示された。また、現状ではこれら 3 物質とも、環境からの経口ばく露によりヒト健康に悪影響を及ぼす可能性は非常に小さいことが明らかとなった。本研究で示した手法は、毒性が不明なまま使用されている既存化学物質についての毒性評価および安全性評価に有効であり、安全性の確保に貢献すると期待される。