

図4 SIAM後の初期評価文書の出版までの流れ

初期評価文書における勧告は、FW (The substance is a candidate for further work) または LP (The substance is currently of low priority for further work) のいずれかで示されている。FWは「今後も追加の調査研究作業が必要である」ということを意味し、LPは「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ということを意味しているが、状況によっては追加作業が必要となる可能性を含んでいる。

OECDのHPVプログラムでの安全性評価は、プログラムの効率化・加速化を目指して常に変革してきており、近年の傾向としては、類似する複数の化学物質をまとめて評価する「カテゴリー評価」が行われるようになってきている。第21回SIAMまでに計175物質についてのカテゴリー評価の合意が得られている。図5にOECD HPVプログラムにおけるカテゴリー評価された評価文書のカテゴリー構成物質数を示した。2から5物質で構成したカテゴリー評価文書が圧倒的に多く、6物質以上の構成によるカテゴリー評価文書の数は激減している。これらのことは多くの物質を構成物質とした場合にはカテゴリーとしての評価または初期評価文書の作成が困難であることを示しているが、カテゴリー評価はOECD HPVプログラムの加速化に貢献するものであり、今後なお一層のカテゴリー評価の促進が望まれる。

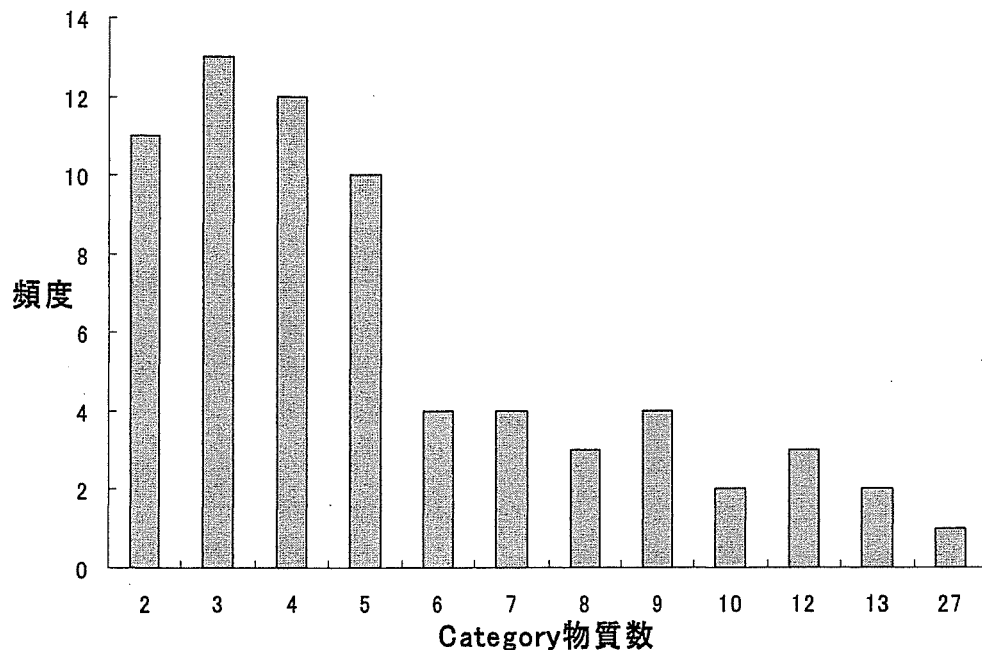


図5 OECD カテゴリー構成物質数
(経済産業省 2006b)

おわりに

OECD の化学物質対策の特徴は、1) 適正な試験結果を確保するために共通の試験法 (OECD Test Guideline) の設定および改訂を継続的に行うこと、2) 試験結果の信頼性を確保するために共通の GLP を実施すること、3) 原案は担当国が作成し、提出するが、合意された結果は OECD としての評価となり加盟国は評価に基づいて規制等を行う、等であり、このような方針に沿って化学物質の安全性点検が行われている。ヒト健康保護と地球環境保全是、近年益々重要度が高まっている各国共通の優先課題であり、既存化学物質に係わる安全性確保のための点検作業を国際的な枠組みで実施すること、さらには、行政機関と産業界とが協力して化学物質の安全対策を推進することに重要な意義がある。日本は厚生労働省、環境省、経済産業省および(社)日本化学工業協会が協力して高生産量化学物質点検プログラムに参画している。最近では、各国とも工業界が中心となって文書作成が行われるようになってきており、我が国のように評価文書を政府自体が作成して毎回の SIAM に提出している国は少なくなってきた。日本は今までに、米国に次いで多くの初期評価文書を提出し、また日本/ICCA としても活動している。我が国は化学物質の重要な生産国、利用および輸出国であり、日本の化学産業の生産額 (日本の製造業の総算出額の 10%) は世界の 12% を占めており、一人当たりの需要量は OECD 加盟国中最も多い (厚生労働省、2002)。化学産業界は化学物質の安全性を確保する責任もあり、今後ともより一層の日本/ICCA の自主的かつ積極的な高生産量化学物質点検プログラムへの貢献が期待される。

日本政府担当の文書の作成および各国からのコメント対応、ICCA 作成文書のピアレビュー、加盟国作成文書に対するコメント作成および会議出席については(独)国立環境研究所環境リスク研究センター 菅谷芳雄 (生態毒性)、(財)化学物質評価研究機構 川原和三 (物理化学

的性状および環境中運命)、(独)産業医学総合研究所 菅野誠一郎(曝露情報)、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 松本真理子、江馬 眞(ヒト健康影響および全体の取りまとめ)の各専門家が協力し合っている。毎年2回のSIAMのための厳しいスケジュール、地味で報われることの少ない業務にもかかわらず、各分野の専門家の献身的な協力により OECD HPV プログラムの活動が実施されている。また、本プログラムは厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室、同労働基準局衛生部化学物質対策課化学物質評価室、経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課環境リスク評価室の OECD HPV プログラム担当者、ICCA イニシアティブの取りまとめを行っている(社)日本化学工業協会化学品管理部 菅原尚司部長、また、ヒト健康影響の遺伝毒性部分のレビューを担当している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変異遺伝部 林 真部長等の協力により支えられている。化学物質に係わる安全性確保はより良い生活環境、より良い地球環境を確保するためには欠くことのできない課題であり、化学物質の安全性確保および国際貢献に重要な意義を持つ OECD HPV プログラムが少しでも理解され、また本プログラムが進展するよう期待したい。

参照資料：

- ・ 江馬 眞、巻頭言：OECD の化学物質対策への関わり、国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター リスクセンター四季報、13 (2), 1 (2005a).
- ・ 江馬 眞、OECD における化学物質対策—高生産量化学物質の安全性点検について、国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター リスクセンター四季報、13 (2), 2-3 (2005b).
- ・ 外務省：外交政策、経済、経済協力開発機構(OECD) (2006) <http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/oecd/index.html>
- ・ 長谷川隆一、中館正弘、黒川雄二：OECD 化学物質対策の動向、J. Toxicol. Sci., 24, app. 11-19 (1999).
- ・ 長谷川隆一、小泉睦子、広瀬明彦、菅原尚司、黒川雄二：OECD 化学物質対策の動向(第4報)、J. Toxicol. Sci., 26, app. 35-41 (2001).
- ・ 堀本政夫、有行史男、大導寺俊平、藤井登志之、福西克弘、花田 哲、池田 直、石井浩之、井上立生、岩瀬隆之、松浦正男、松澤利明、西 直樹、大窪康貫、三分一厚司、関谷公範、谷 泉乃、谷口英巳、横本泰樹、吉田順一、高橋道人、安田峯生、実験動物の発生異常用語集(日本語版1)、Congenital Anomalies, 38, 153-237.
- ・ 環境省：平成16年度版「化学物質と環境」化学物質対策の国際的動向 (2005)
- ・ 環境省：OECD の環境保健安全プログラム(日本語訳) (2006) http://www.env.go.jp/chemi/oecd_programme/oecd_programme.pdf

- ・ 経済産業省：多国間・地域間、OECD(経済協力開発機構)、OECDとは？ (2006a)
http://www.meti.go.jp/policy/trade_policy/oecd/html/index.html
- ・ 経済産業省：化学物質の安全性確保対策「Japan チャレンジプログラム」について (2006b)
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/03kanri/g_top.htm
- ・ Klimisch H-J, Andreae M, Tillmann U. A systemic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharmacol, 25, 1-5 (1997).
- ・ 厚生労働省：第3回厚生科学審議会化学物質制度改正検討部会 化学物質審査規制制度の見直しに関する専門委員会、第10回産業構造審議会化学・バイオ部会化学物質管理企画小委員会および第3回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査規制制度小委員会合同会合 資料4-2-(1) OECDにおける新規化学物質の審査・規制に係る理事会決定等 (2002) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/12/s1205-3e.html>
- ・ 厚生労働省、経済産業省、環境省：既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム政府主催説明会資料 (2005) <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/kashin/challenge/challenge.html>
- ・ 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：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 (2006).
- ・ 日本トキシコロジー学会編集、「トキシコロジー用語事典」、じほう、東京 (2003)
- ・ 日本毒性病理学会編、「毒性病理組織学」、日本毒性病理学会、名古屋 (2000)
- ・ 西原 力：大阪大学新世紀セミナー、環境と化学物質—化学物質とうまく付き合うには、大阪大学出版 (2001)
- ・ OECD: OECD Integrated HPV Database (2006a) <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>
- ・ OECD: Description of OECD Work on Investigation of High Production Volume Chemicals (2006b) http://www.oecd.org/document/21/0,2340,en_2649_34379_1939669_1_1_1_1,00.html
- ・ OECD: Overall status of sponsored chemicals in the OECD HPV Chemicals Programme (as of 30th March 2006) SIAM 22 Room Document 1 (2006c)
- ・ OECD: Manual for Investigation of HPV Chemicals (2006d)
http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1,00.html
- ・ OECD 東京センター：OECD 概要 (2006)
<http://www.oecdtkyoo.org/outline/about01.html>
- ・ 佐々木 良：化学品規制：EUの新規制案をめぐる動向を中心として、レファレンス、15-40 (2003)

- ・ 菅原尚司、化学工業界の OECD 化学品プログラム等への対応状況—HPV プログラム、PTRT での産業界の貢献、国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター リスクセンター四季報、13 (2), 9-11 (2005).

付表. SIAMの概要および討議内容等に関する論文

- 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：OECD化学物質対策の動向（第2報）、J. Toxicol. Sci., 24, app. 85-92 (1999).
- 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：OECD化学物質対策の動向（第3報）、J. Toxicol. Sci., 25, app. 83-96 (2000).
- 長谷川隆一、小泉睦子、広瀬明彦、菅原尚司、黒川雄二：OECD化学物質対策の動向（第4報）、J. Toxicol. Sci., 26, app. 35-41 (2001).
- 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：OECD化学物質対策の動向（第5報）—第12回および第13回OECD高生産量化学物質初期評価会議（2001年）、国立医薬品食品衛生研究所報告、112, 37-42 (2004).
- 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：OECD化学物質対策の動向（第6報）—第14回OECD高生産量化学物質初期評価会議（2002年パリ）、化学生物総合管理、1, 46-55 (2005).
- 松本真理子、田中里依、川原和三、菅谷芳雄、江馬 眞：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, 280-287 (2005).
- 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：OECD化学物質対策の動向（第7報）—第15回OECD高生産量化学物質初期評価会議（2002年ボストン）、国立医薬品食品衛生研究所報告、123, 46-52 (2005).
- 松本真理子、鈴木理子、川原和三、菅谷芳雄、江馬 眞：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 (2005).
- 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：OECD化学物質対策の動向（第8報）—第16回OECD高生産量化学物質初期評価会議（2003年パリ）、化学生物総合管理、2, 147-162 (2006).
- 松本真理子、川原和三、菅谷芳雄、江馬 眞、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 (2006).
- 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、OECD化学物質対策の動向（第9報）—第17回OECD高生産量化学物質初期評価会議（2003年アローナ）、化学生物総合管理、2, 163-175 (2006).
- 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、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）、化学生物総合管理、投稿中.

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、
OECD 化学物質対策の動向（第 11 報）－第 19 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議
（2004 年ベルリン）、国立医薬品食品衛生研究所報告、投稿中。

特集 妊娠とくすり

7. 生殖発生毒性試験の役割

江馬 貢

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

Key Words/生殖発生毒性, 催奇形性, 動物実験

要旨

サリドマイド事件を契機として、各国における薬事制度の見直し、強化がはかられ、実験動物を用いた生殖発生毒性試験に関する資料の提出が新有効成分、新投与経路の承認申請時に必要となっている。本稿では医薬品によるヒトにおける生殖発生障害の例と動物実験との関わりについて述べ、実験動物を用いた生殖発生毒性試験の特徴および試験結果を評価する際の留意点について概説した。

生殖発生毒性試験

生殖 (Reproduction) とは、種を存続させるための生物学的過程をいい、生殖毒性 (reproductive toxicity) には、成熟動物の生殖能に対する有害作用と子孫における発生毒性 (developmental toxicity) が含まれる。生殖能に対する有害影響とは、雌雄の生殖器や内分泌系の変化に起因する有害影響 (春期発動, 配偶子形成・輸送, 生殖周期, 性行動, 繁殖, 分娩, 生殖系の統合性に依存するそのほかの機能に対する影響等) であり、発生毒性とは、親の妊娠前から児の性成熟までの曝露による正常な発生の障害 (死亡, 形態異常, 成長の変化, 機能障害) を

指す¹⁾。すなわち、生殖毒性は親の世代を中心にとらえたときの環境要因による不妊や次世代の発生障害を指し、次世代を中心にとらえた発生毒性とはほぼ同義である。生殖発生毒性試験の目的は、哺乳類の生殖発生に対するあらゆる影響を明らかにすることである²⁾。薬物の即時のおよび遅発的影響を検出するために、親の世代の受精から次世代の受精までの完全な生殖周期 (図1) に薬物を投与して、その間の観察を行う。新薬の申請時に必要とされている生殖発生毒性試験のうち、着床から硬口蓋閉鎖までの期間中の雌動物に投与を行う「胚・胎児発生に関する試験」、いわゆる催奇形性試験は、最も重要視されており、2種の動物を用いた試験が課せられている。動物の生殖発生の特定の段階に

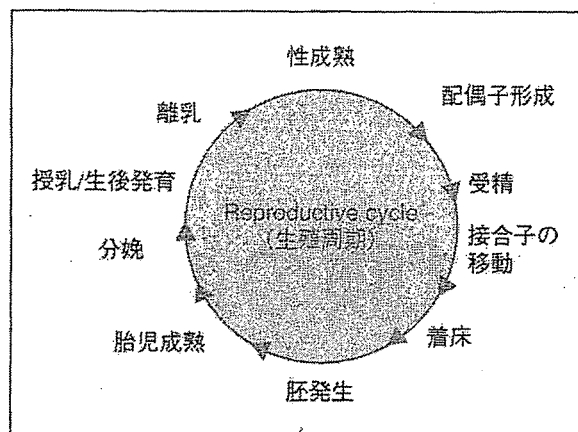


図1 生殖周期

生殖発生毒性試験においては、成熟動物および受精から性成熟までの発生の全過程にわたって薬物に曝露し、薬物の即時的および遅発的な影響を検出するため、完全な生殖周期、すなわち、一世代での受精から次の世代での受精までの観察を継続して行う。

被験物質を投与してその影響を観察することにより、どの生殖発生段階に障害を生じるかを明確にすることができる。このような試験方法は、大半の医薬品では亜急性的な服用が想定されることから、ヒトでの曝露状況をよく反映している。長期間曝露が想定される医薬品では、1世代または2世代試験が有用である。生殖発生毒性試験で得られた結果を、ヒトにおける生殖発生への危険性が他の毒性試験の結果から予見される危険性の程度と比較検討する。

生殖発生障害にかかわる出来事

生殖発生障害に関する主な出来事を表1に示

表1 生殖発生に関わる主な出来事

1744年	ヒドラの切断による多頭体
1870年	キニーネによるヒト児の難聴
1902年	妊娠モルモットへのブドウ球菌投与による児の白内障
1905年	妊娠ウサギへのX線処置による児の眼異常
1907年	妊娠ウサギへのコリン投与による実験（最初の化学物質の催奇形実験）
1911年	妊娠ウサギへのナフタリン投与による児の白内障等の眼異常
1913年	東北医専眼科教授小玉龍蔵、わが国最初の催奇形実験
1933年	ビタミンA欠乏食によるブタ児の無眼（近代実験奇形学のはじまり）
1941年	ヒト先天性風疹症候群
1950年	ストレプトマイシンによるヒト児の難聴
1952年	ヒト胎児性水俣病、アミノプテリンによるヒト胎児の髄膜脳瘤
1953年	男性ホルモンによるヒト女児の偽半陰陽
1956年	ベンデクチン発売開始
1957年	サリドマイド発売（鎮静薬「コンテルガン」西独グリュネンター社）
1961年	サリドマイド事件（米FDA フランシス・ケルシー承認与えず）
1963年	「胎児に及ぼす影響に関する動物試験法」厚生省薬務局長通知（わが国の最初の試験法ガイドライン）
1967年	「医薬品の製造承認等の基本方針」厚生省薬務局長通知（急性、亜急性、慢性、胎児及びその他の特殊毒性データの要求）
1968年	カネミ油症「コーラベビー」
1971年	ジエチルstilbestrol（DES）服用の母親から生まれた女児の腫がん
1982年	「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」（GLP）制定
1983年	ベンデクチン発売中止
1983年	イソトレチノイン（13-cis-retinoic acid）によるヒト児の小耳
1992年	ヒト精子の減少をスキヤケベックが報告
1997年	薬審第316号「医薬品の生殖発生毒性に係わるガイドライン改定について」
2000年	薬審第1834号「医薬品の生殖発生毒性についてのガイドラインの改定について」：本ガイドラインの一部改訂

した。ヒトに関しては、1870年に小児の難聴とキニーネ (Quinine) の妊娠中の摂取との関係が疑った報告があり、その後、先天性風疹症候群、ストレプトマイシンによる難聴、胎児性水俣病、男性ホルモンによる女児の偽半陰陽、サリドマイド (Thalidomide) 事件、カネミ油症、ジエチルスチルベストロール (DES: Diethylstilbestrol) による女児の腔癌、イソトレチノイン (Isotretinoin) による小耳などが報告されているが、なかでも特筆すべきはサリドマイド事件である。1954年に西ドイツのグリュネンター社においてサリドマイドが合成され、1957年10月にコンテルガン®という商品名で、睡眠薬、精神安定薬として発売され始め、世界の46カ国で発売された。睡眠薬としては即効性、持ち越し作用がなく、致死的作用もなく、当時の西ドイツおよび諸外国で大衆薬として広く使われた⁶⁾。その後、サリドマイドを妊娠初期に服用した妊婦の出産児が先天異常を有することが報告され、1961年頃からサリドマイド禍として認識され始めた。このサリドマイド事件を契機として、医薬品の催奇形作用が問題視され、各国における薬事制度の見直し、強化がはかられた。わが国では1963年4月に「医薬品の胎児に及ぼす影響に関する動物試験法」が厚生省薬務局長から通知された。この通知はわが国で最初の具体的な毒性試験ガイドラインであり、2種類の動物を用いて行う器官形成期投与試験が示された。その後、何回かの改正を経て、現行の生殖発生毒性試験法が2000年12月に医薬審第1834号⁷⁾として通知され、このガイドラインにしたがって新薬の承認申請のための生殖発生毒性試験が行われている。医薬品の承認申請には、医薬品の品質、有効性、安全性を評価するために、規格および試験方法、安定性、毒性、薬理作用、吸収・分布・代謝・排泄、臨床試験についての資料の提出が求められている。申請内容に応じて必要な資料が定められており、生殖発

生毒性に関する資料の提出は新有効成分、新投与経路の承認申請時に必要とされている⁸⁾。

医薬品によるヒトにおける発生障害と動物実験との関わりの例

1. サリドマイド (Thalidomide)

サリドマイドに関しては、動物実験で催奇形性が証明される前に不幸にもヒトでの薬害が起こってしまった。サリドマイド禍当時の世界中のどこの国においても、医薬品や化学物質について発生中の生物に対する影響に関する試験は要求されておらず、食物中の重要な化学物質または生殖器官に選択的な反応を示すと推定される化学物質についてののみ生殖毒性試験が推奨されていたにすぎなかった。これらの生殖毒性試験では、数世代にわたって妊娠率、出生児数、児の成長などについて重点的に調べられていたが、胎児についての検査は十分に行われていなかった。したがって、当時の試験枠組みではサリドマイド禍は避けられなかったのかもしれない⁹⁾。サリドマイドの催奇形性に対して、ラットおよびマウスはほとんど感受性を示さず (胚死亡は惹起されるとする報告はある)、ハムスター、ブタ、ネコ、イヌ、フェレット、アルマジロおよびニワトリでは感受性を示すが、特異的な奇形は惹起されない¹⁰⁾。ウサギおよび非ヒト霊長目では感受性を示し、特異的な奇形が惹起される。ウサギでは胎児致死作用が強く発現するような高用量でのみ四肢奇形およびその他の奇形が認められるが、奇形発現率は低く、系統間で感受性に差がある。9種中8種の非ヒト霊長目でヒトと同様の用量および感受期の投与により、特徴的な四肢奇形が観察されている¹¹⁾。非ヒト霊長目または最も鋭敏な系統のウサギを催奇形性スクリーニング試験に汎用することは現実的には困難である。Kalter (2003)¹²⁾は、あ

種の薬物が実験動物において先天奇形を惹起することはサリドマイド禍以前から知らされていたが、現在の生殖発生毒性試験の知識と技術をもってしても、サリドマイドのヒトにおける催奇形性をおそらく予見できなかつただろうと述べている。

2. ベンデクチン (Bendectin)

ベンデクチン (抗ヒスタミン剤のドキシラミン、抗痙攣剤のジサイクロミン、ビタミンB₆の合剤) は鎮吐薬として1956年から米国のメレル・ダウ社から発売開始され、米国の25%の妊婦が服用したと見積もられている⁹⁾。本薬服用の女性が奇形児を出産したという訴えが起き、ベンデクチンの催奇形性作用についての大衆キャンペーンが行われた³¹⁾。FDAでも、本薬が催奇形性の原因とはしなかつたにもかかわらず、その後ベンデクチンの売り上げ収入よりも裁判費用が多くなったことから、1983年にメレル・ダウ社は販売を中止した³⁾。ラット、ウサギおよび非ヒト霊長目を用いて、大量投与を行った実験でも、ヒトにおける催奇形性を支持する結果は得られていない³²⁾。

3. アンドロゲン (Androgens)

モルモット、ラット、マウス、ハムスター、ハリネズミ、フクロネズミ、モグラ、ウサギウシ、ヒツジおよび非ヒト霊長目において雌胎児に雄性化を引き起こすことが、1936～1950年にすでに報告されていた。その後の1953年、ヒトにおいて、乳癌の妊婦へのMethylandrostenediol投与による女兒の外生殖器異常が報告された³³⁾。

4. プロゲステロン類

Ethisteroneについてはウサギの雌胎児の雄性化を引き起こすことが1942年に報告されていた。しかし、臨床家や発生学研究者の注意を引かず、切迫流産のために妊娠初期に黄体ホルモン剤を投与された女性から女兒仮性半陰陽児が生まれた³⁴⁾。

5. 抗痙攣薬

抗痙攣薬については動物実験で奇形胎児の発現などの発生毒性試験結果が先に報告された。その後、ヒトにおける抗痙攣薬の発生障害に関する情報収集が行われた⁹⁾。

6. ビタミンA類

ビタミンAの催奇形性については1953年にすでに報告されており、また、ビタミンA類似体のIsotretinoinやレチノイン酸類似体のEtretinateについては動物実験で催奇形性が認められていた。しかしながら、有用性のために医薬品として承認された後にヒトにおける発生障害の報告がなされた³⁵⁾。

ヒトにおいて発生毒性が報告されている医薬品

商業上および公衆衛生上重要であること、ヒトおよび動物における良質なデータが得られること、成長遅延、死亡、奇形、機能障害のいずれかの発生毒性を示すことを基準にSchardeinとMacina (2006)⁷⁾が選定した50の化学物質のうち42種の医薬品について、ヒトおよび実験動物で発生毒性が報告された年を表2に示した。ヒトにおいて、催奇形作用の報告があるものは40 (95%)、致死作用の報告があるものは24 (57%)、機能障害の報告があるものは21 (50%)、成長遅延の報告があるものは16 (38%)であった。ヒトで成長遅延、死亡、奇形および機能障害のすべての発生障害の型を示すと報告されているのは、抗腫瘍薬 (Aminopterin, Cyclophosphamide, Methotrexate)、抗痙攣薬 (Paramethadione)、ACEインヒビター (Captopril)、抗甲状腺剤 (Methimazole)、抗凝固剤 (Warfarin)、平滑筋収縮薬 (Ergotamine) の8医薬品 (19%)であり、これらは最も強い発生毒性物質と考えられる。ヒトで成長遅延、死亡、

表2 ヒトで発生毒性が報告されている医薬品のヒトおよび動物での発生障害の報告年

薬物名	ヒトにおける発生毒性(報告年)	動物における発生毒性(報告年)
抗腫瘍薬		
Aminopterin	脳/口唇口蓋奇形、死亡(1952)	マウス胚死亡(1950)、ラット奇形(1954)
Busulfan	口蓋/眼/生殖器/卵巣奇形、成長遅延、死亡(1950)	ラット卵巣性不妊(1964)、マウス奇形(1956)
Chlorambucil	死亡(1962)、腎臓/尿管奇形(1963)	マウス四肢/中枢神経系奇形、口蓋裂(1956)
Cyclophosphamide	指趾/口蓋/鼻奇形、皮膚異常(1964)	ラット奇形、成長遅延、胚致死(1962)
Methotrexate	頭蓋/指趾/耳/顔面/肋骨奇形(1968)	ラット四肢/指奇形、口蓋裂(1967)
Cytarabine	死亡(1978)、骨/指趾/耳奇形(1980)	ラット四肢/指趾/尾奇形、口蓋裂、死亡(1968)
Mechlorethamine	死亡(1962)、骨/指趾/脳/耳奇形(1974)	ラット奇形、成長遅延、胚致死(1948)
ビタミンA類		
Vitamin A	尿管奇形(1965)	ラット頭顔面/脳奇形(1953)
Isotretinoin	耳奇形(1983)	ウサギ奇形(1982)
Etretinate	骨格/脳奇形(1984)	ウサギ骨格奇形性(1981)
Tretinoin	脳奇形(1991)	マウス顔面/四肢/神経系/心臓奇形(1967)
Acitretin	死亡(1994)	ウサギ/マウス/ラット四肢奇形(1985)
抗瘧疾薬		
Phenytoin	奇形(1964)	マウス奇形(1966)
Phenobarbital	奇形(1964)	マウス口蓋裂(1977)
Paramethadione	口蓋/口蓋/脊椎/尿管/脳/心臓/血管系奇形、死亡(1970)	ラット胎児死亡、成長遅延、骨格変異(1976)
Primidone	顔面異常、成長遅延(1973)	マウス口蓋裂(1975)
Carbamazepine	死産児における奇形(1979)	マウス中枢神経系奇形(1977)
Valproic acid	顔面/脳/心臓/骨格奇形、成長遅延(1980)	マウス奇形(1971)
合成ステロイドホルモン剤		
Ethisterone	女児雄性化(1955)	ウサギ雄胎児の雄性化(1942)
Methyltestosterone	女児雄性化(1957)	ウサギ雄胎児の雄性化(1947)
Norethindrone	女児雄性化(1958)	マウス雄胎児の雄性化(1972)
Medroxyprogesterone	女児雄性化(1963)	ラット雄胎児の雄性化(1960)
Danazol	死亡(1978)、雄性化(1981)	ラット/ウサギで発生毒性(Physicians' Desk Reference, 2002)
抗生物質		
Streptomycin	難聴(1950)	マウス顕微鏡的脳の変化(1963)、マウス内耳障害(1985)
Tetracycline	歯/骨灰褐色化(1961)	ラット胎児骨石灰化、コラーゲン合成(1968)
Trimethoprim	心血管系/口蓋/尿管奇形(2000)	ラット催奇形性(1969)
解毒剤		
Penicillamine	消化管/血管系/骨奇形、皮膚異常、死亡(1971)	ラット奇形、成長遅延、胚致死(1972)
Methylene Blue	腸管異常(1990)	マウス奇形、胚致死(2000)
その他		
Quinine	耳障害(1933)	ウサギ耳神経障害(1938)
Propylthiouracil	甲状腺障害(1946)	モルモット甲状腺障害(1948)
Thalidomide	アザラン症(1959)	ウサギ四肢奇形、胚致死(1963)、サル四肢奇形(1964)
Disulfiram	四肢奇形、死亡(1965)	ラット胚致死(1974)
Warfarin	眼奇形、機能障害(1966)	マウス口蓋裂、出血、胎児死亡(1971)
Methimazole	四肢奇形、成長遅延(1966)	ラット生後行動変化(1982)
Diethylstilbestrol	腫瘍がん(1970)	ラット間性(1940)
Ergotamine	心臓奇形、死亡(1971)	ラット/マウス低胎児体重、骨化遅延(1973)
Propranolol	子宮内成長遅延(1974)	ラット出生児数減少、出生児低成長(1985)
Captopril	腎臓/頭蓋/四肢奇形(1981)	ウサギ/ヒツジ死産(1980)
Misoprostol	頭蓋奇形(1991)	ラット着床障害(妊娠0~7日に膈内投与)(1982)
Pseudoephedrine	腹壁破裂(1992)	ラット低胎児体重/骨化遅延(1989)
Fluconazole	頭蓋/口蓋/骨格奇形(1992)	ラット口蓋裂、頭顔面骨化異常、胚致死、ウサギ流産(unpublished data)
Valsartan	頭蓋/顔面/腎臓/指趾奇形(2001)	ウサギ/マウス/ラット胚致死、成長遅延(unpublished data)

奇形、機能障害のうちの3つの型の発生障害を惹起すると報告されているのは13(31%)、2つの型の発生障害を惹起すると報告されているのは9(21%)、1つの型の発生障害を惹起すると報告されているのは12(29%)であった。ヒトでは成長遅延の報告はあまり多くはないが、胎児の成長遅延は実験動物においては最も鋭敏で、

最も検出しやすい発生毒性指標であり、母体および胎児の両者に対する毒性影響によって起こりうる。ヒトにおける子宮内成長遅延は3~10%の頻度で起こり、これらの児の死亡率は正常児の3倍高く、自然流産の20%程度が重篤な成長遅延を有しているとの報告もある²⁾。また、周産期死亡、先天奇形、神経学的機能障害との

関連も明らかになっている⁷⁾。

動物実験の特徴と 評価の際の留意点

ヒトで発生毒性を現す化学物質は、いずれかの動物種で発生毒性を現し、いかなる化学物質も適切な量を適切な時期ある動物種に与えたときに発生毒性を現しうる (Karnofsky の法則)。これらのことはある動物種で発生毒性が惹起されれば、ヒトでも発生毒性が惹起される可能性があることを示している。Schardein (2000)⁸⁾ は、調査した 4,153 の化学物質のうち、動物で催奇形性が報告されているものは約 1/3 であり、そのうちの 291 の化学物質では 2 種以上の動物において催奇形性の報告があるが、2,760 の化学物質については催奇形性は示されていないと述べている。さらに、70,000 以上の化学物質が環境中に存在し、そのうち 70 物質がヒトでの発生毒性物質であると述べている⁹⁾。また、実験動物で催奇形性を示した 1,200 の化学物質のうち 40 物質がヒトにおける催奇形性物質であったとの記述もある⁹⁾。動物を用いた生殖発生毒性試験では、その動物における試験の科学的真実性を考察し、その動物種における生殖発生毒性の機序と薬物動態を検索し、曝露量を考慮し、ヒトへの外挿を行う²⁾。ヒトの生殖発生障害の情報がない場合には、動物を用いた実験結果からヒトへの外挿を行わなければならない。

生殖発生毒性の発現には、因子特異性、時期特異性、投与量と投与経路、母児の遺伝子、母体の生理及び病態等が複雑に係わっているため、これらの要因を十分に考慮して実験データを考察する必要がある。特定の型の発生障害には特定の感受期が存在し、観察の時期によって検出する発生障害の型が限定される。したがって、同じ化学物質が投与条件によって異なった発生

障害を惹起し、同じ発生障害でも異なった機序や発生過程から惹起されうる。このように、発生障害発現には多くの要因が関与しているため、実験結果の再現性に問題がある場合がある。動物の生殖発生毒性試験では、生殖周期のあらゆる時期に化学物質が投与されるため、あらゆる型の生殖発生異常が惹起される可能性がある。投与量が高いと、胚/胎児死亡が惹起され、投与量が低くなれば、奇形、成長遅延、次いで、機能障害、さらに低くなれば作用はみられなくなるのが一般的である。胚/胎児致死作用が強くみられたときには、催奇形性が隠されていないかを吟味する必要がある。また、実験動物とヒトでは系統発生学的な差、生殖生理学的な差があり、実験動物とヒトとの比較が困難な場合がある。子宮内発生にも差があり、発生毒性試験によく用いられるラットやマウスなどのげっ歯類、ウサギでは主要な奇形の感受期である器官形成期は 1～2 週間と短い。ヒトを含めて高等霊長類では 4～6 週間と長く、高等霊長類では催奇形因子の侵襲に対する修復過程の時間がある。また、出生時の成熟の程度がヒトと実験動物では異なっており、ラットやマウスでは、ヒトに比べて未熟な状態で出生するので、周産期の発生障害の評価には注意を要する。さらに、代謝の種差、薬物動態の差異も考慮する必要がある。生殖発生毒性試験に用いられる用語および異常の分類等については、文献ごとに違いがある場合があり、毒性評価の際に注意を要するが、これらについては統一化の試みが行われている^{10)~12)}。また、公表されている生殖発生毒性試験の報告には質的な差があり、公表された催奇形性についての試験のうち 10% しか適切に実施されていない¹³⁾ともいわれており、ヒトへの外挿を難しくしている要因となっている。

ヒトにおける生殖発生毒性を検出するための理想的な動物種はなく、動物 1 種における毒性だけでヒトにおける作用を予測することは不可

能であるので、複数の動物種を用いて毒性試験が実施される必要がある。毒性発現に著しい動物種差が認められるときには、薬物動態や胚/胎児の組織の感受性に差がある可能性を考察する必要がある。薬物代謝が類似している多くの動物種において、母体毒性量よりも低用量で同じ型の発生毒性が発現するときには、ヒトでの毒性が発現する可能性が高くなる。動物実験では通常健常な動物を使って行われることがヒトの場合とは異なっている。ヒトでは、例えば、抗痙攣薬の場合、治療に複数の医薬品が使われ、また、痙攣などの母体の要因が介在するために、これらの要因による作用の増強または軽減の影響を考慮しなければならない。また、当然のことながら医薬品は比較的大量を意図的に与えるものであり、処方する者が医薬品についての情報を熟知している必要がある。

これまで述べたような動物実験の特徴を十分に理解し、動物実験のデータを適切に評価して、ヒトへの外挿が行われることが望まれる。

文 献

- 1) OECD Environment:Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment. No. 43. Draft Guidance Document on Reproductive Toxicity Testing and Assessment (November 10, 2004)
- 2) 厚生省医薬安全局：医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について、医薬審第1834号、2000。
- 3) 栢森良二：サリドマイド物語、医歯薬出版、1997。
- 4) 厚生省医薬安全局：医薬品の承認申請に添付すべき資料の取り扱いについて、医薬発第663号、2001。
- 5) Schardein JL:Chemically Induced Birth Defects,

3rd Edition, Revised and Expanded. Marcel Dekker, New York, 2000.

- 6) Kalter H:Teratology in the Twentieth Century; Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established. Elsevier, Amsterdam, 2003.
- 7) Schardein JL, Macina OT:Human Developmental Toxicants:Aspects of Toxicology and Chemistry. Taylor & Francis, Boca Raton, 2007.
- 8) 谷村 孝：成績の評価とヒトへの外挿，谷村孝編，毒性試験講座 11，発生毒性，地人書館，pp389-412，1992。
- 9) Shepard TH:Catalog of Teratogenic Agents, 11th Edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2004.
- 10) Wise LD, et al.:Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (version 1). Teratology 55:249-292, 1997. (日本語版/堀本政夫・他：実験動物の発生異常用語集、Cong Anom 38:153-237, 1998)
- 11) Chahoud I, et al.:Classification terms in developmental toxicology:Need for harmonisation. Reprod Toxicol 13:77-82, 1999.
- 12) Solecki R, et al.:Harmonisation of rat skeletal terminology and classification. Report of the third workshop on the terminology in developmental toxicology, Berlin, 14-16 September 2000. Reprod Toxicol 15:713-721, 2001.
- 13) Solecki R, et al.:Harmonisation of rat fetal external and visceral terminology and classification. Report of the fourth workshop on the terminology in developmental toxicology, Berlin, 18-20 April 2002. Reprod Toxicol 17:625-637, 2003.

著者連絡先

(〒158-8501)

東京都世田谷区上用賀 1-18-1

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

江馬 眞

【報文】

OECD 化学物質対策の動向 (第 6 報)

— 第 14 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2002 年パリ) —

Progress on OECD Chemicals Programme (6): SIAM 14 in Paris, 2002.

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
国立医薬品食品衛生研究所

Mika Takahashi, Mutsuko Hirata-Koizumi, Mariko Matsumoto, Akihiko Hirose,
Eiichi Kamata, Ryuichi Hasegawa and Makoto Ema
National Institute of Health Sciences

要旨：第 14 回の OECD 高生産量化学物質初期評価会議が 2002 年 3 月にパリで開催された。日本が提出した 8 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 8 物質の初期評価報告書の健康影響部分について、その要旨を紹介する。

Abstract: The 14th SIDS, the Screening Information Data Set, Initial Assessment Meeting (SIAM 14) was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France, hosted by the European Commission. The initial assessment documents of eight substances at SIAM 14 (CAS numbers: 88197, 126987, 839907, 2403885, 2867472, 3319311, 3452979, 16219753) 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 human health effect parts in their eight substance documents are introduced.

Key words: OECD, HPV program, 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) は加盟各国の経済の持続的な成長、多角的な貿易の拡大等を目的としているが、1960年代から化学物質貿易の拡大に伴う環境汚染が深刻化して化学品対策がその重要な課題となり、化学品テストガイドラインや Good Laboratory Practice (GLP) の作成等の種々の活動が進められてきた (長谷川ら 1999a)。加盟各国における高生産量化学物質 (High Production Volume Chemical: HPV) については、1992年に始まった OECD 高生産量化学物質点検プログラム (HPV Program) により安全性の評価が行われている (長谷川ら 1999a)。点検プログラムにおいて加盟各国での生産量・既存の毒性データ量に基づき OECD HPV Chemicals List の作成及び評価の優先順位付けが行われ (長谷川ら 1999a)、現在は加盟各国と企業が、生産した化学物質に関する情報収集や試験を行って評価文書を完成させ、順次それらの文書が初期評価会議 (SIAM: SIDS, the Screening Information Data Set, Initial Assessment Meeting) で討議されている。

日本政府は初回より評価文書を提出しており、第6回までに27物質の評価文書について合意を得た。第7回から第13回の初期評議会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部分については既に紹介された (長谷川ら 1999b、2000、2001; 高橋ら 2004)。

評価文書は、物性、環境毒性、及びヒトの健康影響に関する記述から構成されているが、著者らがヒトの健康影響部分の担当であるため、本稿では SIAM14 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ヒトの健康影響についての記述の概要を紹介する。

2 SIAM14 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

2002年3月にパリ (フランス) で開催された SIAM14 において、33化学物質の初期評価文書が検討され、表1に示す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 (Further Work) または LP (Low Priority) 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報告書のヒトへの健康影響についての記述の概要を以下に示す。

(1) *o*-To luenesulfonamide (88-19-7) (日本政府作成)

本化学物質はスルホンアミド類に属し、サッカリンの原料として使用される。

ラットへの経口投与では、ほとんどが速やかに尿中に排泄される。ヒトではラットより排泄は遅い。ラットとヒトにおける主要な代謝物質は 2-スルファモイル-ベンジルアルコール及びその硫酸塩、グルクロン酸塩である。さらに、ヒトでは代謝物質としてサッカリンが尿中で検知されている。

ラットにおける単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では、投与直後から鎮静、脱力、側臥位、刺激に対する無反応、促迫呼吸、呼吸数減少、体温低下、カタレプシー等が最低投与量の 700 mg/kg でもみられ、LD₅₀ は雄で 2,000 mg/kg を上回り、雌で 1,000 ~ 2,000 mg/kg であった。ウサギの眼に対する刺激性が報告されているが、信頼性は不確実である。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雌雄に交配前2週間

及び交配期間2週間、さらに、雄では交配期間終了後2週間、雌では妊娠期間及び分娩後哺育3日まで、0、20、100及び500 mg/kg/dayが強制経口投与された。雄の100 mg/kg/day以上の群で自発運動低下、腹臥姿勢、体重増加抑制、摂餌量減少、流涎が観察された。剖検時の血液学検査では、赤血球血色素濃度が100 mg/kg/day以上の群で、また、血小板数が500 mg/kg/day群で増加した。血液生化学検査では、100 mg/kg/day以上の群で総コレステロール濃度が増加した。また、500 mg/kg/day群では総蛋白濃度が増加し、A/G比、ブドウ糖濃度及びトリグリセライド濃度が低下した。100 mg/kg/day以上の群で肝臓及び腎臓に暗色化あるいは腫大が認められ、病理組織学検査において、肝臓では小葉中心性肝細胞肥大が認められ、腎臓では好酸性小体が被験物質投与群で頻度及び程度ともに増強された。雌の500 mg/kg/day群において自発運動低下、腹臥姿勢、鎮静、紅涙、体温低下、触発反応の喪失、流涎、呼吸困難、褐色尿などを示した後に13例中3例が死亡し、2例が瀕死剖検された。雌の生存例では、100 mg/kg/day以上の群で雄と同様の一般状態の変化が観察され、500 mg/kg/day群ではさらに四肢の伸展及びよろめき歩行が認められた。哺育4日の剖検では、100 mg/kg/day以上の群の肝臓に腫大あるいは暗色化、胸腺には小型化が観察された。100 mg/kg/day以上の群の肝臓、500 mg/kg/day群の腎臓、脳及び副腎の重量あるいは比体重が増加し、病理組織学検査では、100 mg/kg/day以上の群で小葉中心性肝細胞肥大が、500 mg/kg/day群では心外膜の線維化及び細胞浸潤、胸腺の萎縮ならびに被膜の線維化および細胞浸潤が認められた。

以上の臨床症状と肝臓の変化に基づいて反復経口投与の無毒性量 (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level) は20 mg/kg/dayと判断された。

上述のOECDの反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において、交尾及び受胎能、分娩及び哺育状態の異常は認められなかった。出生児に被験物質投与に起因した形態異常は観察されなかったが、500 mg/kg/day群における哺育0及び4日における雌雄生存児体重に低下が認められた。また、0、2.5、25及び250 mg/kg/dayを混餌投与したラットの二世世代生涯試験では、250 mg/kg/day群で児数及び体重の減少が認められた。これらの試験結果を考慮して、生殖発生毒性のNOAELは100 mg/kg/dayと判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験ではS9 mix存在および非存在下で陰性であり、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験でも陰性であった。*In vivo*の2種類の小核試験では陰性であったが、マウスのSpot試験では結果が曖昧であった。これら*in vivo*の試験は実験条件が十分に記載されていないことも考慮して、*in vivo*での遺伝毒性の可能性については結論できないとされた。

上述の二世世代生涯試験では、いずれの投与群でも両世代に腫瘍発生率上昇は認められず、2年間経口投与試験でも本物質に発がん性がないことが示された。一世代生涯試験において膀胱の腫瘍発生率の低下が示されているが、この研究の報告は記述が不十分であるため、信頼性は不確実である。ほ乳類の培養細胞を用いた細胞トランスフォーメーション活性は陰性であった。これらのデータの総合判断から本化学物質に発がん性はないと判断された。

(2) Methyl acrylonitrile (126-98-7) (日本政府作成)

本化学物質はメタクリル酸誘導体やポリマーの中間体として使用される。

消化管で速やかに吸収されるが生体内蓄積の可能性は低い。主として呼気中に二酸化炭素として排泄される。投与に用いた溶媒の違いや試験に用いた動物の種差/系統差が本化学物質の代謝と排泄に影響を及ぼしている。

急性毒性に明確な種差があり、経口LD₅₀はラットで64~240 mg/kg、マウスで17 mg/kg、ウサギで16 mg/kg、スナネズミで3.8~4.9 mg/kgであった。自発運動低下、腹臥姿勢や側

臥姿勢、過呼吸がみられた。吸入 LC₅₀ は経口急性毒性と同様に、ラットにおいてマウスやウサギより高かった。意識喪失、強直間代性痙攣がみられた。

ウサギの皮膚及び眼には軽度の刺激性が認められた。ヒトでは呼吸器系と眼に対して軽度の刺激性がみられた (2 ppm で 10 分間暴露)。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雌雄に交配前 2 週間及び交配期間 2 週間、雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間、分娩後哺育 4 日まで、0、7.5、15 及び 30 mg/kg/day が強制経口投与された。一般状態、体重及び摂餌量にはいずれの群の雌雄にも異常は認められなかった。30 mg/kg/day 群の雄で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及びカリウムの低下、クレアチニンの高値、雌で総ビリルビン及びブドウ糖の高値が認められた。また、雌の脾臓に髄外造血が 30 mg/kg/day 群で 7 例に認められた。30 mg/kg/day 群での雄の貧血所見に基づき、本試験での NOEL は 15 mg/kg/day と判断された。米国の National Toxicology Program (NTP) による 2 年間経口投与発がん性試験では、ラットに 0、3、10 及び 30 mg/kg、マウスに 0、1.5、3 及び 6 mg/kg が週 5 日強制経口投与された。血液学検査及び血液生化学検査は行われなかった。ラットでは 30 mg/kg の雌雄で体重が減少し、鼻腔の嗅上皮萎縮及び嗅上皮化生が増加し、骨髄過形成が雌の 30 mg/kg で増加した。

嗅上皮及び骨髄の病理組織学的変化に基づき、反復投与毒性の NOEL は雌雄ともに 10 mg/kg (7.14 mg/kg/day) と判断された。マウスでは投与に関連した影響はみられなかったことから、反復経口投与毒性の NOEL は 6 mg/kg (4.29 mg/kg/day) と判断された。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) において、親動物の生殖能及び児動物に変化が認められなかったことから、生殖発生毒性の NOEL は 30 mg/kg/day と判断された。NTP による二世世代生殖毒性試験では、ラットに 0、2、7 及び 20 mg/kg/day が二世世代にわたり強制経口投与されたが、F0 と F1 ラットの生殖能に影響はみられなかった。F0 の精子密度に差はみられなかったが、F1 の 20 mg/kg/day 群で精子密度が 19% 減少した。F1 の精巣上体の形態に変化はみられなかった。F1 の精子密度の減少に基づき、本試験での生殖発生毒性の NOEL は 7 mg/kg/day (雌雄) と判断された。ラットの妊娠 6-15 日に 0、5、25 及び 50 mg/kg/day、ウサギの妊娠 6-19 日に 0、1、3 及び 5 mg/kg/day を強制経口投与して発生毒性試験を行った。ラットでは母動物及び胎児に投与に関連した影響はみられなかった。ウサギでは母動物に投与に関連した影響はみられなかったが、5 mg/kg/day 群で胎児の性比 (雄/雌) は減少したことから、NOEL は 3 mg/kg/day と判断された。

ラットの妊娠 6-20 日に 0、6、12、25、50 及び 100 ppm が 1 日 6 時間吸入暴露された。100 ppm で母動物の体重増加量が減少し、雌雄の胎児体重が 100 ppm で低値を示したことから、発生毒性の NOEL は 50 ppm (137 mg/m³) と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在および非存在下で陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、連続処理及び S9 mix 非存在下の短時間処理で陰性であったが、S9 mix 存在下の短時間処理では染色体異常の誘発作用が認められたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。In vivo でのマウスの小核試験は投与可能な最高用量において陰性であった。これらの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

上述の NTP による 2 年間経口投与発がん性試験において、ラット・マウスともに最高投与量でも腫瘍性の変化が認められなかったことから、齧歯類において発がん性はないと判断された。

(3) Tris(2-hydroxyethyl) isocyanurate (839-90-7) (ICCA 日本企業作成)

本化学物質は熱硬化性塗料となるポリエステルを合成するモノマーとして主に使用される。

ラットでの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) では雌雄とも投与による変化はみられず、経口投与による LD₅₀ は雌雄で 2,000 mg/kg 以上であった。ラットでの8時間吸入暴露試験 (9.32 及び 15 mg/L) 及びマウスでの腹腔内注射試験においても、急性毒性影響はみられなかった。腹腔内注射による LD₅₀ は雌雄で 10,000 mg/kg 以上であった。

皮膚及び眼に対する刺激性はみられなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雄ラットに交配前 14 日間、交配期間及び交配後を含む 49 日間、雌ラットに交配の最大 28 日前から哺育 3 日まで (計 40 ~ 46 日)、0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与された。全ての投与群において毒性影響は認められなかったことから、反復経口投与毒性の NOAEL は雌雄で 1,000 mg/kg/day、生殖発生毒性の NOAEL も雌雄親動物及び児動物で 1,000 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在および非存在下で陰性であった。チャイニース・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、連続処理及び S9 mix 存在及び非存在下の短時間処理において染色体異常や倍数性細胞の誘発作用は認められなかったことから、染色体異常試験は陰性と判断された。これらの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

(4) 2,2,6,6-Tetramethyl piper id in-4-ol (2403-88-5) (ICCA 日本企業作成)

本化学物質は主にプラスチック用光安定剤の合成用中間体として使用される。

単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) におけるラットでの LD₅₀ は雄で 1,482 mg/kg、雌で 1,564 mg/kg であった。雌雄とも全ての群で自発運動低下、散瞳及び眼瞼下垂がみられ、1,300 mg/kg 以上で腹臥位、体温低下、振戦が認められた。さらに、雄の 1,300 mg/kg で削瘦、腹部膨満及び耳介等の蒼白、1,690 mg/kg で立毛、雌の 1,690 mg/kg で腹部膨満、耳介等の蒼白及び脱毛が観察された。急性経皮毒性試験 (OECD TG 402) におけるラットでの LD₅₀ は雌雄で 2,000 mg/kg 以上であった。立毛、円背位及び塗布部位での紅斑がみられたが、試験期間での死亡例はなかった。急性皮膚刺激性/腐食性試験 (OECD TG 404) では、ウサギの皮膚への強い刺激性が示された。皮膚感作性試験 (OECD TG 406) では、モルモットへの中程度から高程度の皮膚感作性がみられた。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、雌雄ラットの交配前 2 週間及び交配期間の 2 週間、さらに、雄では交配期間終了後 20 日間、雌では妊娠期間を通じて分娩後の哺育 3 日まで、0、60、200 及び 600 mg/kg/day が強制経口投与された。死亡が雌の 60 mg/kg/day 群及び雌雄の 600 mg/kg/day 群で観察された。眼瞼下垂及び散瞳が雌雄の 60 mg/kg/day 以上の群で、自発運動低下が雌雄の 600 mg/kg/day 群で認められた。また、雌雄の 200 mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制が認められた。雄の血液学検査、血液凝固能検査及び血液生化学検査では投与の影響は認められなかった。器官重量では雌雄の 600 mg/kg/day 群で副腎重量が高値を、雌の 600 mg/kg/day 群で肝臓重量が高値を示した。

死亡動物に共通して腎臓の皮質や皮髄境界部に尿細管上皮の空胞変性が観察されたことにより死亡は本化学物質投与によることが示唆され、最低投与量の 60 mg/kg/day 群で死亡がみられたことから、NOAEL は雌雄で 60 mg/kg/day 未満と判断された。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において、雄の生殖機能への影響は全投与量でみられなかったが、雌では 600 mg/kg/day 群で発情休止期の継続する性周期の停止が 3 例認められ、平均性周期が延長した他は、交尾能及び受胎能、妊娠及び分娩状態には投与の影響

響はみられなかった。児動物では 600 mg/kg/day 群の雌雄で生後 0 日の体重及び 4 日の生存率が低値を示したことから、生殖発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた復帰突然変異試験では S9 mix 存在及び非存在下のいずれでも陰性であった。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下の短時間処理で染色体異常の誘発がみられたことから、染色体異常試験は陽性と判断された。マウスの小核試験は投与可能な最高用量においても陰性であった。これらの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。

(5) 2-Dimethylaminoethyl methacrylate (2867-47-2) (ICCA 日本企業作成)

本化学物質は共重合による合成樹脂の接着性、染色性などの改善に用いられる他、凝集材、制電剤イオン交換樹脂、塗料用樹脂などのカチオン性モノマー、潤滑油及び燃料油添加剤の原料として使用される。

メタクリル酸及び N,N-ジメチルアミノエタノールに代謝され、メタクリル酸はアセチル-CoA 誘導体となり、通常の脂質代謝が行われると推定される。

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 以上であった。ラットの急性経皮毒性試験 (OECD TG 402) では、最高用量の 2,000 mg/kg で運動低下、鎮静作用、呼吸困難及び皮膚への刺激性がみられたが、死亡例はなく、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上と判断された。

皮膚及び眼に対する強い刺激性/腐食性がみられた。モルモット皮膚感作性試験 (OECD TG 406) では皮膚感作性はみられなかった。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、ラットの雌雄に交配前 2 週間及び交配期間 2 週間、雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間を通して分娩後哺育 3 日まで、0、40、200 及び 1,000 mg/kg/day が強制経口投与された。1,000 mg/kg/day 群において、雄で攣縮、挙尾、間代性痙攣が散見され、雌雄で体重増加抑制、雌で 3 例の死亡及び哺育期間中の摂餌量減少が認められた。雌雄で脳及び脊髄の神経線維の変性、前胃壁の肥厚、粘膜上皮の増生、水腫及び炎症性細胞湿潤、雌で胸腺の萎縮が認められた。雄で尿素窒素の上昇、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、網状赤血球比の増加などの貧血性変化、白血球数及び分葉核球数の増加が認められた。

これらの結果から、NOAEL は雌雄で 200 mg/kg/day と判断された。

ラットに 3 週間 (週 5 日、1 日 6 時間)、100 及び 250 ppm が反復吸入暴露され、250 ppm で眼と鼻への刺激、呼吸困難がみられたことから、NOAEL は 100 ppm (643 mg/m³) と判断された。

上述の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において、親動物の交尾及び受胎能に投与による変化は認められなかったが、1,000 mg/kg/day 群の母動物 3 例で全児死亡が認められた。児動物では、1,000 mg/kg/day 群で低体重及び 4 日生存率の低下が認められた。これらより、生殖発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg/day と判断された。

細菌を用いた 2 つの復帰突然変異試験では、S. typhimurium TA1537 を用いた S9 mix 非存在下の 2500 µg/plate のみ陽性であったが、その他の細菌では S9 mix の存在下及び非存在下で陰性であり、チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞を用いた HPRT 遺伝子座突然変異試験でも陰性であった。In vitro の染色体異常試験及びヒト末梢リンパ球細胞試験では S9 mix の存在下及び非存在下で構造異常の誘発が認められた。In vivo の腹腔内及び強制経口投与によるマウスの小核試験では投与可能な最高用量において陰性であった。これらの結果から本化学物質は遺伝毒性を発現しないと判断された。