

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
（H29-化学-一般-004）  
分担研究報告書

化学物質のハザード評価に関する研究

研究分担者：

高須 伸二（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病理部・主任研究官）

小川 久美子（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病理部・部長）

研究要旨

これまでに、本研究事業において室内に存在する可能性がある化学物質 1698 種の名称、性状、用途、毒性情報、感作性情報を網羅的に収集した「室内環境中の化学物質リスト 1698」を開発した。しかしながら、未だばく露情報や毒性情報などを欠く化学物質もあり、懸念が高い物質から検討していく必要がある。

(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl)methyl methyl methylphosphonate (PMMMP)はカーテンなどの難燃化を目的に使用されている化学物質であり、実際にカーテンや室内環境中からも検出されることから、ヒトへのばく露の可能性が懸念されている。しかしながら、その毒性評価はあまりされていない。本年度は PMMMP の SD ラットを用いた反復投与毒性試験のための用量設定試験を実施した。6 週齢の雌雄 Slc:SD ラットに生理食塩水に溶解した PMMMP を 0.1、1 または 10 mg/kg の用量で 1 週間強制経口投与した。その結果、1 週間の投与期間中に死亡動物はみられず、一般状態の変化も認められなかった。さらに、投与終了時の器官重量においても PMMMP 投与による顕著な影響はみられなかった。今後はより高い用量での用量設定の試験を実施し、毒性影響が認められる可能性がある条件下での反復投与試験を実施する。

## A . 研究目的

室内汚染の問題は、室内空気質ガイドラインの作成によりその一部が解決されたが、室内環境中に存在する化学物質は多種多様であり、建材や家具等から発生する未規制の化学物質の問題が残されている。本研究では、実際に室内環境中に存在する可能性のある化学物質の情報をもとに、その化学物質のハザード評価を行うことを目的とする。

昨年度までに、本研究事業において臭素系難燃剤である decabromodiphenyl ether および tris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurate のげっ歯類を用いたハザード評価を行い、それぞれの毒性情報を提供した。そして、室内に存在する可能性のある化学物質 1698 種の名称、性状、用途、毒性情報、感作性情報を網羅的に収集した「室内環境中の化学物質リスト 1698」を開発した。しかしながら、未だばく露情報や毒性情報などを欠く化学物質もあり、懸念が高い物質からより詳細な毒性情報を収集していく必要がある。

(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl)methyl methyl methylphosphonate (PMMMP) はカーテンなどの難燃化を目的に使用されている化学物質であり、実際にカーテンや室内環境中からも検出されることから、ヒトへのばく露が懸念されている。しかしながら、その毒性評価はあまりされていない。

そこで、本年度は PMMMP の SD ラットを用いた反復投与毒性試験のための用量設定試験を実施した。

## B . 研究方法

6 週齢の雌雄 Slc:SD ラット各群 5 匹に生理食塩水に溶解した PMMMP (不純物として CAS No. 42595-45-9 を 20% 含有) を 0.1、1 または 10 mg/kg の用量で 1 週間

強制経口投与した。対照群には生理食塩水を投与した。PMMMP 投与量は、室内ハウスダストから検出された PMMMP 濃度およびヒトが環境中からばく露されるハウスダストの推定ばく露量を基に、推定される PMMMP ばく露量のおおよそ 10000、100000 および 1000000 倍に相当する量に設定した。投与期間中は一般状態を観察するとともに、体重を測定した。投与終了後、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓を摘出し、器官重量の測定を行った。

### (倫理面への配慮)

本試験は「国立医薬品食品衛生研究所動物実験の適正な実施に関する規定」に基づき、動物実験計画書を作成し、国立医薬品食品衛生研究所動物実験委員会による審査を受けた後、実施した。

## C . 研究結果

各群の平均体重を Figure 1 に示す。投与期間中、何れの群においても死亡動物は認められず、一般状態の変化も認められなかった。投与期間中の体重において、PMMMP 投与群に有意な変化は認められなかった。

最終体重および器官重量の結果を Table 1 (雄) および 2 (雌) に示す。投与終了後の最終体重において、PMMMP 投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった。また、PMMMP 投与群における器官重量に関して、雌雄何れにおいても有意な変化は認められなかった。

## D . 考察

PMMMP はカーテン等の難燃化を目的として使用される難燃剤の 1 つであり、実際に室内環境中からも検出されていることから、ヒトへのばく露の可能性が懸念されている。しかしながら、十分な毒性評価はなされていない。このことから、本研究では PMMMP のハザード評価に資するデー

タの取得を目的に、ラットを用いた PMMMP の反復投与毒性試験を実施するための用量設定試験を実施した。

その結果、1 週間の投与期間中には死亡動物はみられず、一般状態の変化も認められなかった。さらに、投与終了時の器官重量においても PMMMP 投与による顕著な影響はみられなかった。このことから、今回の実験条件の投与量はラットを用いた反復投与毒性試験に供することができると考えられた。

しかしながら、本研究ではヒトで推定されるばく露量を基に用量設定を行ったため、より高用量における生体影響に関しては不明である。化学物質のハザード評価において、投与に起因する毒性影響を明らかにすることは重要であることから、今後はより高い用量での用量設定の試験を実施し、毒性影響が認められる可能性がある条件下での試験が必要であると考えた。

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E . 結論

PMMMP のラットを用いた反復投与毒性試験のための用量設定試験を、ヒトの推定されるばく露量を考慮し実施した結果、本実験条件下での PMMMP 投与による顕著な影響はみられなかった。今後はより高い用量での用量設定の試験を実施し、毒性影響が認められる可能性がある条件下での反復投与試験を実施する。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

1. 特許取得

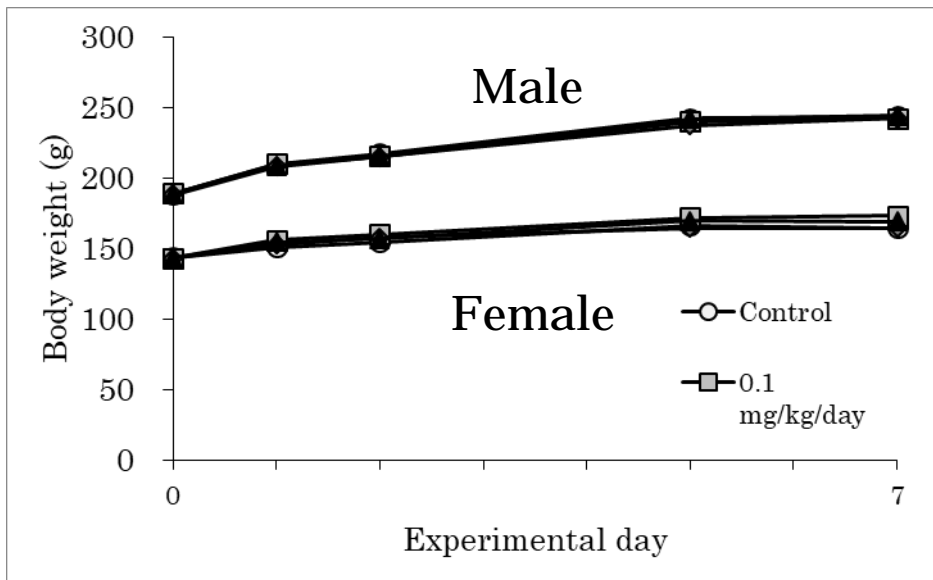


Figure 1. Body weights of male and female SD rats treated with PMMMP for 7 days.

Table 1. Final body weight and organ weight data for male SD rats treated with PMMMP for 7 days.

	Control	0.1 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Final body weights (g)	230 ± 14	228 ± 6	227 ± 10	230 ± 6
Organ weights				
Absolute weights (g)				
Lungs	1.02 ± 0.05	0.96 ± 0.06	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.05
Heart	0.88 ± 0.03	0.88 ± 0.05	0.92 ± 0.07	0.85 ± 0.05
Spleen	0.52 ± 0.08	0.51 ± 0.05	0.56 ± 0.10	0.48 ± 0.03
Liver	7.44 ± 0.40	7.62 ± 0.60	7.53 ± 0.63	7.83 ± 0.53
Kidneys	1.77 ± 0.11	1.80 ± 0.06	1.78 ± 0.08	1.77 ± 0.05
Relative weights (g/100g b.w.)				
Lungs	0.44 ± 0.01	0.42 ± 0.03	0.43 ± 0.02	0.43 ± 0.02
Heart	0.38 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.40 ± 0.01	0.37 ± 0.03
Spleen	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.02	0.25 ± 0.04	0.21 ± 0.02
Liver	3.24 ± 0.09	3.34 ± 0.19	3.31 ± 0.14	3.40 ± 0.18
Kidneys	0.77 ± 0.02	0.79 ± 0.02	0.78 ± 0.02	0.77 ± 0.03

Table 2. Final body weight and organ weight data for female SD rats treated with PMMMP for 7 days.

	Control	0.1 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Final body weights (g)	154 ± 5	163 ± 10	155 ± 7	159 ± 13
Organ weights				
Absolute weights (g)				
Lungs	0.78 ± 0.04	0.83 ± 0.06	0.78 ± 0.04	0.80 ± 0.05
Heart	0.66 ± 0.05	0.71 ± 0.06	0.65 ± 0.04	0.67 ± 0.01
Spleen	0.32 ± 0.01	0.38 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.37 ± 0.02
Liver	4.65 ± 0.34	5.22 ± 0.46	4.71 ± 0.13	4.91 ± 0.43
Kidneys	1.21 ± 0.05	1.29 ± 0.10	1.24 ± 0.06	1.20 ± 0.10
Relative weights (g/100g b.w.)				
Lungs	0.51 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.50 ± 0.04	0.50 ± 0.02
Heart	0.43 ± 0.03	0.43 ± 0.02	0.43 ± 0.04	0.42 ± 0.03
Spleen	0.21 ± 0.01	0.23 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.24 ± 0.03
Liver	3.03 ± 0.21	3.19 ± 0.21	3.04 ± 0.08	3.09 ± 0.14
Kidneys	0.79 ± 0.01	0.79 ± 0.03	0.80 ± 0.05	0.75 ± 0.05