新規化学物質の安全性評価について

前 川 昭 彦*・大 森 義 仁*

Safety Evaluation of New Chemicals.

Akihiko MAEKAWA* and Yoshihito OHMORI*

Now, there are many chemicals in our environment. In addition, new chemicals over one thousand are coming in the world yearly. Therefore, impact of toxic chemicals coming from environment on human health is now the most important international problem. In this paper, we give the outline of guideline, which had been proposed recently in the Subcommittee on Chemical Substances, The Central Pharmaceutical Affairs Council, Japan, for testing of chemicals, and also describe the current state and problems on safety evaluation of chemicals.

われわれをとり巻く生活環境中には膨大な数の化学物質が存在している。現在世界中には、400万種に及ぶ化学物質が登録されており、加えて毎年1,000以上もの化学物質が新たに世に出て来ており、抗生剤をはじめとする医薬品の進歩により感染性疾患による死亡の激減した今日、これら化学物質のひとの健康への影響に関する問題は国際的にもきわめて重要視されてきている。本章は新規化学物質の安全性評価について、中央薬事審議会・化学物質調査会において最近まとめられた化学物質毒性試験法指針の概略を簡単に紹介し、化学物質の安全性評価の現状と問題点にふれることとする。

1. 化審法と毒性試験法指針および GLP

わが国において、PCB（ポリ塩化ビフェニール）による環境汚染ならびにひとの健康への障害が大きな社会問題となったことはわれわれの記憶に新しい。この PCB 問題を契機として、新しい化学物質の開発とその利用は国民生活の充実に大きく貢献する反面、それら新規化学物質の中には、その使用に際し、あるいは廃棄により環境を汚染し、ひとの健康への障害を及ぼす恐れのあるものがあり、それら危険性のある化学物質が環境中に出て、ひとの健康を障害する事を防止する体制を確立する為に、昭和48年施行されたのが「化学物質の審査および製造

等の規制に関する法律」（通称化審法）である。化学物質の安全性に関係するわが国の法律としては、薬事法、食品衛生法、水道法、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律、農薬取締法、飼料の安全性確保および品質の改善に関する法律、肥料取締法、公害対策基本法、労働安全衛生法、毒物および劇物取締法、化審法等が挙げられるが、新規化学物質の安全性に関する関係法律としては化審法であることは述べるまでもない。

化審法は PCB 類似物質による被害の発生を未然に防止する為に法制化されたもので、PCB と同様、難分解性、蓄積性を有し、かつひとの健康を損なう恐れのある化学物質による環境の汚染を防止する為、国内における新規化学物質の製造または輸入に際し事前にその化学物質がこれらの性状を有するかどうかを審査する制度を設けると共に、これら性状を有する化学物質の製造、輸入、使用等について必要な規制を行うことを目的としている。新規化学物質の審査においては、その安全性評価は「難分解性」、「蓄積性」の有無の他、各種毒性試験の成績に基づいてなされる。

一方、アメリカ上院や FDA の調査による各種化学物質の試験実施にみられた諸問題に端を発した医薬品の GLP (Good Laboratory Practice) 規制は、米国をはじめ西欧、日本において GLP の法規制、各種毒性試験のガイドライン制定へと進み、我国においても昭和58年、医薬品の GLP 規制がはじまり、昭和59年7月1日以降において行われる安全性に関する試験からは、GLP 規制のもとで新しい毒性試験法指針に基づいて行われることが義務づけられている。医薬品と同様、化学物質にお

* 国立衛生試験所安全性生物試験研究センター ()

* Biological Safety Research Center, National Institute of Hygienic Sciences ()

いても、1977年以来 OECD においては、化学物質の安全性確保と安全性データの国際相互受入れに関する検討が進められ、1981年5月には上記相互受入れの原則と試験法ガイドライン、GLP 原則が理事会で採択された。OECD に続き、我国においても化学物質の安全性確保の為に試験法ガイドラインおよび GLP が検討されてきており、昭和60年10月以降に開始される試験は原則として化審法 GLP 基準に適合する施設でなされねばならないと規定されている。化審法 GLP は、その詳細は省略するが、化審法に定める各試験に適用され、内容は試験施設の組織および人員に関する規定、試験施設のハード面に関する規定および試験施設の運用面に関する規定よりなっている。化審法上の事情により、試験項目（分解度試験—微生物等による化学物質の分解度試験；濃縮度試験—魚介類の体内における化学物質の濃縮度試験；毒性等試験—化学物質の慢性毒性試験、生殖能および後世代に及ぼす影響に関する試験、催奇形性試験、変異原性試験、癌原性試験、生体内運命に関する試験および薬理学的試験）毎に、化審法 GLP に適合する水準にある試験施設をあらかじめ確認する方法がとられており、医薬品 GLP の場合と運用の仕方が異なるが、GLP の内容そのものについては本質的に同じである。

2. わが国における化学物質毒性試験法指針

化審法上は、届出のあった新規化学物質はその組成、性状等に関する知見に基づいて、その新規化学物質が特定化学物質に該当するか、しないか、あるいはそのいずれか明らかでないかを判定し、特定化学物質に該当するかしないか明らかでない場合には、その新規化学物質について実施される試験成績により最終的に判定することになっており、この為の試験の項目および方法の概略は昭和49年7月13日付、環境庁企画調整局長、厚生省薬務局長、通産省基礎産業局長連名通達「新規化学物質に係る試験の方法について」に記載されていることは承知の如くである。

OECD 等による試験法ガイドライン制定の動きに合せ、わが国においても中央薬事審議会・化学物質調査会において試験法指針が検討されてきている。現在迄にまとまった化学物質毒性試験法指針（案）は、総論の他、急性毒性試験、慢性毒性試験、生殖能および後世代に及ぼす影響に関する試験、催奇形性試験、変異原性試験、癌原性試験、生体内運命に関する試験、薬理学的試験の8つの試験項目毎に、目的、試験動物（動物種や性、年令、動物数等）、検体（投与方法、用量、投与期間等）、観察・測定事項等が述べられている。以下に各試験毎にその内

容の概略を述べる。

2.1. 総論 各試験に共通した事項（試験動物、飼育管理、検体、対照群、試験実施順序、検体取扱以上の注意、その他）について原則的なことが述べられている。試験動物に関しては、原則として哺乳類の中から選択し、出所、系統または品種の明らかなもの、年令による影響の少ないものを用い、代謝様式がひとと類似した動物を選ぶことが望ましいとされている。また原則として各試験間で共通の動物種、あるいは系統または品種の試験動物を用い、背景病変としての自然発生病変の種類および頻度が良く知られている系統を用いることが望ましい。使用する検体は原則として工業原体とし、それが自然条件で容易に化学変化を生ずる場合にはその分解物や反応生成物をも検体として使用する。また検体を飼料、飲料水等に添加する場合は添加後の均一性、濃度、安定性等について十分留意する。試験には対照群を置く。試験実施順序としては、検体のおよその毒性を把握するためにまず急性毒性試験を行った後他の試験に移行する。

2.2. 急性毒性試験 本試験は、動物に検体を一回投与した時に現われる中毒症状を観察し、中毒量および致死量等を求め、検体の急性毒性を明らかにすることを目的とする。

① 試験動物：マウス、ラット等の雄および雌を用い、マウス、ラット等では各群雌雄それぞれ5匹以上、非げっ歯類では3匹以上とする。

② 検体：検体はできる限り水、食用油等に溶解し、3段階以上の用量を用い、強制経口投与および非経口投与により（小動物では）LD₅₀を求める。急性毒性が弱く、LD₅₀値が求められない検体については5g/kgを投与限度とする。

③ 観察・測定事項：観察は検体に起因すると考えられる中毒症状および死亡が認められなくなるまでの期間（原則として2週間以上）行い、中毒症状、死亡の経時的観察、体重測定を行うと共に病理学的検索を行う。

2.3. 慢性毒性試験 本試験は、動物に検体を長期間投与した時に現われる生体の機能および形態等の変化を観察し、検体の慢性毒性を明らかにすることを目的とする。

① 試験動物：急性毒性試験に用いたものと同種のマウス、ラット等2種以上の雄および雌を用い、マウス、ラット等では5～6週齢、非げっ歯類ではげっ歯類におおむね対応する年令のものを用いる。動物数はマウス、ラット等では各群雌雄それぞれ20匹以上、非げっ歯類では4匹以上を用いる。

② 検体：原則として飼料または飲料水に添加して経

口投与する。なお飼料に添加する検体の濃度は5w/w%以下とする。用量(投与量)は3段階以上とする。あらかじめ1~3ヶ月の短期試験を行い、対照群に比し10%程度の体重減少にとどまり、中毒による死亡例がなくかつ一般状態に著しい変化を示さない最大量を最高用量、試験期間を通じ動物に影響が出ない量を最低用量とし、別に対照群をおく。投与期間はマウス、ラット等では12ヶ月、非げつ菌類では24ヶ月以上とする。

③ 観察・測定事項：一般状態、死亡率、体重、摂餌量および摂水量、食餌効率の他、血液学的(血液形態学および血液生化学)検査、尿検査および病理学的検査を行う。

2.4. 生殖能および後世代に及ぼす影響に関する試験
本試験は、動物の雄および雌に検体を多世代にわたり投与し、検体の生殖能および後世代への発生に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

① 試験動物：ラット、マウス等1種以上とし、次の催奇形性試験に用いられるもののうちから選ぶ。ラット、マウスでは検体を投与しない対照群において、20匹程度の妊娠動物が得られることが期待される数の雌と同数の雄を用意する。

② 検体：原則として慢性毒性試験の場合と同様の方法で経口投与する。用量は3段階以上とし、最高用量は親世代動物(F_0)に若干毒性徴候が示されるが10%以上の死亡率を来たさない量とし、最低用量は生殖能および後世代の発生に影響を及ぼさない量とする。

③ 交配と検体の投与： F_0 は原則として8週間以上の間連日投与した後交尾する。同一雄と雌の同居期間は約2週間とし、毎日交尾の有無を確認する。交尾の確認された雌は分離し、自然分娩により第一世代(F_1)をうる。なお雄においては交配終了まで、雌においては F_1 の離乳まで検体投与を継続する。 F_1 の離乳時に次世代をうるための動物を無作為に抽出し、残りは屠殺剖検する。次世代をうるための動物には、離乳後 F_0 と同様の方法で検体を投与、原則として同腹仔でない雄および雌を20組以上とり、 F_0 と同様の方法で交配させ第2世代(F_2)をうる。 F_2 は原則として離乳後性成熟期に至るまで検体を投与し飼育する。

④ 観察項目： F_0 動物においては一般状態、死亡の有無、体重および摂餌量の他、交尾率および受胎率、分娩異常、出産率、剖検による内部器官の観察等。 F_1 動物においては出生仔数、坐死、性別、体重および外表異常、出生後の一般状態、死亡の有無、成長および形態と機能の観察、生存率および離乳率、剖検による内部器官の観察等。 F_2 においては原則として F_1 と同様の観察の他、

性成熟期での剖検を行う。

2.5. 催奇形性試験 本試験は、胎仔の器官形成期の間妊娠動物に検体を投与し、検体の胎仔の発生に及ぼす障害、特に催奇形性を明らかにすることを目的とする。

① 試験動物：ラットまたはマウス等のげつ菌類、およびウサギなどの非げつ菌類から各1種以上を用いる。ラット、マウスでは妊娠が成立した個体の数として各用量群20匹以上、ウサギでは12匹以上とする。

② 検体：原則として用量は3段階以上とし、強制経口投与で行う。最高用量は原則として母動物に若干の毒性徴候が示されるが、10%以上の死亡率を来たさない量とし、胎仔の発生に障害の示されない量を最低用量とする。投与は胎仔の器官形成期を通じ連日投与する。通常交尾確認日を妊娠0日とした場合、マウスでは妊娠6日~15日、ラットでは7日~17日、ウサギでは6日~18日である。

③ 観察事項：母動物は一般状態、体重、摂餌量の他、出産予定日のほぼ前日に屠殺、剖検し、妊娠の成立、黄体数、着床数を数え、内部器官を観察する。胎仔については生死の判定、また生存仔については体重、性別の他、外表および内部器官の肉眼的観察、骨格標本を作り検索する。

2.6. 変異原性試験 本試験は比較的簡便な短期間の試験により、検体の遺伝毒性、癌原性を予測することとする。以下に述べる①~③の試験のうち、①および②の試験が陰性の場合には③の試験は省略できる。

① 細菌を用いる遺伝子突然変異試験

○試験菌株：サルモネラ菌(TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 など)、大腸菌(WP 2, WP 2 *uvr A* など)

○用量：抗菌作用の現われる濃度を上限とし、5~6段階とする。

○試験方法：プレート法またはインキュベーション法のいずれかにより、各用量について二枚のプレートを用いて行う。同時に適切な代謝活性化系を加えた試験も行う。復帰変異コロニー数の実測値およびその平均値を求める。

② 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

○使用細胞：哺乳類の初代あるいは継代培養細胞で、正2倍体細胞が望ましい。

○用量：細胞増殖あるいは細胞分裂を50%抑制する濃度を最高濃度とし、3段階以上とする。

○試験方法：増殖期にある細胞に検体を加え、適切な時期に染色体標本を作製する。原則として各濃度について2枚のプレートを用い、1プレート当り100個の分裂中期像について染色体の形態的異常および倍数性細胞の

出現率を求める。

③ げつ歯類を用いる小核試験

○試験動物：マウスなどのげつ歯類から1種を選び、各用量当り5匹の雄を用いる。

○用量：何らかの毒性徴候が現われる量を最高用量とし、少なくとも3段階の用量を設定する。

○試験方法：原則として腹腔内に一回だけ投与し、30時間後に動物を屠殺し、骨髓塗抹標本作製し、多染性赤血球を数えて、小核の有無を調べ、小核を有する多染性赤血球の出現頻度ならびに多染性および正染性赤血球との比を求める。

2.7. 癌原性試験 本試験は、動物に検体をほぼ一生涯にわたる期間連続投与し、検体の癌原性の有無を明らかにすることを目的とする。

① 試験動物：マウス、ラットなど2種以上の雄および雌（5～6週齢）、各群雌雄それぞれ50匹以上を用いる。

② 検体：原則として飼料または飲料水に添加して経口投与する。用量は3段階とし、あらかじめ約3ヶ月の短期試験を行い、対照群に比し10%程度の体重減少にとどまり、中毒による死亡例がなく、一般状態に著しい変化を示さない最大量を最高用量とし、公比2～3で低用量を設定する。他に対照群を置く。投与期間はマウス、ハムスターでは18ヶ月以上、ラットでは24ヶ月以上とする。ただしマウス、ハムスターでは18ヶ月、ラットでは24ヶ月の時点で、検体投与に起因する腫瘍性病変以外の原因による死亡率がいずれの群においても50%以内であることが必要である。

③ 観察・測定事項：一般状態、生存率、体重、摂餌量または摂水量の他、全臓器組織の病理学的検索。

2.8. 生体内運命に関する試験 本試験は、動物に検体を投与し、吸収、分布、蓄積、代謝、排泄などを調べることにより、検体の生体内における動態を把握することを目的とする。

① 試験動物：ラット、ウサギ、イヌ、サルなど2種以上の雌または雄を用いる。ラットなど小動物では各群雌または雄4匹以上、イヌ、サルなどでは各群2匹以上。

② 検体：原則として強制経口投与とするが、吸収量の算出と投与直後の分布を測定する場合には、必要に応じ静脈内投与を追加する。投与は原則として1回投与とし、用量は少なくとも2段階とする。

③ 検索：本試験は標識または非標識検体を動物に投与し、検体の吸収速度と吸収量、検体および主要代謝物の器官、組織、体液などへの分布パターン、蓄積性、代謝の様式と速度、排泄経路と排泄速度、排泄量などを検

索する。

2.9. 薬理学的試験 本試験は、検体の薬理学的特性を明らかにすることを目的とする。

① 試験項目：主要な生体機能への影響について試験を行う。

② 試験動物：それぞれの試験に適した哺乳類および性を選択して用いる。

③ 検体：*in vivo*の場合には原則として経口投与で行う。何れの場合においても、検体は水、食用油または適当な溶媒を用い溶液として投与する。これが不可能な場合には適当な懸濁剤、乳化剤等を用いる。通常1回投与によるが、試験目的によっては反復、または継続投与する。

④ 試験法の選択：検体の有する特異的作用が明らかとなる方法を用いる。

3. 化学物質の安全性評価の現状と問題点

新規化学物質に限らず、全ての化学物質の安全性評価は、その物質が使用され、あるいは環境中に存在した結果、直接的に、あるいは間接的にひとがそれに曝露された際、その物質の有する作用によりひとの健康に障害を与えるか否か、障害を与える場合にはその程度や内容を、その物質の化学的性質、薬理活性、使用方法や使用量、生産量、曝露量等の資料から判断することによりなされる。なかでも、安全性評価に特に重要なものはその物質の薬理活性に関する資料であり、これは通常動物を用いた種々の毒性試験の結果から得られる。ここ10～20年の間の、毒性試験の方法やその結果の評価に関する毒性学および関連領域の学問的進歩には目ざましいものがある。しかしながら、ひとと動物とは本来異なった種であり、解剖学的相違は勿論、物質の代謝に関する酵素系の違いなど、投与された化学物質に対する反応は必ずしも同じではない。それゆえ、動物試験の結果をひとにあてはめて推論を行うには種々の難かしい問題がある。化学物質のひとへの安全性を評価する際には、動物試験の結果を単純にひとに外挿するのではなく、関連した試験、調査の結果を総合的に判断して評価を下さねばならない。そのためには、ひとと動物との相違点を明確にすると共に、試験動物の選択にあたっては、物質の作用機序、代謝経路などに配慮する他、ひとでの代謝試験や疫学調査のデータが参考にされ、また各種毒性試験の方法、技術の開発、改良になお一層の努力が払われねばならない。

科学技術庁が昭和60年1月に公表したわが国の科学技術水準および研究開発能力に関する調査結果は、科学技術を分野毎に83のテーマに分け、各々のテーマにおけ

る技術水準や研究開発能力を日、米、欧で比較したもので、欧米先進国に比べファクシミリ、磁気浮上列車、都市防災、複写機などの分野ではまさっているが、幾つかの分野でわが国の立ち遅れが指摘された。なかでも化学物質の安全性評価に関する分野は技術水準、研究開発能力共わが国での取り組みの遅れがはっきりと示された。その理由として、化学物質の安全性評価を支える個々の学問領域でのわが国の水準は決して劣っているものではないが、当該分野における研究者の数や研究費の不足、総合的研究体制の不備、研究・技術者の養成、教育体制の不備に加え、わが国においても近年高まって来たとは云え、欧米に比べれば化学物質の安全性評価に対する意識がまだまだ低いことなどが挙げられる。そのため化学物質の安全性評価の問題に関しては、今後の研究開発の目標を明確にし、総合的な研究体制を確立し、関連領域の研究者および有識者の協力を得やすい環境を作り、効率的な研究開発を推進すると共に、研究者の養成、教育体制を整え、企業も製品の安全性確保は社会的責務であることを自覚し、将来のためにも、また国民、消費者の信頼をうためにも、安全性評価技術の開発進歩になお一層努力することが望まれる。

最後にわが国の化審法に相当する西独の化学物質規制法(Das Chemikalien Gesetz)に言及してみたい。西独の化学物質規制法は1982年1月公布されたが、その中には5つの原則が盛り込まれている。すなわち;

○責任：化学物質規制法の根本原則の1つは当事者責任の原則である。すなわち、化学物質、それから作られる製品の製造、販売により危険を誘発させる者(当時者)がその化学物質・製品の安全性に対する責任を負うことであり、

それゆえこの法律は「許可」を考慮しておらず、当事者からの「申請」のみを意図している。国に介入の可能性が与えられているが、あくまで責任を当事者に負わせているところに特徴がある。

○試験：国および当事者が新規化学物質の利益と危険性を評価しうするためには、当事者(製造業者や輸入業者)は規定された最少限の試験を行わねばならないと規定されている。試験の内容はわが国の化審法に定められている各種試験とほぼ同じであるが、年間製造量に応じ試験の段階が定められている。

○報告：当事者は新規化学物質に関する重要な情報を国および関係官庁に報告する義務がある。

○包装と表示：第4の基本原則は、当事者は危険な化学物質はその危険度に応じきちんと包装しその旨を表示せねばならないということである。このことはその化学物質・製品の使用者や消費者に万一の危険に対してできる限り詳しい情報を与え、この危険を防止するためである。

○国の介入：第5の基本原則は起こりうる危険防止のため、国が介入し、適切な措置をとれるよう規定していることである。

この化学物質規制法案審議の際の西独連邦議会での議論にもあるように、1つの法律ですべての危険性に対し100%保護を保証できるものではなく、国単独では危険防止に必要な措置をすべてとることは不可能であり、個々の市民もまた、法律を越えて、自己の健康のために、健全な環境の維持のために努力しなければならないことは勿論であろう。

(昭和60年5月13日受理)

◎本会では会員のための欄が設けられておりますのでご利用下さい。//

会員の声

“こだま”欄について

会員から開設の要望がありました会員の声欄を「こだま」という愛称名で第34巻から開設しています。

有機合成化学工業および技術に関連した興味ある話題、有機合成に関した海外事情の紹介、本会に対する建設的なご意見、ご提案等を歓迎します。

また会員相互の情報交換にもご利用下さい。

1. 原稿は1編2枚(本会規定の原稿用紙)以内を

原則とします。

2. 原稿には必ず氏名、勤務先(または学校名)、連絡先を明記して下さい。
(匿名希望の場合はその旨をお書き下さい。)
3. 原稿の採否決定は編集委員会にご一任願います。
4. 採用の原稿に対しましては規定の原稿料をお支払いします。
5. 採否にかかわらず原稿は一切返却致しません。
会員諸氏は以上の要項に従って気軽にご利用下さい。