

NITEにおける有害性評価について ～ハザードデータ評価委員会の活動～

NITE化学物質管理センター成果発表会2011

化学物質管理センター
情報業務課 吉田しのぶ

発表内容

1. NITEにおける有害性評価の位置付け
2. 委員会の構成
3. 委員会の審議内容
4. 委員会の評価事例
5. 結果の公表
6. まとめ
7. 今後の予定

【Japanチャレンジと経済産業省の動き】

- 国内では2005年、Japanチャレンジ(官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム)がスタート。
- 経済産業省はJapanチャレンジのうち、国の分担である年間製造・輸入量1000t未満の物質を中心に、スクリーニング毒性試験を実施。
- 試験として、SIDS項目のうち「反復投与毒性」と「生殖発生毒性」の両方を評価出来る「**反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG422)**」を採用し、データを収集した。

※SIDS項目: OECD/HPVプログラムの中で定められた、化学物質の潜在的な有害性を評価するための最低限必要なデータセット。

例: 物理化学性状(融点・沸点・・・)、環境中運命(生分解性・生物濃縮性・・・)、生態毒性(魚類急性毒性・・・)、毒性(急性毒性・変異原性・反復投与毒性・生殖発生毒性・・・)

【OECD TG422 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験とは】

⇒OECD TG407 げっ歯類での28日間経口投与毒性試験 +
OECD TG421 生殖/発生毒性スクリーニング試験

【OECD TG422採用の理由】

- 比較的小さい動物で、**短期間で多くの所見**が得られる。
- 親動物に一般毒性がみられない用量で生じる生殖/発生毒性と、親動物に毒性が示される用量のみで発現する生殖/発生毒性を把握できる。

【ハザードデータ評価委員会の設置】

化学物質の安全性試験結果について、**専門家による評価**を行うことを目的として、平成13年にNITEに「ハザードデータ評価委員会」を設置。

【いままでの評価対象試験】

- ・平成13～14年度：NITE安全性試験 30物質
- ・平成19～22年度：経済産業省実施
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 88物質

【試験実施物質】

88物質(32物質についてCHRIPで掲載)

: CHRIP掲載済み物質

CAS番号	名称	CAS番号	名称	CAS番号	名称
57-15-8	1,1,1-トリクロロ-2-メチル-2-プロパノール	121-87-9	2-クロロ-4-ニトロアニリン	2440-22-4	2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール
79-19-6	チオセミカルバジド	121-92-6	m-ニトロ安息香酸	2657-00-3	ナトリウム=6-ジアゾ-5-オキソ-5,6-ジビロナフタレン-1-スルホナート
80-04-6	4,4'-イソプロピリデンジシクロヘキサノール(水素化ビスフェノールA)	127-20-8	2,2-ジクロロプロピオン酸ナトリウム	2840-28-0	3-アミノ-4-クロロ安息香酸
80-73-9	1,3-ジメチル-2-イミダゾリジン	135-57-9	N,N'-(ジスルファン-1,2-ジイルジ-2,1-フェニレン)ジベンズアミド	3030-47-5	N-メチル-N,N-ビス(2-ジメチルアミノエチル)アミン
85-29-0	2,4'-ジクロロベンゾフェノン	148-24-3	キノリン-8-オール	3194-57-8	1,2,5,6-テトラプロモシクロオクタン
86-74-8	カルバゾール	149-30-4	2-メルカプトベンゾチアゾール	3520-72-7	ピグメントオレンジ-13
87-82-1	ヘキサプロモベンゼン	330-54-1	3-(3,4-ジクロロフェニル)-1,1-ジメチル尿素	4067-16-7	3,6,9,12-テトラアザテトラデカン-1,14-ジアミン
89-63-4	4-クロロ-2-ニトロアニリン	527-60-6	2,4,6-トリメチルフェノール	4162-45-2	テトラプロモビスフェノールAビス(2-ヒドロキシエチル)エーテル
90-12-0	1-メチルナフタレン	610-09-3	cis-シクロヘキサ-1,2-ジカルボン酸	4418-61-5	5-アミノテトラゾール
92-69-3	p-フェニルフェノール	613-62-7	2-(フェニルメチル)ナフタレン	4419-11-8	2,2-アソビス(2,4-ジメチルバレロニトリル)
92-77-3	3-ヒドロキシ-N-フェニルナフタレン-2-カルボキサミド	697-82-5	2,3,5-トリメチルフェノール	6627-59-4	アミノクロトルエンスルホン酸ナトリウム塩
95-14-7	1,2,3-ベンゾトリアゾール	700-13-0	2,3,5-トリメチルハイドロキノ	7023-61-2	ピグメントレッド-48:2
95-75-0	3,4-ジクロロトルエン	764-13-6	2,5-ジメチルヘキサ-2,4-ジエン	7400-27-3	tert-ブチルヒドラジン-塩酸塩
95-85-2	2-アミノ-4-クロロフェノール	782-74-1	1,2-ビス(2-クロロフェニル)ヒドラジン	13463-41-7	ジシクロヘキサチオン
96-96-8	2-ニトロ-p-アニシジン	843-55-0	4,4'-シクロヘキシリデンビスフェノール	13676-54-5	1,1'-[メチレンジ-4,1-フェニレン]ビス1H-ピロール-2,5-ジオン
97-00-7	1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン	873-32-5	シアノクロロベンゼン	13927-71-4	ジブチルジチオカルバミン酸銅
99-54-7	1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼン	903-19-5	2,5-ビス(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)ベンゼン-1,4-ジオール	14802-03-0	2-エチルヘキサ-1-イル=水素=(2-エチルヘキサ-1-イル)ホスホナート
99-64-9	m-ジメチルアミノ安息香酸	920-66-1	1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール	16691-43-3	3-アミノ-5-メルカプト-1H-1,2,4-トリアゾール
100-40-3	4-ビニル-1-シクロヘキセン	980-26-7	2,9-ジメチル-5,12-ジヒドロキノ[2,3-b]アクリジン-7,14-ジオン	17301-53-0	ドコシルトリメチルアンモニウムクロライド
101-67-7	p,p'-ジオクテルジフェニルアミン	1071-93-8	アジピン酸ジヒドラジド	19398-61-9	2,5-ジクロロトルエン
101-80-4	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	1132-95-2	1,1-ジイソプロポキシシクロヘキサ	19715-19-6	3,5-ジメチルサリチル酸
108-20-3	イソプロピルエーテル	1156-51-0	2,2-ビス(4-シアナトフェニル)プロパン	21542-96-1	N,N'-ジメチルドコシルアミン
109-01-3	1-メチルピペラジン	1455-42-1	2,2'-ジメチル-2,2'-(2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5.5]ウンデカン-3,9-ジイル)ジプロパン-1-オール	21587-74-6	2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5.5]ウンデカン-3,9-ジプロパンアミン
111-18-2	N,N,N',N'-テトラメチルヘキサメチレンジアミン	1478-61-1	4,4'-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2,2-ジイル)ジフェノール	21850-44-2	1,1'-(1-メチルエチリデン)ビス(3,5-ジプロモ-4-(2,3-ジプロモプロポキシ)ベンゼン
111-44-4	2,2'-ジクロロジエチルエーテル	1502-22-3	2-(1-シクロヘキセン-1-イル)シクロヘキサノ	29772-02-9	1-クロロ-4-[[3-ヨード-2-プロピニル]オキシ]メチルベンゼン
111-96-6	ジエチレングリコールジメチルエーテル	1643-19-2	テトラブチルアンモニウム=プロミ	30171-80-3	2-[[ジプロモ(メチル)フェノキシ]メチル]オキシラン
117-80-6	2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノ	1655-29-4	二ナトリウム=ナフタレン-1,5-ジスルホナート	36437-37-3	2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(tert-ブチル)-6-(sec-ブチル)フェノール
118-91-2	2-クロロ安息香酸	1897-41-2	1,4-ジシアノ-2,3,5,6-テトラクロロベンゼン	37372-50-2	C.I.Direct Black 154
120-54-7	ジベンタメチレンチウラムテトラスルフィド	2100-42-7	2-クロロ-4-ヒドロキシジメチルエーテル		
121-69-7	N,N-ジメチルアニリン	2219-82-1	3-tert-ブチル-6-クレゾール		

【平成19～22年度 ハザードデータ評価委員会について】

- (1) 開催回数：16回 （4回／年）
- (2) 審議物質：
経済産業省委託
TG422反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 88物質
- (3) 委員会構成：
委員・委員長 6名（一般毒性、生殖発生毒性の専門家）
関連省庁（経済産業省・厚生労働省）
事務局（NITE 化学物質管理センター 情報業務課）
アドバイザー 2名（毒性専門のNITE技術専門職員）
前川 昭彦 元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室長
長谷川 隆一 元国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長
（平成22年度第2回～）

【委員名簿】

(委員長)

池田 正之 京都大学名誉教授 財団法人京都工場保健会理事

(委員：五十音順、所属は委員在任当時)

青山 博昭 財団法人残留農薬研究所毒性部部長

今井 清 元財団法人食品農医薬品安全性評価センター技術顧問

太田 亮 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所
毒性部遺伝学研究室遺伝学研究室長(平成20年度第3回～)

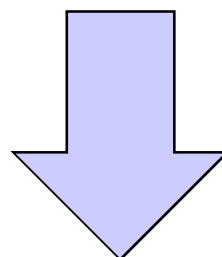
真板 敬三 有限会社アグロトックス代表取締役(平成20年度第1回～)

三森 国敏 国立大学法人東京農工大学農学部教授(～平成19年度第4回)

安田 峯生 広島大学名誉教授

吉田 緑 独立行政法人放射線医学総合研究所(～平成20年度第2回)

物質の毒性のキャラクター、メカニズム等
について審議する。



標的臓器の決定

NOEL (無作用量)

⇒複数の用量群を用いた反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験等の安全性試験において、**生物学的なすべての影響が対照群に対して統計学的に有意な変化を示さなかった最高投与量。被験物質投与の影響が観察されない**と判断することが目的であるため、適切な試験法ガイドラインに基づいて行われた試験であることが重要である。

NOAEL (無毒性量)

⇒複数の用量群を用いた反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験等の安全性試験において、**毒性学的なすべての有害影響が認められない最高用量。有害影響であるかどうかの判断は毒性専門家によるとされているが、国際機関を含め多くの機関では器質的変化を伴わない血清生化学値あるいは器官重量の増減、または代償的な変化は有害影響とみなさない**としている。

参考:トキシコロジー用語辞典

本委員会では
NOEL・NOAEL 両方の値を求める。

「用量設定は非常に重要である。」

一般的に

- ・低用量設定が高すぎる: NOEL・NOAELが求められない。
- ・高用量設定が低すぎる: 毒性のキャラクターがわからない。
- ・公比が大きすぎる: 毒性の用量－反応関係が求められない。

⇒ 用量設定試験の結果を良く把握し、親動物に対し明らかに毒性影響がみとめられる用量を高用量に設定する必要がある。

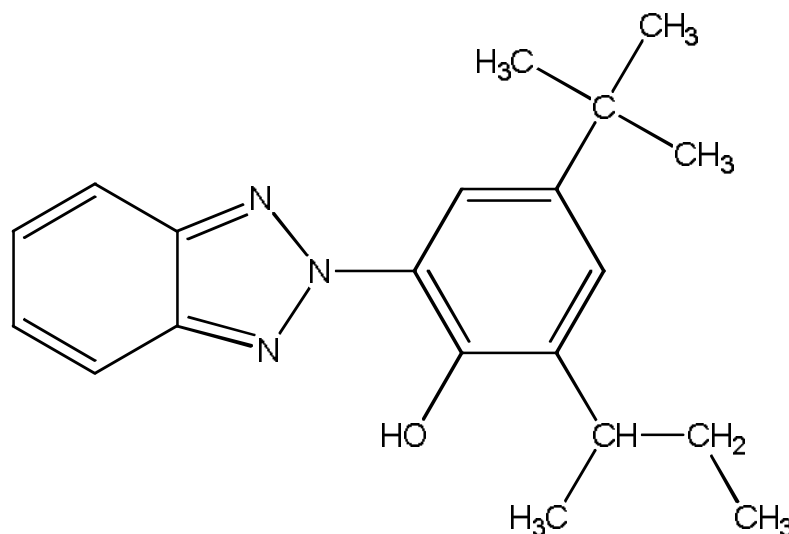
TG422は

妊娠動物への投与があるため、適切な用量段階を定めるのがより複雑で難しい。

物質名：2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(tert-ブチル)-6-(sec-ブチル)フェノール

CAS番号：36437-37-3

構造式：



投与用量：0, 0.5, 2.5, **12.5** mg/kg/day

用途：紫外線吸収剤 (出典：化学工業日報社)

用量設定試験(14日間投与)
30 mg/kg/day で肝臓に
影響が認められた。

類似物質の28日間反復
経口投与毒性試験
0.5 mg/kg/day以上で肝臓
に影響が認められた。

【主な所見】

反復投与毒性

♂ : 0.5 mg/kg/day以上 TG↓

12.5 mg/kg/day Alb↑, A/G比↑, ALP ↑, 肝臓重量↑

♀ : 0.5 mg/kg/day以上 TG↓, PL↓

12.5 mg/kg/day AST↑

生殖発生毒性 : 影響なし

NOAELを求めるには、明確に
毒性ととらえられる所見がない。

TG:トリグリセリド

Alb:アルブミン

A/G比:アルブミン/グロブリン比

ALP:アルカリホスファターゼ

PL:リン脂質

AST:アスパラギン酸アミノ転移酵素

【結論】

NOEL : 反復投与毒性 ♂ < 0.5 mg/kg/day, ♀ < 0.5 mg/kg/day

生殖発生毒性 12.5 mg/kg/day

NOAEL : 反復投与毒性 ♂ 12.5 mg/kg/day, ♀ 12.5 mg/kg/day

生殖発生毒性 12.5 mg/kg/day

★毒性が発現する用量で試験されていない！

⇒もう少し高い用量で試験した方が、良かったと思われる。

「例数が少ないので、結果の解釈は、統計学的方法だけではなく、生物学的妥当性に基づくものでなければならない。」

- ・対照群と比較して各用量群の分布が小さいまたは大きい場合は統計学的有意差がつきにくい。
- ・対照群と各用量群の分布がそろっている場合は統計学的有意差がつきやすい。

⇒用量－反応関係があることが重要。

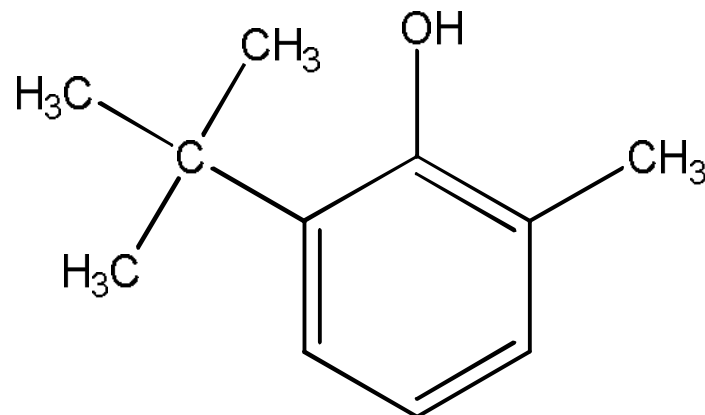
⇒関連する他のパラメーターの動きも重要。

⇒場合によっては、背景値との比較も行う。

物質名：6-tert-ブチル-ο-クレゾール

CAS番号：2219-82-1

構造式：



投与用量：0, 8, 40, 200 mg/kg/day

用途：医薬・農薬・酸化防止剤原料

(出典：化学工業日報社)

【血液学・血液生化学検査】

	対照群	8 mg/kg/day	40 mg/kg/day	200 mg/kg/day
PT(sec)	19.18 ± 0.27	18.72 ± 0.54	17.64 ± 1.25*	18.60 ± 0.76
AST(U/L)	91.8 ± 10.7	84.6 ± 12.6	90.6 ± 13.0	117.8 ± 63.1
ALT(U/L)	27.4 ± 4.3	32.6 ± 7.9	33.0 ± 5.2	70.4 ± 62.2

*:p < 0.05 ←統計学的有意差有り

有意差がしたが、
用量－反応関係が
ないため、影響では
ないと判断

【肝臓に関する主な所見】

PT:プロトロンビン時間

AST:アスパラギン酸アミノ転移酵素

ALT:アラニンアミノ転移酵素

T-Cho:総コレステロール

γ-GTP:γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

反復投与毒性

♂ : 40 mg/kg/day 肝臓相対重量↑

200 mg/kg/day 肝臓相対・絶対重量↑, 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大,T-Cho↑, γ-GTP↑, TG↑, **AST↑(傾向), ALT↑(傾向)**

♀ : 40 mg/kg/day 肝臓絶対重量↑

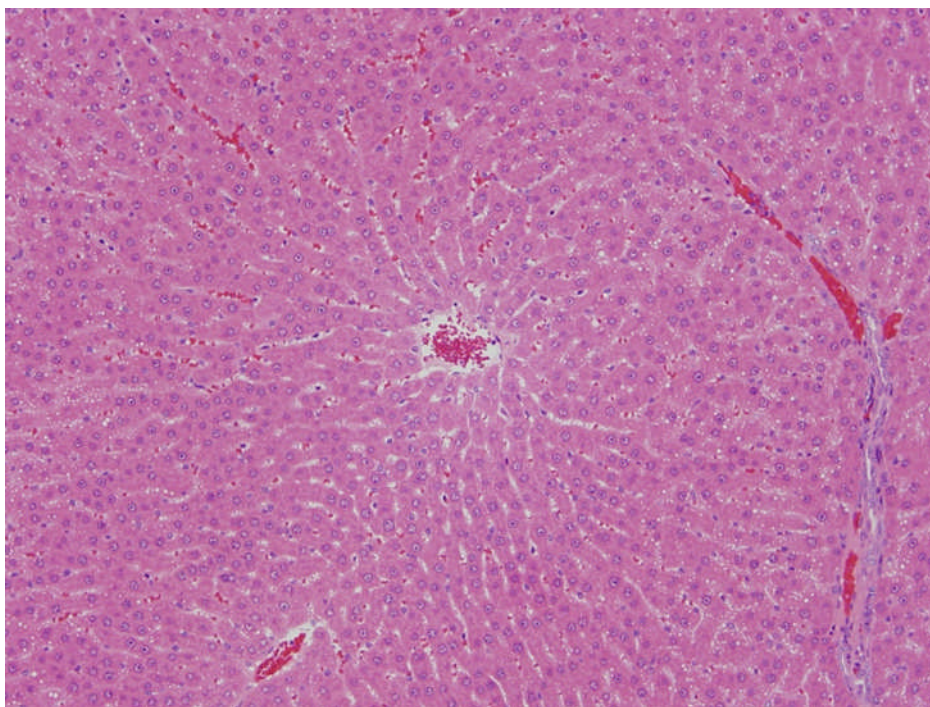
200 mg/kg/day 肝臓相対・絶対重量↑, 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大,

T-Cho↑

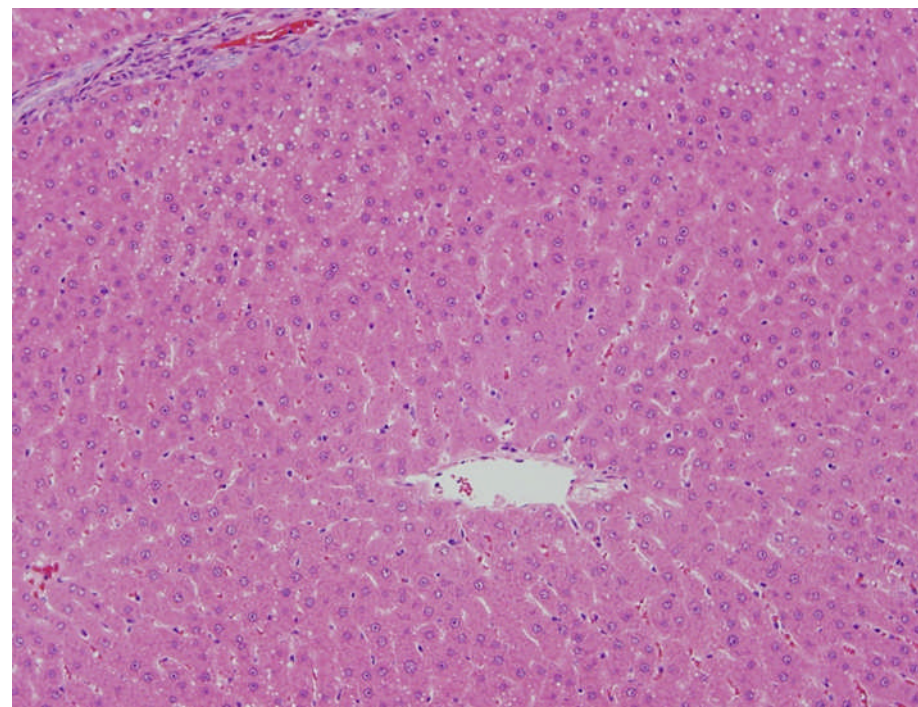
有意差はない
が**影響**と判断

「“小葉中心性肝細胞肥大”を毒性とするか、適応現象とするかはケースバイケース。」

⇒実際の写真をみて判断したケースあり。



肝臓の正常細胞



小葉中心性肝細胞肥大

【結論】

NOEL: 反復投与毒性 ♂ 8 mg/kg/day, ♀ 8 mg/kg/day

推定根拠: ♂ 40 mg/kg/day 肝臓相対重量↑

♀ 40 mg/kg/day 肝臓絶対重量↑

NOAEL: 反復投与毒性 ♂ 40 mg/kg/day, ♀ 40 mg/kg/day

推定根拠: ♂ ♀ 200 mg/kg/day 脾臓, 赤血球系,

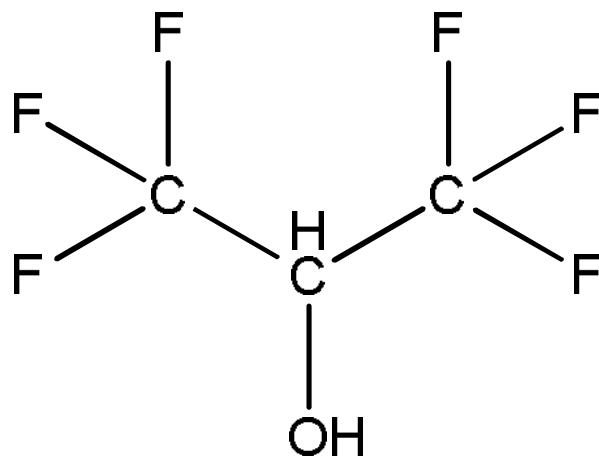
肝機能への影響

★ポイント: 一つの所見にとらわれず総合的に評価することが重要。

物質名: 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール

CAS番号: 920-66-1

構造式:



投与用量: 0, 10, 60, 300 mg/kg/day

用途: 医薬・農薬・光学材料中間体, 特殊溶剤 (出典: 化学工業日報社)

【主な所見】

反復投与毒性

♂60 mg/kg/day以上 : TG ↑

♂300 mg/kg/day : 腹臥位・側臥位・はいずり姿勢・よろめき歩行・歩行不能等,
体重↓, 消化管粘膜の刺激性変化(糜爛), 小葉中心性肝細胞肥大

♀300 mg/kg/day : 死亡, 腹臥位・側臥位・はいずり姿勢・よろめき歩行・歩行不能等,
体重↓, 消化管粘膜の刺激性変化(糜爛), 小葉中心性肝細胞肥大

生殖発生毒性

親動物 300 mg/kg/day : 性周期・妊娠期間の延長, 交尾率(傾向)↓, 分娩率↓

児動物 300 mg/kg/day : 全身性の浮腫・舌突出, 出生児数↓, 体重↓, 4日生存率↓

【結論】

NOEL : 反復投与毒性 ♂10 mg/kg/day, ♀60 mg/kg/day

生殖発生毒性 60 mg/kg/day

NOAEL : 反復投与毒性 ♂60 mg/kg/day, ♀60 mg/kg/day

生殖発生毒性 60 mg/kg/day

標的臓器 : 神経系, 胃腸, 肝臓

化学物質総合情報提供システム Chemical Risk Information Platform (CHRIP)

アドレス(D) http://www.safe.nite.go.jp/index.html 移動

リンク HotMail の無料サービス Windows Windows Media リンクの変更

nite 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

検索 | サイトマップ | リンク集 | English |

NITEトップ > 化学物質管理分野

化学物質管理分野
化学物質の総合的なリスク評価・管理に関するさまざまな情報を提供しています。

7月2日(木) NITE 化学物質管理センター 成果発表会 2009

CHRIP GHS 濃度マップ 初期リスク評価書 身の回りの製品に含まれる化学物質 リスクコミュニケーション

目次

化学物質管理分野

資料 (パンフレット及び広報誌)

化学物質と上手に付き合うには (わかりやすい解説のページ)

化学物質とは >>
リスクとは >>
資料(化学物質と上手に付き合うには) >>

お知らせ

一般情報
(名称、構造式、分子式など)

法規制情報

GHS分類

海外PRTR対象物質

各国有害性評価書

物理化学性状

発がん性評価

リスク評価に必要なハザードデータも掲載

【CHRIP総合情報表示】

健康毒性

【CHRIPリスト選択】

国内法規制 各国インベントリ等

検索結果

一般情報 国内法規制 各国インベントリ 暴露情報 海外PRTR 各国有害性評価 物理化学性状 環境毒性 健康毒性

CAS番号: 95-85-2
 日本語名: 2-アミノ-4-クロロフェノール
 英語名: 2-amino-4-chlorophenol

IX. 健康毒性情報

各表中の「評価物質」欄において「該当せず」と記載されているものは、それぞれの評価機関の対象物質に該当していない場合、又は、異性体や化合物群等のように包括的な名称で記述されている場合に表示されます。異性体や化合物群等については、個別リスト一覧表示をご確認ください。

■日本産業衛生学会-作業環境許容濃度・発がん性評価 データの説明

評価物質名称	許容濃度		許容濃度の提案理由書	発がん性評価
	(ppm)	(mg/m ³)		
該当せず	-	-	-	-

■ACGIH-作業環境許容濃度・発がん性評価 データの説明

評価物質名称	許容濃度		発がん性評価
	TWA	STEL	
該当せず	-	-	-

■発がん性評価 データの説明

評価機関	評価物質名称	該当せず	評価内容
IARC	評価物質名称	該当せず	
	評価ランク	-	
EPA	評価物質名称	該当せず	
	評価ランク	-	
EU	評価物質名称	該当せず	
	評価ランク	-	
NTP	評価物質名称	該当せず	
	評価ランク	-	

■経済産業省による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD-TG422) データの説明 OECD-TG422

試験物質名称	試験結果	試験実施年度/試験結果評価終了年
2-アミノ-4-クロロフェノール	データシート(PDF) 試験結果要約(PDF)	2006/2008

■NITE安全性試験 データの説明

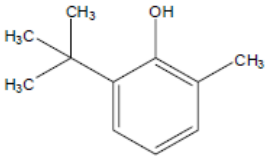
試験物質名称	該当せず	試験内容
毒性試験	-	生態影響試験

経済産業省による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD-TG422)

国内法規制	各国インベントリ等	リストの解説	データ更新日	リストのダウンロード
オーストラリアNPI		解説	2007年度	ダウンロード
EU-PRTR		解説	2007年度	ダウンロード
韓国ITRI		解説	2007年度	ダウンロード
オランダ		解説	2007年度	ダウンロード
				TOPへ戻る
条約対象物質	リストの解説	データ更新日	リストのダウンロード	
POPs(ストックホルム)条約	解説	2010.08	ダウンロード	
PIC(ロッテルダム)条約	解説	2009.02.01	ダウンロード	
				TOPへ戻る
各国有害性評価対象物質	リストの解説	データ更新日	リストのダウンロード	
GHS関係各省による分類結果	解説	2010.04.09	ダウンロード	
化学物質安全性(ハザード)評価シート	解説	2006.06	ダウンロード	
化学物質有害性評価書/初期リスク評価書	解説	2009.03	ダウンロード	
環境省化学物質の環境リスク評価	解説	2010.03	ダウンロード	
米国ATSDR(有害物質・疾病登録局)Toxicological Profile	解説	2010.11.29	ダウンロード	
BUA(ドイツ化学会諮問委員会)リスク評価書	解説	2008.12.02	ダウンロード	
CEPA-PSAP(カナダ優先化学物質評価計画)リスク評価書	解説	2008.12.29	ダウンロード	
QICADs(国際簡潔評価文書)	解説	2010(Vol.11-77)	ダウンロード	
EHC(環境保健クライテリア)	解説	2010.12	ダウンロード	
EU(欧州連合)リスク評価書	解説	2010.01.28	ダウンロード	
ICSC(国際化学物質安全性カード)	解説	2010.05	ダウンロード	
IRIS(米国環境保護庁統合リスク情報システム)	解説	2010.09.30	ダウンロード	
オーストラリアPECC(優先既存化学品)Assessment Reports	解説	2010.02	ダウンロード	
NTP(米国国家毒性計画)長期試験レポート	解説	2011.03	ダウンロード	
				TOPへ戻る
環境毒性情報対象物質	リストの解説	データ更新日	リストのダウンロード	
環境省生態毒性試験結果	解説	2010.03		
				TOPへ戻る
トの解説	データ更新日	リストのダウンロード		
解説	2010年度	ダウンロード		
解説	2010年度	ダウンロード		
解説	2010年	ダウンロード		
解説	2010年	ダウンロード		
解説	2010.08.30	ダウンロード		
解説	2010.09.30	ダウンロード		
解説	2009.01(31st ATP)	ダウンロード		
解説	11th Report	ダウンロード		
解説	2009年度	ダウンロード		
解説	2004.10.18	ダウンロード		
解説	2007.03.30	ダウンロード		

【委員会の成果のまとめ】

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG422)データシート

官報公示整理番号	3-521	CAS No.	2219-82-1
名称 構造式等	名称：6-tert-ブチル-o-クレゾール 別名：2-tert-ブチル-6-メチルフェノール 6-tert-Butyl-o-cresol 2-tert-Butyl-6-methylphenol 2-(1,1-Dimethylethyl)-6-methyl-phenol 分子量：164.24 分子式：C ₁₁ H ₁₆ O 構造式： 		
外観	白色液体		
溶解度	101.3 mg/L (水, 25°C, WSKOW による計算値)		
分解性	難分解性 (経済産業公報平成14年11月8日公表)		
蓄積性	低濃縮性 (経済産業公報平成14年11月8日公表)		
純度	99.8%		
用量設定	投与用量 0, 40, 200, 1000 mg/kg/day		
試験	投与期間	14日間	
	主な結果	1000 (第3日に剖検)：死亡/瀕死 (♂2/3 死亡, ♀3/3 瀕死)、自発運動の低下・歩行異常・腹臥位・側臥位・流涎・鼻周囲の汚れ・下腹部の汚れ(♂♀)、腺胃粘膜の暗赤色斑・腺胃壁の肥厚(♂♀)、回腸の異常内容物(♂♀)、盲腸の宿便(♂♀)、膀胱の膨満(♂♀)、脾臓の胃との癒着(♂♀)、胃の膨満(♂)、流涎(♀)、胃の肝臓との癒着(♀)、全身の貧血(♀) 200：肝臓%↑(♂♀)、腺胃壁の肥厚(♂♀)、Hgb↓(♂)、Hct↓(♂)、Plt↑(♂)、WBC↓(♂) 下腹部の汚れ(♀)、MCHC↓(♀)、RET↑(♀)、心臓%↑(♀) 40：Hgb↓(♂)、Hct↓(♂)、WBC(♂)↓	
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (ReproTox)			
投与	使用動物	CrI:CD (SD)ラット, 投与開始時 9週齢	
	投与方法	強制経口投与 溶媒：1w/v% Tween80 水溶液	
	投与用量	0, 8, 40, 200 mg/kg/day; 回復群 0, 200 mg/kg/day (R200)	
	投与期間	♂42日間, ♀42-50日間 (哺育4日まで)	
反復投与毒性 主な結果	一般状態	♀：歩行異常(200)、呼吸不整(200)	
	行動機能	影響なし	
	観察	観察	
	体重	♂：体重↓(傾向)(200, R200) ♀：体重↓(傾向)(200)、体重↓(哺育4日)(200)	
摂餌量	影響なし		

尿	影響なし	
血液学	♂：RET↑(200), PT↑(200), APTT↑(200) ♀：RET↑(200, R200), RBC↓(200, R200), Hgb↓(200), MCHC↓(200), MCV↑(200, R200), MCH↑(200, R200)	
生化学	♂：T-Chol↑(200), γ-GTP↑(200), AST↑(傾向)(200), ALT↑(傾向)(200), TG↑(傾向)(200) ♀：T-Chol↑(200)	
臓器重量	♂：肝臓g・%↑(200), 肝臓%↑(40, R200), 脾臓%↑(R200) ♀：肝臓g・%↑(200), 肝臓g↑(40), 脾臓g・%↑(200)	
病理組織	♂：肝臓の小葉中心性肝細胞肥大(200), 脾臓の赤血球系髄外造血の増加(200), 脾臓のヘモジリン沈着の増加(R200), 脾臓の赤血球系髄外造血の増加(R200), 前胃境界線扁平上皮の過形成(200), 腺胃粘膜の好酸球浸潤(200), globule leukocyteの増加(200) ♀：肝臓の小葉中心性肝細胞肥大(200), 脾臓の赤血球系髄外造血の増加(200), 脾臓のヘモジリン沈着の増加(R200)	
標的臓器	肝臓, 胃, 赤血球系 (凝固系を含む)	
生殖発生毒性	親動物 ♀200：妊娠期間の延長	
主な結果	児動物	200：死亡↑, 出産生存児数↓(傾向), 4日生存児数↓(傾向), 出生率↓, 4日生存率↓
	NOAEL	反復投与毒性：♂40, ♀40 生殖発生毒性：40
推定根拠	反復投与毒性	♂♀200：脾臓, 赤血球系, 肝機能への影響
	生殖発生毒性	F ₀ ♀200：妊娠期間の延長 F ₁ 200：出産生存児数↓(傾向), 4日生存児数↓(傾向), 出生率↓, 4日生存率↓
NOEL	反復投与毒性	♂8, ♀8 生殖発生毒性：40
	推定根拠	反復投与毒性 ♂40：肝臓%↑ ♀40：肝臓g↑ 生殖発生毒性 F ₀ ♀200：妊娠期間の延長 F ₁ 200：出産生存児数↓(傾向), 4日生存児数↓(傾向), 出生率↓, 4日生存率↓
備考		

標的臓器

NOAELの値
推定根拠

NOELの値
推定根拠

本データは、平成20年度ハザードデータ評価委員会(独立行政法人製品評価技術基盤機構)で評価された。

【OECD TG422の注意点】

- 哺乳動物での生殖/発生事象（配偶子形成～児の生後発育・成熟）を全てカバーしているわけではない。（スクリーニング試験）
- 哺育4日までの試験であり、生殖毒性のNOEL, NOAELを**親動物と児動物で分けるのは困難**。（例えば児動物が死んだ場合、母動物が育児放棄をしたせいで死んだのか、児動物に原因があったのか断定できない。）
- 雌の回復群は妊娠をさせないため、雌の投与群で影響があり、雌の回復群で影響がなかった場合に、妊娠させなかったためなのか、休薬のため影響がなくなったのか判断出来ない。

- NITEでは、経済産業省が実施した化学物質の安全性試験結果について、**専門家の評価**を得るため、ハザードデータ評価委員会を開催した。
- 経済産業省が実施した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験について、88物質の評価を終了し、32物質のデータを**CHRIPより掲載**している。
- ハザードデータを利用するときは、NOEL・NOAEL値を確認するだけでなく、その**推定根拠**もぜひ確認して頂きたい。

- 経済産業省が実施した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験については、残り56物質を順次掲載予定。
- 平成23年度から、経済産業省実施、中生産量化学物質の安全性点検（急性毒性、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性に関する有害性調査）事業で得られた試験結果について、ハザードデータ評価委員会にて評価を行っていく。

ご清聴ありがとうございました。