

平成20年度内閣府食品安全委員会事務局委託業務
合成樹脂製の器具・容器包装に含まれる化学物質の
健康影響評価に関する調査報告

株式会社東レリサーチセンター

 Toray Research Center, Inc.

報告内容

1. 調査目的
2. 調査項目
3. 調査結果
 - (1) ADI/TDIリスト
FDA, EU, EFSA
 - (2) 文献解析

調査期間：2008年11月12日～2009年3月23日

 Toray Research Center, Inc.

1. 調査目的

器具・容器包装に用いられる合成樹脂等については、国際機関によるリスク評価が行なわれていない。

米国及びEUでは、合成樹脂製の器具・容器包装に含まれる化学物質（合成樹脂モノマー／ポリマー、触媒、添加剤等）のリスク評価が行なわれ、これらの評価結果に基づいたポジティブリスト制度が国際的に受入れられている。

食品安全委員会では、平成17年度から平成19年度に器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法に関する研究事業を実施したところである。

このような状況を踏まえ、本調査では、米国及びEUにおける合成樹脂製の器具・容器包装に含まれる化学物質のリスク評価に関する情報を収集し、分析・整理を行なう。

2. 調査項目

(1) ADIが設定されているリストの作成

- ・ 内容… 合成樹脂製の器具・容器包装ポジティブリストに掲載されている物質の中で、ADI(TDI)が設定されている物質200以上のリスト
(ADI：許容一日摂取量、TDI：耐容一日摂取量)
- ・ 調査対象機関
 - ①FDA (Food and Drug Administration:米国食品医薬品庁)
 - ②EFSA (European Food Safety Authority:欧州食品安全機関)

(2) 文献の収集・整理

- ・ 文献収集… TOXLINE(TOXNET)、CA、MEDLINEなどを検索
- ・ 概要シート… 物質ごとに、一般情報、代謝、実験動物に対する毒性、ヒトへの影響(疫学調査及び中毒事例)、ADI及びその根拠等の概要作成

3. 調査結果(ADI/TDIリスト作成)

<米国FDAからの情報>

“CEDIs/ADIs”データベースより、物質を抽出した。

* FDAの OFAS (the Office of Food Additive Safety) が作成したデータベース。食品と接触する約3000物質をレビューし、CEDIとADIを設定したリストを掲載。

ADIs: Acceptable Daily Intakes (許容一日摂取量)。単位: mg/kg bw/d

ND: Not Determined (未設定)。「暴露50ppm未満、かつ、懸念されていない」等の理由でADIが設定されていないことを意味する。

CEDIs: Cumulative Estimated Daily Intakes (累積推定一日摂取量)。

単位: mg/kg bw/d

FDA ADI設定物質

- ADI設定物質 : 62物質

acrylic acid (0.135 mg/kg bw/d)

1,4-Cyclohexanedimethanol (0.2395 mg/kg bw/d)

Caprolactam (0.5 mg/kg bw/d)

など

- ND : 26物質

Maleic Acid

1-Octene

Ethylparaben

など

EU ADI/TDI設定物質

EU

下記の2つの情報より、物質をリストアップし、そのTDIを調査した。

- EFSAのScience panelがリスク評価のためにリストアップした、食品と接触する物質
- EU指令(Directive 2002/72/EC : relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs)にリストアップされている物質

EFSA リスク評価物質リスト

- ① TDI設定あり：32物質（165物質中）
 - Sn化合物(Di-n-octyltin dilaurateなど)14物質^{*1)}は、SnとしてGroup-TDIを設定(G-TDI=0.0001 mg/kg bw)
 - TDIリスト：18物質（次ページ）
- ② TDI設定なし：133物質（165物質中）
 - うち、List 3^{*2)}：29物質
(Ethylene carbonate、Antimony trioxideなど)

*1)本調査では、最終的にSCF (Scientific Committee on Food)の評価を含めて15物質

*2)ADIまたはTDIは確定されていないものの現在は使用が認められている物質。揮発性などの性質により最終製品に含有されていないと推定されるものや、非常に低い移行量のためTDI設定が無く、最大使用量または移行限度が記載されている物質などである。

EFSA リスク評価物質 TDIリスト(Sn以外)

No.	物質No.	Name of the substance	TDI
1	52	1248 Epoxidised soybean oil (ESBO)	TDI=1mg/kg bw
2	59	305 Bisphenol A diglycidyl ether (BADGE)	TDI=0.15mg/kg bw
3	82	1278 N-methyl-2-pyrrolidone	TDI=1.0mg/kg bw
4	93	394, 1289 Di-isononylphthalate (DINP)	TDI=0.15mg/kg bw
5	94	1290 Di-isodecylphthalate (DIDP)	Group-TDI=0.15mg/kg bw
6	95	1291 Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	TDI=0.05mg/kg bw
7	96	1292 Di-butylphthalate (DBP)	TDI=0.01mg/kg bw
8	97	1293 Butylbenzylphthalate (BBP)	TDI=0.5mg/kg bw
9	98	1294 Di(2-ethylhexyl)adipate (DEHA)	TDI=0.3 mg/kg bw
10	107	1303 Tri-n-butyl acetyl citrate	TDI=1.0 mg/kg bw
11	114	1248 Epoxidised soybean oil (ESBO)	TDI = 1 mg/kg bw
12	122	1318 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester (ex Hexahydrophthalic acid, diisononyl ester)	TDI = 1 mg/kg bw
13	126	1322 Ethylene glycol bis[3,3-bis(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)butyrate]	TDI = 0.1 mg/kg bw
14	136	303 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A)	TDI=0.05 mg/kg bw
15	140	1336 Alkyl, linear with even number of carbon atoms (C12-C20) dimethylamines	TDI = 0.5 mg/kg bw
16	162	1358 Polyester of adipic acid with 1,3-butanediol, 1,2-propanediol and 2-ethyl-1-hexanol	Group-TDI=0.5mg/kg bw
17	163	1359 Terephthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester	TDI=1mg/kg bw
18	164	1360 Polyethyleneglycol (EO = 1-50) ethers of linear and branched primary (C8-C22) alcohols	TDI = 0.03 mg/kg bw

物質No. : 調査作業上の整理番号

 Toray Research Center, Inc.

9

EFSAリスク評価物質の解析

No.	物質No.	Ref. No.	Name of the substance	CAS. No.	TDI	SCF	EFSA Journal 書誌事項	採用期日, List番号	Restriction (ADI以外に記載されている内容)
1			Semicarbazide	57-56-7	—	—		Advice(28 July 2003, AFC/adhoc SEM/1)	関連構造の Azodicarbonamide(CAS. NO. 123-77-3)は、限られた用途での使用が認められているがADIまたはTDIが確立されていない。
2		74600	Phthalic acid, bis(alkoxyalkyl C3-C18) ester	-	—	8		Statement: expressed on 26 May 2004	この物質は2004年の StatementでSCF_List8 に分類された。以前はSCF_List9に分類され、R:0.05 mg/kg bw と評価されている。
3		74720	Phthalic acid, bis(2-methoxyethyl) ester	117-82-8	—	8		Statement: expressed on 26 May 2004	この物質は2004年の StatementでSCF_List8 に分類された。以前はSCF_List6Bに分類され、R:0.05 mg/kg of food と評価されている。
40		80000	Polyethylene wax	9002-88-4	以前有り、現在無し	3	The EFSA Journal (2004) 37, 1-7	Opinion on 15 March 2004 (3rd list of substance for food contact materials)	—

 Toray Research Center, Inc.

10

ADI/TDIリスト

リスト作成：350物質

物質 No.	name of Substance	CAS.No.	EU SCF/TDI	EU EFSA/TDI	USA FDA/ADI (mg/kg bw/d)
5	(N-octyl)tin S,S'S" tris(isooctylmercaptoacetate)	26401-86-5	Group t-TDI= 0.02mg/kg bw(as Sn)		0.005
46	1,4-butylene glycol	110-63-4			0.125
49	1,4-Cyclohexanedimethanol	105-08-8			0.2395
1222	Di-n-octyltin bis(n-alkyl(C10-C16) mercaptoacetate)	—	Group t-TDI= 0.0003mg/kg bw(as Sn)	Group-TDI=0.0001 mg/kg bw (as Sn) for all di-n-octyltin derivatives (既定値を見直し今回設定)	
1293	Butylbenzylphthalate	85-68-7	t-TDI= 0.1mg/kg bw	TDI=0.5mg/kg bw (今回設定)	
2245	Triethyleneglycol bis[3-(3-tert-butyl-4-hydroxy-5-methylphenyl) propionate]	36443-68-2	TDI= 0.15mg/kg bw		

TBC Toray Research Center, Inc. 11

ADI/TDIリスト物質 文献解析

G-TDI が設定されている物質①：Snとして設定

物質 No.	CAS.No.	物質名
1222	—	Di-n-octyltin bis(n-alkyl(C10-C16) mercaptoacetate)
1223	10039-33-5	Di-n-octyltin bis(2-ethylhexyl maleate)
1224	15571-58-1	Di-n-octyltin bis(2-ethylhexyl mercaptoacetate)
1225	—	Di-n-octyltin bis(ethyl maleate)
1226	33568-99-9	Di-n-octyltin bis(isooctyl maleate)
1227	26401-97-8	Di-n-octyltin bis(isooctyl mercaptoacetate)
1228	—	Di-n-octyltin 1,4-butanediol bis(mercaptoacetate)
1229	3648-18-8	Di-n-octyltin dilaurate
1230	15571-60-5	Di-n-octyltin dimaleate
1231	—	Di-n-octyltin dimaleate, esterified
1232	—	Di-n-octyltin dimaleate, polymers (n=2-4)
1233	69226-44-4	Di-n-octyltin ethyleneglycol bis(mercaptoacetate)
1234	15535-79-2	Di-n-octyltin mercaptoacetate
1235	—	Di-n-octyltin thiobenzoate 2-ethylhexyl mercaptoacetate
2043	27107-89-7	Mono-n-octyltin tris(2-ethylhexyl mercaptoacetate)

TBC Toray Research Center, Inc. 12

Group-TDI

G-TDI が設定されている物質②：物質No1290は394、1289のGroup

物質No.	CAS.No.	物質名
394	28553-12-0	diisononyl phthalate
1289	68515-48-0	Di-isononylphthalate
1290	26761-40-0	Di-isodecylphthalate
1290	68515-49-1	Di-isodecylphthalate

G-TDI が設定されている物質③：Bとして設定

物質No.	CAS.No.	物質名
1430	10043-35-3	Boric acid
1743	12007-55-5	Barium tetraborate
2190	1330-43-4	Sodium tetraborate

 Toray Research Center, Inc.

13

Group-TDI

G-TDI が設定されている物質④：acrylic acidとして設定

物質No.	CAS.No.	物質名
215	79-10-7	acrylic acid
443	140-88-5	ethyl acrylate
1376	141-32-2	Acrylic acid, n-butyl ester
1378	1663-39-4	Acrylic acid, tert-butyl ester
1383	818-61-1	Acrylic acid, hydroxyethyl ester
1390	925-60-0	Acrylic acid, propyl ester
540	106-63-8	isobutyl acrylate
1377	2998-08-5	Acrylic acid, sec-butyl ester
1386	689-12-3	Acrylic acid, isopropyl ester
1375	2495-35-4	Acrylic acid, benzyl ester
1387	96-33-3	Acrylic acid, methyl ester
1389	2499-59-4	Acrylic acid, n-octyl ester

 Toray Research Center, Inc.

14

Group-TDI

G-TDI が設定されている物質⑤ : Methacrylic acidとして設定

物質No.	CAS.No.	物質名
560	80-62-6	methyl methacrylate
1555	79-41-4	Methacrylic acid
1570	868-77-9	Methacrylic acid, monoester with ethyleneglycol
1572	2210-28-8	Methacrylic acid, propyl ester
135	28931-67-1	2-methyl-2-propenoic acid, 2-ethyl-2-(((2-methyl-1-oxo-2-propenyl)oxy)methyl)-1,3-propanediyl ester, polymer with methyl 2-methylpropenoate
1557	2495-37-6	Methacrylic acid, benzyl ester
1558	97-88-1	Methacrylic acid, butyl ester
1559	2998-18-7	Methacrylic acid, sec-butyl ester
1560	585-07-9	Methacrylic acid, tert-butyl ester
1566	97-63-2	Methacrylic acid, ethyl ester
1567	97-86-9	Methacrylic acid, isobutyl ester
1568	4655-34-9	Methacrylic acid, isopropyl ester
1571	2177-70-0	Methacrylic acid, phenyl ester
1575	760-93-0	Methacrylic anhydride

 Toray Research Center, Inc.

15

Group-TDI

G-TDI が設定されている物質⑥ : propyleneglycolとして設定

物質No.	CAS.No.	物質名
1143	24800-44-0	tripropylene glycol
1623	57-55-6	1,2-Propanediol
2140	9005-37-2	1,2-Propyleneglycol alginate
2141	22788-19-8	1,2-Propyleneglycol dilaurate
2142	105-62-4	1,2-Propyleneglycol dioleate
2143	33587-20-1	1,2-Propyleneglycol dipalmitate
2144	6182-11-2	1,2-Propyleneglycol distearate
2145	27194-74-7	1,2-Propyleneglycol monolaurate
2146	1330-80-9	1,2-Propyleneglycol monooleate
2147	29013-28-3	1,2-Propyleneglycol monopalmitate
2148	1323-39-3	1,2-Propyleneglycol monostearate

 Toray Research Center, Inc.

16

Group-TDI

G-TDI が設定されている物質⑦ : Sorbitan monolaurateおよび Sorbitan monooleateを元に設定

物質No.	CAS.No.	物質名
2195	1338-39-2	Sorbitan monolaurate
2196	1338-43-8	Sorbitan monooleate
2202	26658-19-5	Sorbitan tristearate

G-TDI が設定されている物質⑧ : Adipic acidを元に設定

物質No.	CAS.No.	物質名
1392	124-04-9	Adipic acid
1394	2035-75-8	Adipic anhydride

Group-TDI

G-TDI が設定されている物質⑨ : Azelaic acid関連物質

物質No.	CAS.No.	物質名
1405	123-99-9	Azelaic acid
1406	4196-95-6	Azelaic anhydride

G-TDI が設定されている物質⑩ : phthalic anhydride関連物質

物質No.	CAS.No.	物質名
667	85-44-9	phthalic anhydride
625	88-99-3	o-phthalic acid

G-TDI が設定されている物質⑪ : Maleic Acidとして設定

物質No.	CAS.No.	物質名
549	110-16-7	Maleic Acid
550	108-31-6	maleic anhydride

Group-TDI

G-TDI が設定されている物質⑫：2,4-Dihydroxybenzophenone関連物質

物質No.	CAS.No.	物質名
1483	611-99-4	4,4'-Dihydroxybenzophenone
1857	131-56-6	2,4-Dihydroxybenzophenone
1979	131-57-7	2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone
1982	1843-05-6	2-Hydroxy-4-n-octyloxybenzophenone
1860	131-53-3	2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenone
1978	3293-97-8	2-Hydroxy-4-n-hexyloxybenzophenone
2024	88-24-4	2,2'-Methylene bis(4-ethyl-6-tert-butylphenol)

文献解析 フォーマット(1)

CAS No		
物質名		
TDI/ADI mg/kg bw	EU SCF	
	EU EFSA	
	USA FDA	
EU/Group-TDI物質群		
A. 評価対象化学物質		
B. 評価結果の概要		

文献解析 フォーマット(2)

1. 一般情報	
2. 代謝	
3. 実験動物への毒性	
4. ヒトへの影響（疫学調査及び中毒事例）	
5. 暴露評価試験（移行試験など）	
6-1. SCF-List No.	
6-2. 解析対象物質	
6-3. ADIの設定根拠（試験、判定、何処が設定したか）	
7-1. 解析したEFSA Journal	
7-2. Reference（評価・試験の引用文献）	
8-1. Restriction（ADI以外に記載されている内容）	

文献解析例(1:物質No.1222)

物質名	Di-n-octyltin bis(n-alkyl(C10-C16) mercaptoacetate)	
TDI/ADI mg/kg bw	EU SCF	Group t-TDI = 0.0003mg/kg bw(as Sn)
	EU EFSA	Group-TDI = 0.0001 mg/kg bw (as Sn) for all di-n-octyltin derivatives (既定値を見直し今回設定)
	USA FDA	
EU/Group-TDI物質群	Sn	
A. 評価対象化学物質	Di-n-octyltin bis(n-alkyl(C10-C16) mercaptoacetate)	

文献解析例(1:物質No.1222)

B. 評価結果の概要

(用途) 防汚塗料用殺生物剤
(代謝) 新たな記述なし。
(評価した毒性試験) 発がん性試験(ラット)、2年間慢性毒性試験(ラット)
(結果) ラットの発がん性については、DOT化合物を2年間ラットに経口投与した際の胸腺リンパ腫と悪性リンパ腫発生率の上昇をベースに、NOAEL 0.72mg/kg bw/dayを得た。ラットでTBTO(TBT oxide)を2年間ラットに経口投与した際の免疫毒性影響を指標としてNOAEL 0.025mg/kg bw/dayを得た。
(暴露評価) 新たな記述なし。

文献解析例(1:物質No.1222)

B. 評価結果の概要

(結論) 有機すず化合物のリスク評価のための重篤な毒性学的エンドポイントは、免疫毒性と考えられたが、CONTAMパネルは、TPT(triphenyltin)、TBT(tributyltin)、DBT(dibutyltin)、DOT (dioctyltin:Ref.No.50160,50240,50320,50360,50400,50480,50560,50640,50720,50800,50880,50960,50140,51120) 化合物の免疫毒性発現機作が類似しているため、グループTDIを設定することが妥当とみなした。2年間慢性毒性試験で得られた、最も毒性の強いTBT oxideの免疫毒性におけるNOAEL値0.025 mg/kg bw/dayに対し、100の安全係数を適用し、0.00025 mg/kg bw (Sn含有量ベースでは0.0001mg/kg bw)のグループTDIを設定し、AFCパネルにより承認された。

文献解析例(1: 物質No.1222)

6-3. ADI の設 定根 拠	<p>(EU) AFCパネル(The Scientific Panel on Food Additives, Flavouring, Processing Aids and Materials in Contact with Food)は、CONTAMパネル(The Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain)により設定された0.0001 mg/kg bw (as Sn)のグループTDIに同意し、食品接触物に使用されているDOT (di-n-octyltins) 化合物はこのグループTDIに含まれるべき、と結論を出す。このグループTDIはTPT(triphenyltin)、TBT(tributyltin)、DBT(dibutyltin)、DOTを包括する。</p> <p>リスク評価のための重篤な毒性学的エンドポイントは、免疫毒性と考えられた。最も毒性の強い有機すず化合物の一つであるTBT oxideの免疫毒性におけるNOAEL値0.025 mg/kg bw/dayは、慢性摂餌投与研究から同定された。CONTAMパネルは、TPT、TBT、DBT、DOTの免疫毒性発現機作が類似しているため、グループTDIを設定することが妥当とみなした。100の安全係数を適用し0.00025 mg/kg bwのグループTDIを設定した (TBTの分子量を基に、Sn含有量でグループTDIを表すと0.0001mg/kg bwとなる)。</p>
------------------------------	---

文献解析例(2: 物質No.1715)

物質名	Alkyl, linear with even number of carbon atoms (C12-C20) dimethylamines	
TDI/ADI mg/kg bw	EU SCF	
	EU EFSA	TDI = 0.5 mg/kg bw (既定値を再確認)
	USA FDA	
EU/Group-TDI物質群		
A. 評価対象化学物質	Alkyl, linear with even number of carbon atoms (C12-C20) dimethylamines	

文献解析例(2:物質No.1715)

B. 評価 結果 の概 要

(用途・物性) 洗浄剤、染色助剤、プラスチックの親水化剤・帯電防止剤。脂溶性。
(代謝) 胃腸管で急速に吸収・代謝され尿中に排泄される。
(評価した毒性試験) 遺伝毒性試験(バクテリア、哺乳動物細胞)、28日反復投与毒性試験(ラット)、2年慢性毒性試験、生殖毒性試験
(結果) 遺伝毒性はない。ラットでの28日反復投与毒性試験のNOAELは50mg/kg bw。2年慢性毒性試験は体内でdodecyldimethylamineに転換するdodecyldimethylamine oxideを用いて試験を行いNOAEL 50mg/kg/bwを得た。生殖毒性影響を指標としたNOAELは50mg/kg bwであった。
(暴露評価) 0.01%添加したLDPE・PVC樹脂からの移行量は、95%エタノールで0.6mg/kg、3%酢酸で0.25mg/kg、10%エタノールで0.06mg/kg。

文献解析例(2:物質No.1715)

B. 評価 結果 の概 要

(結論) AFCパネルは、Dodecyldimethylamineを代表物質に選び、ラットでの28日反復投与試験及び生殖毒性試験を指標としたNOAEL 50mg/kg bw/dayと安全係数(safety factor) 100からTDI 0.5 mg/kg bwを設定した。ラットでの試験結果からヒトの体内蓄積性はないと考えられる。

文献解析例(2:物質No.1715)

5. 暴露評価試験	(移行試験) 対象物質を0.01%含有するLDPE・PVCからの移行量は、95%エタノールで0.6mg/kg、3%酢酸で0.25mg/kg、10%エタノールで0.06mg/kg。
6-1. SCF-List No.	2
6-2. 解析対象物質	Dodecyldimethylamine / Dodecyldimethylamine oxide
6-3. ADIの設定根拠	(EU) Dodecyldimethylamineを代表物質に選び、ラットでの28日反復投与試験及び生殖毒性影響を指標として試験から得られたNOAEL 50mg/kg bw/dayと安全係数(safety factor) 100からTDI 0.5 mg/kg bwを設定。

Toray Research Center, Inc.
29

文献解析例(3:物質No.215)

CAS.No.:79-10-7		
物質名	acrylic acid	
TDI/ADI mg/kg bw	EU SCF	Group t-TDI = 0.1mg/kg bw
	EU EFSA	
	USA FDA	0.135
EU/Group-TDI物質群	acrylic acid	
A. 評価対象化学物質	ACRYLIC ACID (化学式) C3-H4-O2	

Toray Research Center, Inc.
30

文献解析例(3:物質No.215)

B. 評価結果の概要	<p>(評価した毒性試験) 7日間経口投与毒性試験 (ラット)、生殖・発生毒性試験 (ラット)、発がん性試験、遺伝毒性試験 (大腸菌)</p> <p>(結果)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラットへの7日間経口投与では、体重変化影響を指標としてNOAELは420 (雄)、410 (雌) mg/kg/day。 ・ラットで交配後3ヶ月間経口投与した結果、母体、胎児への毒性についてのLOALは750mg/kg/day。ラットについて、交配前後70日以上経口投与した際のLOAELは、親の生殖能力について5000ppm、全身毒性については500-2500ppm、発生毒性については500ppm。 ・動物試験で発がん性を示すデータはない。IARC Group3に分類。 ・大腸菌でのAmes試験結果は陰性。
------------	---

文献解析例(3:物質No.215)

B. 評価結果の概要	<p>(ヒトへの影響) 一般市民の暴露情報はない。可能性のある暴露源としては、家庭用水性ペイント、近所のacrylic acidを扱う工場排気などがあるが、体内での代謝は早く、呼気または尿から排泄されると考える。</p> <p>(Restriction) FDAは、アクリル酸のポリマーを間接的食料添加物として使用する場合は、接着剤成分としての用途のみに限定。</p>
6-2. 解析対象物質	Acrylic acid, ethyl acrylate, ethylene glycol monoester
6-3. ADIの設定根拠	<p>(EU) 催奇形性試験結果待ち。90日ラット経口投与試験、経口投与生殖毒性試験、2年間のラットおよびイヌの経口投与試験、ラットによる催奇形性試験、3年間のラットおよびイヌの試験は有効である。</p>

文献解析例(4:物質No.46)

CAS.No. : 110-63-4	
物質名	1,4-butylene glycol
TDI/ADI mg/kg bw	EU SCF
	EU EFSA
	USA FDA
EU/Group-TDI物質群	
A. 評価対象化学物質	1,4-BUTYLENE GLYCOL; (1,4-BUTANEDIOL) (化学式) C ₄ -H ₁₀ -O ₂

文献解析例(4:物質No.46)

B. 評価結果の概要	<p>(物性・用途) 溶剤・ポリマー原料、無色油状液体、bp.235°C、分配係数 logPow -0.83、水に易溶； 化学品・樹脂原料</p> <p>(代謝) 1,4-butanediolは急速に吸収、代謝されγ-hydroxybutyric acidを経てCO₂になる。神経毒性は血液脳関門を通過しやすいγ-hydroxybutyric acidにより引き起こされるがヒトでも同じ機構によると考えられる。</p> <p>(評価した毒性試験) 発がん毒性試験(ラット、マウス)、生殖・発生毒性試験(マウス、ラット)、遺伝毒性試験(大腸菌、CHO細胞)、急性毒性試験(ラット)</p>
------------	--

文献解析例(4:物質No.46)

B. 評価結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体内で1,4-butanediolと同じ物質（γ-hydroxybutyric acid）に代謝されるγ-butyrolactoneに慢性毒性・発がん性が認められないことから、1,4-butanediolも発がん性はないと推論した。 ・ 妊娠6-15日のCD-1マウスへの経口投与では、母体の神経中毒症状、胎児の体重減少などの影響についてのNOAELは100mg/kg/day、LOAELは300mg/kg/dayであった。 ・ SDラットで、雄は交配前後の14日間、雌は交配前14日から授乳3日まで経口投与した結果、親子とも大きな影響は見られなかったが、800mg/kg/day投与で胎児重量が有意に減少したことから、生殖毒性についてのNOAELを800mg/kg/dayとした。 ・ 大腸菌でのAmes試験結果は陰性。CHO細胞での変異原性試験結果は陰性。
------------	---

文献解析例(4:物質No.46)

B. 評価結果の概要	<p>(ヒトへの影響)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1,4-butanediolが入ったThunder Nectarを飲んだ後、男性は死亡。その妻は意識不明となった。 ・ 筋肉増強、鬱病・不眠症の治療のために1,4-butanediolを服用した患者8名に、嘔吐、便失禁、動揺、不安定な意識レベル、呼吸困難、死亡の臨床所見が見られたが、服用した1,4-butanediolの用量は、死亡した患者で5.4～20g、死亡しなかった患者で1～14gであった。
------------	---

文献解析例(4:物質No.46)

- B. 評価結果の概要
- ・ FDAはボディービル・痩身・睡眠誘導の効果をうたう栄養補助食品製品グループに警告を発している。これらは成分として γ -butyrolactone(GBL)、 γ -hydroxybutyric acid(GHB)、1,4-butanediolを含み、徐呼吸・意識喪失・昏睡・嘔吐・てんかん・徐脈・死亡を引き起こす可能性がある。これらの化合物は強力な催眠物質として知られているが、危険な鎮静効果があり、アルコールや他の神経抑制剤と併用する場合はさらに危険性が増す。
 - (Restriction) FDAは1,4-butanediolを間接的的食品添加物として使用する場合は、接着剤成分としての用途のみに限定。
 - (特記事項) 1,4-butanediolは飲用により体内で γ -hydroxybutyric acid(GHB)に転換し、麻薬作用を示す。GHBの麻薬としての乱用が米国で急増している現在、前駆体である1,4-butanediolが健康食品販売店やインターネットで販売されていることは問題である。

文献解析例(4:物質No.46)

2. 代謝
- ・ 1,4-butanediolの薬理作用は、そのものの持つジオール基、および代謝により生成するgamma hydroxybutyric acidに起因する。C¹⁴ラベル1,4-butanediolをF344ラットに投与した試験では、1,4-butanediolは急速に吸収、代謝されgamma hydroxybutyric acidを経てCO₂になる。神経毒性は血液脳関門を通過しやすいgamma hydroxybutyric acidにより引き起こされるが、ヒトでも同じ機構によると考えられる。[1]
 - ・ 1,4-butanediolを520mg/kg bw経口投与したラットでの睡眠時間は脳中のgamma hydroxybutyric acid濃度と比例していた。この事実から、1,4-butanediolの中樞神経への作用性は代謝物gamma hydroxybutyric acidによるものと結論できる。[2]
 - ・ C¹⁴ラベル1,4-butanediolを雄F344ラットに経口投与後、72時間後までに代謝物として94%がCO₂、4%が尿中へ、0.6%が糞便中に排泄された。[9]

まとめ

- ・ ADI/TDIが設定されている350物質のリストを作成した。
- ・ 作成したADI/TDIリスト物質のリスク評価に必要な文献を収集し、解析した。
- ・ 解析結果を、一般情報、毒性情報、ADIの設定根拠などの概要と、詳細情報に区分してまとめた。詳細情報には、データ根拠がわかるように書誌事項を記載した。

ご静聴ありがとうございました