

## ブタノールの発生毒性に関する考察

(長尾参考人からの提出資料)

### 経緯

Sitarek ら<sup>1)</sup>は雌ラットの妊娠前 8 週から妊娠 20 日まで、1-butanol を 0.24、0.8 あるいは 4% の濃度で飲水投与し、催奇形性を含む胎児毒性について検討した。その結果、クモ網膜下間隙及び脳室の拡張がすべての投与群で、腎盂拡張が中用量群で、水頭症が中・高用量群で観察された。そこで 0.2、1 及び 5% の濃度 (平均被験物質摂取量: 316、1454、5654 mg/kg/day) でラットの妊娠 0 日から 20 日まで飲水投与し、胎児への影響について確認した<sup>2)</sup>結果、クモ網膜下腔及び脳室の拡張、腎盂拡張等は観察されなかったことから、再現性は得られなかった。

また、Nelson ら<sup>3)</sup>は、8000 ppm の 1-butanol の妊娠ラットへの曝露実験を実施したところ、胎児に頸肋骨の僅かな増加がみられたのみで、上記の中枢神経系あるいは泌尿器系の異常はみられなかったことを報告している。

- 1) Sitarek et al., Assessment of the effect of *n*-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. Int J Occup Med Environ Health 7: 365-370, 1994
- 2) 1 Butanol のラットにおける胚・胎児発生への影響に関する飲水投与試験、(株)イナ・リサーチ、2004 (Ema et al., Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. Food Chem Toxicol 43: 325-331, 2005 (別添 1))
- 3) Nelson et al., Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. Fundam Appl Toxicol 12: 467-79, 1989 (別添 2)

### Sitarek らの実験とイナの実験との結果相違等について

実験に使用したラットの系統の差: Sitarek らのグループは、自家繁殖したラット (Imp:DAK?) を、追試では日本チャールス・リバー (株) 生産の Crj:CD(SD)IGS 系、SPF 動物を使用。

実験に使用したラットの発生毒性に関する背景データ: 日本チャールス・リバー (株) 生産の Crj:CD(SD)IGS 系ラットは一般に毒性試験に用いられる系統であり、生殖・発生に関する背景データの蓄積が十分にある。

追試験は、GLP を遵守し、毒性試験ガイドライン (薬審第 316 号) に準拠して実施されたため、得られた試験成績は保証されている。

Sitarek らの実験では、不妊動物が比較的多い (妊娠率: 47/58 例 = 81%)。また、胎児体重、頭臀長および胎盤重量を雌雄胎児別に算出していない、統計解析法の不適などの不備が実験方法にみられる。

Sitarek らの実験で対照群の胎児 2 例に認められた脳室拡張の程度 (基準) が不明である。脳室拡張、腎盂拡張などを異常として採用する基準は、多くの場合、各実験者 (実験施設) の基準に任せられている。

Sitarek らの実験では、hydrocephalus (水頭症) が中用量群 (7/71 例) および高用量群 (4/51 例) にみられているが、背景データにおける当該異常の発現頻度が不明であるので、対照群 61 例の胎児に同様の異常がみられないことだけで 1-butanol 投与の影響とは断言しがたい。

### 結論

以上のことから、1-butanol の胎児に及ぼす影響については、2004 年に GLP 条件下で実施した試験の結果から評価することが妥当であると思われる。

## **Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats**

Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Burg JR, Goad PT.

Division of Biomedical and Behavioral Science, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 45226.

*Fundam Appl Toxicol.* 1989 Apr;12(3):469-79.

As part of an ongoing study of the developmental toxicology of industrial alcohols, this report presents the results of the teratology assessments of 1-butanol, 2-butanol, and t-butanol administered by inhalation to rats. Groups of approximately 15 Sprague-Dawley rats were exposed at 8000, 6000, 3500, or 0 ppm 1-butanol, 7000, 5000, 3500, or 0 ppm 2-butanol, or 5000, 3500, 2000, or 0 ppm t-butanol for 7 hr/day on Gestation Days 1-19 (sperm = 0). In each case, the highest concentration was selected to produce maternal toxicity. Dams were sacrificed on Gestation Day 20, and fetuses were individually weighed, tagged, and examined for external malformations. One-half of the fetuses were stained and examined for skeletal abnormalities, and the other half were examined for visceral defects using the Wilson technique. For each butanol isomer examined, the highest concentration (and the intermediate in some cases) was maternally toxic, as manifest by reduced weight gain and feed intake. Even at a maternally toxic dose, and in spite of a dose-dependent reduction in fetal weights for each isomer, the only teratogenicity observed was a slight increase in skeletal malformations (primarily rudimentary cervical ribs), seen with the highest concentration of 1-butanol. Thus, although teratogenicity was observed at 8000 ppm 1-butanol, and developmental toxicity was observed with each of the butyl alcohol isomers studied, concentrations 50 times the current permissible exposure limits for these three butanol isomers do not produce teratogenicity in rats.

### (要約)

本レポートでは、ラットへの 1-ブタノール、2-ブタノール及び t-ブタノールの吸入投与による催奇形性に関する結果について述べている。

SD ラット (各群約 15 匹) に 1-ブタノール (8000、6000、3500、0ppm)、2-ブタノール (7000、5000、3500、0ppm)、t-ブタノール (5000、3500、2000、0ppm) を妊娠 1 日から 19 日の間、7 時間/日投与した。その際、いずれの場合においても、高用量投与群には、母動物に対し毒性がみられる用量を設定した。母動物は妊娠 20 日に屠殺して開腹し、胎児の体重、外表奇形、骨格異常及び内臓異常について検査した。

その結果、ブタノール異性体の各試験の高用量 (または中用量) 投与群において、母体毒性がみられ、体重増加と摂餌量の低下の兆候を示した。また、これらの投与群における胎児体重は用量依存的に低下したにもかかわらず、唯一観察された催奇形性は骨格異常 (主に痕跡状の頸肋) のわずかな増加であった。

このように催奇形性が 1-ブタノールの 8,000ppm 投与群にみられ、発生毒性がブタノール異性体投与群においてみられたが、これら 3 種のブタノール異性体における許容暴露限界の 50 倍の投与量でも、ラットにおいて催奇形性を示さない。