

【技術分類】 4-4-1 評価／安全性／急性毒性

【技術名称】 4-4-1-1 急性毒性

### 【技術内容】

急性毒性試験は、薬事法における医薬部外品の承認申請や化粧品基準に必要な資料として指定され、その責務は元売り業者である製造販売業者に求められる。また、市販後においても、安全性を確保するための情報提供や有害事象等の情報収集等の責務が製造販売業者に求められる。医薬部外品の場合は承認申請が必要となり、急性毒性試験結果は安全性に関する資料のひとつとして添付が義務付けられている。一方、化粧品の場合は承認を受ける必要はないが、急性毒性試験をはじめとする安全性の確保は、製造販売業者の責務として各自で行われている。しかし、化粧品基準への記載要請をする際には安全性試験のひとつとして資料の添付が義務付けられている。

急性毒性試験法には経口、経皮、吸入があり、原則として被験物質の暴露経路に基づきこれらの中から選ぶ。

#### 1) 急性経口毒性試験

急性経口毒性試験は、固定用量法、毒性等級法、up-and-down法の3つがある。

固定用量法では、化学物質を動物（ラット、マウス等）に1回投与し、投与後14日間の死亡数、一般状態、体重、解剖検査より毒性を質的および量的に解明する。投与用量は5、50、300、2000mg/kgから、化学物質情報より始めの投与用量を決め、まず1匹の動物で試す。死亡しない場合その用量で引き続き4匹の動物で試験して、死亡数より一定の幅のある半数致死量（LD<sub>50</sub>）を推定する。

毒性等級法では、固定用量法と投与用量、投与方法、観察期間・検査は同じであるが、投与は始め予測された量で動物3匹により行い、2匹以上死んだ場合は用量を下げて同様に行い、同一投与量で2回行ったときの死亡が1匹以下／各試験になる用量を求めLD<sub>50</sub>の範囲を推定する試験である。

up-and-down法では、始め予測された用量で1匹の動物で行い、死んだ場合は一定比で下げた用量で、死ななかった場合は一定比で上げた用量で、1匹に投与する。これを繰り返し動物3匹が死ぬまで行い死亡した時の投与量と死亡しなかった時の投与量から統計的な処理をしてLD<sub>50</sub>を求める。米国では推奨されているが、動物の投与時の週齢を合わせにくい、試験に日数がかかる、遅効性の毒性がある場合には試験が難しいなどの問題がある。

#### 2) 急性経皮毒性試験

皮膚を経由して吸収毒性を示すもの或いはその用途で皮膚への接触が多く考えられる場合などに行う。化学物質を動物（ラット・マウス）体重に対して最高2000mg/kgで、24時間塗布し、14日間の死亡数、一般状態、体重、解剖検査より毒性を質的および量的に解明する。

#### 3) 急性吸入毒性試験

呼吸器を経由して吸入毒性を示すもの或いはその用途で吸入暴露が多く考えられる場合などに行う。化学物質を動物（ラット・マウス）に、5mg/Lを最高用量として、4時間吸入させ、14日間の死亡数、一般状態、体重、解剖検査より毒性を質的および量的に解明する。吸入毒性試験には全身暴露と鼻部暴露試験があるが、必要試料量の少ない鼻部暴露試験でも他の急性毒性試験に比べ非常に多くの試料量を必要とする。（経口、経皮：数十g、吸入：kg～数十kg）

【図表 1】

	Fragrance product no.				
	1	2	3	4	5
Dose range (g)	0.05–3.0	0.05–3.0	0.3–3.0	0.3–3.0	.05–0.5
No. experiments	34	80	28	36	8
Sensory irritation*	.05	0.3	0.3	—	—
Pulmonary irritation*	.05	3.0	NS†	—	—
AFL*	.05	0.9	0.3	—	—
Respiratory frequency‡	NS†	NS†	NS†	NS†	NS†
Neurotoxicity	.05	.05	.03	.03	0.05

Notes: AFL = ability to detect airflow limitation.  
 \*As defined by Vijayaraghavan et al.<sup>19</sup>  
 †Not statistically different at .05 level for highest dose tested.  
 ‡Defined by ASTM-E-981.<sup>12</sup>

出典：「Acute toxic effects of fragrance products」、Archives of Environmental Health Vol. 53 No. 2 1998 年、Anderson R. C.、 Anderson J. H. 著、Heldref Publications 発行、141 頁 Table 1. Range of Doses Tested and Values That Produced Acute Effects Statistically Different ( $p < .05$ ) Reprinted with permission of the Helen Dwight Reid Educational Foundation. Published by Heldref Publications, 1319 18th Street, NW, Washington, DC 20036-1802.  
 www.heldref.org <<http://www.heldref.org/>>. Copyright 1997.

【図表 1 の説明】 マウスを使った香粧品 5 種の鼻部暴露急性吸入毒性試験結果を示す。

【出典／参考資料】

化学品安全業務マニュアル 増補第 3 版 2002 年 6 月、西川洋三著、株式会社ダイヤリサーチマーテック発行、306 頁  
 「主な有害性・安全性試験方法の概要」、株式会社住化分析センターホームページ 2006 年 11 月 16 日検索、株式会社住化分析センター発行、[http://www.scas.co.jp/substance/03\\_1.html](http://www.scas.co.jp/substance/03_1.html)  
 「Acute toxic effects of fragrance products」、Archives of Environmental Health Vol. 53 No. 2 1998 年、Anderson R. C.、 Anderson J. H. 著、Heldref Publications 発行、138–146 頁  
 「薬事申請における安全性試験と動物福祉」、環境変異原研究 Vol. 27 2005 年、紀平哲也著、日本環境変異原学会発行、139–143 頁