

2.1.10 ラット(Sprague-Dawley CD)に1日当り0, 500, 2500又は5000mg/kg体重の結晶セルロース(粒子径中央値6 μ m)を25%懸濁液として90日間強制経口投与した。投与期間中に死亡例はなかった。投与に関連した所見としては糞便の色調が希薄になったが、これは毒性に起因するものではない。摂餌量、体重、臓器重量、肉眼所見及び血液学的、血液化学的検査には毒性学的な有意な変化は認められなかった。また、5000mg/kg群においても投与に起因する病理組織学的な変化は認められず、微小塞栓や肉芽腫性炎症病変もなかった。¹⁾ (Kotkoskie et al., 1996)

2.2 ウサギ

2.2.1 ウサギに5mg/kgの結晶セルロースを1週間に2回、10週間静注した。肺には重篤な結晶の塞栓症が見られた。赤血球数、白血球数、血液像、赤血球の浸透圧抵抗、血清総ビリルビン、血清タンパク及びその分画等の臨床検査値には変化はなかった。ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、GOT、GPTIには多少の影響が見られた。肝及び腎の機能検査では実質的な障害又は微小循環への影響を示唆する所見はなかった。結晶セルロースを動脈内に注入した際には末梢への血液供給、血圧及び心拍数に影響が見られた。²⁾ (Moritz et al., 1979)

3 遺伝毒性

3.1 種々の結晶セルロースの製品を用いての試験結果は以下の通りである。¹⁾

被検物	試験	使用細胞	被検物濃度	結果
Avicel RCN-15	復帰突然変異	サルモネラ菌	50-5000 μ g/plate	陰性
Avicel AC-815	復帰突然変異	サルモネラ菌、大腸菌	10-5000 μ g/plate	陰性
Avicel RCN-15	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞	100-1000 μ g/mL	陰性
Avicel CL-611	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞	125-1000 μ g/mL	陰性
Avicel RCN-15	不定期DNA合成	ラット初代培養肝細胞	10-1000 μ g/mL	陰性
Avicel RCN-15	小核誘発	マウス骨髄多染性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性
Avicel PH101	小核誘発	マウス骨髄多染性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性
Avicel CL-611	小核誘発	マウス骨髄多染性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性

4 癌原性

5 生殖発生毒性

5.1 ラットに、通常のセルロース(対照群)、結晶セルロースの粉末又はゲルを30%の割合で食餌に混入して与え、3世代にわたって繁殖に及ぼす影響を検討した。カロリーのない非栄養物質の大量投与は繁殖率を低下させた。生仔数も比較的少なく、全ての世代において生仔の全身状態及び母獣の授乳行動は良くなく、新生仔は小さく且つ弱々しかった。また、協調運動にも異常が見られた。結晶セルロースゲルを投与した群では全ての世代で肝重量の増大を来した。病理組織学的には全ての世代の雌に腎の異常(皮質の凹み、時には拡大や区域化)が認められた以外、他の臓器組織には異常はなかった。催奇形性は認められなかった。¹⁾ (Hazelton Labs, 1964)

- 5.2 妊娠ラット(Sprague-Dawley CD)に、粒子サイズの異なる4種の結晶セルロースの混合物を0, 2.5, 5又は10%の割合で食餌に混入し、妊娠6日目から15日にわたる10日間投与し、21日目に屠殺した。投与群では用量依存的な吸収胚の増加、性比の変化及び水晶体混濁の可能性が示唆されたが、意義ある解釈には至らず、著者は催奇形性はないと結論した。¹⁾ (Ferch, 1973a,b)
- 5.3 妊娠ラットにセルロース、小麦ふすま又はグアーガムを5、10又は15%の割合で食餌に混入して投与した。グアーガムを10%以上投与した群では母体の体重増加は抑制され、一部の母獣を16日目に屠殺し胎子を観察したが骨化が抑制されていた。また、5及び10%群で仔を生まれ離乳期まで生育させた生仔の生存率は、セルロース又は小麦ふすま群では100%であったがグアーガム群では低下した。³⁾ (Olejeme et al., 1992)
- 5.4 妊娠ラット(Crl:CD[®] BR VAF/Plus)にAvicel RCN-15を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した餌を妊娠6日目から15日まで自由に摂取させた。高用量群では投与期間中の摂餌量が多かった。妊娠20日目に屠殺した結果、着床数、吸収胚、生仔数等に異常は見られなかった。また、胎子の外表、内臓及び骨格異常についても検索したが試験物質の影響はみられなかった。¹⁾ (Freeman, 1992b)
- 5.5 妊娠ラット(Charles River Sprague-Dawley CD)にAvicel CL-611を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した餌(夫々1日2.2g/kg及び4.6g/kg体重に相当)を妊娠6日目から15日まで自由に摂取させた。投与期間中の摂餌量は有意に増加した。妊娠20日目に屠殺して検討した項目は上記(Freeman, 1992b)と同じであるが、試験物質投与による胎子への影響は見られなかった。胎子の性比にも変化なく、眼にも異常は認められなかった。¹⁾ (Freeman, 1994b)

6 局所刺激性

- 6.1 ウサギ(New Zealand White)の眼にAvicel RCN-15を投与した結果、極微小ながら刺激性が認められた。¹⁾ (Freeman, 1991c)
- 6.2 ウサギ(New Zealand White)の皮膚にAvicel RCN-15を4時間閉塞性接触後の判定で、皮膚への刺激性はなかった。¹⁾ (Freeman, 1991d)
- 6.3 ウサギ(New Zealand White)の眼にAvicel AC-815を投与した結果、極微小ながら刺激性が認められた。¹⁾ (Freeman, 1996a)
- 6.4 ウサギ(New Zealand White)の皮膚にAvicel AC-815を4時間閉塞性接触後の判定で、皮膚への刺激性はなかった。¹⁾ (Freeman, 1996b)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

- 7.1.1 モルモット(Hartley)にAvicel RCN-15を局所投与しても感作性はなかった。¹⁾ (Freeman, 1991e)
- 7.1.2 モルモット(Hartley)にAvicel AC-815を局所投与しても感作性はなかった。¹⁾ (Freeman, 1996c)

7.2 その他

- 7.2.1 ラット(Sprague-Dawley)の気管支内に15mgのセルロース、石英又は生理食塩水を投与した後、1-30日後に気管支肺胞洗浄液(BAL)を採種し、肺を摘出した。投与初日のBAL中の細胞、蛋白及び乳酸脱水素酵素(LDH)は、セルロース及び石英投与群で有意に上昇した。細胞数及び蛋白濃度はセルロース群の方が石英群よりも高かった。投与3日後でも酸リン酸酵素(AP)及びLDHは有意に上昇していた。リン脂質濃度は石英群の方が高かった。7日後にはBAL中の成分に差は認められなくなった。セルロース投与初日には白血球遊走を伴った炎症性変化が、1週間後には間質や肺胞に浮腫や細胞浸潤が認められ、貪食されたセルロースは多核異物型巨細胞中に存在していた。投与1カ月後には肺胞の隔壁が拡大し、間質、肺胞及び細気管支には線維化が、リンパ節の洞には組織球増殖が見られた。石英投与群では炎症反応は更に広範囲に及び、著しい線維化が1カ月後に見られた。培養腹腔マクロファージにセルロースを暴露してもLDHの放出は認められなかったが、石英を暴露した際には膜に傷害が認められた。セルロース塵は肺にとっては細胞毒である。⁴⁾ (Adamis et al., 1997)

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

- 8.1.1 ペンタゾシン誤用例では肺肉芽腫に加え、注射部位及び右室心内膜にも肉芽腫を認めた。主要な血管病変は血栓症であった。¹⁾ (Tomashefski et al., 1981)
- 8.1.2 ペンタゾシンの静注への誤用(恐らくは6ヶ月間以上)で致死性の肺肉芽腫を来した。¹⁾ (Zeltner et al., 1982)
- 8.1.3 誤って錠剤を静注した時の添加物(タルク、ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロース)について、33名の静注薬物耽溺者死亡例の組織で調べた。結晶セルロースは21例に、タルクは31例に検出され、中には肉芽種病変に関連するものもあった。¹⁾ (Kringholm & Christoffersen, 1987)

8.2 その他

- 8.2.1 便秘治療用の精製セルロース添加食を用いた臨床研究で有害作用は見られなかった。18名の子供に食用セルロースを3ヶ月間投与し、唯一認められた変化は腸運動の亢進であり、下痢及びその他の消化管症状は認められなかった。¹⁾ (Frey et al., 1928)
- 8.2.2 男女各8名のボランティアに、結晶セルロースの粉末又はゲル(15%水溶液)を補助食として1日30gを6週間投与し、その後2週間休薬した。外観、体重等に変化はなく、殆どの者は膨満感及び軽度の便秘を訴えた。血液学的、血液生化学的検査に異常は見られず、肝又は腎機能障害を示唆する所見もなかった。尿検査も正常であった。糞便中のセルロース排泄量は試験中に5-8倍増加したが、細菌叢には変化は見られなかった。¹⁾ (Hazelton Labs, 1962)
- 8.2.3 8名の男性健常者に、結晶セルロースを補助食として1日30gを15日間投与した。投与期間中キシロースの吸収は抑制されたが、¹³¹I-トリオレインの吸収には影響なかった。糞便中の細菌叢にも変化なく、血液化学検査にも異常はなかった。尿、血液及び糞便中のビタミンB1レベルにも変化はなかった。¹⁾ (Asahi Chemical Industry Co., 1966)
- 8.2.4 3名の男性に低繊維食を与えたところ、ミネラルバランスに変化を来したので1日10gのセルロース繊維の食事への添加を主張している。¹⁾ (Ismail-Beigi et al., 1977)
- 8.2.5 11名の女性に結晶セルロース(40g)を含む種々の食物繊維を与え、ビタミンA(1日必要量の約60倍)の吸収に及ぼす影響を検討した。食物繊維はすべて9時間以上にわたってビタミンAの吸収を促進した。¹⁾ (Kasper et al., 1979)
- 8.2.6 健常な少女にセルロース(21g)添加食を与えたところ、血清Ca、P及びFe濃度が低下し、高繊維食の投与は好ましくないことを示唆した。¹⁾ (Godara et al., 1981)
- 8.2.7 妊娠又は授乳中でない女性に結晶セルロースを5g投与したが、鉄の吸収を抑制するようには思われなかった。¹⁾ (Gillooly et al., 1984)
- 8.2.8 12名の男性に種々の起源を有する繊維を食事と共に4週間摂取させた。血清中のコレステロール、中性脂肪及び遊離脂肪酸レベルは、基本食摂取後もセルロース繊維食(セルロース90%、ヘミセルロース10%を含有)摂取後も変らなかった。LDL-コレステロールの増加は有意であったが、VLDL-及びHDL-コレステロール並びにHDL/(VLDL+LDL)コレステロール比には変化なかった。¹⁾ (Behall et al., 1984)
- 8.2.9 4名の男性及び6名の女性に α -セルロースを1日当り15gを添加した食事を与えた同様の実験でも血清の総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール及びHDL/総コレステロール比に変化は認められなかった。¹⁾ (Hillman et al., 1985)
- 8.2.10 11名の男性に1000kcal当り7.5gのセルロースを添加した食事を4週間与え、Ca、Mg、Mn、Fe、Cu及びZnのミネラルバランスへの影響を検討したが、セルロース添加の影響は見られなかった。但し、セルロース繊維の起源については明示されていない。¹⁾ (Behall et al., 1987)

- 8.2.11 22名のII型糖尿病患者を用いてグアーガムと結晶セルロースの二重盲検クロスオーバー試験を行い、代謝制御及び血清脂質に及ぼす影響を検討した。各試験で試験物質は1日15gを2週間投与し、その後1日5gを10週間投与した。結晶セルロースの空腹時血糖値、糖化ヘモグロビン、血清のHDL-コレステロール、中性脂肪、Zn、フェリチン及び尿中Mg排泄量へ及ぼす影響は見られなかった。¹⁾ (Niemi et al., 1988)
- 8.2.12 27-48才の20名の女性に1日20gのセルロースを3ヶ月間投与しインドール-3-カルビノールのエストロゲン代謝に及ぼす影響を検討した。食事がまずくて何名かは脱落したが、著者らは高繊維食を与えた群のエストロゲン代謝には変化なかったことを示唆している。¹⁾ (Bradlow et al., 1994)
- 8.2.13 胆汁酸排泄の多い患者各20名に結晶セルロース又はトウモロコシデンプンを夫々1日5gを投与した。糞便中への胆汁酸排泄の正常化は前者では最初の1ヶ月で95%、2ヶ月で100%に見られたが、後者では1ヶ月で65%、2ヶ月で80%しか正常化しなかった。⁵⁾ (Paniagua et al., 1996)
- 8.2.14 健常人ボランティア10人に食物繊維(グアーガム、イスパゲール又は結晶セルロース)を補助食として1回5gを添加した食餌を与えた24時間後に基本食を与え検討した結果、いずれの群でも胃内容物空き時間及び食物の消化管内通過時間には影響なかった。ガス産生と関連のある症状が前2者の繊維群では認められたが、結晶セルロース群ではこれらの症状は少なかった。⁶⁾ (Bianchi & Capurso, 2002)

引用文献

- 1) Greig JB. WHO Food Additive Series No.40. Microcrystalline Cellulose. The forty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). Wld Hlth Org. Geneva 1998. (accessed ; June 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je03.htm>)
- 2) Moritz KU, Grisk A, Schroder LW, Siegmund W, Hegewald G, Konigstedt B, et al. Acute and subchronic experiments on the effects of microcrystalline cellulose on various pharmacological and biochemical parameters in mongrel rabbits. *Nahrung* 1979; 23: 611-20
- 3) Olejeme U, Knight EM, Johnson AA, Adkins JS. Effects of different types and levels of dietary fiber on fetal development of rats. *FASEB J* 1992; 6: A1941
- 4) Adamis Z, Tatrai E, Honma K, Ungvary G. In Vitro and In Vivo Assessment of the Pulmonary Toxicity of Cellulose. *J Appl Toxicol* 1997; 17: 137-41
- 5) Paniagua M, Valdes L, Cendan A, Castro R. Effect of microcrystalline cellulose on the excretion of total biliary acids in feces. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996; 26: 173-6
- 6) Bianchi M, Capurso L. Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, orocaecal transit time and gas production in healthy volunteers. *Dig Liver Dis* 2002; 34 Suppl 2: S129-33

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : microcrystalline cellulose, MEDLINE/PubMed : microcrystalline cellulose/ae)

和名: コロジオン	No.: 387
英名: Collodion	コード: 002142
CAS登録番号: 9004-70-0	
別名: セルロイド	
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(8) <input type="checkbox"/> 薬添規() <input type="checkbox"/> 局外規() <input type="checkbox"/> 食添() <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input type="checkbox"/> 外原規() <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input type="checkbox"/> EP() <input type="checkbox"/> FDA	
最大使用量: 一般外用剤 適量, その他の外用 0.42mg/mL <input type="checkbox"/> GRAS()	
JECFAの評価:	
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 8 ヒトにおける知見 8.1 誤用 8.2 その他 8.2.1 著者は、wart paintの媒体、フレキシブルなコロジオンBPの組成に含まれるコロホニウムによるアレルギー性の接触皮膚炎の2つのケースを述べた。パッチと開放反復貼付テストによってその他の成分の接触アレルギーの欠如を確認した。患者は様々な粘着性の膏剤に対してアレルギーを起こすことが知られていた。コロホニウムを含んでいないフレキシブルなコロジオンUSPIはいつでも推奨される。 ¹⁾ (Lachapelle et al., 1990)	
引用文献 1) Lachapelle JM, Leroy B. Allergic contact dermatitis to colophony included in the formulation of flexible collodion BP, the vehicle of a salicylic and lactic acid wart paint. Dermatol Clin. 1990; Jan; 8(1): 143-6.	

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
1	2004年1月19日	新規作成

和名:	酢酸フタル酸セルロース	No.:	401
英名:	Cellulose acetate phthalate	コード:	002154
CAS登録番号: 9004-38-0			
別名: Cellacetate			
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規() <input type="checkbox"/> 局外規() <input type="checkbox"/> 食添() <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input type="checkbox"/> 外原規() <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 経口投与 427.2 mg <input type="checkbox"/> GRAS()			
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 5.1 Cellulose acetate phthalateの500, 1000及び1500 mg/kg/dayを妊娠ラット(Wistar-Imamichi)の器官形成期を通して6日間連続経口投与して胎仔の外形および骨格系に及ぼす影響ならびにその生後発育に及ぼす影響を検討した。致死、催奇形作用ならびに発育抑制作用は認められなかった。さらに生後8週まで育成観察したが、行動、体重、哺育率、雌では膈開口日、雄では精子形成に対照群と差は認められず、その他解剖学的変化もなかった。 ¹⁾ (Suzuki et al., 1975) 5.2 Cellulose acetate phthalateの500, 1000及び2000 mg/kg/dayをICR-JCL系マウスの妊娠7日より6日間連続経口投与し、胎仔の外形および骨格系に及ぼす影響ならびにその生後発育に及ぼす影響を検討した。母動物の体重増加、摂餌量、平均着色数、胎仔死亡率、生存胎仔平均体重、平均産仔数に影響はなかった。また、胎仔の外形異常および骨格異常の発生頻度にも対照群を比べて有意な増加はみられなかった。さらに、出生仔を離乳期まで観察したが死亡率、体重、行動ならびに外形および内臓異常の発生頻度に薬物の影響はみられなかった。 ²⁾ (Watanabe et al., 1975)			
6 局所刺激性			
7 その他の毒性			
8 ヒトにおける知見			
引用文献 Suzuki Y, Hirose K, Takahashi A, Takayanagi M, Maita K, Yamashita K, et al. Teratological study of cellulose acetate in rats. <i>Iyakuhin Kenkyu</i> 1975; 6: 41-8 1) Watanabe N, Fujii T. Teratological study of cellulose acetate phthalate in mice. <i>Iyakuhin Kenkyu</i> 1975; 6: 49-59 2)			

改訂経歴

版No.	作成日	内 容

和名:	酸化チタン	No.:	418
英名:	Titanium Oxide	コード:	002170
CAS登録番号 13463-67-7			
別名: 二酸化チタン(111726)、Titanium Dioxide			
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規() <input type="checkbox"/> 局外規() <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input type="checkbox"/> 外原規() <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 経口投与 384mg、一般外用剤 90mg/g、経皮 24mg、舌下適用 5.34mg、直腸膾尿道適用 12mg、眼科用剤 0.4mg、歯科外用および口中用 2mg/g、その他の外用 20mg/g <input type="checkbox"/> GRAS()			
JECFAの評価:			
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 2.1 ラット 2.1.1 ラットに酸化チタンの0、10、50又は250mg/m ³ を2年間(1日6時間、1週間に5日間)噴霧吸入させた。いずれの群においても臨床的に異常な兆候、体重変化及び過剰な死亡例は見られなかったが、肺炎、気管支炎及び鼻炎の頻度が投与群で多少増加した。塵埃を蓄積したマクロファージ(塵埃細胞)の肺胞管への浸潤及びII型肺細胞の過形成を伴った肺胞が特徴的である肺の反応は、10mg/m ³ 群ではほとんど見られなかった。しかし、50及び250mg/m ³ 群では用量依存的に塵埃細胞の蓄積、マクロファージの泡沫化、II型肺細胞の過形成、肺胞蛋白症、肺胞の細気管支化、コレステロール肉芽腫、巣状胸膜炎、気管支リンパ節への塵埃蓄積等が見られ、肺胞壁の一部には線維化が認められた。250mg/m ³ 群における大量の塵埃蓄積と関連ある肺の障害は、肺でのクリアランスを越えた結果であると思われる。同群では気管支肺胞腺腫、のう胞性のケラチン化した扁平細胞腫が発生したが、10及び50mg/m ³ 群では肺に腫瘍は認められなかった。 ¹⁾ (Lee et al., 1985) 2.1.2 フィッシャー-344系の雌雄のラットに、酸化チタンでコートした雲母を0、1、2、又は5%含有する飼料を130週間供与した。生存率、体重増加、血液学的及び臨床化学的パラメーター又は病理組織所見には生物学的に意味ある一定の変化は見られなかった。結論として酸化チタンでコートした雲母を5%という高濃度を食餌中に混入して供与しても何ら毒性もなく、発癌性も見られなかった。 ²⁾ (Bernard et al., 1990)			
2.2 イヌ 2.2.1 酸化チタンの塵埃は一般に実験動物及びヒトにとって“有害塵”と見なされている。今回の実験では16匹のイヌに酸化チタン塵を9-15ヶ月間気管内に吸入させた。X線エネルギー分析付の走査型電子顕微鏡の観察で、実験に使用された塵粒子及び肺病巣の塵粒子の元素組成はほぼ純粋のチタンであることが分かった。肺においてはチタン塵は主に細気管支及び隣接の肺胞に蓄積していた。肺の反応としては軽度の肺胞炎、中葉の肺気腫、肺胞の巣状虚脱及び線維芽細胞過形成(酸化チタン塵周囲に若干のコラーゲン線維を有する)が見られた。電子顕微鏡での観察では肺胞マクロファージがリソゾーム中に大量の塵粒子を含有しているのが多数認められた。I型肺細胞はほとんど消失し、I型肺細胞そのものは過形成を呈していた。肺胞の上皮下基底膜は著しく肥厚し、コラーゲン線維の束が細胞間隙に形成されていた。これらの所見は、酸			

化チタン塵が肺組織に大量蓄積する場合には肺線維症を惹起する物質の一つであることを示唆している。³⁾ (Zeng et al., 1989)

3 遺伝毒性

- 3.1 酸化チタン粒子の光遺伝毒性試験を、マウスリンパ腫L5178Y細胞を用いた細胞ゲル試験、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)を用いた突然変異試験、L5178Y細胞を用いた突然変異試験及びチャイニーズハムスターCHL/IU細胞を用いた染色体異常試験で実施した。紫外線/可視光線照射がなければ酸化チタン粒子は遺伝毒性を示さないか、あっても非常に弱い。しかし、光照射すると酸化チタンは細胞ゲル試験と染色体異常試験で有意な遺伝毒性を示した。⁴⁾ (Nakagawa et al., 1997)
- 3.2 チャイニーズハムスターの卵巣細胞-K1 (CHO-K1)に酸化チタン (TiO_2)を注入し、姉妹染色体交換 (SCE)及び小核(MN)誘発に及ぼす影響を検討した。0-5 μM の非致死濃度で24時間 TiO_2 処理したCHO-K1細胞でのSCE頻度は有意且つ用量依存的に増加した。0-20 μM 濃度範囲で24時間処理した時の通常のMN試験ではMN頻度は軽度上昇に留まったが、分裂阻止MN試験では2核細胞1000個中のMN数は有意且つ用量依存的に増加した。これらの結果は TiO_2 が遺伝毒性物質であることを示唆している。⁵⁾ (Lu et al., 1998)
- 3.3 シリアンハムスター胎仔 (SHE)細胞を用い小核形成をモニターすることにより超微細酸化チタン (UF- TiO_2 , 20nm以下)及び微細酸化チタン (F- TiO_2 , 200nm以上)の染色体異常誘発能について検討した。また、UF- TiO_2 処理した細胞のアポトーシスについても検討した。小核試験ではSHE細胞の小核が有意に増加した。UF- TiO_2 (1.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)の12時間処理では細胞1000個中の小核の平均個数は24.5個、24時間では31.31個、48時間で30.8個、66時間で31.2個、72時間で31.3個であった。固定した細胞にビスベンズイミド染色を行うと典型的なアポトーシス構造が見られ、透過型電子顕微鏡でも典型的なアポトーシス像が観察された。⁶⁾ (Rahman et al., 2002)

4 癌原性

- 4.1 BM系雄マウスに、2mgの酸化チタン (TiO_2)生理食塩水懸濁液を18ヶ月間以上に亘って腹腔内投与し、32匹のマウスに4種の新生物が見られた。同様の期間、生理食塩水のみを腹腔内投与した対照群においても30匹に4種の新生物が見られた。このことは腫瘍発生と TiO_2 処置との間には有意な相関はなく、 TiO_2 には発癌性のないことを示している。末梢組織では投与検体が腸管、腹腔壁及び腹筋に巣状に蓄積しており、また、腹膜には透明な膜に覆われて検体が付着蓄積していたが、 TiO_2 に対する異物反応(マクロファージの出現や結合織の形成等)は認められなかった。1例においては大量の検体を蓄積した筋組織は慢性筋肉炎に進展していた。⁷⁾ (Bischoff & Bryson, 1982)

5 生殖発生毒性

6 局所刺激性

7 その他の毒性

7.1 光毒性

- 7.1.1 DMPO (Spin trap剤)を含有する水に溶解した酸化チタン(アナターゼ型、0.45 μ)を紫外線照射 (320nm)してESR (Electron Spin Resonance)法にてヒドロキシラジカルを検出した。牛胸腺DNAと酸化チタンを含む溶液に紫外線 (320-400nm)を照射するとグアニン塩基の水酸化が起こり、この水酸化の程度は紫外線照射量と酸化チタンの量に依存する。ヒト皮膚の線維芽細胞を10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の酸化チタンで18時間インキュベートした後に紫外線照射 (0-58KJ/ m^2)すると照射量に依存して光細胞毒性が見られた。同様に処理した線維芽細胞のRNAIはグアニン塩基の酸化を指標にして有意なレベルの光酸化を受けていたが、DNAIには酸化的障害は検出されなかった。これらの結果は、核酸が酸化チタンによる光酸化障害のターゲットであることを示唆しており、酸化チタンがフリーラジカル生成を光触媒するとの見解を支持するものである。⁸⁾ (Wamer et al., 1997)

7.1.2 酸化チタンは紫外線照射によりヒドロキシラジカル(OHラジカル)を発生することが報告されている。種々の結晶構造や大きさの異なる酸化チタン(TiO_2)を紫外線照射してOHラジカルの発生をESR(Electron Spin Resonance)で分析した。OHラジカル生成は結晶の大きさと形態によって変わる。アナターゼ型では照射量に対応してOHラジカルを発生させるが、ルチル型(大きさは90nm)ではOHラジカルの発生は少なかった。結晶の大きさはOHラジカル生成に大きな影響を与えるが、その至適サイズはアナターゼ型とルチル型とは異なる。 TiO_2 の紫外吸収スペクトルは結晶形態や大きさで異なるが、紫外吸収とOHラジカル生成との間に関連は見られなかった。酸化チタン-紫外線照射による細胞毒性はチャイニーズハムスターの卵巣細胞(CHO)で検討した。細胞毒性とOHラジカル生成との間には有意な相関が見られた。紫外線照射によるESRを用いてのOHラジカル生成量の測定は、結晶構造やサイズの異なる酸化チタンのOHラジカル生成や細胞毒性に及ぼす影響を明確にするのに必要である。⁹⁾ (Uchino et al., 2002)

7.2 吸入による肺毒性と生化学所見

7.2.1 酸化チタン(TiO_2)は結晶格子の違いによりアナターゼ型とルチル型とがある。ルチル型は不活性であるがアナターゼ型は溶血活性があり肺からのクリアランスが遅いため、その毒性について検討した。ルチル又はアナターゼ型のエアゾルをラットに噴霧し、噴霧後132日間に亘って TiO_2 の消失パターンを検討したところ、肺からの粒子クリアランスの $T_{1/2}$ はアナターゼ型で51日、ルチル型で53日と両者間の違いはほとんどなかった。ルチル又はアナターゼ型をラット当り0.5又は5.0mgを気管内に投与後、肺洗浄液中の全細胞数、肺胞マクロファージ、パーオキシダーゼ陽性肺胞マクロファージ、多核白血球を比較したところ、両者で同様の結果が得られた。結論として、 TiO_2 の結晶格子の相違が酸化チタン粒子の生物学的影響に変化を与えるとの示唆は得られず、また、アナターゼ型、ルチル型のいずれも“有害塵”であることが示唆された。¹⁰⁾ (Ferin & Oberdorster, 1985)

7.2.2 ラットの気管内にシリカ(SiO_2)又は酸化チタン(TiO_2)を5-100mg/kg吸入させた後1、7、14及び28日目に、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の細胞数及び肺胞マクロファージ(M ϕ)のサイトカイン遊離を検討した。 SiO_2 、 TiO_2 は共に用量依存的に好中球、リンパ球及び肺胞M ϕ を増加させた。この反応は SiO_2 でより強く、且つ持続的であった。50mg/kg以上の SiO_2 はいずれの時点においても肺胞M ϕ からのIL-1及びTNFの遊離を促進したが、低用量の SiO_2 では反応は一過性であるか又はサイトカイン遊離に影響を与えなかった。一方、 TiO_2 では肺胞M ϕ によるIL-1遊離は見られず、TNFの遊離促進も50mg/kg以上で一過性に見られたに過ぎない。 SiO_2 も TiO_2 もin vitroでリポポリサッカライド存在下に肺胞M ϕ からのIL-1及びTNFの遊離を増加させる。28日目の組織病理検査では SiO_2 吸入による間質性の炎症が用量依存的に認められた。本所見は TiO_2 ではより軽度であった。50mg/kg以上の SiO_2 では肉芽腫性の反応を惹起した。この肉芽腫性の炎症への進展は SiO_2 群にのみ認められ且つ肺胞M ϕ からの持続的なIL-1遊離との関連から、 SiO_2 による肉芽腫形成にはIL-1が関与していることを示唆している。 SiO_2 による肺胞M ϕ からのIL-1及びTNFの遊離促進活性は TiO_2 よりも強く、 SiO_2 関連のより強い炎症と肺毒性に反応しているように思われる。¹¹⁾ (Driscoll et al., 1990)

7.2.3 ラットの気管内に50mg/m³の結晶性シリカ(SiO_2)又は酸化チタン(TiO_2)を1日6時間、5日間吸入させた。吸入後7、14、28及び63日後に気管支肺胞洗浄液(BALF)中の細胞数、細胞種及びその生育力、乳酸脱水素酵素(LDH)、総タンパク量、N-アセチルグルコサミンダーゼを測定した。BALF中の肺胞マクロファージ(M ϕ)はリポポリサッカライド(LPS)存在又は非存在下に培養し、IL-1及びフィブロネクチン遊離を測定した。組織形態学的な検査は28及び63日目に行った。ラット肺には1.8-1.9mgの鉱物塵が蓄積していた。肺からの SiO_2 クリアランスは TiO_2 に比し有意に少なかった。 SiO_2 はBALF中の好中球(16、28、63日目)、総タンパク量(28、63日目)、LDHとリンパ球(63日目)を増加させた。また、 SiO_2 は肺胞M ϕ からのフィブロネクチン(63日目)、LPS誘発IL-1(全ての時点)遊離を促進した。しかし、 TiO_2 はBALF中の生化学的、細胞パラメーター及び肺胞M ϕ の分泌活性には影響を与えなかった。組織病理学的には SiO_2 吸入群で極微の間質性炎症を示したが、 TiO_2 群では有意な変化は認められなかった。¹²⁾ (Driscoll et al., 1991)

- 7.2.4 ラット肺にシリカを注入しヒドロキシラジカル(OHラジカル)生成と急性肺炎との関連をin vivoで検討し、酸化チタンと比較した。鉱物塵粒子を肺に噴霧注入した7日後に肺を摘出しOHラジカルを測定した。その結果、シリカ注入ラット肺では酸化チタン注入群よりも多くのOHラジカルが生成された。肺の急性炎症反応もシリカ注入群の方が強かった。結論として、in vivoにおいてもシリカは酸化チタンに比しOHラジカル生成能は強く、これが急性の肺の炎症とも関連することが判明した。¹³⁾ (Schapira et al., 1995)
- 7.2.5 超微粒子の酸化チタン($\text{TiO}_2\text{-D}$, 20nm)の吸入は、より大きな粒子の酸化チタン($\text{TiO}_2\text{-F}$, 250nm)に比し、より大きな肺炎反応を引き起こす。フィッシャー系344雄性ラットに3ヶ月間(1日6時間、週5日間)、下記被検物を曝露した。①濾過した空気(対照群)、② $\text{TiO}_2\text{-F}$ ($22.3\text{mg}/\text{m}^3$)、③ $\text{TiO}_2\text{-D}$, $23.5\text{mg}/\text{m}^3$)、④結晶二酸化ケイ素(SiO_2 、陽性対照、粒子径800nm、 $1.3\text{mg}/\text{m}^3$)。③と④のラットは曝露終了6ヶ月及び12ヶ月後に剖検し、肺の組織化学的及び免疫組織化学的分析を行い肺への影響を検討した。 SiO_2 に曝露した6ヶ月後のラットは中等度の巣状間質性線維症及びやや激しい巣状肺炎を来した。 $\text{TiO}_2\text{-D}$ に曝露したラットは線維症はより軽度であった。 $\text{TiO}_2\text{-F}$ 群では線維症は最も軽度であった。曝露1年後にも線維症はなお存在したが、 SiO_2 群では軽減化が認められ、 $\text{TiO}_2\text{-D}$ および $\text{TiO}_2\text{-F}$ 両群では無処置群のレベルにまで回復していた(但し、粒子を保持した肺胞マクロファージ数の増加は持続していたが)。¹⁴⁾ (Baggs et al., 1997)
- 7.2.6 シリカ(SiO_2)、酸化チタン(TiO_2)は肺胞マクロファージ(M ϕ)に対し濃度依存的な細胞毒性を示し、細胞の生存活性の消失及び細胞中のATPレベルの低下を来す。 SiO_2 の方が細胞毒性はより強く、一方 TiO_2 の方はATPレベル低下に対してはより強い。 SiO_2 はLDHの遊離を促進させるが TiO_2 にはこの作用はない。 TiO_2 はコハク酸による酸素消費を抑制するが SiO_2 は著明な変化を示さない。スカベンジャー受容体のリガンドのひとつであるポリイノシン酸は、 TiO_2 によるATPレベルの低下を阻止するが SiO_2 によるATP低下を阻止しない。これらの結果は、 SiO_2 、 TiO_2 は共に肺胞M ϕ に細胞毒性を引き起こすが、そのメカニズムは異なったものによると思われる。¹⁵⁾ (Kim et al., 1999)
- 7.2.7 表面を修飾(疎水性又は親水性)した微粒子(180nm)又は超微粒子(20-30nm)の酸化チタン(TiO_2)を1mg又は6mg、表面用量(surface dose)として100、500、600又は3000 cm^2 をラットの気管内に16時間注入した。炎症反応と酵素レベルは表面用量と有意な相関を示した。粒子表面を疎水性(メチル化したもの)にした TiO_2 を1mg投与したラットでは、親水性 TiO_2 (微細又は超微細)1mgを注入したラットに比し気管支肺胞洗浄液(BALF)中の総細胞数の減少と好中球数の増加が見られたが有意な変化ではなかった。高用量の6mg又は表面用量600 cm^2 以上の投与では、微細粒子、超微細粒子間及び疎水性、親水性間に差は見られなかった。低用量(1mg)投与BALF中の細胞充実性の相違はケモカインMAP-2の変化を反映しているがマクロファージのサイトカインのレベルには差は見られなかった。好中球の増加にもかかわらず、洗浄液中への酵素漏出を指標とした場合には細胞障害は殆ど起こっていない。結論として粒子表面の疎水性よりは表面積の方が TiO_2 の急性肺炎を規定している要因として大きいように思われる。¹⁶⁾ (Hohr et al., 2002)
- 7.2.8 形態の異なる2種の酸化チタン(TiO_2)の細胞毒性について、ユニークな磁気分析を用いてマクロファージ(M ϕ)で検討し、通常用いられる乳酸脱水素酵素(LDH)の遊離、アポトーシスの測定及び形態学的な観察と比較した。フィッシャー系ラット(F344)の気管支肺胞洗浄により得た肺胞M ϕ を、磁気分析の指標としての Fe_3O_4 及び繊維状または微粒子状の TiO_2 と18時間in vitroでインキュベーションした。対照群と微粒子状 TiO_2 群では、外部磁場を除去した後の残余磁場の速やかな減弱化即ち“リラクゼーション”が見られた。これに対し繊維状の TiO_2 を曝露した肺胞M ϕ では残余磁場減弱化の遅れが見られた。無血清培地中へのLDHの遊離は繊維状 TiO_2 曝露M ϕ では用量依存性に有意に増加したが、微粒子状 TiO_2 曝露M ϕ ではLDH遊離は無視できる程度のものであった。DNA梯子(DNA ladder)検出法及び形態学的所見から、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の繊維状又は微粒子状の TiO_2 に曝露したM ϕ ではアポトーシスは観察されなかった。電子顕微鏡観察では繊維状 TiO_2 曝露M ϕ では空胞変性と細胞表面の障害が観察されたが、微粒子状の TiO_2 曝露

Mφでは有意な変化はみられなかった。これらの結果は酸化チタンの細胞毒性は物質の形態に依存することを示唆している。¹⁷⁾ (Watanabe et al., 2002)

7.2.9 雌のマウス、ラット及びハムスターに10、50又は250mg/m³の色素酸化チタン粒子(p-TiO₂)を13週間(1日6時間、週に5日間)吸入させた。回復群は被検物曝露終了後4、13、26又は52週間後に行った(但し、ハムスターは46週後)。各時点でp-TiO₂の肺、リンパ線への蓄積状況及び炎症、細胞毒性、肺細胞増殖及び病理組織学的な変化を指標として肺の反応を検討した。各時点での肺及びリンパ腺に蓄積されているp-TiO₂は濃度依存的であり、肺への蓄積量はマウスで最大であった。ラット、ハムスターでは同程度であった。これらのデータは肺への過負荷量はラット、マウスでそれぞれ50及び250mg/m³のレベルで達することを示唆している。今回の条件下ではハムスターはラット、マウスよりもp-TiO₂粒子をクリアーする能力に優れていた。肺の病理組織所見から両種の動物でp-TiO₂粒子の蓄積パターンには濃度依存的な差が見られた。炎症は50、250mg/m³曝露群のすべての動物種で認められた(マクロファージ、好中球の増加、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の炎症の可溶性指標、ラット>マウス、ハムスター)。マウスとラットではBALF中の炎症反応は最高用量群では回復試験期間中も対照群に比し高いレベルに留まっていた。これに対しハムスターでは肺からのクリアランスが速いため、炎症は最高用量群でもやがては消失した。肺の病変はラットで最も重く、進行性の上皮及び線維性増殖変化が250mg/m³群で見られた。上皮の増殖性変化に伴って間質にはp-TiO₂粒子の蓄積と細胞中隔の線維化が見られた。結論として吸入したp-TiO₂粒子に対する肺の反応性には種差があり、今回の条件下ではラットはマウス、ハムスターに比し、シビアで持続する肺の炎症反応を惹起した。また、ラットは高濃度のp-TiO₂の90日間曝露に対する反応で進行性線維化病変及び肺胞上皮の異形成の進展がユニークであった。¹⁸⁾ (Bermudez et al., 2002)

7.2.10 4種の超微細粒子(カーボンブラック、コバルト、ニッケル、酸化チタン)を用いて、超微細粒子の毒性及び前炎症性変化に対する微細粒子の表面積、化学組成、粒子径及び表面の反応性を検討した。カーボンブラック(UFCB)及びコバルト(UFCo)の125μgをラット肺へ注入すると4、8時間後に気管支肺胞洗浄液(BALF)中に好中球の有意な増加が認められた。好中球の増加に伴ってマクロファージの炎症蛋白(MIP-2)が4時間後に、γ-GTPが18時間後に上昇した。ニッケル(UFNI)は注入後18時間までは好中球の有意な増加は見られなかった。この時点でのUFNIによる好中球増加はUFCo、UFCBと同じである。酸化チタン(UFTi)は注入後にBALF中の好中球の有意な増加を誘発しなかった。4時間後のMIP-2レベルと18時間後のBALF中の好中球増加は粒子表面でのフリーラジカル生成パターンと一致している。ここではUFCo、UFCB及びUFNIは全て炎症マーカーを増加させ、プラスミドDNAの枯渇を来た。このことはヒドロキシラジカルの生成を示唆している。抗酸化剤のN-アセチルシステインやグルタチオンモノエチルエステルが超微細粒子によるTNFαの肺胞マクロファージからの遊離を阻止することから、炎症を仲介するフリーラジカル及び反応性酸素種の役割が明確化された。¹⁹⁾ (Dick et al., 2003)

7.2.11 表面を処理した酸化チタン及び非処理の酸化チタンの肺への影響について差があるか否かを研究するために、作業環境に関連した低用量で、市販の2つのタイプの酸化チタンの肺への炎症及び遺伝毒性について研究した。ラットを用い、TiO₂/P25(無処理、親水性表面)又はTiO₂/T805(シラン化したもの、疎水性表面)粒子を0.25%レシチンを含む生理食塩水0.2mLに懸濁して0.15、0.3、0.6又は1.2mgを単回注入した。陽性対照群には0.6mgのクオーツDQ12を同様に処置した。投与3、21及び90日後に気管支肺胞洗浄液を採取し、細胞、蛋白量、TNFα、フィブロネクチン及びリン脂質を測定した。更に肺の凍結切片を作成して免疫組織化学的手法によりDNA中の8-オキシグアニン(8-oxoGua)をポリクロナール抗体によって検出した。陽性対照群では肺の炎症反応の強い進展が観察され、90日後には肺細胞DNA中の8-oxoGua量の有意な増加が見られた。これに対し、TiO₂/P25又はTiO₂/T805を投与した動物では炎症の徴候は見られず、DNA障害の指標である8-oxoGua量は対照群と同レベルであった。これらの結果は両タイプの酸化チタンは適用した用量範囲内では不活性であった。²⁰⁾ (Rehn et al., 2003)

8 ヒトにおける知見

8.1 職業的に酸化チタン(TiO₂)粉塵に曝露される58名の工員は、鼻粘膜スミアの咽喉学的及び細胞学的な検査を繰り返し受けている。検査の結果、慢性の単純性又は萎縮性鼻炎が77%に、咽頭炎が50%に見られた。細胞検査では呼吸器上皮に異形成が見られ、扁平上皮化する像が認められた。カタル性変化の比率及び上皮の異形成の程度はTiO₂の曝露期間によって異なることが判明

した。上皮及び鼻粘膜の変化は曝露開始後6ヶ月間で発生する。²¹⁾ (Mickiewicz et al., 1984)

- 8.2 酸化チタン塵埃吸入による肺癌を伴った肺疾患の症例報告。患者は55歳の男性で酸化チタンの包装に約13年間従事していた。剖検時に右肺に乳頭状腺癌が認められた。チタンは肺に散在性に蓄積され、間質及び肺胞間隙にマクロファージの集積が見られた。細気管支と血管周囲の間質には軽度の線維化が認められた。²²⁾ (Yamadori et al., 1986)
- 8.3 チタン製造業における209名の従業員についてサーベイした。四塩化チタン又は酸化チタン粒子に曝露されている地域の従業員は肺の換気容量が減少していた。胸膜疾患(斑点又は散在性の肥厚)が17%に見られ、チタン製造の期間と関連していた。また、過去のアスベスト曝露とも関連していた。これらの所見は、四塩化チタン及び酸化チタン粒子は肺の換気容量の減少及びチタン製造工程での予期せぬ胸膜疾患と関連があるとの仮説と一致する。²³⁾ (Garabrant et al., 1987)
- 8.4 酸化チタンを曝露された工員1576名について、1956-1985年の癌、慢性呼吸器疾患の頻度及び1935-1983の死亡率を調査した。398名の工員の肺切片とレントゲン写真の異常有無を評価した結果、肺癌及び他の致死性呼吸器疾患に進展するリスクは、酸化チタン曝露工員でも対照群より高くはなかった。酸化チタン曝露と肺癌、慢性呼吸器疾患及び肺レントゲン写真の異常との間に有意な相関はなかった。また、酸化チタン曝露工員に肺線維症は観察されなかった。²⁴⁾ (Chen & Fayerweather., 1988)
- 8.5 酸化チタン曝露による肺癌の危険性を、モントリオール在住の35-70歳の男性で1979-1985年に肺癌と診断された857名、553名の健常人及び533名の肺以外の臓器に癌を有する患者について分析し、検討した。酸化チタン及び他のチタン化合物への曝露有無は産業保健士により、詳細な職業質問表を基に評価した。その結果、肺癌患者33名と対象の健常人43名は酸化チタンに曝露されていると分類された(オッズ比:0.9)。曝露の頻度、レベル及び期間には一定の傾向は見られなかった。少なくとも5年間で又は高濃度曝露のオッズ比は1.0であった。酸化チタン煙霧又は他のチタン化合物に曝露されていると分類された患者はほとんどなかったが、肺癌の危険性はこれらの化合物の曝露により有意ではないが増加していた。結論として曝露の誤分類及び低濃度曝露の一般化が間違った否定的な結果をもたらしたかもしれないが、本研究からは酸化チタンの職業的曝露が肺癌の危険性を増加させるとの示唆は得られなかった。²⁵⁾ (Boffetta et al., 2001)

引用文献

- 1) Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide(TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985; 79: 179-92.
- 2) Bernard BK, Osheroff MR, Hofmann A, Mennear JH. Toxicology and carcinogenesis studies of dietary titanium dioxide-coated mica in male and female Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health.* 1990; 29: 417-29.
- 3) Zeng L, Zheng ZR, Zhang SQ. Pathogenic effects of titanium dioxide dust on the lung of dogs—a histopathological and ultrastructural study. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Bao.* 1989; 20: 88-91.
- 4) Nakagawa Y, Wakuri S, Sakamoto K, Tanaka N. The photogenotoxicity of titanium dioxide particles. *Mutat Res.* 1997; 394: 125-32.
- 5) Lu PJ, Ho IC, Lee TC. Induction of sister chromatid exchanges and micronuclei by titanium dioxide in Chinese hamster ovary-K1 cells. *Mutat Res.* 1998; 414: 15-20.
- 6) Rahman Q, Lohani M, Dopp E, Pemsel H, Jonas L, Weiss DG, Schiffmann D. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environ Health Perspect.* 2002; 110: 797-800.
- 7) Bischoff F and Bryson G. Tissue reaction to and fate of parenterally administered titanium dioxide. I. The intraperitoneal site in male Marsh-Buffalo mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1982; 38: 279-90.

- 8) Wamer WG, Yin JJ, Wei RR. Oxidative damage to nucleic acids photosensitized by titanium dioxide. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23: 851-8.
- 9) Uchino T, Tokunaga H, Ando M, Utsumi H. quantitative determination of OH radical generation and its cytotoxicity induced by TiO₂- UVA treatment. *Toxicol In Vitro.* 2002; 16: 629-35.
- 10) Ferin J and Oberdorster G. Biological effects and toxicity assessment of titanium dioxide anatase and rutile. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1985; 46: 69-72.
- 11) Driscoll KE, Lindenschmidt RC, Maurer JK, Higgins JM, Ridder G. Pulmonary response to silica or titanium dioxide; inflammatory cells, alveolar macrophage-derived cytokines, and histopathology. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1990; 2: 381-90.
- 12) Driscoll KE, Lindenschmidt RC, Maurer JK, Perkins L, Perkins M, Higgins J. Pulmonary response to inhaled silica or titanium dioxide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991; 111: 201-10.
- 13) Schapira RM, Ghio AJ, Effros RM, Morrissey J, Almagro UA, Dawson CA, Hacker AD. Hydroxy radical production and lung injury in the rat following silica or titanium dioxide instillation in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995; 12: 220-6.
- 14) Baggs RB, Ferin J, Oberdorster G. Regression of pulmonary lesions produced by inhaled titanium dioxide in rats. *Vet Pathol.* 1997; 34: 592-7.
- 15) Kim JK, Lee WK, Lee EJ, Cho YJ, Lee KH, Kim HS, Chung Y, Kim KA, Lim Y. Mechanism of silica- and titanium dioxide-induced cytotoxicity in alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health A.* 1999; 58: 437-50.
- 16) Hohr D, Steinfartz Y, Schins RP, Knaapen AM, Martra G, Fubini B, Borm PJ. The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultrafine TiO₂ in the rat. *Int J Hyg Environ Health.* 2002; 205: 239-44.
- 17) Watanabe M, Okada M, Kudo Y, Tonori Y, Niitsuya M, Sato T, Aizawa Y, Kotani M. Differences in the effects of fibrous and particulate titanium dioxide on alveolar macrophages of Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2002; 65: 1047-60.
- 18) Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B, Wong BA, Reverdy EE, Janszen DB, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI. Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol Sci.* 2002; 70: 86-97.
- 19) Dick CA, Brown DM, Donaldson K, Stone V. The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal Toxicol.* 2003; 15: 39-52.
- 20) Rehn B, Seiler F, Rehn S, Bruch J, Maier M. Investigations on the inflammatory and genotoxic lung effects of two types of titanium dioxide: untreated and surface treated. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003; 189: 84-95.
- 21) Mickiewicz L, Konarska A, Humiczewska M, Kuzna W, Holicki M. Condition of the nasal and pharyngeal mucosa in workers exposed to titanium dioxide dust. *Med Pr.* 1984; 35: 209-15
- 22) Yamadori I, Ohsumi S, Taguchi K. Titanium dioxide deposition and adenocarcinoma of the lung. *Acta Pathol Jpn.* 1986; 36: 783-90.
- 23) Garabrant DH, Fine LJ, Oliver C, Bernstein L, Peters JM. Abnormalities of pulmonary function and pleural disease among titanium metal production workers. *Scand J Work Environ Health.* 1987; 13: 47-51.
- 24) Chen JL and Fayerweather WE. Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J Occup Med.* 1988; 30: 937-42.
- 25) Boffetta P, Gaborieau V, Nadon L, Parent MF, Weiderpass E, Siemiatycki J. Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal. *Scand J Work Environ Health.* 2001; 27: 227-32.

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月23日	新規作成 (検索式;MEDLINE/PubMed : titanium oxide/ae, titanium dioxide/ae)

和名:	三二酸化鉄	No.:	423
英名:	Red Ferric Oxide	コード:	103104
CAS登録番号: 1309-37-1			
別名: ベンガラ、Diiron trioxide			
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP() <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規() <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input type="checkbox"/> 外原規() <input type="checkbox"/> USP/NF() <input type="checkbox"/> EP() <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 経口投与 95.4mg、一般外用剤 93mg/g、舌下適用 微量、その他の外用 微量、殺虫剤 <input checked="" type="checkbox"/> GRAS(186.1300)			
JECFAの評価: 1日許容摂取量(ADI)は、酸化鉄類として0-0.5mg/kgとされている。			
該当文献なし。			
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 8 ヒトにおける知見			
引用文献			

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月19日	新規作成(検索式: MEDLINE/PubMed: ferric oxide/ae)

和名: α-シクロデキストリン

432

No.: 432

英名: α-Cyclodextrin

コード: 110559

CAS 登録番号: 10016-20-3

別名:

収載公定書:

JP () 薬添規(2003) 局外規 () 食添 () 粧原規・粧配規 () 外原規 ()

USP/NF () EP () FDA ()

最大使用量:

経口投与 288mg、眼科用剤 1mg/mL

GRAS ()

JECFA の評価:

αシクロデキストリン及び関連する化合物であるβシクロデキストリン、γシクロデキストリンの ADI(一日摂取許容量)試験結果より、“ADIを特定しない”とするのに十分な情報があつた。この ADI は、香料、着色料、甘味料のキャリアー、安定剤、脂肪酸やビタミンの溶媒、豆乳のにおいの緩和、菓子製造における吸着剤として、GMP を基にαシクロデキストリンの現在知られている使用を基準にしている。

1 単回投与毒性

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	文献
Sprague-Dawley ラット	静脈内	1000mg/kg bw	Frank et al. (1976)
Swiss-outbred マウス (CrI:CD)	静脈内	750-1000mg/kg bw	Riebeek (1990a)
Wistar outbred ラット (CrI:WI(WU)BR)	静脈内	500-750mg/kg bw	Riebeek (1990b)
Wistar outbred ラット	腹腔内	>750-1000mg/kg bw	Prinsen (1991a)

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ウィスター系ラット雄雌それぞれ 5 匹ずつの群に αシクロデキストリンを 0, 1, 5, 15% の濃度 (0, 500, 2500, 7500mg/体重 kg/日に相当する) の食餌を 4 週間摂取させた。対照として雄雌それぞれ 5 匹ずつのラットのグループに 5% βシクロデキストリンを含む食餌を 2500mg/体重 kg/日相当で同じ期間投与した。死亡したラットはなかった。15% αシクロデキストリン投与ラットに試験 6 日目から試験終了まで重篤な下痢がみられた。一方、5% 投与ラットでは、時々軟便がみられた。5% βシクロデキストリン投与ラットでは、試験開始から試験 7 日目まで重篤な下痢が少しみられた。15% αシクロデキストリン群でも 2 週間の間、衰弱、脊柱後わん行動、毛並みの汚れおよび乱れがみられた。これらの症状は、試験 3 週また 4 週には消失した。平均体重は 15% αシクロデキストリンまたは 5% β

シクロデキストリン投与雄ラットにおいて有意に減少した。摂餌量、食物転換効率、5%および15% α シクロデキストリン投与ラットで減少していたが、15% α シクロデキストリン投与ラットの摂水量は6日目から増加した。15% α シクロデキストリン投与雌ラットにおいてヘモグロビン濃度、赤血球数、細胞容量、単球、白血球数がすべて増加した。15% α シクロデキストリンまたは5% β シクロデキストリン投与雄ラットでは、赤血球数がわずかに減少したが、一方平均血球量、ヘモグロビンはわずかに増加した。15% α シクロデキストリン投与の雄雌でアルカリフォスファターゼ活性の上昇、アルブミン及びクロライドの上昇、ビリルビン濃度減少、 γ GTP活性および尿素濃度の減少がみられた。尿濃度、尿PHは雌において減少し、尿量は高濃度投与群において増加がみられた。 β シクロデキストリン投与ラットでは雄に γ GTP活性の減少、雌でアラニンアミノトランスフェラーゼ活性及びAST活性の減少がみられた。15% α シクロデキストリン雄雌ラットにおいて肝臓の絶対重量と相対重量に減少がみられた。盲腸重量(filled および empty の重量)が15%投与ラットにおいて有意に増加し、5% α シクロデキストリンラットにおいてもわずかな範囲で増加がみられた。心臓、腎臓の絶対重量は15% α シクロデキストリン雄ラットで減少がみられたが、相対重量には減少はみられなかった。剖検の肉眼的所見では、15% α シクロデキストリンラットにおいて、盲腸が薄くなり、拡張する徴候がみられた。顕微鏡的検査では、拡張と一致する盲腸の変化、血管周囲部にグリコーゲン枯渇に関連した肝臓の変化がみられた。NOELは2500mg/kg bw/日であった。(Lina & Bruyntjes, 1987)¹⁾

- 2.1.2 雄雌それぞれ20匹ずつのWistarラット群に0, 1.5, 5, 20%の α または γ シクロデキストリンが入った食餌を0, 750, 2500, and 10 000 mg/kg bw/日相当量で13週間投与した。対照群として雄雌20匹ずつのラットに20%ラクトース10000mg/bw/日相当量の入った食餌を同じ期間投与した。観察された影響の可逆性をみるために、雄雌それぞれ10匹ずつのグループには対照群の食餌または20% α シクロデキストリン、20% γ シクロデキストリン、20%ラクトースのいずれかを13週間与え、その後1ヶ月間対照群の食餌を与えた。毒性の臨床的徴候を観察し、摂餌、飲水も試験期間中モニターした。眼科的検査を対照群と高用量投与群において試験前と試験終了後に行った。体重、食餌と水の摂取は試験期間中モニターした。生化学、血液、尿のパラメーターは試験開始前、終了時、回復期間終了後に測定した。試験終了後、ラットを屠殺し、ラットの臓器を肉眼的に観察し、組織学的検査のために組織を採取した。試験期間中、シクロデキストリン投与に関連した死亡は認められなかった。20% α シクロデキストリン、5%及び20% γ シクロデキストリン及びラクトース投与ラットにおいて軟便が早期に認められた。検眼鏡検査ではシクロデキストリン投与に関連した影響は認められなかった。20% α シクロデキストリンまたはラクトース投与ラットでは摂食効率の低下、また20% γ シクロデキストリン投与ラットでは、摂食量の増加に伴って、20% α シクロデキストリン、 γ シクロデキストリン、ラクトース投与雄ラットにわずかに成長の遅延がみられた。飲水は、20% α シクロデキストリンとラクトースラットで増加したが、20% γ シクロデキストリンラットでは減少した。シクロデキストリン投与とは関連のない特発的な赤血球パラメーターの変化がみられた。総白血球数は20%ラクトースまたは α シクロデキストリン投与雄ラットで増加したが、分画数には変化はみられなかった。その他の変化は観察されなかった。20% α シクロデキストリン投与ラットで γ グルタミルトランスフェラーゼ活性、リン脂質、トリグリセリド、総たんぱく濃度が減少した。またラクトース投与雄ラットで

もリン脂質、トリグリセリド、総たんぱく濃度が減少した。20% α シクロデキストリン、 γ シクロデキストリン、ラクトース投与ラットで尿中カルシウム濃度が上昇した。20% α シクロデキストリン及びラクトース投与ラットで、乾燥糞重量と糞中窒素排泄は上昇し、糞中 pH は低下した。回復期間終了後には、シクロデキストリン投与に関連してみられた変化なかった。試験に関連した尿中パラメータの変化は、20% α シクロデキストリン、 γ シクロデキストリン、ラクトース投与群でみられた尿中カルシウム濃度の上昇のみであった。それはおそらく大腸における浸透性活性物質の負荷上昇によるものと思われる。対照群と比較し、5%、20% α シクロデキストリン、20%ラクトースの雄雌ラットにおいて盲腸の絶対的、相対的重量に有意な増加がみられ、20% γ シクロデキストリンラットにおいても小さな変化がみられた。回復期間の終了時においても差がみられていたが、有意に減少していた。20% α シクロデキストリン雄ラット及び 20%ラクトース雌ラットにおいて脾臓及び肝臓の相対重量に増加がみられた。回復期間終了時には、盲腸重量のみに変化がみられた。肉眼的な病理学的検査では、20% α シクロデキストリン及び 20%ラクトース投与ラットで、盲腸の拡張がみられた。顕微鏡検査では、数匹のラットの腎臓において corticomedullary mineralization の増加がみられたが、この影響はラットには比較的一般にみられると考えられ、試験には関連ないと思われる。試験に関連した組織学的変化はみられなかった。20% α シクロデキストリン投与を受けていたラットでの影響は、大腸における浸透性活性物質の高濃度の存在がおおきく関連しており、毒性学的な意味はないと考えられる。20%ラクトースの食餌の場合、同様のそしてさらに著明な影響がみられた。一方、20% γ シクロデキストリンの場合は、同様であるがそれほど著明でない影響がみられた。 α シクロデキストリンの NOEL は、食餌中に 20%、10000mg/kg bw/日であった。(Lina, 1992)¹⁾

2.2 マウス

2.2.1 雄の成熟マウス群に α または β シクロデキストリンを 0 または 15mg/日で 15 日間消化管へ投与 (gavage) 投与した。成長速度、肝臓重量に影響はみられなかった。(Miyazaki et al., 1979).¹⁾

2.3 ビーグル犬

2.3.1 雄雌各々 4 匹のビーグル犬群に α シクロデキストリンが含まれている食餌を 0, 5, 10, 20% の濃度で 0, 1250, 2500, 5000mg/kg bw/日相当を 13 週間摂取させた。体重と食餌量を試験期間中、毎週記録した。検眼鏡検査を試験期間開始及び終了時に行った。血液は、試験開始前と 6 週目、12 週目でルーチンの血液学的検査と臨床化学検査を行った。尿検査は、13 週間目に行った。14 週間目にすべてのビーグル犬を屠殺し、臓器を検査し、組織を顕微鏡で検査した。試験期間中、死亡はみられなかった。すべての α シクロデキストリン投与群で下痢がみられ、 α シクロデキストリン濃度の増加に伴って発現頻度と重篤度も増加した。その他には α シクロデキストリン投与に関連した毒性的影響はみられなかった。検眼鏡でも試験に関連した影響はみられなかった。体重の増加は、20% α シクロデキストリン投与群の雌以外のすべての群で同様であった。20% α シクロデキストリン投与群の雌では対照群よりわずかに体重増加が低下していたが、統計学的には有意差はみられなかった。20% α シクロデキストリン群の摂餌量は対照群と比較しわずかに高かった。血液学的パラメータにおいて試験に関連した変化はみられなかった。血漿中総ビリルビン濃度が増加したが、その変化は用量依存的でなく試験に関連ないと思われた。尿中 pH は 20% α シクロデキストリン群が対

照群より低く、雌においては統計学的に有意であった。器官重量の変化は、10%と 20% αシクロデキストリンにおける盲腸の絶対的および相対的重量の変化のみであった。肉眼的剖検では、盲腸の拡張以外に試験に関連した変化はみられなかった。組織学的検査でも変化はみられなかった。観察された影響は、大腸における浸透活性物質の存在に関連していると思われた。NOEL は、20% αシクロデキストリン、5000mg/kg bw/日であった。(Til & van Nesselrooij, 1993)¹⁾

3 遺伝毒性

3.1 ネズミチフス菌変異株 TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 のヒスチジン要求株に肝マイクロゾーム分画有り及び無しの状態での 0.25-20mg/plate の濃度において、αシクロデキストリンの誘発突然変異の可能性試験を行った。このアッセイでは、αシクロデキストリンには変異原性が認められなかった。(Blijleven, 1991)¹⁾

3.2 αシクロデキストリン 10000mg/kg bw を投与した Charles River CD-1 マウスの骨髄における誘発小核の可能性について試験を行った。この系での状態では、αシクロデキストリンは骨髄細胞での小核の誘発上昇はみられなかった。(Immel, 1991)¹⁾

4 癌原性

5 生殖発生毒性

5.1 胎芽毒性及び催奇形性試験において、妊娠 Swiss albino マウスに αシクロデキストリンを 0(コントロール)、10、20%の濃度で 0、14、23、49mg/kg bw/日相当を含有した食餌を妊娠 6-16 日まで与えた。臨床的徴候、体重、摂餌、摂水量を定期的に測定した。17 日目に屠殺し、生殖機能について検査を行った。毒性徴候、外見的奇形、軟部組織欠損について胎児を検査し、骨格異常の検出のために染色を行った。母親ラットには毒性徴候はみられなかったが試験終了時に摂食量の相対的増加、体重の増加が高濃度投与群でみられた。絶対的、相対的肝臓及び子宮重量をコントロール群と比較した。生存した同腹仔の数、黄体、着床部位の平均数は全ての群で同様であった。胎児の体重、平均生存胎児数、性別比も全ての群で同様であった。胎児検査結果では、αシクロデキストリン投与に関連した肉眼的、骨格的、内臓的な異常はみられなかった。この系におけるコンディションでは、20%の αシクロデキストリン投与マウスでは催奇形性はない。(National Toxicology Program, 1994)¹⁾

5.2 胎芽毒性及び催奇形性試験で、25 匹の Wistar WU albino 妊娠ラット群に αシクロデキストリン(純度 98%以上)を 0 (コントロール)、1.5、5、10、20%の濃度で 0、750、2500、5000、10000mg/kg bw/日相当を含有した食餌を妊娠 0-21 日まで与えた。別の群にアルファ化ポテトでんぷんの変わりに 20% ラクトースを含んだ食餌を与えた。21 日目に屠殺し、生殖機能について検査を行った。毒性徴候、外見的奇形、軟部組織欠損について胎児を検査し、骨格異常の検出のために染色を行った。試験期間中に死亡ラットはいなかった。また高用量投与群でも母親ラットに毒性徴候はみられなかった。母親ラットの体重及び妊娠期間中の体重増加を全ての群で比較した。10%及び 20% αシクロデキストリン群で妊娠 16 から 21 日において食餌摂取はわずかであるが有意に増加した。母親ラットの剖検では、αシクロデキストリン投与に関連した有害事象はみられなかった。胎児の体重、平均生存胎児数、性別比も全ての群で同様であった。胎児の大きさ、体重も全ての群で同様であった。胎児の検査では、αシクロデキストリン投与に関連した肉眼的、骨格的、内臓異常への影響の増加は