そして昏睡時間を短縮するために,他の補助的処置と共に血液透析を行うべきである。昏睡中の中枢神経系及び呼吸器系の抑制の結果として，死亡が発現する。

8.5　臨床における各器官毎に発現する作用

8.5.1　循環器系（PIM 290）；末梢血管拡張による低血圧、頻脈
重篤な不整脈は報告されていない（Ellenhorn, 1988)

8.5.2　呼吸器系（PIM 290）；呼吸の低下及び死亡
呼気からアセトンが検出可能である（Teramoto, 1987; Buckley, 1986)

8.5.3　神経系（PIM 290）[1]
中枢神経系；めまい感，協調運動の低下，頭痛，錯乱，昏迷の進行，昏睡，腱反射の消失。重篤な神経系の抑制は最後の 24 時間で認められる。発揚状態は発現しない。
自律神経系；しばしば縮瞳がみられ，一般に眼振が認められる。
骨格及び平滑筋；昏睡において深部腱反射は認められない。

8.5.4　胃腸管（PIM 290）;胃の刺激性が初期に認められ，腹痛及び嘔吐が顕著であり，さらに吐血が認められる場合もある。(Buckley, 1986)

8.5.5　肝臓（PIM 290）;肝機能障害が報告されている。(Kulig, 1984)

8.5.6　泌尿器系（PIM 290）[1]、腎臓（PIM 290）[1];急性尿細管壊死及びミオグロビン尿症が報告されている。(Buckley, 1986)

8.5.7　皮膚（PIM 290）[1];反復もしくは慢性の直接接触による，乾燥，刺激性，アレルギー性湿疹

8.5.8　眼，耳，鼻，喉：局所作用（PIM 290）[1];眼：蒸気は刺激性を示す、液体は角膜の損傷を含む強度の刺激性を示す。

8.5.9　血液（PIM 290）[1];ミオグロビン尿症，溶血性貧血が報告されている。

8.5.10　アレルギー反応（PIM 290）[1];アレルギー性湿疹が報告されている。

引用文献

1) Isopropyl alcohol (PIM 290): accessed; Oct. 2004, http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim290.htm)

2) WHO Food Additive Series No.42 Saturated aliphatic secondary alchohols, ketones, and related saturated and unsaturated esters. (accessed; Oct. 2004, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je15.htm

改訂経歴

版 No.	作 成 日	内　　容
01	2005 年 03 月 07 日	新規作成(検索式;JECFA-isopropyl alcohol)

和名:イノシトール
英名:Inositol
No.: 96
コード: 001062
CAS 登録番号:87-89-8
別名:イノシット(50035)、;1β,2β,3β,4α,5β,6α-Cyclohexane-hexol、Meso-Inositol、Myo-Inositol

収載公定書:
□JP ■薬添規(2003) □局外規 □食添 ■粧原基・粧配規(1999) □外原規
□USP/NF □EP □FDA

最大使用量:
経口投与 20mg、静脈内注射 50mg、筋肉注射 60mg
■GRAS(107.100,182.5370,184.1370)

1 単回投与
1.1 LD_{50}

ラット	腹腔内投与	LD_{50} > 3g/kg [1]
ラット	静脈内投与	LD_{50} > 750mg/kg [1]
マウス	腹腔内投与	LD_{50} > 10g/kg [2]

2 反復投与毒性
2.1 最小毒性発現量

マウス	腹腔内投与	18,900mg/kg/9 weeks [3]
マウス	腹腔内投与	151.2g/kg/18 weeks [3]
マウス	腹腔内投与	428,400mg/kg/17 weeks [4]

以下、該当文献なし。

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

1) Japanese Kokai Tokyo Koho Patents., #92-9328
2) Toksikologicheskii Vestnik., (2),25,1994
3) Cancer Letters, 167,1,2001
4) Cancer Letters, 37,123,1999

改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2005年02月01日	新規作成(検索式；JECFA-Monographs & Evaluations:) JECFAに記載無し。TOXLINE、MEDLINE、RTECS

和名:　イプシロンーアミノカプロン酸
英名:　ε－Aminocaproic Acid
No.:　98
コード:　102180
CAS No.:　60-32-2
別名:　6-アミノヘキサン酸、アミノカプロン酸

収載公定書:
□JP　□薬添規　■局外規(2002)　□食添　■粧原基・粧配規(1999)　□外原規
■USP/NF(28/23)(Aminocaproic acid)　■EP(5)(Aminocaproic acid)　□FDA

最大使用量:
眼科用剤 5mg/g、経皮 5mg/g

1 単回投与毒性

該当資料なし

2 反復投与毒性

2.1 心内膜下出血，心筋の低下がいくつかの動物種でみられた。リジンの抑制による一過性の蛋白代謝の変化を誘導することが推察されている。[1] (AMA, 1980)

2.2 ネコにおいては，静脈内投与により，散瞳，眼球突出等の，カテコールアミンの放出に関連した交感神経作用がみられた。1 ヵ月間投与により鼻のうっ血及び結膜の充血が散見された。[4] (Grant, 1974)

3 遺伝毒性

該当資料なし

4 癌原性

該当資料なし

5 生殖発生毒性

5.1 動物において，催奇形性が認められた。[5] (Osol (ed.), 1980)

5.2 ウサギの妊娠初期にε-アミノカプロン酸の 357 mg/kgを経口投与した結果，着床率，胚・胎児数及び大きさに投与の影響は認められなかった。[2] (Andrade et al. 1978)

6　局所刺激性

該当資料なし

7　その他の毒性

7.1　ε-アミノカプロン酸の 1, 2, 5 mgkg を含む人工脳脊髄液を，ラットの側脳室内に投与した結果，中枢神経系の抑制が認められた。発現した症状として，自発運動の低下，ヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長，カタレプシーが観察された。ε-アミノカプロン酸の 1 及び 2 g/kg の腹腔内投与では，抑制性の症状は認められなかった。これらの結果から，ε-アミノカプロン酸は血液脳関門を通過し難いことが推察された。投与経路にかかわらず，ペンテトラゾール及びストリキニーネ誘発痙攣に対する ε-アミノカプロン酸の作用は認められなかった。[6] (Szurska, 1971)

8　ヒトにおける知見

8.1　血圧低下，徐脈，不整脈の発現を防ぐため，急速静注は避けなければならない。[3)] (Gilman et al. 1980)

8.2　動物において催奇形性が報告されているので，ヒトの妊娠 2 期までの使用は避けなければならない。残りの妊娠 3 期においては，緊急の場合にのみ使用可能である。[5)] (Osol, 1980)

8.3　DIC 患者に投与すると，重篤な，もしくは致死的な血栓形成が発現する可能性がある。フィブリン溶解性の出血に使用する場合は，潜在的な DIC がないことを確認した後に使用するべきである。[1)] (AMA, 1980)

引用文献

1) American Medical Association, AMA Department of Drugs. AMA Drug Evaluations. 4th ed. Chicago: American Medical Association, 1980., p. 1110.

2) Andrade ATL, Shaw ST, Guerra MO and Aaronson DE: Effects of epsilon-aminocaproic acid on fertility in the rabbit. J Reprod Fert 52, 261-264, 1978.

3) Gilman AG, Goodman LS and Gilman A (eds.): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980., p.1362

4) Grant WM: Toxicology of the eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charless C. Thomas, 1974., p.114.

5) Osol A (ed.): Remington's Pharmaceutical Sciences. 16th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980. p.771.

6) Szurska H: Effect of epsilon-aminocapronic acid on the central nervous system of the albino rat. Diss Pharm Pharmacol 23: 1-7, 1971.

改訂経歴

版 No.	作 成 日	内　　容
01	2005 年 03 月 07 日	新規作成(検索式;TOXNET-aminocaproic acid)

和名：イリス根末
英名：Powdered Iris Root
No.：100
コード：103095
CAS登録番号：686216-11-5
別名：イリス根

収載公定書：
□JP　■薬添規(2003)　□局外規　□食添　■粧原基・粧配規(1997)　□外原規
□USP/NF　□EP　□FDA

最大使用量：
一般外用剤 170mg/g

検索不能

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

改訂経歴

版 No.	作 成 日	内　　容
01	2005年02月02日	新規作成

和名：ウコン抽出液
英名：Turmeric Extract
No.: 105
コード: 110136
CAS 登録番号:
別名:

収載公定書:
□JP　□薬添規　□局外規　■食添(7)(ウコン色素)　□粧原基・粧配規　□外原規
□USP/NF　□EP　□FDA

最大使用量:
経口投与 微量

JECFA の評価:
ターメリックとしてのラットでの無毒量は混餌投与で 0.5%(=5000ppm)であり、これは 1 日当り 250mg/kg bw に相当する。
ヒトでの 1 日許容摂取量(ADI)は暫定値として、ターメリックは0-2.5mg/kg bw.、クルクミンは 0-0.1mg/kg bw.である。[1)]

1 単回投与毒性
1.1　LD_{50}

動物種	投与経路	LD_{50}(g/kg bw)	参考文献
マウス	経口	2	Srimal & Dhawan, 1973 [1)]
ラット	経口	5	Wahlstrom & Blennow, 1978 [1)]

2 反復投与毒性
2.1　ラット
2.1.1　1 群雌雄各 5 匹の Wistar 系ラットに、2.5g/kg bw のターメリック又はターメリックのアルコール抽出液を 300mg/kg bw を食餌に混入して 1 日間投与した。その後、対照食を与え、3週間観察した。投与群では対照群と比べ、死亡率、体重又は心、肝、腎の重量、肉眼的所見及び顕微鏡的検査に異常は観察されなかった。[1)] (Shankar et al., 1980)
2.1.2　1 群雌雄各 7 匹の白色ラットに、基礎食又は 500mg/kg bw/日相当のターメリック含有食を3ヶ月間与えた。対照・投与群間に体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎の相対重量及び組織学的所見に統計学的に有意な変化はなかった。[1)] (WHO, 1980)
2.1.3　1 群雄 10 匹の Wistar 系白色ラットに、0.3、1.0、10%のターメリック又は 0.1、0.5、1.0、

2.0%のクルクミンを含有食を8週間与えた。ターメリック 10%群では、摂餌量減少に伴うと思われる食餌効率の低下が見られた。他の用量群では、体重、血液学所見、血清の蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロールに影響は見られなかった。死亡例はなく、胃腸管、肝、脾、腎に病理組織学的な変化は認められなかった。[1] (WHO, 1980)

2.1.4　1 群雌雄各 20 匹のラットに、0.5%の市販のターメリックを含んだ食餌を 420 日間与えた。対照群には雌雄各 15 匹を用いた。試験した動物の平均寿命は 16.5ヶ月で、対照群は 17 ヶ月であった。成長、血液学的所見、繁殖機能には生存仔と同様、正常であった。肝臓の鬱血は、試験動物も対照群も同じように見られた。腫瘍は認められなかった。第一世代の全生涯に亘る追跡調査では、雌ラットの 1 例に良性腫瘍を認めた以外に異常はなかった。[1] (Truhaut, 1958)

2.2　モルモット

2.2.1　1 群雄5匹のモルモットに、2.5g/kg のターメリック又はターメリックのアルコール抽出液の 300mg/kg bwを食餌に混入して1日間与えた。その後、対照食を与え、3週間観察した。投与群では対照群と比べ、死亡率、体重又は心、肝、腎の重量、肉眼的所見及び顕微鏡的検査に異常は観察されなかった。[1] (Shankar et al., 1980)

2.2.2　成熟した雄のモルモット5匹の群に、500mg/kg bw のターメリック又は 60mg/kg bw のターメリックのアルコール抽出液を基礎食に混入して 3 ヶ月間与えた。観察期間中に死亡例はなく、被検物質は、体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎・心の相対重量及び組織学的な影響を与えなかった。[1] (WHO, 1980)

2.3　イヌ

2.3.1　雄3匹の子犬の群に、500mg/kg bw のターメリック又は 60mg/kg bw のターメリックのアルコール抽出液をミルクに混合して3ヶ月間与えた。観察期間中に死亡例はなく、被検物質は、体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎・心の相対重量及び組織学的な影響を与えなかった。[1] (WHO, 1980)

2.3.2　2 匹のイヌに、市販ターメリックを約1%含む食餌を1年間与えた。対照群の 2 匹と比較し、有意な影響は認められなかった。[1] (Truhaut, 1958)

2.4　ブタ

2.4.1　1 群雌雄各4匹のブタに、57、286 又は 1430mg/kg bw/日のターメリック精油樹脂(クルクミン含量 17.5%)を3ヶ月間与えた。対照群には雌雄各6匹のブタを用いた。剖検では変化は認められなかった。詳細な生物学的、生化学的、組織学的報告は不明である。[1] (Poulsen, 1982)

2.5　サル

2.5.1　成熟した3匹の雌サル群に、2.5g/kg のターメリック又はターメリックのアルコール抽出液を 300mg/kg bw を食餌に混入して3週間与えた。対照群と比較して投与による影響は、死亡率、体重、心・肝・腎の重量及び顕微鏡的所見に認められなかった。[1] (Shankar et al., 1980)

2.5.2　4匹の雄サルに、500mg/kg bw/日のターメリックをバナナに隠して9ヶ月間与えた。同じような群を対照に供した。血液、尿検査、及び肝、腎、心、脳、脾及び精巣の組織に影響は認められなかった。詳細は不明である。[1] (WHO, 1980)

3　遺伝毒性

3.1　クルクミンの根茎を砕き、水で抽出物を希釈したクルクミン抽出液は、Alluim cepa の根の先端細胞の細胞分裂中期に異常を来たした。主たる異常は染色体破損であった。加えて、C-有糸分裂、体細胞分離、二核細胞、分裂後期の多極性が観察された。[1] (Abraham et al., 1976)

3.2　in vitro における哺乳類細胞に及ぼすターメリックのアルコール抽出液の影響を、Chinese ハムスター（Cencetulus griseus）の細胞、cactus マウス(Peromyseus eremicus)と Indian munja(Muntiacus muntjac)の細胞株 Don 及び短期のヒトの培養リンパ球を用いて検討した結果、有糸分裂停止と同様な染色体の形態異常（染色分体の分離、切断、崩壊）が見られた。Chinese ハムスター細胞による標識ヌクレオシドの取込みは、ターメリック抽出物の濃度によって著しく抑制されたが、その濃度では染色体の形態に検知しうる変化は生じなかった。[1] (Goodpasture & Arrighi, 1976)

3.3　Swiss 白色の離乳マウスを用い、対照食、0.5%のターメリック含有食又は0.015%のクルクミン含有食を 12 週間与え、以下の遺伝毒性研究を行った。クルクミン、ターメリック投与群は共に、小核試験（1群雌 8 匹）においても骨髄の染色体（1群雌雄5匹）においても細胞遺伝学的な影響は認められなかった。同様に、試験食を与えられた雄 15 匹と雌 45 匹のマウスを用いた優性致死試験においても被検物質の影響はなかった。 これとは別の、1 群雌雄各5匹のラットに 0、0.05 又は 0.5%のターメリックを含有する調理済みの食餌、又は0.5%のターメリックを含んだ未調理の食餌を12週間与えた実験においても骨髄の染色体異常は見られなかった。[1] (Vijayalaxmi, 1980)

3.4　ターメリックは、倍数体イースト株 B234 系の遺伝子交換誘発試験において反応性を示さなかった。[1] (Murthy,1979;Sankaranayavan & Murphy, 1979)

3.5　クルクミンは、TA-98 と TA-100 を使ったサルモネラ/ミクロゾーム試験、ハムスターの肺線維芽細胞とヒト胎児の繊維芽細胞を用いた姉妹染色分体交換及びカイコの変異試験で活性を示さなかった。反応陽性であったのは、枯草菌（B.subtilis）を用いた復帰変異試験及びハムスターの肺線維芽細胞の染色体異常試験であった。[1] (Kawachi et al., 1980)

3.6　クルクミン及び市販のターメリック精油樹脂（17.5%のクルクミンを含有）は、1.28、6.4、32.0、160μg/plate の濃度で、TA-1535、TA-100、TA-98 を使ったサルモネラ/哺乳類ミクロゾーム試験では反応性を示さなかった。[1] (Jensen, 1982)

3.7　ターメリックの温水抽出液を雄のキイロショウジョウバエに投与した時、ターメリックは性染色体の欠如及び優性致死変異を誘発しなかった。[1] (Abraham & Kesavan, 1978)

3.8　クルクミンは in vitro で Chinese ハムスターの卵巣細胞において染色体損傷を誘発しなかった。[1] (Au & Hsu,1979)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1　妊娠ラットに、ウコン(Curcuma longa)の根茎を石油エーテル、アルコール又は水で抽出した物の100または200mg/kgを妊娠1-7日に、胃管で投与した結果、出生率は抑制した。ウサギに抽出物を200mg/kgまで投与した研究では、排卵抑制は見られなかった。[1] (Garg,1974)

5.2　1群10匹の雄と20匹の雌の白色ラットに、毎日、ターメリック500mg/kg又はターメリックアルコール抽出液 60mg/kg を食餌に混入して与えた。2群の対照群を比較グループとして使った。F_0世代の投与は生後28日から行った。最初の交配は試験食餌開始12週間後から行った(雄1匹に対して雌2匹)。授乳期間は3週間とした。離乳した雌は次の交配まで2週間休ませた。最初の交配で生まれた同腹仔は離乳時に捨てられた。2番目の同腹仔から、雄10匹、雌20匹をそれぞれの群より選んだ。このF_1世代は成熟後、親世代と同じように交配させた。研究はF_2世代まで続けられた。ここまでは、最初のF_0世代の2回の交配の結果だけが利用できる。その結果、各群間に受精率、妊娠率、生育力・授乳指標、仔の体重・数に有意な違いはなかった。[1] (WHO,1980)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1　クルクミンの経口投与は、マウスやラットを用いた種々の試験系で炎症反応を抑制することが見出されている(Ghatak & Basu, 1972; Srimal & Dhawan, 1973)。経口投与で160mg/kg まで用量を上げると、クルクミンはマウスのフェニルキノン誘発 writhing を抑制しなかった。80mg/kg では発熱ラットの体温を低下させなかった。また、麻酔ネコにおける血圧及び呼吸は 10mg/kg の静注で影響されなかった。[1] (Srimal & Dhawan, 1973)

7.2　1群10匹の白色 Porter 系ラットに、2%のアラビアゴムに懸濁したクルクミンを50又は100mg/kg、6日間経口投与をした。高用量では胃の糜爛が見られ、ムチン含有量の変動が潰瘍の原因であると報告された。アドレナリン、コリン、トリプタミン及びヒスタミン受容体拮抗薬の前処理によって部分的には潰瘍の進展が抑制された。メチアマイド(meiamide)では完全にその障害が防御された。[1] (Gupta et al.,1980)

7.3　in vitro で 5.15×10^{-3} M のクルクミンは、ラットの脳標本の過酸化を95%抑制した。[1]

(Sharma, 1976)

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

1) WHO Food Additives Series 17, 1982
TERMERIC AND CURCUMIN
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17aje30.htm

改定経歴

版 No.	作 成 日	内　　容
01	2005 年 03 月 31 日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations: Termeric)

和名：　液化石油ガス
英名：　Liquefied Petroleum Gas
No.：　106
コード：　003600
CAS No.：
別名：　LP ガス

収載公定書：
□JP　□薬添規　□局外規　□食添　■粧原基・粧配規(1999)　□外原規
□USP/NF　□EP　□FDA

最大使用量：
一般外用剤 47.4 mg/g、殺虫剤

以下、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

改訂経歴

版 No.	作 成 日	内　　容
01	2005 年 03 月 07 日	新規作成(検索式；JECFA, TOXNET, MICROMEDEX)

和名：液状ラノリン
英名：Liquid lanolin
No.：112
コード：109939
CAS 登録番号：8038-43-5
別名：lanolin oil

収載公定書：
□JP　■薬添規(2003)　□局外規　□食添　■粧原基・粧配規(1999)　□外原規
□USP/NF　□EP　□FDA

最大使用量：
一般外用剤 30mg/g

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 がん原性
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

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2004 年 12 月 10 日	新規作成（検索式；JECFA-Monographs & Evaluations: lanolin、MEDLINE/PubMed: lanolin）

和名: エステルガム
No.:: 116
英名: Ester Gum
コード: 102199
CAS 登録番号: 20633-97-0
別名: Glycerol ester of wood rosin【JECFA】、ロジンエステル、エステルガム

収載公定書:
□JP ■薬添規(2003) □局外規 ■食添(7) ■粧原基・粧配規(1999) □外原規
□USP/NF □EP □FDA

最大使用量:
一般外用剤 453.6mg/g、経皮 75.5mg、その他の外用 60mg/g、口腔内咀嚼 239.5mg/g

JECFA の評価 :
(1996 年, 第 46 回)
NOAEL(無毒性量)又はNOEL(無影響量);ラットの 13 週間毒性試験、2500 mg/kg 体重/日 [1)]
ヒトの ADI(1 日摂取許容量);0～25 mg/kg [1)]

1 単回投与毒性
1.1 LD_{50} (mg/kg 体重)

マウス	経口	4100	(Hercules, 1974)[2)]
ラット	経口	8400	(Hercules, 1974)[2)]
モルモット	経口	4100	(Hercules, 1974)[2)]

2 反復投与毒性
2.1 ラット
2.1.1 ラット 90 日間反復投与毒性試験

Sprague-Dawley ラット(雌雄各 10 匹)の群にエステルガム 8D を 0.01、0.05、0.2、1.0 または 5.0%(6、31、120、630、2660 mg/kg 体重/日に相当)(本物質の 30%コーン油懸濁液を調製し基礎飼料に混合)で 90 日間混餌投与した。対照群およびすべてのエステルガム 8D 投与群の食餌にコーン油が 2.3%含まれていたが、5%投与群の食餌のみ、コーン油を 11.7%含有していた。本試験では、一般状態、死亡、体重および体重増加、摂餌量、食餌効率、血液検査、尿検査、臓器重量、肉眼的および病理組織学的検査のパラメータについて検討した。この試験期間中に、投与群あるいは対照群に死亡は認められなかった。1.0%以下の投与群において、体重、摂餌量、血液検査、尿検査、肉眼的および病理

組織学的検査所見に有意な影響は認められなかった。5.0%投与群の摂餌量は投与群に比してわずかに少なかった。この差はおそらく、5.0%群のコーン油の混餌含量が高かったことが原因とされた。いずれの臓器にも投与と関連する病理組織学的変化は認められなかった。本試験において、630 mg/kg 体重/日に相当する 1.0%投与が、無影響量(NOEL)と判断された[2] (Kay, 1960a)。

2.1.2　ラット 90 日間反復投与毒性試験

Sprague-Dawley ラットの群(雌雄各 10 匹)に対して、0、0.01、0.05、0.2、あるいは 1.0% (0、6.4、36、119、674 mg/kg 体重/日に相当)の N-ウッドロジン(40%コーン油懸濁液として基礎飼料に添加)を 90 日間混餌投与した。対照群として、まったく同一の 2 群を設けた。5.0%の混餌投与を試したが、全動物が投与 8 日目までに死亡したため、試験早期に中止した。最終的なコーン油含量は全投与群および対照群の食餌で 2.3%となった(ただし、5.0%投与群では 11.7%)。試験パラメータは、一般状態、摂餌量、体重、血液検査、尿検査、臓器重量、肉眼的および病理組織学的検査などであった。対照群あるいは低用量のウッドロジン投与群に死亡は認められず、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総白血球数、白血球分画、尿検査パラメータについて、投与群と対照群に有意差は認められなかった。

1.0%投与群の雌雄ラットの体重は、試験全体において有意に抑制された。試験最初の 2 週間において、この投与群の体重増加は抑制され、その後の体重増加は、対照群と同じであった。しかし、1.0%投与群の雄の体重は、第 1 対照群と比較した場合のみ有意に低かったが、第 2 対照群と比較した場合はそうではなかった。臓器重量については、1.0%投与群の雌雄を対照群と比較したとき、肝臓の相対重量および脳の相対重量に統計学的に有意な増加が認められた。ただし、1%投与群雌の脳の相対重量のみ、第 2 対照群と比較した場合、統計学的に有意な増加が認められたが、第 1 対照群と比較した場合には認められなかった。ウッドロジン投与と関連する、肉眼的および病理組織学的異常は、投与群のいずれの臓器にも認められなかった[2] (Kay, 1960b)。

2.1.3　ラット 13 週間反復投与毒性試験

約 6 週齢の Charles River Fischer 344 ラット(雌雄各 20 匹)からなる群に、エステルガム 8BG を 0、625、1250 または 2500 mg/kg 体重/日で 13 週間混餌投与した(NIH Open Formula Diet)。一般状態、眼科的検査、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査(試験の中間、および終了時に実施)、臓器重量、肉眼的および病理組織学的検査を測定パラメータとした。

試験期間中、投与群あるいは対照群のラットに死亡例はなく、外観、行動、眼科的検査結果において投与に起因する変化は認められなかった。試験最終の数週間に 1250 および 2500 mg/kg 体重/日群で雌の体重増加がわずかだが有意に抑制された。しかし、これらの体重増加へのわずかな影響は無視できるもので、おそらく食餌の希釈に起因すると考えられる。用量と相関する摂餌量のわずかな増加が雌雄両群の全投与量で認められ、一部では統計学的有意差が認められたが、食餌の希釈はこのような変化にも関与してい

る可能性がある。血液学的検査値および血液生化学的検査値の平均値には、投与群と対照群との間で用量に関連した統計学的有意差は認められなかった。

剖検時に著者は、対照群および高用量群間のわずかな差を、雄の盲腸(内容物含む)の相対重量、雌の肝重量、胸腺重量、胸腺／脳重量比について認めた。しかし、このような差は小さく、投与による重大な影響であるとは考えられなかった。投与に関連した肉眼的あるいは病理組織学的変化は、いずれの臓器にも認められなかった。重量変化が認められたいずれの臓器にも組織学的異常は認められなかった。この試験における無影響量(NOEL)は 2500 mg/kg 体重/日であった[2] (Blair, 1991, 1992)。

2.1.4　ラット 24ヶ月間反復投与毒性／癌原性試験

離乳 Sprague-Dawley ラット(雌雄各 30 匹、個体別に飼育)に対して、ロジン含有コーン油をロジン濃度 0、0.05、0.2、1%(0、24、88、434 mg/kg 体重/日に相当)となるように 24ヶ月混餌投与した。最終的なコーン油含量は全試験群および対照群の食餌で 2.3%となった。12 ヶ月の時点で、雌雄各 5 匹のラットを肉眼的および病理組織学的検査のために屠殺した。全生存動物は、24 ヶ月後に屠殺し、臓器重量を測定し、病理学的検査を実施した。

12ヶ月後および 24ヶ月後、雌雄の 1%投与群において体重が対照群に比して有意に低値となった。嗜好性の低下に起因する摂餌量低下が認められる場合があり、1%投与群の体重低下も、これが原因であった可能性がある。生存率、腫瘍発生率、血液検査、尿検査、肉眼的および病理組織学的検査所見について、ウッドロジン投与群および対照群間に有意差は認められなかった。高用量群の雌で肝臓の相対重量の上昇が認められ、腎臓、膵臓および生殖腺の相対重量において、投与群といずれか片方の対照群間で散発的な有意差が認められた[2] (Kohn, 1962a)。

2.2 イヌ

2.2.1　イヌ 24ヶ月間反復投与毒性／癌原性試験

ビーグル犬の群(雌雄各 3 匹)に対して、N-ウッドロジン濃度が 0.05%または 1.0%(14 または 260 mg/kg 体重/日に相当)となるように N-ウッドロジン含有コーン油を 24ヶ月間混餌投与した。雌雄各 6 匹から成る対照群には基礎飼料を与えた。体重、摂餌量、生存率および行動の変化、血液検査および尿検査、肝および腎機能検査、肉眼的および病理組織学的検査の各パラメータについて検討した。1.0%投与群以外では、体重を除きいずれのパラメータにも有意差は認められなかった。1.0%投与群では、肝および腎臓のサイズがいくらか大きかった(ただし、病変は認められなかった)。雄の高用量群の平均体重および平均摂餌量は、低用量群の雄に比しておよそ 30%の低値であった。このような変化は、食餌の嗜好性低下に伴うものと考えられる。著者は、本試験の無影響量(NOEL)は 1.0%と結論した[2] (Kohn, 1962a)。

3 遺伝毒性

3.1 ウッドロジングリセリンエステルに対する遺伝毒性試験結果 2)

試験系	試験対象	濃度	結果	文献
Ames 試験※	*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537	10000 μg/プレート	陰性	(Ishidate *et al.* 1984)
Ames 試験※	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	2.5～500 μg/プレート	陰性	(Jagannath, *et al.* 1988)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター繊維芽細胞	8000 μg/ml	陰性	(Ishidate *et al.* 1984)
CHO/細胞遺伝学的試験※	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)	127～507 μg/ml	陰性	(Murli, 1988)
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	5.1～102 μg/ml	陰性	(Cifone, 1988)

上述試験における曝露処理は 1 回であることに留意すること。
※ ラット肝 S-9 分画添加および無添加のいずれも実施。

3.1.1 マウス 姉妹染色分体交換、染色体異常試験

マウスに 50, 100, 150 mg/kg を経口投与し、姉妹染色体分体交換、染色体異常試験を行なった。構造型染色体異常の軽度の誘導、交換頻度の増加が認められた 3) (Mukherjee *et al.*, 1992)

3.2 ウッドロジン中の樹脂酸に対する遺伝毒性試験結果 2)

試験系	試験対象	濃度	結果	文献
Ames 試験※	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	250 ～ 1000 μg/プレート	S-9 活性化なしの状態でネオアビエチン酸について陽性	(Nestmann *et al.* 1979)
変異原性試験	酵母 D7、XV185-14C	50 ～ 2000 μg/ml	XV185-14C 細胞の試験においてネオアビエチン酸について陽性	(Nestmann & Lee, 1983)

※ ラット肝 S-9 分画添加および無添加のいずれも実施。

4 癌原性

4.1 ラット

4.1.1 ラット 24ヶ月間反復投与毒性／癌原性試験

離乳 Sprague-Dawley ラット(雌雄各 30 匹、個体別に飼育)に対して、ロジン含有コーン油をロジン濃度 0、0.05、0.2、1%(0、24、88、434 mg/kg 体重/日に相当)となるように 24 ヶ月混餌投与した。最終的なコーン油含量は全試験群および対照群の食餌で 2.3%となった。12 ヶ月の時点で、雌雄各 5 匹のラットを肉眼的および病理組織学的検査のために屠殺した。全生存動物は、24 ヶ月後に屠殺し、臓器重量を測定し、病理学的検査を実施した。

12ヶ月後および24ヶ月後、雌雄の1%投与群において体重が対照群に比して有意に低値となった。嗜好性の低下に起因する摂餌量低下が認められる場合があり、1%投与群の体重低下も、これが原因であった可能性がある。生存率、腫瘍発生率、血液検査、尿検査、肉眼的および病理組織学的検査所見について、ウッドロジン投与群および対照群間に有意差は認められなかった。高用量群の雌で肝臓の相対重量の上昇が認められ、腎臓、脾臓および生殖腺の相対重量において、投与群といずれか片方の対照群間で散発的な有意差が認められた[2)] (Kohn, 1962a)。

4.2 イヌ

4.2.1 イヌ 24ヶ月間反復投与毒性／癌原性試験

ビーグル犬の群(雌雄各3匹)に対して、N-ウッドロジン濃度が0.05%または1.0%(14または260 mg/kg体重/日に相当)となるようにN-ウッドロジン含有コーン油を24ヶ月間混餌投与した。雌雄各6匹から成る対照群には基礎飼料を与えた。体重、摂餌量、生存率および行動の変化、血液検査および尿検査、肝および腎機能検査、肉眼的および病理組織学的検査の各パラメータについて検討した。1.0%投与群以外では、体重を除きいずれのパラメータにも有意差は認められなかった。1.0%投与群では、肝および腎臓のサイズがいくらか大きかった(ただし、病変は認められなかった)。雄の高用量群の平均体重および平均摂餌量は、低用量群の雄に比しておよそ30%の低値であった。このような変化は、食餌の嗜好性低下に伴うものと考えられる。本試験の無影響量(NOEL)は1.0%と結論された[2)] (Kohn,1962a)。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 ヒト 抗原性試験

8.1.1 根管充填剤を繰り返し適用した後に口内炎を発現した歯科患者に対して、パッチテストを行ったところ、松やに(ロシン)に対して多少感作が認められた。患者 18 例中(男性 6 例および女性 12 例、33～71 歳)、3 例(17%)は松やにに対して陽性反応を示した[2](Koch *et al.*, 1971)。

8.1.2 歯科治療で使用する薬剤および材料に対して、術前に反応を認めなかった合計 133 例の歯科患者が松やにに示す感作性は無視できる程度であり、1 例(0.8%)のみパッチテスト結果が陽性になった[2] (Koch *et al.*, 1973)。

8.1.3 歯科医が、根管充填剤(periodontal dressing)由来のロシンに対して接触アレルギーを示す 33 歳男性の症例を報告した。歯根膜手術が実施され、術後合併症は認められなかった。初回手術 1 週間後、新たな外科的充填が行われた。4 日後、患者は口腔内症状および皮膚症状を発現したが、根管充填剤をワックス充填剤と交換した 24 時間後に、症状は消退した。パッチテストによると、患者はロジンに対して接触アレルギーを示した。しかし、最初の根管充填剤の組成に含まれるオイゲノールあるいは酸化亜鉛に対してはアレルギー反応を示さなかった[2] (Lysell, 1976)。

8.1.4 女性 150 例を対象としたパッチテストで、化粧品およびトイレタリー用品(ロシン含有製品を含む)による接触アレルギーを調べた。ロシンの種類についての報告はなかった。試験した女性 150 例のうち、1 例(0.7%)のみがロシンに対して陽性反応を認めた[2] (De Groot *et al.*, 1988)。

8.1.5 患者 1785 例について行ったパッチテスト試験では、松やに(ロシン)を含め、疑いのある数種類のアレルゲンに対する接触過敏症が調査された。試験したロシンの種類は報告されなかった。合計 50 例の患者(2.8%)が適用 48 時間または 72 時間後に松やにについて陽性を示した。性別については、男性の発生率は 1.8%(11/613)、女性の発生率は 3.3%(39/1172)であった。性別分布にみられるこのような差は有意であるとは判定されなかった。松やにに対する過敏症は 50 歳以上の患者で高頻度(4.4%)で発生した[2] (Young *et al.*, 1988)。

8.1.6 医師の報告によると、22 歳女性が 1 日に数回リップスティックを使用したところ、唇に丘疹、乾燥、色素沈着を認めた。パッチテストによると、女性はリップスティックの 1 成分であるエステルガム(0.1%含有)のみに反応を示した。さらなるパッチテストでは、女性はロシン、ペルーバルサム、テレペンチン油に対しては反応を示さなかった。女性は、リップスティックに含まれるエステルガムに対して感作していると診断された[2] (Ogino *et al.*, 1989)。

8.1.7 医師の報告によると、8 歳男児が 18 ヶ月間にわたって口囲皮膚炎を繰り返し再発していた。患者は皮膚炎症状の各発現前に頻繁にガムをかんでいた。パッチテストでは、チューインガムおよび風船ガムのほか、コバルト、ロシン、香料ミックス、オークモス、およびイ