

ノナン酸バニルアミド(NV)については非常に限られたデータだけが利用可能である; 即ち、マウスの腹腔内投与のLD₅₀値(8mg/kg)が、カプサイシンとの比較可能な成績だった。

⁵⁾ (Janusz, 1993)

NV 32mg/kgとnicoboxil 200mgの併用皮膚投与時に急性毒性は増加し、毒性症状は抑うつ、努力呼吸、下痢が見られた。⁶⁾ (EMEA, 1998)

2 反復投与毒性 ³⁾(COT, 2002)、⁶⁾ (EMEA,1998)

2.1 ラット

2.1.1 ラットにNVをした飼料を90日間与えた。NV投与量はおよそ10mg/kgの体重/日であった。この投与量は、毒性効果が発現しなかったため、NOAELと考えられる。⁸⁾ (Ref No. 10. Posternak, 1969).

2.2 ウサギ

2.2.1 1群雌雄各3羽にNVとnicoboxilを併用投与する経皮毒性試験: nicoboxil 0.25と1mg/kg、及びNV 0.38と1.5mg/kgの投与量を含むクリームエアゾールをウサギ皮膚に塗布した。塗布は1日8時間とし、1週6日間で3週間実施した。白血球数は投与量に応じて減少した。赤血球関連項目の値の低下は、最高投与量の雌群に現れたが、この毒物学的な意味は明らかではなかった。最高投与量群ではわずかな皮膚炎症以外に、他の異常所見はなかった。⁶⁾ (EMEA, 1998)

3 遺伝毒性 ³⁾(COT, 2002)、⁹⁾(COT, 2004)

COT (Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment) 及び COT の姉妹委員会の MOT (the Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment) はサセックス州警察に下記の事項を要求した¹⁰⁻¹³⁾ (Ref 12-15: CSP, 2001):

- 1) NA の化学構造から、フェノール基の活性酵素種、及び代謝物質が変異誘発性を示す可能性がある。
- 2) 現在の規格に適合した試験管内での試験成績は3つある。
 - 細菌の遺伝子突然変異試験は陰性であった。¹⁰⁾ (Ref 12: CSP, 2001)
 - マウスリンパ腫試験はあいまいな結果であった。¹¹⁾ (Ref 14: CSP, 2001)
 - CHO細胞での染色体異常試験は、外因性の代謝活性化システム存在下で強い毒性を産生する条件において陽性であった。¹²⁾ (Ref 13: CSP, 2001)

これらの生体外のデータは、NAが潜在的に変異原性を有することを示している。

- 3) CD-1マウスでの小核試験ではNVの著しい毒性量(致死量付近)まで経口投与しても陰性であった。¹³⁾ (Ref 15: CSP, 2001)

- 4) 生体内での肝臓 UDS 試験は、現在の OECD ガイドライン(No 486)に従い実施したところ陰性であった。¹⁴⁾ (Ref 1: Clay P: CSP, 2003)

以上の成績から、NV には生体内試験でも変異原性誘発作用はないと考えられた。⁸⁾ (COT, 2004)

4 癌原性

該当文献なし。^{3,9)} (COT, 2002 & 2004)

5 生殖発生毒性⁹⁾ (COT, 2004)

5.1 ラット

- 5.1.1 OECD テストガイドライン(No.414)に従い試験を実施した。NV 0、100、500、及び 1000mg/kg を強制経口投与した妊娠 5-19 日の母ラットにて子宮内暴露された胎児への影響を調べた。試験物質は強制経口投与では低毒性であった。母ラットに最大 1000mg/kg の投与量しても、胎児の成長に毒性は認められなかった。胎児体重の僅かな減少のみが有意であり、その他の事象は認められなかった。NOAEL は 500mg/kg となった。^{15,16)} (Ref No. 3&4. COT, 2004)

6 局所刺激性⁹⁾ (COT, 2004)

6.1 皮膚

- 6.1.1 ウサギの皮膚に閉鎖包帯法にて 3.2%(v/v) NV ポリエチレン・グリコール溶液を 4 時間暴露した。その後 3 日間観察を行ったが、刺激性所見は認められなかった。¹⁷⁾ (Ref No. 8: Confarma AG et al., COT, 2002)
- 6.1.2 ウサギの耳の皮膚に NV 0.032-10.0 mM を塗布した時の耳動脈の直径を測定した。NV は 0.32mM 以上で血管拡張を引き起こした。一方、より高濃度の NV 3.2 と 10.0 mM では動脈収縮と浮腫が誘導した。これらの現象は NG-nitro-L-arginine methyl ester, 3 mg/kg, i.v. の前処置では抑制されなかった。また、0.32 mM NV で誘導される血管拡張も atropine (1 mg/kg, i.v.) あるいは propranolol (80 μ g/kg, i.v.) の処置で抑制されなかった。一方、NV で誘導される血管拡張は NO 合成酵素阻害薬の L-NAME (3 mg/kg, i.v.) の処置で血管直径を変化させずに抑制されたが、非活性型の立体異性体である D-NAME (3 mg/kg, i.v.) の処置で抑制されなかった。これらの研究から、知覚神経ペプチドの放出によるバニロイド受容体の活性化は、血管拡張を引き起こす内皮 NO の合成を刺激すると推測される。¹⁸⁾ (Suzuki T, et al., 1998)

6.2 眼

- 6.2.1 標準 OECD 試験法に従い、ウサギ眼に 0.3% NV の 50% エタノール水溶液として点眼して、刺激性を調べた。点眼 3 日後から、角膜の不透明と虹彩の損傷を含む刺激性所見が見ら

れた。しかしながら、点眼7日後には、すべての動物の目は回復した。これらのデータは、NV溶液は眼に刺激性があることを示しているが、その刺激性が長期に影響することは示唆していない。¹⁹⁾(Ref No. 9: Chevarne FE et al., COT, 2002)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

7.1.1 マウスでの感作試験は OECD ガイドライン(No 429)に従い、マウスの局所リンパ節の検査法にて実施した。NV 投与量は 0.8、2.1、および 4.1%を用いた。成績は陰性であった。しかしながら、成績は個体間の変動が高く、例えば、4.1%群では 2/5 匹が低値であった。さらに、試験技術員があまり熟練していないため、同時陽性対照群が必要であると思われた。それゆえ、この成績から、結論を引き出せなかった。²⁰⁾(Ref No. 2: COT, 2004)

7.2 吸収、排泄、代謝

7.2.1 利用可能なデータはわずかである。NVは非経口投与時に経口投与よりも高い急性毒性を示したことから、経口からの吸収が低いことが示唆された。皮膚からの吸収の成績は局所療法用の軟膏での成績である。³⁾(COT, 2002)

7.2.2 ラットの皮膚: Kasting GBらは、CD: VAFラット雄を用いた。NVをリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、非閉鎖包帯でラットの皮膚に塗布した時にはその24及び72時間後に投与量の4.5%及び12.7%が皮膚からの吸収され、尿と糞から7.5%と3.4%が検出された(Table 3)。²¹⁾(Ref No. 2. Kasting GB, 1997)

7.2.3 ウサギの皮膚: Fang JFらによると、NVは閉鎖包帯にて水と油の乳剤での親水性軟膏をウサギの皮膚に14時間適用すると、NV 2mg/kgを静脈内投与した時の $t_{1/2}$ は11分、クリアランスClearanceは102mL/kg/minであり(Table 1)、0.35%NV適用時での最大血中濃度は塗布後10時間で300–350ng/mLであり(Fig. 2)、生物学的利用能(bioavailability)は0.25および0.35%NVでの47及び68%と吸収された(Table 2)。なお、NVの回収率は83%であった。²²⁾(Fang JF, 1996. Ref No. 1., COT, 2002)

7.2.4 代謝経路とヒト培養細胞での細胞毒性: NVは体内に吸収された後、脂肪族の加水分解(aliphatic hydroxylation)されるのが主な代謝経路であった。²³⁾(Surh YJ, 1995. Ref No. 3: COT, 2002)

また、NVはカプサイシンと同様にP450で代謝された。しかしながら、カプサイシンの代謝産物である脱水素化物(M4)、macrocyclic(M1)、およびオメガ-1-hydroxylated(M3)はNVでは検出されなかった。また、カプサイシンとNVはBEAS-2B(ヒト肺気管支上皮由来細胞株)に高い細胞毒性を示したが、HepG2(ヒト肝臓由来培養細胞株)には示さなかった。細胞毒性は1-ABT(1-aminobenzotriazole 非選択的P450阻害剤)処理により両化合物についてそれぞれ5と40%上昇した。²⁴⁾(Reilly CA, 2003)

7.3 薬理作用

7.3.1 ラット

ラットにNVあるいはカプサイシン 50mg/kgを静脈内投与し血液と脳の薬物動態を経時的に調べたところ、カプサイシンと異なり、NV 脳内濃度は NV 血液内濃度より高かった。求心性神経へ刺激作用はNVあるいはカプサイシンの 50mg/kgを静脈内投与した反射抑制応答数(reflex depressor response)と、NVあるいはカプサイシンを点眼した時のぬぐい運動数の測定にて調べた。その作用の強さはNVがカプサイシンのおよそ半分であった。NVあるいはカプサイシン 50mg/kgを皮下投与した新生児ラットは同じ処理の成獣より坐骨神経及び脊髄における substance P とソマトスタチン濃度が大幅に減少した。その減少程度はカプサイシンの方が NV より大きく、その減少時間は長かった。²⁵⁾ (Skofitsch G, 1984)

8 ヒトにおける知見

8.1 吸入 ³⁾(COT, 2002)

8.1.1 ボランティアでの研究: 軽症な喘息患者を含むボランティアにて、NVを吸入した時の心拍数、血圧、酸素飽和、およびFEV1(1秒当たりの努力呼気肺活量: 最大吸気位から一定時間内に呼出される1秒間の最大量)を調査した。^{26,27)}(Ind P et al, 2001 & 2002) 測定値を最大にするために、吸入できるように粒子の大きさはネブライザにて発生させた(ネブライザ: 液体の薬物をきわめて微細に分離した霧状の粒子に変換する装置、呼吸器の深部に薬物を投与するのに有用である)。その粒子は、警察が現在使用しているスプレーよりも粗くなかった。被験者は健康人10名と軽症な喘息患者10名であり、各種濃度に暴露した。健康人にはスプレー使用実態に反映させるため、>0.3%NVの50%アルコール溶液を用い、喘息患者には最大0.1%を用いた。NVをスプレーした健康人には一過性の咳が見られた。健康人に通常のスプレー使用時濃度(>0.3%NVの50%アルコール溶液)を暴露した時には、FEV1、心拍数及び血圧が僅かに影響した: FEV1、心拍数及び収縮期血圧の平均値は処置前の値に比して、それぞれ1%減少、15%増加、及び8%上昇した)。同様の効果は喘息患者に0.1%NVを暴露した時に発生した: FEV1で3%減少、心拍数で5%増加、収縮期血圧で5%上昇)。けれども、2名の喘息患者に一過性にFEV1が>0.5 Lに有意に減少した。かれらはメタコリンに高い感受性を有するいくらか重い喘息患者であると判断された(メタコリン: アセチルコリンの誘導体、末梢血管の疾病に血管拡張薬として用いる副交感神経興奮薬)。これらのデータは、警察が現在使用されている粗い粒子のスプレーは、健康者に対しては明らかな呼吸器系の作用がないこと示唆している。けれども、喘息患者にはいくらかの気管支痙攣を引き起こす可能性があることが示唆される。作戦上の使用際に、対象者が高いレベルのストレスを曝されると恐れあることが知られており、これは臨床的に重要な気管支痙攣が起こる可能性があると考えられる。²⁶⁾ (Ind P et al., 2001)

8.1.2 使用中の経験: サセックス警察が提供したデータからは、このスプレーの使用から起こる如何なる重要な有害作用も示していなかった。スプレー暴露された人の皮膚や目からは、確認できる有害事象が示されなかった。毒性委員会は、動物データからスプレーが眼

に刺激性があり、それがコンタクトレンズ装着者に起きやすいことを認めた。⁸⁾ (COT, 2002)

- 8.1.3 スプレー暴露量⁸⁾(COT, 2004): スプレー噴射機会が多様であることから、実際の暴露量を正確に見積もるのは非常に難しいことである。サセックス警察の意見によると、まずスプレーの半量を噴射し、それで目に効果がない場合にスプレーの残りを噴射するとのことである。しかしながら、理論上、6秒間の噴射でスプレー容器の全量が放出されることから、これはほとんどあり得ない話である。この半分が皮膚、目または口と接触すると仮定した場合、それはNV 85mgであり、その暴露量は成人の摂取量で1mg/kgに相当すると思われる。その暴露量はラットに経口投与時のLD₅₀(雌 148mg/kg)の1/150に該当する。より現実的な暴露想定量として、1秒間の噴射量のすべてが皮膚に接触すると仮定した場合、およそNV 28mgとなる。その10%が吸収されると仮定すれば、全身投与では0.04mg/kgの投与量になる(亜急性毒性試験でNOAELの 10mg/kg/日と比較)。しかしながら、皮膚投与量と経口投与量とを直接比較することは不可能である。それは投与経路に起因するNVの浸透暴露量に違いがあるためである。けれどもNVのスプレー噴射による浸透暴露量は低いと思われる。

引用文献

- 1) ChemIDplus LiteFull Record: Nonivamide [INN] RN: 2444-46-4. Available from:URL: JAN 2005 <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/chemidlite/ChemFull.jsp>
- 2) Regulation numbers in Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations where the chemical appears. Synthetic flavoring substances and adjuvants. Available from:URL: JAN 2005 http://a257.g.akamaitech.net/7/257/2422/12feb20041500/edocket.access.gpo.gov/cfr_2004/aprqr/pdf/21cfr172.515.pdf
- 3) Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 4) JECFA65/CD. Food and Agriculture Organization of the United NationsWorld HealthOrganizationJOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES Sixty-fifth meeting (Food additives) Geneva, 7-16 June 2005. LIST OF SUBSTANCES SCHEDULED FOR EVALUATIONAND REQUEST FOR DATA - SUPPLEMENTPart II - FLAVOURS. Request for data for sixty-fifth meeting of JECFA. Available from:URL: JAN 2005 http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/jecfa65_call_flavours_final.pdf
- 5) Janusz HM, Buckwalter BL, Young PA, LaHann TR, Farmer RW, Kasting GB, Loomans ME. Vanilloids I. Analogues of capsaicin with anti-nociceptive and anti-inflammatory activity. J.

- Med. Chem. 36 1595–2004 (1993). Ref. of No. 4 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 6) EMEA/MRL/467/98–FINAL July 1998. Committee for veterinary medicinal products nonivamide summary report. paragraph 4 of page 2. Available from: URL: JAN 2005 <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/046798en.pdf>
- 7) Confarma AG. Report No 21101618C. Test of inhalation toxicity of Nonivamide/Nonyl acid capsaicin Report for Swiss Police Technical Commission (1996). Ref. of No. 7 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 8) Posternak JM, Linder A, Voduz CA. Toxicological tests on flavouring matter. Food Cosmetic Toxicol. 7 405–7 (1969). PMID: 5350101. Ref. of No.10 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 9) COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 – November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>
- 10) Nonivamide (PAVA). Testing for mutagenic activity with Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 and Escherichia coli WP2 UvrA. Inveresk Report No 19490 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.12 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 11) Nonivamide (PAVA); mouse lymphoma cell mutation assay. Inveresk Report No 20250 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.14 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray.

- pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004
http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 12) Nonivamide (PAVA). Chromosomal aberration assay with CHO cells in vitro. Inveresk Report No 2039 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.13 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004
http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 13) Nonivamide (PAVA). Micronucleus test in bone marrow of CD-1 mice. Inveresk Report No 20903 (2002). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.15 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004
http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 14) Clay P. Nonivamide(PAVA) In-vivo rat liver Unscheduled DNA synthesis assay. Central Toxicology Laboratory report CTL/SR1166, 13 June 2003. Ref. of No. 1 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 – November 2004). Available from:URL: JAN. 2005
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>
- 15) PAVA (nonivamide); Preliminary oral gavage pre-natal developmental toxicity study in the rat. SafePharm Laboratories Project No 1833/001 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 3 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 – November 2004). Available from:URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>
- 16) PAVA (nonivamide); Oral gavage prenatal developmental toxicity study in the rat. SafePharm Laboratories Project No 1833/002 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 4 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 – November 2004). Available from:URL: JAN. 2005
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>
- 17) Confarma AG. Report No: 21101618. Primary Dermal Tolerance of Intact and Scarified Skin Against Nonivamide. Report for Swiss Police Technical Commission (1995). Ref. of No. 8 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an

- incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004
http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 18) Suzuki T, Wada S, Tomizawa N, Kamata R, Saito S, Sato I, Sugawara E, Tachikawa E, Kobayashi H. A possible role of nitric oxide formation in the vasodilatation of rabbit ear artery induced by a topically applied Capsaicin analogue. *Vet Med Sci.* 1998; 60(6): 691-697. PMID: 9673939.
- 19) Chevarne FE.. Technical/toxicological back up data to synthetic capsaicin solution (PAVA). Report by Analysis SA. Spain for IDC systems Switzerland. Ref. of No. 9 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004
http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 20) PAVA (nonivamide); Local lymph node assay. Inveresk Report No 22133 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 2 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 - November 2004). Available from:URL: JAN. 2005
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>
- 21) Kasting GB, Francis WR, Bowman LA, Kinnett GO. Percutaneous absorption of vanilloids: In vivo and in vitro studies. *J. Pharm. Sci.* 86 142-6 (1997). Ref. of No. 2 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004
http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 22) Fang JF, Wu PC, Huang YB, Tsai YH. In vivo percutaneous absorption of capsaicin, nonivamide and sodium nonivamide acetate from ointment bases: pharmacokinetic analysis in rabbits. *Int. J. Pharmaceutics.* 128 169-77 (1996). Ref. of No. 1 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004
http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 23) Surh YJ, Ahn SH, Kim KC, Park JB, Sohn YW, Lee S. Metabolism of capsaicinoids: evidence for aliphatic hydroxylation and its pharmacological implications. *Life Sciences* 56

- PL305-311 (1995). PMID: 8614248. Ref. of No. 3 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 24) Reilly CA, Ehlhardt WJ, Jackson DA, Kulanthaivel P, Mutlib AE, Espina RJ, Moody DE, Crouch DJ, Yost GS. Metabolism of capsaicin by cytochrome P450 produces novel dehydrogenated metabolites and decreases cytotoxicity to lung and liver cells. Chem Res Toxicol. 2003; 16(3): 336-349. PMID: 12641434
- 25) Skofitsch G, Donnerer J, Lembeck F. Comparison of nonivamide and capsaicin with regard to their pharmacokinetics and effects on sensory neurons. Arzneimittelforschung. 1984; 34(2): 154-156. PMID: 6202305.
- 26) Effects of high concentrations of inhaled nonivamide (PAVA) in normal subjects. Report by Dr P Ind et al. Imperial College School of Medicine, London for Sussex Police (2001). Ref. of No.16 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 27) Effect of inhaled Nonivamide (PAVA) in subjects with asthma. Report by Dr P Ind et al. Imperial College School of Medicine, London for Sussex Police. Ref. of No.17 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年01月24日	新規作成(検索式; TOXNET: 2444-46-4、JECFA: nonivamide、PubMed: Nonivamide /AE、google: COT & PAVA、EMA & nonivamide)

和名:ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム

英名:Nonylphenoxy Polyoxyethylene Ethanesulfate Ester Ammonium

No.: 702

コード: 120335

CAS 登録番号: 情報なし

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 30mg/mL

検索不能、下記項目についての該当文献なし。

- 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 02月 25日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations、 Medline/PubMed、TOXNET : Nonylphenoxy Polyoxyethylene Ethanesulfate Ester Ammonium)

和名 : 白色セラック
 英名 : White Shellac
 No. : 708
 コード: 002234
 CAS 登録番号 :
 別名 : セラック(106230)

収載公定書:

JP(14) 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規
 USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 120mg、歯科外用及び口中用 0.53mg

JECFAの評価:

コート剤、艶出し剤、表面仕上げ剤として了するときのセラックは毒性がないものに分類される。セラックの使用に関して毒性はない。

1 単回投与毒性

1.1 1群 10匹のラットを用い、下記4種のセラックのそれぞれ 5g/kgを胃管で経口投与して死亡例は認められなかった。¹⁾(Levenstein, 1980)

種類	死亡率
Regular Bleached Bone-Dry Shellac	0/10
Refined Wax-Free Bone-Dry Bleached Shellac	0/10
Orange with Wax Shellac	0/10
Orange Wax Free Shellac	0/10

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 42匹の雌性 SIV 50 ラットを3群にわけ、2群には食品グレードのブランドの異なる2種類のセラックを2%含む餌を90日間与え、残り1群を対照とした。その結果、摂餌量及び体重増加には対照群と比較して有意な差はなかった。食欲にも変化なく、また排泄物にもセラックの残渣は認められなかった。試験終了後、各群4匹のラットについて諸臓器(肝臓、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、腎臓)を組織学的に調べた。セラック投与群では盲腸の肥大化傾向及び結腸近位部の膨張化傾向が見られたが、総じてセラック摂取と関連した病理学上の変化は確認していない。¹⁾(Buchloch, 1979)

3 遺伝毒性

3.1.1 変異原性試験(Ames試験)

Corn oil に溶かしたセラックを 1-10000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 添加して in vitro で、代謝活性化の有無で評価した。代謝活性化は Aroclor-induced rat の S9 分画を用いて行った。陽性対照には DMSO に溶かした 2-anthranine を 2.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、代謝活性化したものを用いた。

Test Material	System	Strain	Results	Reference
Food Grade, Regular bleached Shellac	Salmonella typhimurium	TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	negative	Jagannath & Myln, 1981 ¹⁾
Shellac Wax	Salmonella typhimurium	TA1535, TA1537, TA1538	negative	Brusick, 1975 ¹⁾
Shellac Wax	Saccharomyces cerevisiae	D4	negative	Brusick, 1975 ¹⁾

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 1 群雌雄各 25 匹の Sprague-Dawley 系ラットを用い、一般の白色セラック(Regular bleached Shellac)を 0, 1000, 3000 及び 10000 ppm の濃度で食餌に混入して 28 日間投与した(F_0 ; 親世代)。その後、群内のラットを交配させ、雌は分娩させて同腹仔を飼育させた。授乳 4 日目に同腹仔の雌雄各 5 匹を可能な限り選別した。各群から雌雄各 25 匹の離乳ラット(F_1 ; 第一世代)を F_0 と同様の餌で 90 日間飼育した。実験食開始後 F_0 の雄は 11 週後に、 F_0 の雌及び F_1 ラットは 13 週後に屠殺し、死亡率、外観、挙動、発達の毒性兆候、体重、摂餌量、生殖・発生指標、血液学、臨床化学、尿検査、剖検、病理組織検査を評価した。これらの結果、 F_0 と F_1 動物に対してセラック投与による毒性兆候は何ら認められなかった。¹⁾ (EDRL, 1984)

6 局所刺激

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 セラックを長期にわたってヒトに曝露した場合の影響についてはほとんど知られていない。55歳の家具師を司法解剖した結果、胃の中にセラックの硬い塊(牛黄)が見つかったが、死因は落下による頭部外傷によるものと報告されており、摂取したセラックがいかにかして残存していたかは不明である。¹⁾ (Janica, 1983)

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series 30 Shellac
(accessed March 2005; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je15.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年03月28日	新規作成

和名:白糖

英名:White Soft Sugar

No.:711

コード:500313

CAS 登録番号:

別名:

収載公定書:

JP(14) 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 適量、皮下注射 50mg、一般外用剤 700mg/g、舌下適用 541.76mg、歯科外用及び口中用 5.665mg

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25日	新規作成

和名:パラオキシ安息香酸ブチル

英名:Butyl Parahydroxybenzoate

No.: 729

コード: 002293

CAS 登録番号: 94-26-8

別名: Butylparaben

収載公定書:

JP(14) 薬添規 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規
 USP/NF(26/21)(Butylparaben) EP(4)(Butylparaben) FDA

最大使用量:

経口投与 10mg、その他の内用 1 μ g、局所麻酔注射 2mg、一般外用剤 50mg/g、経皮 6 mg、舌下適用 1mg/g、直腸腔尿道適用 10mg、眼科用剤 0.35mg/g、耳鼻科用剤 0.1 mg/g、歯科外用及び口中用 1mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	13000 mg/kg	Sado, 1973 ¹⁾
マウス	経口	>5000 mg/kg	Sokol, 1952 ¹⁾
マウス	経口	950 mg/kg	Matthews et al., 1956 ²⁾
ナトリウム塩で投与			
ラット	経口	5 g/kg	CTFA, 1976, 1980 ²⁾
0.2%含有製剤			
ラット	経口	25 g/kg	CTFA, 1976, 1980 ²⁾
0.3%含有製剤			

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 1群雌雄各10匹のICR/jclマウスにパラオキシ安息香酸ブチル 900, 1900, 3800, 7500, 15000 mg/kg 相当を摂取するよう飼料に混合して6週間投与した。対照群には飼料のみを与えた。7500, 1500 mg/kg 群では投与2週間以内に死亡例が認められ、対照群と比較して10%の体重増加抑制がみられた。1900 mg/kg 以上の用量群では、リンパ組織の萎縮、肝臓の変性・壊死が認められた。¹⁾ (Inai et al., 1985)

2.1.2 1群雌雄各50匹のICR/jclマウスにパラオキシ安息香酸ブチル 0, 225, 450, 900

mg/kg 相当を摂取するよう飼料に混合して 102 週間投与した。死亡率, 体重増加, 病理組織学的検査, 腫瘍発生率に投与群と対照群で差はみられず, 900 mg/kg を無影響量とみなした。¹⁾ (Inai et al., 1985)

2.2 ラット

2.2.1 ラットにパラオキシ安息香酸ブチル 0, 0.25, 50 mg/kg を大豆油に溶解して, 13-15 週間連日強制経口投与した。死亡例はみられず, 体重, 病理組織学的変化が認められない 50 mg/kg/日を無影響量とみなした。¹⁾ (Ikeda & Yokoi, 1950)

2.2.2 1 群雌雄各 12 匹の Wistar ラットにパラオキシ安息香酸ブチル 0, 2000, 8000 mg/kg 相当を摂取するよう飼料に混入して 12 週間投与した。8000 mg/kg 群雄全例及び雌多数例は投与数週間で死亡した。これらの死亡例では, 体重及び自発運動の減少, 軽度な体重増加抑制が認められた。無影響量は 2000 mg/kg とみなした。¹⁾ (Matthews et al., 1956)

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA2637	1000 mg/plate	陰性	Ishidate et al. 1984 ¹⁾
復帰変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	≤ 1000 mg/plate	陰性	Haresaku et al. 1985 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来細胞	60 mg/mL	陰性	Ishidate et al. 1984 ¹⁾

4 癌原性

4.1 1 群雌雄各 50 匹の ICR/jcl マウスにパラオキシ安息香酸ブチル 0, 225, 450, 900 mg/kg 相当を摂取するよう飼料に混合して 102 週間投与した。死亡率, 体重増加, 病理組織学的検査, 腫瘍発生率に投与群と対照群で差はみられず, 900 mg/kg を無影響量とみなした。¹⁾ (Inai et al., 1985)

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

- 6.1 ウサギに 0.1 %パラオキシ安息香酸ブチル及び 0.2 %パラオキシ安息香酸プロピルを含む製剤を Draize 法に従い皮膚一次刺激性を調べた結果、刺激性は認められなかった。²⁾ (CTFA, 1980)

7 その他の毒性

7.1 依存性

該当文献なし。

7.2 抗原性

- 7.2.1 モルモットにパラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルそれぞれ生理食塩液に 0.1 %に溶解して、週 3 回、3 週間(合計 10 回)皮内投与で感作した。初回投与 24 時間目に変化は認められなかった。最終感作投与後 2 週間目に、感作局所近くに惹起皮内投与を行い、48 時間後に観察した。いずれのパラオキシ安息香酸塩もアレルギー反応を惹起しなかった。²⁾ (Sokol, 1952)

- 7.2.2 モルモット 10 匹にパラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルをそれぞれ 0.1 %に溶解して、Draize 法に従って週 3 回、3 週間(合計 10 回)皮内投与で感作した。初回投与 24 時間目に変化は認められなかった。最終感作投与後 2 週間目に、感作局所近くに惹起皮内投与を行い、24 時間に観察した。これらパラオキシ安息香酸塩には感作性はないものとみなした。²⁾ (Matthews et al., 1956)

- 7.2.3 モルモット 20 匹に Freund 完全アジュバントを 0 及び 9 日目に皮内投与した。5 %パラオキシ安息香酸ブチルを 49 時間閉塞パッチして、隔日 3 週間投与した。最終感作後 12 日目に、被験物質を今まで投与されていない部位に 48 時間惹起パッチした。パッチ除去後 1, 7, 24, 48 時間目に刺激性の評点をつけ、顕微鏡的に感作状態を調べた。その結果、平均紅斑評点は 1.7(最大 4)であった。病理組織学的検査では、アレルギー性変化と判断された。²⁾ (Brulos et al., 1977)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 ヒト 50 名の背部にパラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルを 5, 7, 10, 12, 15 %濃度で連日 5 日間パッチを貼付した。パッチ交換時には投与局所の刺激性について評点をつけた。12 %パラオキシ安息香酸ブチル、7 %パラオキシ安息香酸エチル、12 %パラオキシ安息

香酸プロピル, 5 %パラオキシ安息香酸メチルでは刺激性は認められなかった。濃度が高くなると, ある程度刺激性が認められた。

男女各 25 名の損傷皮膚に上記の試験で刺激性がみられなかった用量を隔日 3 週間 (合計 10 回) 4-8 時間パッチを貼付した。3 週間の休薬後, 24-48 時間惹起貼付した。その結果, 感作性は認められなかった。²⁾ (Sokol, 1952)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.48 Hydroxy- and alkoxy-substituted benzyl derivatives. (accessed; Apr. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je15.htm>)
- 2) Moore J. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 147-209

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 04 月 05 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Hydroxy- and alkoxy-substituted benzyl derivatives)

和名:ヒアルロン酸ナトリウム

英名:Sodium Hyaluronate

No.: 743

コード: 108952

CAS 登録番号:9067-32-7

別名:SPH、SL-1010、SH、NRD101、Na-HA

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 2.000mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	>2400mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>1200mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
	皮下	>4000mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>900mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
	腹腔内	>2000mg/kg(雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		≥2000mg/kg(雌)	(長野 他, 1984) ¹⁾
>1500mg/kg(雄)		(長野 他, 1984) ²⁾	
ラット	経口	≥1500mg/kg(雌)	(長野 他, 1984) ²⁾
		>800mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>1200mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
	皮下	>200mg/kg(雌雄)	(森田 他, 1991) ³⁾
		>4000mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>600mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
	腹腔内	>300mg/kg(雌雄)	(森田 他, 1991) ³⁾
		1770mg/kg(雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		≥2000mg/kg(雌)	(長野 他, 1984) ¹⁾
ウサギ	経口	>1500mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
		>1000mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
	皮下	>900mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
		>2000mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾

		>900mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
	腹腔内	>2000mg/kg(雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		1820mg/kg(雌)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>1200mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
イヌ	皮下	>50mg/kg(雌雄)	(森田 他, 1991) ³⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ヒアルロン酸ナトリウムの 30,60,120 及び 240mg/kg をラットに 1 ヶ月間連続腹腔内投与し、その毒性症状と投与終了から 5 週間又は 9 週間の休薬による回復状況を、また 240mg/kg 群については濃度差の影響も合わせて検討した。

①120mg/kg 以上の群では、投与後 5 日より鎮静、貧血、チアノーゼ、尾端の出血や壊死が散見され、さらに斜頸や旋回運動を呈する例もあった。死亡例は 120mg/kg 以上の群で投与後 5 日より休薬 26 日にかけて散発的にみられ、1%および 2% 240mg/kg 群のうち投与終了時の死亡率は 1%群のほうが有意に高かった。また、投与後 10 日頃より両 240mg/kg 群では検体の残留によると考えられる腹部の膨満と著しい体重増加が認められ、摂餌、摂水量への影響も認められた。

②尿検査においては、60mg/kg 以上の群の雄および 2% 240mg/kg 群の雌で Na⁺, Cl⁻などの減少などが認められた。

③血液学的検査においては、雌雄ともにほぼ 60mg/kg 以上の群で赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少が認められ、240mg/kg 群では 2%よりも 1%の方が強い傾向が見られた。

④血清生化学的検査においては、雄では GOT、総たん白、アルブミンの減少が、雌では A/G 比の増加、アルカリ性フォスファターゼ、総たん白、アルブミンおよび総コレステロールの減少が投与量に相関して見られ、240mg/kg 群では 2%群よりも 1%群の方に変化が強い傾向がみられた。

⑤剖検所見においては、死亡例では脳出血、眼底出血、腎の腫大および腹腔内に粘ちような残留液が認められた。投与終了時の 120mg/kg 以上の群では腹腔内に残留液が認められた他、脳出血、眼底出血がごく少数例にみられた。

⑥臓器重量において、雄では 240mg/kg 群で、雌では 120mg/kg 以上の群で種々の臓器の変動が見られた。

⑦病理組織学的所見において死亡例ではほぼ全臓器の血管拡張、脳出血、ウイルヒョウ・ロビン腔の拡張、網膜出血、肝におけるクッパー星細胞の活性化、骨髄および脾の造血機能の亢進、胸腺のマクロファージによる貧食像が認められた。投与終了時の 1% 240mg/kg 群でも同様の変化が散見されたが 120mg/kg および 2% 240mg/kg 群ではより軽度な変化であった。