

⑧5週間の休薬により、120mg/kg 群では腹腔内残留液は消失し、投与終了時にみられた異常所見は回復していた。240mg/kg 群では残留液の消失によりさらに長時間を要したが、同様に回復した。

以上の結果よりヒアルロン酸ナトリウムの毒性発現量は 60mg/kg と推測された。2%ヒアルロン酸ナトリウム溶液よりも 1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液の方がより毒性症状が発現しやすかったが、その発現機序は同様であると考えられた。エラー! 参照元が見つかりません。
(長野 他, 1985)

2.1.2 ヒアルロン酸ナトリウムを経口投与でSDラットに対して、13週間、3.13, 6.25, 12.5, 25, 50mg/kgを連続投与した結果、雄の25mg/kg以上の群で有意な体重増加抑制がみられ、雄の50mg/kg群で有意な摂餌量の低下が認められた。また、雌の25mg/kg以上の群で血清中のNaおよびClの有意な減少が認められた。一般症状、摂水量、尿検査、血液学的、解剖学的、病理組織学的検査に異常は見られなかった。エラー! 参照元が見つかりません。
(Kato et al., 1993)

2.2 ウサギ

2.2.1 ヒアルロン酸ナトリウムの2.4及び8mg/kgをウサギの膝関節腔内に3ヶ月間、1週2回の割合で投与した際の毒性症状ならびに1ヶ月間の休薬による回復状況を検討した。

①一般観察において、投与ならびに休薬期間中にヒアルロン酸ナトリウム投与によると考えられる異常は認められなかった。

②血液学的検査において、8mg/kg 群の雌雄で投与初期から中期にかけて軽微な赤血球の減少が認められたが、その他の項目についてはヒアルロン酸ナトリウム投与によると考えられる異常は認められなかった。

③病理組織学的所見において副腎の束状帯に脂肪顆粒の増加が投与に相関して増加する傾向が認められたが、休薬によって回復した。その他の項目についてはヒアルロン酸ナトリウム投与によると考えられる異常は認められなかった。エラー! 参照元が見つかりません。
(古橋 他, 1984)

3 遺伝毒性

3.1 細菌を用いる復帰変異試験・染色体異常試験・小核試験

3.1.1 S9mix 非存在下の代謝活性化法によらない場合と S9mix 存在下の代謝活性化法による場合についてプレインキュベーション法で行った。ヒアルロン酸ナトリウムは 1000 μ g/plate を最高用量として以下公比 2 で 500, 250, 125, 62.5 および 31.25 μ g/plate の 6 段階の濃度で試験した。結果、ヒアルロン酸ナトリウムは代謝活性化法の有無に関わらず *S.typhimurium* および *E.coli* に対し本試験条件下では変異原性を示さないと結論づけられた。エラー! 参照元が見つかりません。 (杉山、谷亀, 1991)

3.1.2 ヒアルロン酸ナトリウムの変異原性を *Salmonella typhimurium* 4 株(TA98, TA100,

TA1535, TA1537)および *Escherichia coli*(WP 2uvrA)とチャイニーズ・ハムスター線維芽細胞株(CHL/IU)を用いて検索した。

①復帰突然変異試験ではヒアルロン酸ナトリウムは代謝活性化の有無にも関わらず使用したいずれの濃度(1000,500,250,125,62.5 および 31.25 μ g/plate)でも復帰変異コロニー数は陰性対照と同程度であった。

②染色体異常試験ではヒアルロン酸ナトリウムは直接法(24、48 時間処理)および代謝活性化法のいずれにおいても使用した各用量(1000,500,250 μ g/mL)の数的異常または構造的異常とみなされる陽性細胞の出現が陰性対照と同程度であった。

本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムは変異原性を示さないことが確認された。エラー! 参照元が見つかりません。 (大西 他, 1992)

3.1.3 ヒアルロン酸ナトリウムの投与量を 300,150,75mg/kg とし、ヒアルロン酸ナトリウム、陰性対照であるリン酸緩衝液、マイトマイシンC(MMC,2mg/kg)をマウスに対し、ヒアルロン酸ナトリウムおよびリン酸緩衝液は 24 時間間隔で 2 回、マイトマイシンC(MMC)は単回腹腔内投与した。最終投与 24、48 および 72 時間後に骨髓細胞を採取した。陽性対照は、投与後 24 時間後に骨髓細胞を採取した。検討の結果、当試験条件下においてヒアルロン酸ナトリウムは染色体異常誘発による変異原性は示さないと結論された。エラー! 参照元が見つかりません。 (有賀 他, 1992)

3.1.4 ヒアルロン酸ナトリウムの変異原性の有無を、細菌を用いる復帰突然変異試験(代謝活性化による場合とよらない場合で実施し、ヒアルロン酸ナトリウムの濃度を 5000, 2500, 1250, 625 および 312.5 μ g/plate で実施)、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験(直接法、代謝活性化法ともにヒアルロン酸ナトリウムの濃度を 1000,500,250,125,62.5 μ g/mL で実施)ならびにマウスを用いる小核試験(投与量を 90,180,360mg/kg に設定し、1 回投与後 24,48,72 時間後に骨髓細胞を採取する単回投与群と同用量を 1 日 1 回、4 日間連続投与し、最終投与 24 時間後に骨髓細胞を採取する連続投与群で実施)を行った結果、ヒアルロン酸ナトリウムの変異原性はないと結論された。エラー! 参照元が見つかりません。 (有賀 他, 1994)

3.1.5 ヒアルロン酸ナトリウム(濃度を 5000,2500,1250 μ g/mL で実施)は直接法および代謝活性化法ともに染色体異常を有する細胞の出現頻度を増加させなかった。一方、陽性対照であるマイトマイシンC(MMC)および dimethylnitrosamine(DMN)(S9 mix 存在下)処理群では、染色体構造異常細胞の出現率の増加が認められ、試験が適切に行われたことを示した。以上の結果より、分子量 276 万のヒアルロン酸ナトリウムは本試験条件下において CHL/IU 細胞(Chinese hamster 肺繊維芽細胞由来)に染色体異常誘発能をもたないと結論された。エラー! 参照元が見つかりません。 (鈴木 他, 1995)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験

5.1.1.1 ラットの妊娠前および妊娠初期にヒアルロン酸ナトリウムの 7,20 および 60mg/kg を連続皮下投与し、生殖能力に対する影響を検討した。

①ヒアルロン酸ナトリウムの 60mg/kg 群の雌雄で投与期間中、検体の残量による体重の増加が認められた。

②交尾率および妊娠率については、対照群とヒアルロン酸ナトリウム各群との間に有意な差は認められなかった。

③妊娠ラットの黄体数、着床数、死胚率、胎仔の性比、外形異常、体重、体長ならびに尾長などからは、胚および胎仔発育に対するヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

以上の結果からヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量 60mg/kg は雌雄ラットの生殖能力、胚および胎仔に対し影響しないと考えられた。エラー! 参照元が見つかりません。 (古橋 他, 1985)

5.1.1.2 Crj:CD ラットを用い、ヒアルロン酸ナトリウムの 0,5,15 および 50mg/kg を雄には交配前 60 日間、交配期間および交尾成立後剖検前日まで、雌には交配前 2 週間、交配期間および交尾成立後妊娠 7 日まで皮下投与し、生殖能力および胎児に及ぼす影響について検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物(F₀)および胎児(F₁)に対する無影響量はともに 50mg/kg と判断された。エラー! 参照元が見つかりません。 (田中 他, 1991)

5.1.1.3 ヒアルロン酸ナトリウムの 8,20 および 50mg/kg/day を Crj:CD(SD)ラット雌雄の交配前と交配期間中および妊娠初期に皮下投与し、雌雄の生殖能力と胎児に及ぼす影響について検討した結果、親動物、胎児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、親動物、生殖能力および胎児に対する無影響量は 50mg/kg/day と考えられる。エラー! 参照元が見つかりません。 (小野 他, 1992)

5.1.1.4 ヒアルロン酸ナトリウムの 1,2 および 4ml/kg/day(10,20 および 40mg ヒアルロン酸ナトリウム(Na-HA)/kg/day)を雌雄ラットの交配前と交配期間中および雌ラットの妊娠初期に皮下投与し、親動物および胎児に及ぼす影響を検討した。結果、親動物に対しては、2mL/kg(20mg Na-HA/kg)群の雄動物および 4mL/kg(40mg Na-HA/kg)群の雌動物で、投与部位に未吸収の被験物質様物質の貯留がみられたが、性周期、交尾、授(受)胎、排卵ならびに着床などにヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。一方、胎児に対しては、胚・胎児の生存性および発育状態にヒアルロン酸ナトリウムの影響は見られず、胎児の外表、内部および骨格に対する影響も認められなかった。

以上の結果より、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は親動物の一

般毒性、生殖能力および胚・胎児に対して 4mL/kg/day(40mg Na-HA/kg/day)と考えられた。エラー! 参照元が見つかりません。 (服部 他, 1995)

5.1.2 ラットにおける器官形成期投与試験

5.1.2.1 ラットにおける器官形成期にヒアルロン酸ナトリウムの 7,20 および 60mg/kg を連続皮下投与し、胎仔ならびに新生仔に対する影響を検討した。

①妊娠母動物に関しては、ヒアルロン酸ナトリウムの 60mg/kg 群で投与初期に摂餌量に軽度の減少が認められた以外には、ヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

②外形異常、内部臓器および骨格異常、体長、尾長、体重において、ヒアルロン酸ナトリウム投与による胎仔への影響は全く認められなかった。

③F1 の出生率、生存率、哺育率、生後分化、内部臓器検査、臓器重量、骨格検査、機能試験、行動および学習試験ならびに生殖能力においてヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

以上の結果から、ヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量 60mg/kg を器官形成期のラットに投与しても胎仔および新生仔には影響がないことがわかった。エラー! 参照元が見つかりません。 (古橋 他, 1985)

5.1.2.2 ヒアルロン酸ナトリウムの 0,5,15 および 50mg/kg を Crj:CD ラットの器官形成期(妊娠 7~17 日)の連日皮下投与し、母動物(F₀)、胎児(F₁)および出生児(F₁)に及ぼす影響を検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物(F₀)、胎児(F₁)および出生児(F₁)に対する無影響量はいずれも 50mg/kg と判断された。エラー! 参照元が見つかりません。 (田中 他, 1991)

5.1.2.3 ヒアルロン酸ナトリウムの 8,20 および 50mg/kg/day を Crj:CD(SD)ラットの胎児器官形成期(妊娠 7 日から 17 日)に皮下投与し、母動物、胎児ならびに出生児に及ぼす影響について検討した結果、母動物、胎児ならびに出生児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物、胎児ならびに出生児に対する無影響量は 50mg/kg/day と考えられた。エラー! 参照元が見つかりません。 (小野 他, 1992)

5.1.2.4 ヒアルロン酸ナトリウムの 16,32,64mg/kg をラットの器官形成期に腹腔内投与し、母体、胎児および出生児に及ぼす影響を検討した。結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は親動物に対して 64mg/kg 以上、その胎児に対しては 64mg/kg 以上、出生児の発育に対しては 64mg/kg 以上と推定された。エラー! 参照元が見つかりません。 (松浦 他, 1994)

5.1.2.5 ヒアルロン酸ナトリウムの 1,2 および 4mL/kg/day(10,20 および 40mg ヒアルロン酸ナトリウム(Na-HA)/kg/day)をラット器官形成期に皮下投与し、母動物、胎児および出生児に及ぼす影響を検討した結果、母動物においては各群に中毒症状および死亡は観察されず、体重推移、摂餌量、妊娠、出産、哺育状態への影響も認められなかった。一方、胎児および出生児においては、胚・胎児致死作用、胎児および出生児に対する発

育抑制ならびに催奇形性作用はみられず、出生児の生存能、機能、行動・学習能および生殖能などにもヒアルロン酸ナトリウム投与の影響は認められなかった。以上の結果より、本試験における 1% Sodium hyaluronate 溶液の、母動物の一般毒性、母動物の生殖能、胎児および出産児に対する無影響量は 4mL/kg/day(40mg Na-HA/kg/day)と考えられた。エラー! 参照元が見つかりません。 (久間田 他, 1995)

5.1.3 ラットにおける周産期および授乳期投与試験

5.1.3.1 ラットの周産期および授乳期にヒアルロン酸ナトリウムの 7,20 および 60mg/kg を連続皮下投与して、次世代に対する影響を検討した。

①母動物ではヒアルロン酸ナトリウムの 60mg/kg 群でヒアルロン酸ナトリウムの残留によると考えられる体重の有意な増加が認められた。

②哺育母動物ではヒアルロン酸ナトリウム各群で副腎網状帯細胞に結節性増殖が散在して認められた。

③新生仔(F₁)については出生時より 10 週齢までの体重変動、生後分化状態、骨格検査、剖検および臓器重量にはヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。また機能試験、行動試験、学習能力試験および生殖能力試験においてもヒアルロン酸ナトリウム投与による影響は認められなかった。

以上の結果からヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量 60mg/kg を周産期および授乳期に投与しても新生仔への影響はないことがわかった。エラー! 参照元が見つかりません。 (古橋 他, 1985)

5.1.3.2 Crj:CD ラットを用い、ヒアルロン酸ナトリウムの 0(生理食塩液),5,15 および 50mg/kg を母動物の妊娠 17 日から分娩後 21 日まで連日、皮下投与して母動物および出生児に対する影響を検討した結果、本試験条件下では、ヒアルロン酸ナトリウムの母動物および出生児に対する無影響量は、ともに 50mg/kg と推定された。エラー! 参照元が見つかりません。 (太田 他, 1991)

5.1.3.3 ヒアルロン酸ナトリウムの 8,20 および 50mg/kg/day を Crj:CD(SD)ラットの周産期および授乳期に皮下投与し、母動物と出生児に対する影響について検討した結果、母動物および出生児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物、胎児ならびに出生児に対する無影響量は 50mg/kg/day と考えられた。エラー! 参照元が見つかりません。 (小野 他, 1992)

5.1.3.4 ヒアルロン酸ナトリウムの 16,32,64mg/kg をラットの周産期および授乳期に腹腔内投与し、母体および出生児に及ぼす影響を検討した結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は親動物に対して 64mg/kg 以上、および出生児に対して 64mg/kg 以上と推定された。エラー! 参照元が見つかりません。 (松浦 他, 1994)

5.2 ウサギ

5.2.1 ウサギにおける器官形成期投与試験

5.2.1.1 妊娠ウサギの器官形成期にヒアルロン酸ナトリウムの 7,20 および 60mg/kg を腹腔

内に投与し、妊娠母動物ならびにその胎仔についての影響を検討した。

①妊娠母動物においては、一般症状や妊娠末期の剖検所見においてヒアルロン酸ナトリウムの影響と思われる変動は見られなかった。

②ヒアルロン酸ナトリウムの 60mg/kg 群で死胚率の増加が認められたが、ヒアルロン酸ナトリウムが腹腔内に長期間残留することによるなんらかの物理的要因が影響するものと考えられた。

③ヒアルロン酸ナトリウム各群の生存胎仔では体長、尾長、体重、外形異常、臓器肉眼所見、骨格異常、骨格変異などの対照群との間に有意な差は認められなかった。

以上の結果から、ヒアルロン酸ナトリウムのウサギ器官形成期における腹腔内投与による最大無作用量は 20mg/kg と考えられた。エラー! 参照元が見つかりません。 (古橋、中澤, 1985)

5.2.1.2 ヒアルロン酸ナトリウムの 0(生理食塩水)、5、15 および 50mg/kg をウサギの妊娠 6 日から 18 日に皮下投与して母動物および胚・胎児に対する影響を検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物および胚・胎児に対する無影響量はともに 50mg/kg と推定された。エラー! 参照元が見つかりません。 (和田 他, 1991)

5.2.1.3 ヒアルロン酸ナトリウムの 8,20 および 50mg/kg/day を New Zealand White 系ウサギの器官形成期に皮下投与し、母動物と胎児に対する影響について検討した結果、母動物および胎児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物ならびに胎児(F₁)に対する無影響量は 50mg/kg/day と考えられた。エラー! 参照元が見つかりません。 (館田 他, 1992)

5.2.1.4 ヒアルロン酸ナトリウムの 10,20,40mg/kg をウサギの器官形成期に皮下投与し、母体および胎児に及ぼす影響を検討した。結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は親動物に対して 40mg/kg 以上、その胎児に対しては 40mg/kg 以上と推定された。エラー! 参照元が見つかりません。 (松浦 他, 1994)

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 注射液の副作用報告について、総症例 9,574 例中副作用が報告されたのは、50 例 (0.52%)73 件であった。また、臨床検査値には一定の変動は認められなかった。変形性膝関節症については、7,845 例中にみられる副作用 45 例(0.57%)68 件の主なものは、

局所疼痛 37 件(0.47%)、腫脹 14 件(0.18%)、関節水腫 3 件(0.04%)であった。肩関節周囲炎については、1,729 例中にみられた副作用 5 例(0.29%)、5 件の主なものは局所疼痛 4 件(0.23%)であった。エラー! 参照元が見つかりません。 (日本医薬情報センター, 2000)

8.2 注入液の副作用報告について、(0.4,0.85mL)ヒアルロン酸ナトリウム製剤の調査症例数 17,653 例中、副作用発現症例は 443 例(2.5%)であり、副作用発現件数は延べ 469 件であった。その主なものは、眼圧上昇 377 件(2.1%)、眼内レンズ表面の混濁 39 件(0.2%)、炎症反応 12 件(0.07%)、角膜浮腫 12 件(0.07%)等であった。(0.6mL)ヒアルロン酸ナトリウム製剤の調査症例数 12,230 例中、副作用発現症例は 346 例(2.8%)であり、副作用発現件数は延べ 366 件であった。その主なものは、眼圧上昇 294 件(2.4%)、眼内レンズ表面の混濁 37 件(0.3%)、炎症反応 11 件(0.09%)等であった。エラー! 参照元が見つかりません。 (日本医薬情報センター, 2000)

8.3 点眼液の副作用報告について、承認時までの調査および使用成績調査の総症例 4,208 例中、副作用が認められたのは 74 例(1.76%)であった。主な副作用は眼瞼掻痒感 19 件(0.45%)、眼刺激感 15 件(0.36%)、結膜充血 10 件(0.24%)、眼瞼炎 7 件(0.17%)等であった。エラー! 参照元が見つかりません。 (日本医薬情報センター, 2000)

引用文献

- 1) 長野聖、後藤幸子、岡部良治、山口敏二郎 Sodium Hyaluronate(SPH)の急性毒性試験薬理と治療 1984(12) 12 37-45
- 2) 長野聖、後藤幸子、岡部良治、佐野章子、山口敏二郎 Sodium Hyaluronate(SPH)のマウス、ラットおよびウサギにおける急性毒性試験 応用薬理 1984(28) 6 1013-1019
- 3) 森田晴夫、河上善之、下村和裕、須永昌男 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)のラットおよびイヌにおける急性毒性試験 薬理と治療 1991(19) supplement 13-18
- 4) 長野聖、後藤幸子、鈴木啓太郎、岡部良治、山口敏二郎 ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)のラットにおける1ヶ月間連続腹腔内投与による亜急性毒性試験および回復試験 薬理と治療 1985(13) 5 233-260
- 5) Tadahiko Kato, Shin-ichi Nakajima, Akira Asari, Tomoko Sekiguchi, Atsuko Sunose, Toyomi Takahashi, Satoshi Miyauchi and Kiyochika Tokuyasu Preliminary Study for the Toxicity Study on Sodium Hyaluronate(Na-HA) in Rats by Repeated Oral Administration for 13 Weeks. 基礎と臨床 1993 27(15) 5809-5830
- 6) 古橋忠和、三好幸二、妹尾直樹、仲澤政雄 Sodium Hyaluronate(SPH)のウサギにおける3ヵ月膝関節腔内投与による亜急性毒性試験および回復試験(1)全身所見 応用薬

理 1984(28) 6 1041-1057

- 7) 杉山千代美、谷亀治 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の変異原性試験(第1報)-細菌を用いる復帰変異試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 177-181
- 8) 大西端男、永田貴久、西郷和彦、鮫島秀暢、永田良一 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の変異原性試験 薬理と治療 1992(20)No.3 65-72
- 9) 有賀文彦、三輪芳久、藤村高志、太田志のぶ ヒアルロン酸ナトリウム(SH)のマウスを用いる小核試験 薬理と治療 1992(20)No.3 73-75
- 10) 有賀文彦、永澤佳子、三輪芳久、田中りか、杉山浩子、太田志のぶ 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)の変異原性試験 薬理と治療 1994(22) supplement 235-244
- 11) 鈴木音哉、石村勝正、高橋響、宮内聡 Sodium hyaluronate の培養細胞を用いる染色体異常試験 応用薬理 1995 50(1)73-77
- 12) 古橋忠和、上原正巳、本多伴子、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第1報)ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 95-109
- 13) 田中千晶、佐々斎、平間伸一、稲葉智之、徳永佐和子、永露博昭、倉本正人 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第1報)-ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 81-92
- 14) 小野千鶴子、藤原幸雄、小浦生子、土田宏美、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅱ)-ラットにおける皮下投与時の妊娠前および妊娠初期投与試験- 薬理と治療 1992(20) No.3 27-35
- 15) 服部充晴、井上重美、小椋英博、片野拓、磯和弘一、駒井義生、高橋響、宮内聡 1%Sodium hyaluronate 溶液(SI-4402)の生殖・発生毒性試験 1.ラットにおける妊娠前および妊娠初期皮下投与試験 応用薬理 1995 50(2)93-103
- 16) 古橋忠和、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第2報)ラットにおける器官形成期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 111-129
- 17) 田中千晶、佐々斎、平間伸一、稲葉智之、徳永佐和子、永露博昭、倉本正人 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第2報)-ラットにおける胎児器官形成期投与試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 93-110
- 18) 小野千鶴子、岩間秋人、中島由紀子、木津谷昭文、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム

- (SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅰ)ーラットにおける皮下投与時の胎児の器官形成期投与試験- 薬理と治療 1992(20) No.3 11-26
- 19) 松浦哲郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗尾和佐子、上地俊徳、平松保造、小川保直 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のラットにおける周産期および授乳期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 215-233
- 20) 久間田淳一、西脇一重、入山浩二、日比野英樹、磯和弘一、駒井義生、高橋響、宮内聡 1% Sodium Hyaluronate 溶液(SI-4402)の生殖・発生毒性試験 2.ラットにおける器官形成期皮下投与試験 応用薬理 1995 50(2)105-122
- 21) 古橋忠和、武井あき子、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第4報)ラットにおける周産期および授乳期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 139-153
- 22) 太田亮、橋本豊、松本亜紀、水谷正寛、田中千晶 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第4報)ーラットにおける周産期および授乳期投与試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 121-135
- 23) 小野千鶴子、石飛はるえ、葛岡勝則、小長井里織、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅲ)ーラットにおける皮下投与時の周産期および授乳期投与試験- 薬理と治療 1992(20) No.3 37-50
- 24) 松浦哲郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗尾和佐子、上地俊徳、平松保造、小川保直 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のラットにおける器官形成期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 185-203
- 25) 古橋忠和、仲澤政雄 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第3報)ウサギにおける器官形成期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 131-138
- 26) 和田和義、橋本豊、水谷正寛、田中千晶 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第3報)ーウサギにおける胎児器官形成期試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 111-119
- 27) 館田智明、永岡茂樹、永井俊彦、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅳ)ーウサギにおける皮下投与時の器官形成期投与試験- 薬理と治療 1992(20) No.3 51-58
- 28) 松浦哲郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗尾和佐子、上地俊徳、平松保造、小川保直、石原浪砂、三好照三 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のウサギにおける器

官形成期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 205-213

29) 日本医薬情報センター編(薬業時報社) 医療薬日本医薬品集 2000 第 23 版
1467-1469

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月16日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : cacao AND butter、9067-32-7、Medline/PubMed : 9067-32-7、TOXNET : 9067-32-7、RTEGS : 9067-32-7)

和名:ビターエッセンス

英名:Bitter Essence

No.: 746

コード:109843

CAS 登録番号:

別名:

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:

経口投与 60μL

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:ヒドロキノン (関連誘導体を含む)

英名:Hydroquinone

No.:762

コード:102977

CAS 登録番号:123-31-9

別名(日本語):ハイドロキノロン、p-ジヒドロキシベンゼン、1,4-ジヒドロキシベンゼン、ヒドロキノール、キノール

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規(1991)
USP/NF(27/22) EP FDA(2004)

最大使用量:

経口投与 8mg

以下の内容には、関連誘導体のデータを含む。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

種	経路	LD ₅₀ (mg/kg)	Adjusted LD (mg/m ³)	Derived value (mg/m ³)	参照
マウス	経口	245	1715	172	Korolev et al., 1973 ¹⁾
	皮下	LD 160			
ウサギ	経口	200	1400	140	Takahashi., 1975 ³⁾
ラット	経口	320	2240	224	Woodward et al., 1949 ⁴⁾
モルモット	経口	550	3850	385	
イヌ	経口	200	1400	140	
ネコ	経口	70	490	49	
ラット、マウス、モルモット、ネコ及びイヌでは 70-550 mg/kg であり、その中でネコが最も高い感受性を示した。ネコは致死量投与 90 分以内に、興奮性亢進、振戦、痙攣、唾液過多、嘔吐を発症し、投与数時間後に死亡した。					
ネコ	経口	42~86			IPCS, 1994 ⁵⁾
ヒト	経口	LD 5000- 12 000			Zeidman et al., 1945 ⁶⁾

- 1.2 Revised IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health Concentration):
50 mg/m³。経口用量 5-12g は⁶⁾(Zeidman et al., 1945)、労働者が呼吸速度 50 リットル/分、100%吸収で 3333-8000mg/m³濃度に 30 分間暴露されたものと等しい。IDLH 値の基礎となる吸入毒性データがないため、ヒト⁶⁾(Zeidman et al., 1945)及び動物⁴⁾(Woodward et al., 1949)における急性経口毒性データを基に、Revised IDLH を 50mg/m³とした。⁷⁾(CDC, 1996)
- 1.3 数種の動物種に対する経口による LD₅₀ 値は、300~1300mg/kg の範囲である。しかし、ネコの LD₅₀ 値は 42~86mg/kg である。急性の高濃度暴露は中枢神経系(CNS)に対して作用し、過剰興奮性、振戦、痙攣、昏睡など重篤な影響を及ぼし死亡させる。致死量以下の用量(sublethal doses)による影響は可逆的である。経皮吸収による LD₅₀ 値は、齧歯類において 3800mg/kg 以上と推定されている。吸入による LD₅₀ 値は入手できない。⁵⁾(IPCS, 1994)
- 1.4 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート⁸⁾(経済産業省, 2000)
致死量を経口投与した実験では、マウス、ラット、ウサギ、モルモットでは30-90 分以内に過剰興奮、振戦、痙攣、呼吸困難、チアノーゼがみられ、イヌでは前記症状に加えて流涎、嘔吐、眼周囲の腫脹、後肢運動失調、ネコでは流涎、眼周囲の腫脹がみられ、これらの症状に引き続いて衰弱、低体温、麻痺、反射消失、昏睡、呼吸不全が起こり死亡する。致死量以下では3 日以内に回復している。⁵⁾(IPCS, 1994)
マウスに500 mg/kg を皮下投与した実験では、運動の活発化、反射亢進、光及び音への過敏反応などの中枢神経系の症状や、呼吸困難、チアノーゼに続いて間代性痙攣、運動疲弊、麻痺、感覚及び反射の消失、半昏睡がみられ死亡している。⁵⁾(IPCS, 1994)
ラットに200, 400 mg/kg を強制経口投与した実験では、投与24 時間以内に顕著な尿中アルカリ性フォスファターゼの増加及び糖尿がみられている。⁵⁾(IPCS, 1994) ⁹⁾(Rodney JB. et al., 1996)。

2 反復投与毒性

2.1 マウス

- 2.1.1 14 日間経口投与試験: 1 群雌雄各 5 匹の 6-8 週齢の B6C3F₁ マウスに、コーン油に溶解した HQ(純度 99%以上) 0, 31, 63, 125, 250 及び 500 mg/kg を 5 日/週、14 日間強制経口投与した。振戦を発症した後、回復するか、あるいは痙攣となり死亡した。死亡率は雄では 250 と 500mg/kg 投与群でのそれぞれ 3/5 と 4/5 であり、雌では 500mg/kg 投与群で 5/5 であった。^{10, 11)}(Kari et al., 1989 & 1992)
- 2.1.2 13 週間経口投与試験: 1 群雌雄各 10 匹の 8-9 週齢の B6C3F₁ マウスに、コーン油に溶解した HQ(純度 99%以上) 0, 25, 50, 100, 200 及び 400 mg/kg を 5 日/週、13 週間強制経口投与した。1 日 2 回観察を行い、1 週間に 1 回、体重を測定した。死亡動物は試験開始後早期に発生した。振戦が雄では 400 mg/kg 群の全例、雌では 200 と 400 mg/kg 群に、検体投与後に発症した。振戦の後、しばしば痙攣が現れた。死亡率は雄では 200 と 400 mg/kg 投与群で 2/10 と 8/10 であり、雌では 400mg/kg 投与群で 8/10 であった。試験終了時の平均体重において、対照群と投与群の間に差は認められな

った。相対肝重量は雄ではコントロールに比較して何れの用量でも増加した。前胃には潰瘍、炎症、及び上皮過形成が 400 mg/kg 投与群で雄の 3/10 と雌の 2/10 に、200 mg/kg 投与群で雌の 1/10 に発症した。以上の成績から、2 年間試験の用量は 100 と 50mg/kg を選択した。^{10, 11)} (Kari et al., 1989 & 1992)

2.1.3 14 日間経皮投与試験： 1 群雌雄各 5 匹の 6-8 週齢の B6C3F₁ マウスに、95%エタノールに溶解した HQ(純度 99%以上) 0, 300, 600, 1200, 2400 及び 4800mg/kg を 14 日間、毛を剃った肩甲骨間に皮膚塗布した。全てのマウスが試験終了時まで生存した。全マウスの試験終了時の平均体重は、試験開始時と比較して低値であった。4800 mg/kg 投与群の皮膚及び柔皮に HQ の結晶が見られた。¹⁰⁾ (Kari et al., 1989)

2.2 ラット

2.2.1 14 日間投与試験： 1 群雌雄 F344/N ラットに、コーン油に溶解した HQ(純度 99%以上) 0, 63, 125, 250, 500 及び 1000 mg/kg を 14 日間強制経口投与した。死亡は雄では 500 と 1000mg/kg 投与群で投与開始 10 日と 1-4 日に出現し、その死亡率は 1/5 と 5/5 であった。振戦は投与 30 分後から現れた。雌でも同様な傾向で死亡し、その死亡率は 500 と 1000mg/kg 投与群で 4/5 と 5/5 であった。^{10, 11)} (Kari et al., 1989 & 1992)

2.2.2 13 週間経口投与試験： 1 群雌雄各 10 匹の 7-8 週齢の F344/N ラットに、コーン油に溶解した HQ(純度 99%以上) 0, 25, 50, 100, 200 及び 400 mg/kg を 5 日/週、13 週間強制経口投与した。1 日 2 回観察を行い、1 週間に 1 回、体重を測定した。死亡例は雄では 400 mg/kg 投与群の 10/10 が試験 2-13 週に発生し、雌では 200 と 400 mg/kg 投与群で 3/10 と 10/10 が試験 1-11 週に発生した。主な死亡時期は試験 7 週以内であった。一般状態として、死亡動物では振戦から痙攣となり死に至った。生存動物では 200 mg/kg 投与群において雄は試験 10 週後から不活発となり、雌は振戦と時折痙攣が現れた。最終平均体重は対照群に比して、雌ではすべての投与群で変化がなかった。相対肝重量が雄の 25-100 mg/kg 群で有意に減少し、雌では 50mg/kg 以上投与群で有意に増加した。前胃の上皮過形成が 200mg/kg 投与群の雄の 4/10 と雌の 1/10 発症し、腎皮質の尿細管細胞変化に特徴づけられる腎症が 200 mg/kg 投与群で雄の 7/10 と雌の 6/10 に、100mg/kg 投与群で雌の 1/10 に発症した。以上の成績から、2 年間試験の用量は 25 と 50mg/kg を選択した。^{10, 11)} (Kari et al., 1989, 1992)

2.2.3 4 週間経口投与試験： 1 群 5 匹 Wistar ラットに、2%HQ 添加飼料を 4 週間給餌したところ、上部食道の開口領域に中等度の肥厚及び過角化症が少数例に発生した。¹²⁾ (Altmann et al., 1985)

2.2.4 神経毒性試験： ラットにおける機能一観察組み合わせ手法を用いた 90 日試験においては、HQ 64 および 200mg/kg では振戦(ふるえ)を、HQ 200mg/kg の場合には一般活動性の低下を生じさせた。神経病理学的検査の結果は陰性であった。⁵⁾ (IPCS, 1994)

2.2.5 腎毒性作用： 単回経口投与試験： F344 ラット雄(160-200 g)に用いた。HQ は 1.8 及び 4.5 mmol/kg で経口投与し、あるいは HQ 代謝物のひとつである 2, 3, 5-(tris-glutathion-S-yl)hydroquinone (2,3,5-TGSH)は 7.5micromol/kg(1.2-1.5micromol/rat) で 静脈内投与した。腎毒性の指標として、血液では blood urea nitrogen (BUN)を、尿では gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GT)、alkaline phosphatase (ALP)、

glutathione-S-transferase (GST) 及び糖を測定した。HQ は身震いを発症させた。HQ 1.8 mmol/kg 経口投与群では腎毒性が数匹に認められたが、他の投与群には認められなかった。けれども腎の近位尿細管、分節3での上皮細胞に BrDU 標識細胞が腎毒性の程度応じて現れた。HQ 4.5 mmol/kg 経口投与群 では尿中に gamma-GT、ALP 及び GST が有意に上昇した。アシピシン前処置すると、HQ 腎毒性の発現は防止できた。このことは HQ 腎毒性が gamma-GT を必要とする HQ 代謝物に依存することを示している。この見解と一致して、HQ 代謝物のひとつである 2, 3, 5-TGSH は BUN や尿中 urinary gamma-GT 及び ALP の濃度を上昇させ、それらのピーク時間は投与後 12 時間であった。それに反して、GST と糖の尿中濃度のピーク時間は投与後 24 時間であった。BUN と糖の値は投与後 72 時間までに正常値にもどったが、gamma-GT、ALP 及び GST のレベルは軽度上昇したままだった。光学顕微鏡によるスライス標本の病理所見では、腎の近位尿細管上皮細胞壊死が近位尿細管、分節3から髓放線まで観察された。この領域には細胞増殖率(BrDU 標識細胞発生率)が対照群で 0.8-2.4%に比して、投与後 12, 24, 48 及び 72 時間でそれぞれ 2.4, 6.9, 15.3 及び 14.3%であった。代謝試験成績も、HQ の毒性及び発癌性における hydroquinone-thioether 代謝物の作用を示している。¹⁾

³⁾ (Peters et al., 1997)

2.2.6 腎毒性作用: 6 週間経口投与試験: 雌雄 F344 ラットに、HQ 2.5, 25 及び 50 mg/kg を 5 日/週、6 週間にわたって 1 日 1 回強制経口投与した。腎臓から分離された核 DNA を phosphorus-32 postlabeling 法で検査した。50 mg/kg 投与群の雄で、近位尿細管障害の指標となる N-アセチルペーター-D-グルコサミダーゼの排泄率上昇が認められたが、雌では認められなかった。組織標本での Postlabeling 法の核 DNA 付加体検査により、HQ が雌雄ラットの腎臓で DNA 付加体を産出しなかったことが明らかになった。DNA 付加体の検出限界は 10^{-8} ないし 10^{-10} であった。HQ 及び p-ベンゾキノンの主な試験管内付加物に一致するような場所示すクロマトグラムのバックグラウンドの放射能レベルで、HQ 投与に関連する上昇はみられなかった。HQ 投与は、ある内因性付加物 (I-compounds) 濃度を減少させたが、I-compounds の生物学的性質は不明である。¹⁴⁾ (English et al., 1994)

2.2.7 腎毒性作用: 6 週間経口投与試験: F344 ラット雌雄に、HQ 0, 2.5, 25 及び 50 mg/kg を 1, 3, 6 週間強制経口投与した。また、SD ラット雄に HQ 0, 2.5, 25 及び 50 mg/kg を 6 週間強制経口投与した。近位尿細管の分節1、2、3(P1, P2, P3)及び遠位尿細管の直部と曲部の各部位における細胞増殖を計量化し、腎毒性早期発症に関する特徴を調べた。細胞増殖は、免疫組織化学染色法にてプロモデオキシウリジン (BrdU) 取り込みを定量化した新たな DNA 合成により評価した。6 週後に腎細胞増殖の増加が F344 ラット雄 50 mg/kg 投与群に認められた。P1 及び P2 では 87%及び 50%と有意に上昇したが(P<0.001)、P3 では 34%と有意に上昇しなかった。尿検査では、近位細管障害の指標となる酵素排出率が上昇した。腎臓の組織病理学的検査では、尿細管変性が F344 雄ラットで用量に相関してみられた。そのような変性は F344 雌ラット及び SD 雄ラットの腎臓では観察されなかった。これらのデータは、2年間の発がん性試験における性及び種に特化した腎臓腺腫の所見と一致し、化学物質の毒性に続発する細胞増殖が HQ 投与の F344 雄ラットに発生する良性腎腫瘍の病因として重要であることを示唆し

ている。¹⁶⁾ (English et al., 1994)

2.3 イヌ

- 2.3.1 雑種犬で2つの同腹子からなる月齢4ヶ月の子犬、雌3匹と雄2匹を、イヌ小屋「Pard」(Swift製品)に收容し、「Esbilac」(Borden製品)で食事を補った。その内2匹を対照群とし、その他の3匹のうち1匹にHQ 16mg/kg/日を80週間投与した。残りの2匹にはHQ 1.6mg/kg/日を31週間に亘り投与し、続いて40mg/kg/日を49週間投与した。また、雄の成犬5匹には、HQ 100mg/kg/日を26週間投与した。HQの糖衣錠を餌に混ぜて投与した。定期的な血液、尿検査も行った。実験終了後、犬を解剖した。HQ 1.6, 16及び40 mg/kg/日を80週間に亘って投与した子犬は正常に成長し、HQ 100 mg/kg/dayを26週間に亘って投与した成犬の体重に変化は見られなかった。投与群の肉眼的剖検、尿検査、血液学的分析は正常であり、病理学的変化も観察されなかった。しかし、対照群の脾臓、肝臓、骨髄でより顕著なヘモジデリン沈着症が見られた。¹⁶⁾ (Carlson et al., 1953)

2.4 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート⁸⁾(経済産業省, 2000)

2.4.1 経口投与

2.4.1.1 マウス

- 2.4.1.1.1 マウスに31, 63, 125, 250, 500 mg/kg/day を5日間/週×2週間強制経口投与した実験で、250 mg/kg/day 以上で振戦、痙攣、死亡がみられている。⁵⁾(IPCS, 1994)

マウスに25, 50, 100, 200, 400 mg/kg/day を13週間強制経口投与した実験で、25 mg/kg/day以上で嗜眠、肝臓相対重量の増加、200 mg/kg/day 以上で振戦、前胃の潰瘍、炎症、上皮の過形成、400 mg/kg/day で痙攣がみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994)

死亡例は200 mg/kg/day 以上でみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994)

マウスに50, 100 mg/kg/day を15ヵ月間強制経口投与した実験で、100 mg/kg/day で肝臓の相対重量の増加、腎臓重量の増加がみられ、肝臓では小葉中心性脂肪変性、巨細胞、多核細胞がみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994)

マウスに0.8%の濃度で96週間混餌投与した実験では、肝細胞肥大と前胃粘膜の過形成がみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994), ¹⁷⁾ (IARC, 1999)

マウスに50, 100 mg/kg/day を5日/週×103週間強制経口投与した実験では、肝臓での核の大小不同症、多核細胞の増加が用量に相関してみられている。¹⁷⁾ (IARC, 1999)

2.4.1.2 ラット

- 2.4.1.2.1 ラットに63, 125, 250, 500, 1,000 mg/kg/day を5日間/週×2週間強制経口投与した実験で、500 mg/kg/day 以上で振戦、痙攣、死亡がみられ、1,000 mg/kg/day は全例が死亡している。⁵⁾ (IPCS, 1994)

ラットに7.5, 15 mg/kg/day を6日/週×40日間強制経口投与した実験では、15 mg/kg/dayで赤血球の大小不同症、多染性、好酸性赤芽球等の血液学的変化がみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994)

ラットに2.5, 25, 50 mg/kg/day を5日間/週×1, 3, 6週間強制経口投与した実験で、50mg/kg/day でアラニンアミノペプチダーゼ、アルカリ性フォスファターゼ、 γ -GTP、

N-アセチルグルコサミニダーゼの排泄増加がみられ、間質の炎症、変性/再生尿細管が多くみられている。また、近位尿細管の増殖活性が上昇している。⁵⁾ (IPCS, 1994),¹⁷⁾ (IARC, 1999)

ラットに5%の濃度で9週間混餌投与した実験で、顕著な体重減少、再生不良性貧血、骨髄細胞減少、脾臓のリンパ減少、肝細胞萎縮、脂肪組織萎縮、横紋筋萎縮、腺胃粘膜の潰瘍及び出血がみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994), ¹⁰⁾ (Kari FW, 1989)

ラットに5、10 mg/kg/day を4ヵ月間強制経口投与した実験で、10 mg/kg/day に死亡がみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994)

ラットに20、64、200 mg/kg/day を5日/週×13週間強制経口投与した実験で、64 mg/kg/day以上に振戦、運動低下、200 mg/kg/day で体重増加の抑制及び摂餌量の低下がみられ、NOELは20 mg/kg/day とされている。⁵⁾ (IPCS, 1994)

ラットに25、50、100、200、400 mg/kg/day を13週間強制経口投与した実験で、100mg/kg/day以上に肝臓相対重量の増加、200 mg/kg/day以上に嗜眠、体重増加抑制、振戦、痙攣、前胃の炎症及び過形成、また尿細管上皮の変性及び再生、尿細管の萎縮及び拡張、尿円柱、糸球体硬化、間質線維化、慢性炎症などの腎症、さらには死亡がみられ、400mg/kg/dayでは全例死亡している。⁵⁾ (IPCS, 1994), ¹⁷⁾ (IARC, 1999)

ラットに25、50 mg/kg/day を15ヵ月間強制経口投与した実験で、雄は高用量群に腎臓及び肝臓の相対重量増加、用量に相関した腎症の程度の悪化がみられ、雌は高用量群にヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少がみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994)

ラットに25、50 mg/kg/day を5日/週×103週間強制経口投与した実験で、50 mg/kg/dayで腎症の悪化がみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994), ¹⁰⁾ (Kari FW, 1989), ¹⁷⁾ (IARC, 1999)

2.4.1.3 イヌ

イヌに100 mg/kg/day を26週間混餌投与した実験では影響はみられていない。⁵⁾ (IPCS, 1994)

また、イヌに16 mg/kg/day を80週間、あるいは1.6 mg/kg/day を31週間、引き続き40 mg/kg/dayを49週間混餌投与した実験では影響はみられていない。⁵⁾ (IPCS, 1994)

2.4.2 経皮投与

2.4.2.1 マウス

マウスに300、600、1,200、2,400、4,800 mg/kg/day を5日間/週×2週間投与した実験では影響はみられていない。⁵⁾ (IPCS, 1994)

2.4.2.2 ラット

ラットに240、480、1,920、3,840 mg/kg/day を5日間/週×2週間投与した実験で、3,840mg/kg/dayで体重の低値がみられている。⁵⁾ (IPCS, 1994), ¹⁰⁾ (Kari FW, 1989)

3 遺伝毒性

3.1 一般的なネズミチフス菌で試験されたHQは、SOS修復を誘発せず、突然変異体数を増加させなかった。しかし、ネズミチフス菌 TA104株及びTA102株では突然変異性である

ことが示された。これら TA104 株及び TA102 株は酸化型変異原物質と反応しやすい。TA104 株で示された活性は、スーパーオキシドジスムターゼとカタラーゼの併用培養 (co-incubation) によってほとんど完全に抑制されており、変異原物質であるスーパーオキシド及び過酸化水素の結果と一致している。マウス骨髄を用いたいくつかの生体内研究で HQ は、小核及び染色体異常を誘発したが、姉妹染色分体交換は誘発しなかった。倍数性でない高倍数性及び染色体喪失(動原体陽性小核によって示された)もマウス骨髄で認められた。マウスの精母細胞で染色体異常及び高倍数性が観察された。HQ は出芽酵母において遺伝子変換及び突然変異を誘発した。キイロショウジョウバエでは伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった。試験管内ヒト細胞で、DNA 単鎖切断の誘発は Cu(II) の存在に依存していることが示された。HQ は、外因性代謝経路を用いなくても姉妹染色分体交換及び染色体異常を誘発した。動原体陽性小核がみられるヒトリンパ球を用いた小核誘発において代謝活性化経路は必要なかった。¹⁷⁾ (IARC, 1999)

3.2 Ames 試験:

ヒドロキノンは、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 又は TA1537 で外因性代謝活性化の有無に関わらず突然変異原性を示さなかった。¹⁰⁾ (Kari FW, 1989)

3.3 V79 細胞(チャイニーズハムスターの胚細胞の培養細胞)における小核試験:

HQ 及び TBHQ (tert-butyl-hydroquinone) がプロスタグランジン H 合成酵素を有する V79 細胞において染色体の欠損や切断を発生する小核誘発機序は、細胞分裂阻害を利用した CREST 染色(キネトコア抗体を用いる動原体染色)小核試験で研究されている。染色体欠損の指標となる CREST 陽性小核及び染色体切断の指標となる CREST 陰性小核の頻度は HQ 及び TBHQ の暴露後に上昇した。HQ による小核の形成はプロスタグランジン H 合成酵素活性の指標となるアラキドン酸補給に依存していたが、TBHQ のそれは依存していなかった。HQ の酸化が酸素ラジカル体を生成することから、HQ 及び TBHQ により生成された酸素ラジカル体が染色体障害の原因となった。ハイポキサチン及びキサンチンオキシダーゼを含めたスーパーオキシド生成システムがある場合には、小核保有細胞の頻度は上昇した。CREST 陰性小核の形成はカタラーゼによる前処置で完全に抑制された。さらに、グルタチオン処置は CREST 陽性及び陰性小核の両方を抑制した。これらの成績は染色体欠損と染色体切断が HQ 及び TBHQ により誘発されることを示した。反応性の酸素分子種は HQ 及び TBHQ による染色体切断の原因となるが、染色体欠損はキノン代謝産物が紡錘形成を障害する作用機序よると考えられる。¹⁸⁾ (Dobo et al., 1994)

3.4 マウスにおける小核試験:

マウスに HQ 0、0.78、0.56、3.125、6.25、12.5、25、50、75 及び 100 mg/kg で投与し、投与 12、24 及び 36 時間後に骨髄内赤血球における小核の頻度、すなわち小核を有する多染性赤血球(MPCE)及び小核を有する正染性赤血球(MNCE)を計測した。MPCE 及び MNCE の頻度はともに HQ 用量に応じて上昇した。MPCE 頻度は HQ 3.125mg/kg 投与後 24 時間が最も高かった。同様に、MNCE の頻度の顕著な増加は、HQ 12.5mg/kg 投与後に観察された。HQ 用量に応じた小核頻度は MPCE 頻度では直線的に上昇し、MNCE 頻度で二次曲線的に上昇した。多染性赤血球(PCE)と正染性赤血球(NCE)との比は非薬剤処置の対照群と比して有意に下降した。PCE/NCE 比は HQ 投与 12、24 及び 36 時

間後の全て時期において、用量に応じて二次曲線的に減少した。¹⁹⁾ (Jagetia et al., 1997)

3.5 ヒトリンパ球培養細胞における小核及び姉妹染色分体交換の頻度と GSTM1 遺伝子型の関係:

HQ は多くの食品で検出される骨髄毒素であり、ベンゼンの代謝によっても形成される。ヒトのベンゼン暴露は骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病の進行と関連している。HQ はいくつかの試験管内及び生体内試験において、小核、姉妹染色分体交換、染色体異常を誘発する遺伝毒性作用を示した。グルタチオン S トランスフェラーゼは、反応性化学中間体の水溶性形態への接合に関係する多型性酵素のスーパーファミリーである。これらの酵素は、内因性及び外因性化合物の解毒において重要な役割を果たし、多型遺伝子である GSTM1、GSTT1、及び GSTP1 がいくつかの遺伝毒物の特異的な代謝に関連していた。本研究ではヒトリンパ球を用い、HQ によって誘発された小核及び姉妹染色分体交換頻度における GSTM1、GSTT1、GSTP1 の遺伝子多型性に対する影響について評価を行った。15名の非喫煙者からリンパ球を採取し、GSTM1、GSTT1、GSTP1 遺伝子型を同定した。リンパ球を HQ 添加培地で培養すると、小核及び姉妹染色分体交換全体の頻度が顕著に上昇した ($P < 0.0001$)。GSTM1 遺伝子 null 型のリンパ球は GSTM1 遺伝子発現型のリンパ球よりも、著しく高い小核発現頻度を示した ($P = 0.013$)。対照的に、GSTM1 遺伝子は HQ 誘発性の姉妹染色分体交換頻度において影響しなかった。GSTT1 及び GSTP1 の遺伝子多型は、小核及び姉妹染色分体交換頻度には特別な影響はみられなかった。これらの結果は、GSTM1 遺伝子が HQ の代謝経路に関連することを示唆し、また GSTM1 遺伝子多型が HQ 化合物暴露による DNA 損傷に対する感受性の個人差に関係しているかもしれないことを示唆している。²⁰⁾ (Silva et al., 2004)

3.6 ヒトリンパ球培養細胞に対して HQ は染色体異常を誘発しない:

ヒトリンパ球を用いて、試験管内での外因性代謝活性の存在下あるいは非存在下において HQ の構造的染色体異常を誘発する能力を調べた。さらに、HQ が発癌抑制作用も有すると推定されていることから、過酸化物による染色体異常誘発に対する HQ 前処理の影響も調べた。HQ は細胞毒性を持つが、試験管内で培養されたヒトリンパ球には染色体異常を誘発しなかった。その上、HQ 前処置されたリンパ球では、 H_2O_2 染色体異常誘発は HQ の用量に依存して低下した ($P = 0.069$)。しかし、この効果は H_2O_2 の 12 mM 濃度でのみ出現し、高い細胞毒性があった。²¹⁾ (Roza et al., 2003)

3.7 ヒト白血球細胞の培養系における DNA コメットアッセイ:

ヒト白血球細胞における HQ の遺伝毒性をアルカリ性の単細胞ゲル電気泳動法 (SCGE: コメットアッセイ) で調べた。リンパ球に HQ 0.5-50 $\mu\text{g/ml}$ を暴露すると DNA 移動距離が用量依存性に長くなった。一方、全血液サンプルに HQ 100-500 $\mu\text{g/ml}$ を暴露した後の白血球における DNA 障害の誘発は観察されなかった。同じような差異が H_2O_2 50 μM 処置された全血液サンプルとリンパ球との間に DNA 損傷でも観察された。HQ の DNA 障害活性は外因性カタラーゼ 250 U/ml によって有意に抑制された ($p < 0.001$, U-test)。このことは過酸化物生成が HQ 遺伝毒性作用発現に関わることを示唆している。標準 SCGE 法と HQ 処置前に細胞溶解を行う無細胞法を用いた平行試験はほとんど同じような結果を示したことから、HQ 酸化作用に内因性代謝が必要でないことを示唆している。こ

これらの結果は、HQ がヒトリンパ球における SCGE 法では強い DNA 障害を引き起こすが、細胞遺伝試験では比較的低い反応性であったことを示している。²²⁾(Andreoli et al., 1999)

3.8 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート⁸⁾(経済産業省, 2000)

試験方法		試験条件	結果*
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA98 S9(+/-) <333 µg/mL ¹⁰⁾	陰性
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA97 S9(+/-) <1,000 µg/plate ⁵⁾	陰性
		ネズミチフス菌 TA104、S9(-) 25 µg/mL ¹⁰⁾	陽性
	前進突然変異試験酵母	MP1 S9(-) 1,320 µg/mL ¹⁰⁾	陽性
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマL5178Y 細胞S9(-) 2.5 µg/mL ⁵⁾	陽性
	染色体異常試験	CHO 細胞 S9(+) 450 µg/mL (但し S9(-)は陰性) ¹⁰⁾	陽性
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 S9(+/-) 0.5 µg/mL ¹⁰⁾	陽性
in vivo	小核試験	CD-1 マウス 20 mg/kg 腹腔内投与 ¹⁰⁾	陽性
		(101/E1 × C3H/E1)F ₁ マウス 15 mg/kg × 3 回腹腔内投与 ¹⁰⁾	陽性
	染色体異常試験	(101/E1 × C3H/E1)F ₁ マウス、精母細胞及び精原細胞 40 mg/kg 腹腔内投与 ¹⁰⁾	陽性

⁵⁾(IPCS, 1994), ¹⁰⁾(Kari FW, 1989)

4 癌原性

ヒトにおける HQ 発癌性については十分な証拠がない。実験動物においてわずかな証拠があるのみである。HQ はヒトに対する発癌性物質であると分類されていない(Group 3)。

マウスにおける経口投与による癌原性試験において、HQ は雌の肝細胞腺腫を誘発し、雄では腎細管腺腫を誘発した。

ラットにおける経口投与による癌原性試験において、HQ は、雄では肝細胞腺腫と腎細管腺腫を誘発し、一つ試験では食道腫瘍の多様性が増加し、もう一つの試験では腎細胞腫瘍の多様性が増加した。

ハムスターにおける経口投与による癌原性試験において、膵臓の発癌現象における促進作用は観察されなかった。

HQ に長期間暴露していた労働者コホートの癌罹患率は、2 つの比較人口と比べても低かった。理由は定かでない。HQ を使用したことのある者を含む石版工コホートの 5 例