

を行った結果、絶対及び相対肝重量の増加が認められたが、肝ミクロソーム シトクロム P-450 誘導はみられなかった。¹⁾ (Toftgaard, 1981)

2.2.5 ラットに 1,1,1-トリクロロエタン 11880 mg/m³(2200 ppm)を 1 日 8 時間、週 5 日で 6 週間吸入投与を行った結果、体重増加、血液学的所見、血清尿素窒素、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Prendergast, 1967)

2.2.6 ラットに 1,1,1-トリクロロエタン 27000, 0 mg/m³(5000, 0 ppm) を 1 日 7 時間、45 日間で 32 日吸入投与を行った結果、被験物質吸入群では体重増加抑制がみられたが、その他の毒性徴候は認められず、血液尿素窒素にも変化はなかった。¹⁾ (Adams, 1950)

2.2.7 ラットに 1,1,1-トリクロロエタン 2059, 754 mg/m³を 90 日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では死亡例が 15 例中 2 例にみられた。生存例では肺にうっ血が種々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾ (Prendergast, 1967)

2.2.8 ラットにトリクロロエタン 54000 mg/m³(10000 ppm)を 1 日 1 時間で 3 か月間吸入投与を行った結果、麻酔性の作用(鎮静、一過性の睡眠)及び相対肝重量の増加が認められたが、器官障害はみられなかった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

2.2.9 Wistarラットにトリクロロエタン 1100 mg/m³(204 ppm)を 1 日 8 時間、週 5 日で 14 週間吸入投与した結果、毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Eben, 1974)

2.2.10 ラットにトリクロロエタン 5400, 1350 mg/m³(1000, 250 ppm)を 100 日間連続吸入投与した結果、低用量群では変化がみられなかったが、高用量群では相対肝重量の増加認められた。¹⁾ (McEwen, 1974)

2.2.11 ラットにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を 1 日 7 時間、週 5 日で 6 か月間吸入投与した結果、中毒徴候は認められなかった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

2.3 ウサギ

2.3.1 ウサギにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を 1 日 7 時間、週 5 日で 6 か月間吸入投与した結果、中毒徴候は認められなかった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

2.3.2 ウサギに 1,1,1-トリクロロエタン 11880 mg/m³(2200 ppm)を 1 日 8 時間、週 5 日で 6 週間吸入投与した結果、唯一、体重増加抑制はみられたが、血液学的所見、血清尿素窒素、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Prendergast, 1967)

2.3.3 ウサギに 1,1,1-トリクロロエタン 2059, 754 mg/m³を 90 日間連続吸入投与した結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では死亡例が 3 例中 1 例にみられた。生存例では肺にうっ血が種々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾ (Prendergast, 1967)

2.4 モルモット

2.4.1 モルモットにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を 1 日 7 時間、週 5 日で 6 か月間吸

入投与を行った結果、中毒徴候は認められなかった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

2.4.2 モルモットに 1,1,1-トリクロロエタン 11880 mg/m³ (2200 ppm) を 1 日 8 時間、週 5 日で 6 週間吸入投与を行った結果、体重増加、血液学的所見、血清尿素窒素、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Prendergast, 1967)

2.4.3 モルモットに 1,1,1-トリクロロエタン 27000, 16200, 8100, 3510, 0 mg/m³ (5000, 3000, 1500, 650, 0 ppm) を 1 日 7 時間、1~3カ月間 20~65 回吸入投与を行った結果、被験物質吸入群では体重増加抑制がみられたが、その他の毒性徴候は認められず、血液尿素窒素にも変化はなかった。唯一、被験物質と関連した変化としては、病理組織学的検査における肝臓の脂肪変性で壊死はともなっていなかった。¹⁾ (Adams, 1950)

2.4.4 モルモットに 1,1,1-トリクロロエタン 2059, 754 mg/m³ を 90 日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では肺にうっ血が種々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾ (Prendergast, 1967)

2.5 イヌ

2.5.1 イヌにトリクロロエタン 5400, 1350 mg/m³ (1000, 250 ppm) を 100 日間連続吸入投与を行った結果、毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (McEwen, 1974)

2.5.2 イヌにトリクロロエタン 2730 mg/m³ (500 ppm) を 1 日 7 時間、週 5 日で 6 カ月間吸入投与を行った結果、中毒徴候は認められなかった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

2.5.3 イヌに 1,1,1-トリクロロエタン 11880 mg/m³ (2200 ppm) を 1 日 8 時間、週 5 日で 6 週間吸入投与を行った結果、唯一、体重増加抑制がみられたが、血液学的所見、血清尿素窒素、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Prendergast, 1967)

2.5.4 イヌに 1,1,1-トリクロロエタン 2059, 754 mg/m³ を 90 日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では肺にうっ血が種々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾ (Prendergast, 1967)

2.6 サル

2.6.1 サルにトリクロロエタン 5400, 1350 mg/m³ (1000, 250 ppm) を 100 日間連続吸入投与を行った結果、毒性徴候は認められなかった。McEwen, 1974 ¹⁾

2.6.2 サルにトリクロロエタン 2730 mg/m³ (500 ppm) を 1 日 7 時間、週 5 日で 6 カ月間吸入投与を行った結果、中毒徴候は認められなかった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

2.6.3 サルに 1,1,1-トリクロロエタン 2059, 754 mg/m³ を 90 日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では肺にうっ血が種々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾ (Prendergast, 1967)

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 TA100	mg/plate 代謝活性化法	陽性	Simmon, 1977 ²⁾
復帰変異	サルモネラ菌 TA100, TA1535	1-10 %気体曝露 直接法 代謝活性化法	陽性	Shimada, 1985 ³⁾
復帰変異	サルモネラ菌 TA97, TA98	0.01-1.0 mg/plate 直接法, 代謝活性化 法	陽性	Strobel, 1987 ⁴⁾
復帰変異	サルモネラ菌 TA100	0.01-1.0 mg/plate 直接法	陽性	Strobel, 1987 ⁴⁾
		代謝活性化法	陰性	
復帰変異	サルモネラ菌 TA104	0.01-1.0 mg/plate 直接法	陰性	Strobel, 1987 ⁴⁾
		代謝活性化法	陽性	
HPC/DNA 修復	初代培養肝細胞	5%, 7.5%	陰性	Shimada, 1985 ³⁾
染色体異常 (in vivo)	ラット	875, 1750 ppm 6h/day, 52 週	陰性	Quast, 1978 ¹⁾
小核 (in vivo)	マウス	34-67mg/kg 腹腔内投与	陰性	Salamone, 1981 ¹⁾
小核 (in vivo)	マウス	11-42 mg/kg 腹腔内投与	陰性	Tsuchimoto, 1981 ¹⁾
小核 (in vivo)	マウス	266-2000 mg/kg 腹腔内投与	陰性	Gocke, 1981 ¹⁾
優性致死 (in vivo)	マウス	100-1000 mg/kg/day 経口投与	陰性	Lane, 1982 ¹⁾
精子形態 (in vivo)	マウス	130-2680 mg/kg/day 腹腔内投与	陰性	Topham, 1980 ¹⁾

4 がん原性

4.1 B6C3F1 マウス 5 週齢 1 群雌雄 50 例に 3% 1,4-ジオキサンを含む 1,1,1-トリクロロエタンをコーン油で 40-60%に希釈して 5615, 2807 mg/kgを週 5 日, 78 週間強制経口投与した。

対照群は1群雌雄20例とした。生存例を90週目に屠殺した結果、種々の腫瘍がみられたが、投与群と対照群で統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、投与群と対照群の死亡例が多く、がん原性試験としては不適切とみなされた。¹⁾(NCI, 1977)

4.2 Osborne-Mendel系ラット7週齢1群雌雄50例に1,1,1-トリクロロエタンをコーン油で75%に希釈して1500, 750 mg/kgを週5日, 78週間強制経口投与した。対照群は1群雌雄20例とした。生存例を110週目に屠殺した結果、投与群で腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。しかし、投与群と対照群の死亡例が多かった(110週目で240例中6例の生存)ことから、がん原性試験としては不適切とみなされた。¹⁾(NCI, 1977)

4.3 ラット雌雄に1,1,1-トリクロロエタンをオリーブ油で希釈して500 mg/kgを週4ないし5日, 101週間強制経口投与した。トリクロロエタンには1,4-ジオキサンを4%, その他不純物1%が含まれていた。投与群では、白血病が増加したが、対照群、背景データと比較して統計学的に有意差は認められなかった。¹⁾(Maltoni, 1986)

4.4 Sprague-Dawley系ラット1ヵ月齢1群雌雄75例に1,1,1-トリクロロエタン9555, 4778 mg/m³(1750, 875 ppm)を1日5時間, 週5日で12ヵ月間吸入投与した。無処置対照群雌雄75例を設けた。18ヵ月間観察した後、生存例を屠殺、検査した。死亡例、腫瘍発現頻度は対照群と投与群で差が認められなかった。¹⁾(Rampy, 1977)

上記試験を検証するとトリクロロエタンの純度は96%で、安定化剤として1,4-ジオキサンが3%, ニトロメタンが0.4%, 酸化ブチレンが0.5%含まれていた。12ヵ月間の投与期間はラットの生涯期間と比較して短く、短期投与用量設定試験も実施されていない。吸入濃度は極めて低いと考えられる。¹⁾(US EPA, 1984)

4.5 B6C3F1マウス5-6週齢1群雌雄80例, Fischer-344系ラット4-6週齢1群雌雄80例に1,1,1-トリクロロエタン8190, 2730, 820, 0 mg/m³(1500, 500, 150, 0 ppm)を1日6時間, 週5日で2年間吸入投与した。投与18, 12, 6ヵ月目に1群雌雄10例を中間屠殺をした。トリクロロエタンの純度は94%で、5%の安定化剤と1%未満の不純物が含まれていた。いずれの投与群の腫瘍発現頻度も対照群と比較して差は認められなかった。¹⁾(Quast, 1988)

5 生殖発生毒性

5.1 マウス, ラット雌に1,1,1-トリクロロエタン4700 mg/m³(875 ppm)を1日7時間, 妊娠6-15日に吸入投与した結果、母体毒性, 催奇形性, 胎仔毒性も認められなかった。¹⁾(Leong, 1975)

5.2 ラット雌に1,1,1-トリクロロエタン11340 mg/m³(2100 ppm)を1日6時間, 週5日間で交尾前2週間, 週7日で妊娠期間中(20日間)に吸入投与した結果、胎仔重量の減少, 仮骨遅延などの軽度な内臓・骨格変異がみられた。母体毒性は認められなかった。¹⁾(York, 1982)

5.3 マウスに1,1,1-トリクロロエタンを1000, 300, 100, 0 mg/kgとなるよう飲水に混入して連日2世代にわたり投与し、催奇形性, 優性致死性を含め生殖性について調べた。その結果,

生殖性における毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Lane, 1982)

- 5.4 Sprague-Dawley系ラット, ニュージーランド白色ウサギに1,1,1-トリクロロエタン 32400, 16200, 5400, 0 mg/m³ (6000, 3000, 1000, 0 ppm)を1日6時間で妊娠6-15日(ラット), 6-18日(ウサギ)に吸入投与した結果, ラット高用量群では頸骨中央の未仮骨・仮骨不全の増加, 胎児体重雌の減少, 着床痕の増加, ウサギ高用量群では, 両側性過剰第13肋骨の増加がみられた。ラット, ウサギともに発生毒性の無作用量(NOEL)は16200 mg/m³とみなされた。いずれの動物種も, 発生毒性は母体毒性の下で認められる。¹⁾ (OHEA, 1988)
- 5.5 Sprague-Dawley系ラット発生期に1,1,1-トリクロロエタン 10 mgを飲料水1Lに混入して与えると心奇形を惹起したと報告されている(Dapson, 1984)。再現するための予備試験を実施した。CDラットに乳化剤として0.05% Tween80を加えた飲用水に1,1,1-トリクロロエタン 30, 10, 3, 0 mg/Lを交配前14日間(同居後少なくとも13日間)与え, 交尾した(精子陽性)雌について, 妊娠期間, 授乳期の出生後21日まで投与を継続した。その結果, 親動物の生殖能, 出生後の体重増加, 出生仔の発育(生殖能力, 妊娠期間, 1腹胎仔数, 体重, 生存率)に影響はみられなかった。更に, いかなる心奇形, 他の奇形の増加も認められなかった。従って, Dapsonによる報告を, 異なる系のラットで3倍量投与したが, 再現することはできなかった。¹⁾ (George, 1989)

6 局所刺激性

- 6.1 ウサギの皮膚にトリクロロエタンを反復閉塞適用した結果, 軽度な(mild)刺激性が認められた。局所は紅斑を示し, 痂皮を形成したが, 一過性の変化で速やかに正常に復した。¹⁾ (Torkelson, 1958)
- 6.2 モルモットの皮膚に1,1,1-トリクロロエタン 1 mLを滴下してガラス容器で15分間閉塞した結果, 浮腫が認められた。曝露を数時間に延長すると真皮の上部に達する重篤な炎症性変化を示した。曝露15分, 1, 4, 16時間目の組織所見では, 真皮への変化が曝露時間に応じて拡大した。¹⁾ (Kronevi, 1981)
- 6.3 ウサギの健常皮膚, 損傷皮膚にトリクロロエタンを90日間まで反復適用した結果, 軽微な(slight)刺激性がみられたが, 回復性の変化であった。¹⁾ (Torkelson, 1958)
- 6.4 ウサギの剃毛した腹部皮膚にトリクロロエタンを綿花に浸して反復閉塞貼付した結果, 軽度な紅斑, 痂皮が認められたが, 反復貼付により軽度となった。¹⁾ (Torkelson, 1958)
- 6.5 ウサギの剃毛した皮膚にトリクロロエタン 0.5 mLを24時間閉塞貼付した結果, 中等度(moderate)な刺激性が認められた。¹⁾ (Duprat, 1976)
- 6.6 OECD法(4時間の半閉塞貼付)でトリクロロエタンの皮膚刺激性を調べた結果, 皮膚刺激物(skin irritant)と報告されている。¹⁾ (van Beek, 1990)
- 6.7 ウサギ眼粘膜にトリクロロエタン 100 μ Lを単回点眼した結果, 軽微(slight)ないし中等度な(moderate)結膜の刺激性がみられたが, 角膜への傷害は認められず, 軽度な(mild)眼粘膜刺激物とみなされた。¹⁾ (Torkelson, 1958)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

- 7.1.1 ウサギに 1,1,1-トリクロロエタン 100, 10, 2 mg/m³ (18, 1.8, 0.4 ppm) を 1 日 3 時間, 週 6 日, 8-10 ヶ月間吸入投与した。6 週目に *Salmonella typhimurium* を皮下投与して 8 ヶ月以上にわたり免疫応答性を調べた。高用量, 中間用量群では抗体価が減少した。この免疫応答性の低下は, α , β 分画の電気泳動移動度の増加によるもので, 溶血素(ヒツジ赤血球のフォルスマン抗原)の低下もみられた。¹⁾ (Shumuter, 1977)

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

- 8.1.1 呼吸器系の症状, 咳, 息切れ, 胸苦しさは, 急性中毒症状として一般的にみられる。¹⁾ (Boyer, 1987)
- 8.1.2 4才齢の少年が 1,1,1-トリクロロエタンを 30 cm³ 含む床補修材とベッドカバーで遊んでいた例を報告する。兄弟が異常な音を聞いたため, この少年は速やかに発見された。しかし, 発見時, 少年は呼吸をしていなかった。少年は病院に搬送される途中で蘇生したが, 到着まで 12 分間昏睡状態であった。少年は 1,1,1-トリクロロエタンによって意識のない状態に置かれ, 異常な音は低酸素状態による発作と考えられる。少年は 48 時間で退院した。小児科病院に入院中に肝臓ビリルビン値に変化を伴う肝機能異常が認められた。¹⁾ (Gerace, 1981)
- 8.1.3 換気の悪い部屋で塗料を洗浄中こぼした塗料用シンナーの曝露により死亡した女性の例を報告する。剖検では, 肝臓の軽度な脂肪変性, 肺の急性浮腫, うっ血がみられた。1,1,1-トリクロロエタン濃度は, 脳, 腎臓, 肝臓, 血液でそれぞれ 36, 12, 5, 2 mg/100mL であった。¹⁾ (Caplan, 1976)
- 8.1.4 地下室に 10 分間居た男性が倒れ, 死亡した。この地下室には 1,1,1-トリクロロエタン 27 g/m³ (5000 ppm) を超える量が充満していたと考えられた。¹⁾ (Kleinfeld, 1966)
- 8.1.5 海軍の軍艦, 飛行機の部品をトリクロロエタンで掃除中に 7 名の犠牲者がでた例を報告する。これらの場合の曝露量は 270 g/m³ (50000 ppm) と見積もられた。いずれの例も病理学的な所見は肺の浮腫がみられたが, 肝臓障害はなかった。¹⁾ (Stahl, 1969, Hatfield, 1970)
- 8.1.6 トリクロロエタンのタンクを傾けて, 溶剤で手を洗浄後, 死亡した。この男性はタンクの横で意識不明となり倒れた。男性の胸のあたりでの溶剤濃度は 378 g/m³ (70000 ppm) と見積もられた。¹⁾ (Northfield, 1981)
- 8.1.7 閉め切った部屋で洗浄のためトリクロロエタンを使用していた死亡例では, 男性は床に倒れており, 頭部, 頸部に化学物質による火傷を負っていた。火傷は床にこぼれた溶剤による経皮吸収と一致していた。¹⁾ (Jones, 1983)

8.1.8 10 歳台の労働者が溶剤を浸した布で自動車内を掃除していた死亡例では、死因は 1,1,1-トリクロロエタン中毒、吸入時の嘔吐と考えられた。¹⁾ (Jones, 1983)

8.2 その他

8.2.1 被検者 4 名にトリクロロエタン 4968 mg/m³(920 ppm)を 70-75 分間チャンバー内で吸入曝露させた。軽度な中枢神経障害症状が 4 名中 3 名でみられ、1 名では軽度な眼粘膜刺激性が認められた。2 名では、治験中の強い臭気を報告している。

2700-2970 mg/m³(500-550 ppm)90-450 分間吸入曝露では、中枢神経障害症状は認められなかったが、10260 mg/m³(1900 ppm)5 分間曝露では、顕著な臭気と平衡感覚障害がみられた。本試験の詳細は不明である。¹⁾ (Torkelson, 1958)

8.2.2 トリクロロエタン 2700 mg/m³(500 ppm)を 78-186 分間曝露では、中枢神経毒性、その他の毒性は認められなかった。しかし、4860 mg/m³(900 ppm)73 分間曝露では、中枢神経障害(頭の変な感覚、ロンベルグ試験成績の低下)が被検者の半数に認められた。また、軽度な(mild)眼粘膜刺激性がみられた。この他、被検者は 0-14310 mg/m³(0-2650 ppm)の範囲で 15 分間以上、曝露した結果、5400 mg/m³(1000 ppm)に達したとき、軽度な(mild)眼粘膜刺激徴候が被検者 7 名中 6 名で認められた。また、急激な中枢神経症状、主に眩暈がみられた。咽喉粘膜刺激性は、10800 mg/m³(2000 ppm)で被検者 7 名中 6 名が経験した。重度な中枢神経障害(平衡感覚失調、頭の変な感覚)は、最高量 14310 mg/m³(2650 ppm)に達したとき生じた。更に、肝臓、腎臓への軽度な影響も認められた。これらの変化は回復性とみなした。¹⁾ (Stewart, 1961)

8.2.3 若い男性被検者(young men)にトリクロロエタン 2430 mg/m³(450 ppm)を 4 時間曝露を 2 回(昼食のため 1 時間中断)行った結果、被検者は眩暈と軽度な興奮を経験したが、曝露の最初 30 分間であった。また、軽度な(mild)眼粘膜刺激性がみられた。行動試験では、いずれも有意な変化は認められなかった。¹⁾ (Salvini, 1971)

8.2.4 男性被検者 12 名に 1350 mg/m³(250 ppm)、次いで 1890 mg/m³(350 ppm)、2430 mg/m³(450 ppm)、2970 mg/m³(550 ppm)を順次 30 分間づつ曝露した。2430 mg/m³(450 ppm)曝露時、反応時間、知覚速度、手先の器用さが低下した。1890 mg/m³(350 ppm)曝露時でも知覚速度の低下がみられた。無作用量(NOEL)は 1350 mg/m³(250 ppm)と見積もられた。¹⁾ (Gamberale, 1973)

8.2.5 被検者チャンバー内で 1,1,1-トリクロロエタン 1990 mg/m³(350 ppm)、950 mg/m³(175 ppm)を 3-5 時間曝露した。新規 2 種を含む数種の精神運動試験を行った結果、注意散漫(Stroop test)、文法上記載を分析すべきもの(統合推論試験:syntactic reasoning test)が 1 名で観察された。精神運動試験における行動欠如は 1,1,1-トリクロロエタンの曝露時間と血中濃度に応じて認められた。行動の変化は迅速で、ある被検者では 20 分以内であったが、例外もみられた。Stroop試験では行動亢進が曝露後にみられたが、統合推論試験ではトリクロロエタン曝露による影響はなかった。短期間の主観的福利には曝露は影響なかった。他の検査項目では、単純反応時間、4 拓選択反応試験は増加

した。¹⁾ (Mckay, 1987)

8.2.6 男性被検者(20-25歳)9名にトリクロロエタン2160, 1080 mg/m³(400, 200 ppm)を4時間、両用量の間には6日間空けて吸入曝露して、広範囲な行動試験を実施した結果、中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。ただ、被検者が眼を閉じた時に、体躯の傾きを測定した成績では若干の変化がみられた。¹⁾ (Savolainen, 1981, 1982a, 1982b)

8.2.7 男性被検者に2700 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、5日間吸入チャンバー内で曝露した。主な症状、例えば、眠気、頭痛、頭の変な感覚、眼粘膜及び鼻粘膜刺激は記録したが、対照群で見られない症状の評価は困難であった。平衡感覚試験で2名が2回出来なかったことを除いて、行動試験(Romberg試験変法)における障害は認められなかった。¹⁾ (Stewart, 1969)

引用文献

- 1) IPCS Environmental health criteria 136 1,1,1-Trichloroethane. (Accessed; Jul. 2005, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc136.htm>)
- 2) Simon VF, Kauhanen K. and Tardiff RG Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Dev. Toxicol. Environ. Sci. 1977; 2: 249-258
- 3) Shimada T, Swanson AF, Leber P and Williams GM Acitivities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. Cell Biol. Toxicol. 1985; 1: 159-179
- 4) Strobel K. and Grummt T Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water III halogenated ethanes and ethenes. Toxicol. Environ. Chem.. 1987; 15: 101-128

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 : CAS No.: 71-55-6) 新規作成(検索式; TOXNET: CAS No.: 71-55-6) 新規作成(検索式; RTECS: CAS No.: 71-55-6)

和名:トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン

英名:Polyoxyethylene Sorbitan Tristearate

No.:674

コード:502100

CAS 登録番号:9005-71-4

別名:ポリソルベート 65、Polysorbate 65、NIKKOL TS-30、ノニオン ST521

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添規 粧原基・粧配規(1999) 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:一般外用剤

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12月03日	新規作成

和名: トリプシン

英名: Trypsin

No.: 675-1

コード: 107484

CAS 登録番号: 9002-07-7

別名: Trypsin, pancreatic, type V-S

収載公定書:

□JP ■薬添規(2003) □局外規 ■食添(7) □粧原基・粧配規 □外原規

■USP/NF(28/23)(Crystallized Trypsin) ■EP(5) □FDA

最大使用量: 経口投与(量については未記載)

■GRAS (184.1914), Table of Contents. Subpart B--Listing of Specific Substances Affirmed as GRAS, Sec. 184.1914 Trypsin. ¹⁾(FDA, 2005)

JECFA の評価:

起源・製法・本質: 動物のすい臓、若しくは魚類又は甲殻類の臓器より、室温時水又は酸性水溶液で抽出し、冷時～室温時エタノールで処理して得られたものである。

添加物名: Trypsin。ADI (mg/kg bw/day): 制限しない。³⁾(JECFA, 1971)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

種	性	経路	LD ₅₀ (mg/kg)	ChemIDplus Advanced, Trypsin. In Toxnet ⁴⁾
マウス	?	経口	1450	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990
マウス	?	静脈内	11.1	Drugs in Japan Vol. 6, Pg. 523, 1982.
マウス	?	腹腔内	100	Farmakologiya i Toksikologiya Vol. 45(6),Pg. 78, 1982.
マウス	?	筋肉内	105	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990.
ラット	?	経口	>5000	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990.
ラット	?	静脈内	36	Farmakologiya i Toksikologiya Vol. 45(6), Pg. 78, 1982.
ラット	?	腹腔内	> 51	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990.
ラット	?	筋肉内	200	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990.
ウサギ	?	静脈内	2.2	Drugs in Japan Vol. 6, Pg. 523, 1982.
モルモット ^{a)}	?	静脈内	30000	Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie. Vol. 106, Pg. 164, 1956

^{a)} 毒性: モルモットに静脈内投与後、一般状態では全体として知覚喪失があらわれ、血液所見に異常なく、皮膚と付属器は皮膚炎が見られた。

以下、2-6については該当文献なし。

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

7.1 眼に対する作用

7.1.1 ウサギの 14 眼の結膜下に、トリプシン 200 μ g(21units/mL)を注射すると、9 眼が角膜増殖を示し、1眼がデスメー瘤(Descemet 膜の前方への突出で、感染により角膜の物質が破壊されて起こる)となり、4 眼が瘢痕形成となった。⁶⁾ (Grant, 1970)

7.2 肺に対する作用

7.2.1 BALB/c 雌マウス(6~8 週齢)に、5% isoflurane 麻酔下で生理的食塩水に溶解した porcine trypsin (Worthington Biochemical Corp., Lakewood, NJ, U.S.A.) 200-2000 U/mL の 50 μ L を鼻腔内投与した。24 時間後にウレタン麻酔にて死亡させた。多数の炎症細胞(多核好中球)が肺気管洗浄液中から検出された。大きな血液塊が肺門から末梢までの気管支内にあった。肺気管洗浄をしなかった肺では大きな気管支の構造や気管支上皮細胞には異常はないが、肺胞内に多数の赤血球があった。⁷⁾(Moffatt et al, 2004)

7.2.2 ラット 26 匹にトリプシンを単回静注した8週間後、半数のラットは肺気腫であった。肺気腫群の平均肺胞径(MLI: mean linear intercept: 107 microns)は対照群のそれ(11 匹: 69 +/- 15 microns, mean +/- SD)より有意に増加した。

ラットにトリプシンを腹腔内投与した 56 日後、24 匹ラットは肺気腫(MLI = 101-106 microns)になった。その肺の病像はヒトでの急性肺炎に続発する肺気腫の像に近似していた。エステラーゼ活性がないトリプシンは直接、肺気腫を誘発できない。トリプシン投与早期に屠殺した 8 匹のラット肺に白血球浸潤像があった。⁸⁾ (Reichart et al, 1992)

7.3 皮膚に対する作用

7.3.1 無毛マウス皮膚にトリプシン 0.3-300 pmol/cm²を毎日塗布した。5-BrDU 標識率は用量に応じて、基底層では 8 倍に上昇し、及び角化層の角化細胞では 3 倍に上昇した。このことは経表皮の水分消失に伴い、トリプシン阻害剤 n-p-tosyl-L-lysine-chloromethyl ketone との併用により消失した。皮膚組織所見において、表皮には有棘層肥厚、顆粒層肥厚及び海綿状態があり、真皮上部には血管拡張と炎症細胞浸潤があった。⁹⁾ (Meyer-Hoffert et al, 2004)

7.4 食道に対する作用

7.4.1 ウサギの食道にトリプシン 1 mg/mL を灌流し、その対照群として生理的食塩水を灌

流した。トリプシン処置は食道粘膜を傷害した。食道粘膜の組織像は粘膜下層に白血球浸潤があり、後期には粘膜に潰瘍性変化があった。走査電子顕微鏡像では表層の上皮細胞の剥離があり、後期には粘膜の深部まで達した。赤血球とともに粘膜内の膠原線維束乱れがあった。透過型電子顕微鏡像では細胞間隙が大きく拡張していた。このことから、トリプシンを含む胃食道逆流液が食道粘膜に有害に作用することが逆流性食道炎の発生に重要であると示唆される。¹⁰⁾ (Salmo et al, 1990)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 トリプシンの局所投与は重症な灼熱感を生じる。閉塞した鼻腔へ限局性に注入処置は体温や心拍を僅かに上昇させた。エアロゾル体の吸入暴露は目と鼻を刺激し、舌炎、咽頭炎、嘔声及び全身症状を引き起こす可能性がある。以前トリプシンの投与歴のあるヒトはアナフィラキシーショックを発生するかもしれない。

<使用禁忌>：肝機能障害患者への静脈内投与。結核に由来する膿胸や気管支胸腔瘻患者には慎重に使用すること。呼吸器粘膜に対するトリプシン刺激作用のため、トリプシン用法は粘膜融解に限られる。¹¹⁾ (Goodman et al, 1975)

- 8.2 トリプシンはしばしば投与部位に重症な灼熱感が起こす。¹²⁾ (Osol et al, 1975)

- 8.3 トリプシンを結膜下に投与した後に目の灼熱感を発現した2症例において、急激な虹彩の破壊と失明の発生が報告されている。

<使用禁忌>：虹彩損傷の治療の際に、トリプシンを局所投与してはいけない。¹³⁾ (Grant, 1974)

- 8.4 トリプシンの暴露歴がある人では、アナフィラキシーショックが発生する可能性がある。¹¹⁾ (Goodman et al, 1975)、¹⁴⁾(Malzfeldt et al, 1987)

引用文献

- 1) TITLE 21--FOOD AND DRUGS, CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PART 184--DIRECT FOOD SUBSTANCES AFFIRMED AS GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE--Table of Contents. Subpart B--Listing of Specific Substances Affirmed as GRAS, Sec. 184.1914 Trypsin. (accessed ; Sep. 2005, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1914>)
- 2) 日本医薬品添加物協会編. トリプシン, 医薬品添加物事典 2005, 株式会社薬事日報社, 197 頁, 2005.
- 3) 既存添加物の JECFA による安全性評価(accessed;Sep.2005, <http://www.ffcr.or.jp/zaidan/FFCRHOME.nsf/pages/JECFA-ADI-E>)
- 4) hemIDplus Advanced, Trypsin. In Toxnet (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と

- 入力し、「ChemIDplus Lite Record」の「full recode」を出力印刷する：
<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp>
- 5) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system. TRYPSIN, , 2002. (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)
 - 6) Grant, W. M. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974., pp. 1070–1071. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system, 2002. (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)
 - 7) Moffatt JD, Lever R, Page CP. Effects of inhaled thrombin receptor agonists in mice. *Br J Pharmacol.* 2004;143(2):269–275.
 - 8) Reichart E, Boerkmann P, Plenat F. Parenteral administration of trypsin triggers lung emphysema. *Eur Respir J.* 1992;5(7):810–814.
 - 9) Meyer–Hoffert U, Rogalski C, Seifert S, Schmeling G, Wingerts Zahn J, Proksch E, Wiedow O. Trypsin induces epidermal proliferation and inflammation in murine skin. *Exp Dermatol.* 2004;13(4):234–241.
 - 10) Salmo JA, Lehto VP, Myllarniemi HS, Kivilaakso EO. Morphological alterations in tryptic esophagitis: an experimental light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study in rabbits. *J Surg Res.* 1990;49(1):14–17.
 - 11) Goodman, L.S., and A. Gilman. (eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1975., p. 957. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)
 - 12) Osol, A. and J.E. Hoover, et al. (eds.). *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 15th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1975., p. 974. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)
 - 13) Grant WM. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974., p. 1070–107. In: TRYPSIN, The following information was generated from the

Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷,
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)

- 14) Malzfeldt E, Kingreen JC. [Anaphylactoid reaction to trypsin following local administration of Dontisolon ointment] [Article in German]. Z Hautkr. 1987;62(23):1657-1658, 1661.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月09日	新規作成(検索式:①Toxnet: Trypsin, ②Google: JECFA, Trypsin, ③PubMed: Trypsin/adverse effects*)

和名:豚脂

英名:Lard

No.: 678

コード: 001455

CAS 登録番号:61789-99-9

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:

一般外用剤 800 mg/g

□GRAS() 文献には GRAS に認めてあると記載されておりますが、FDA の Website では認められません。

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 C57BLマウスに豚脂を 25%濃度で混餌投与した。マウスは離乳後、6カ月齢、12カ月齢からそれぞれ生涯摂取群、1, 7, 12カ月齢から5カ月間摂取群を設けた。対照群は実験動物用の飼料を与えた。マウスは種々の時期に屠殺して、骨格の変化を調べた。体重増加は豚脂摂取群が対照群に比べて大きく、一番増加の程度が少ないものは、5カ月間豚脂摂取群と 12 カ月齢から豚脂を摂取した群であった。データは統計学的に処理したものではないが、豚脂摂取群の寿命は短く、離乳児から豚脂を摂取した群が一番重度な変化がみられた。5 カ月間豚脂摂取群の生存率への影響は投与した時期に応じていた。即ち、成長期への投与では、高脂肪飼料は寿命への影響はなく、むしろ、若齢動物では好ましい効果となったが、高齢のラットに与えると寿命に軽度な障害を与えた。¹⁾ (Silberberg, 1954, 1955)

2.2 ラット

2.2.1 Wistar系ラットに豚脂を混餌して合計のカロリー10%~73%となるようにして 6 週間与えた結果、豚脂の飼料効率はバター脂肪と同等であった。また、死亡率への影響は認められなかった。¹⁾ (Thomasson, 1955)

3 遺伝毒性

3.1 疫学的調査では直腸癌の発現と食事の脂肪との関連はみられなかったが、2つの遺伝子座位(結腸のDlb-1 宿主遺伝子及びlacIトランス遺伝子)をもつ腸上皮細胞への高脂

肪食の変異原性を調べた。トランスゲニックマウス 4 例(雌雄各2例;ヘミ結合lacIの交雑F1したC57BL1/6 及びSWRマウス)に 31%豚脂を含む飼料を5あるいは9週間与えた(他の脂質は、カロリーの半分は実験動物用飼料の脂質であった)。突然変異頻度は対照群に与えた基礎飼料と比較して有意な増加は認められなかった。¹⁾(Zhang, 1996)

4 がん原性

- 4.1 がん原性の指標として増殖細胞の増加が用いられており、乳腺及び大腸直腸細胞内への³Hチミオジンの取込は、植物油を多く含む飼料と比べて豚脂を 15% 含む飼料で 30 日間飼育した若齢Swiss Websterマウスでは大量に認められた。¹⁾(Clayson, 1992)
- 4.2 脂質(豚脂あるいは魚油)を 15%加えた飼料で飼育したマウスでは、ダイズ油、ペニバナ油を脂質源とした飼料で飼育したマウスと比較して、乳腺導管細胞、大腸直腸腺窩の囊胞当たり³Hチミオジン取込細胞数の増加が(p<0.01)報告されている。¹⁾(Lok, 1992)
- 4.3 短期間の高脂肪摂取が膵細胞、結腸細胞過形成を誘導するかどうかを調べた。ラット 1 群 8 例に豚脂を 27%, コーン油を 30%, 3%含む飼料を 4 週間与えた。対照群にはコーン油 5%を加えた飼料とした。高脂肪を与えた 2 群では、空腸近位腫瘤の有意な減少(p<0.05)がみられた。高脂肪群では膵リパーゼ活性の増加、アミラーゼ活性の減少が認められたが、細胞増殖への変化、胃、膵、結腸のDNAへの³Hチミオジン取込への影響は全くみられなかった。これらの成績は、細胞過形成の亢進による膵・結腸のがん原性が高脂肪によるとした今までの概念を支持しない結論となった。¹⁾(Jacobs, 1993)
- 4.4 腫瘍の前段階となる消化管上皮の高度な過形成における高脂肪の役割を調べた。Wistarラット 1 群雄 10 例に豚脂、コーン油、魚油をそれぞれ 80 g/kg含み、繊維を含まない飼料を与えた。投与 14 日後、中期阻害技法により腺窩細胞産生率(CCPR)が小腸の 2カ所、盲腸の 1カ所、結腸の 2カ所で検出された。これらは陰性対照群では認められなかった。空腸、回腸、近位結腸におけるCCPRは豚脂群とコーン油群では差がみられなかったが、魚油群では有意な減少(p<0.05)が認められた。盲腸のCCPR値は、豚脂群と魚油群では差がみられなかったが、コーン油群では有意な減少が認められた。遠位結腸のCCPR値は、コーン油群と比較して、豚脂群と魚油群の値は低かった。n-3 脂肪酸を含む魚油群では、消化管の一部ではCCPR値は相対的に低いと考えられた。¹⁾(Pell, 1994)
- 4.5 Sprague-Dawley系ラット 1 群雌 20 例に発がん物質 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene (DMBA)を強制経口投与を行い、20%豚脂(第 1 群)、3%ヒマワリ油に 17%獣脂あるいはココナツ油混合(第 2, 3群)、20%獣脂(第 4 群)、20%ココナツ油(第 5 群)、3%ヒマワリ油(第 6 群)、20%ヒマワリ油(第 7 群)それぞれ混餌投与した。ラットは毎週触診により腫瘤を調べ、試験終了時に剖検を行った。リノール酸含量は第 1, 2, 3, 6 群では 2.1-2.5%(重量)、第 4, 5 群では約 0.4%(重量)、第 7 群では 13.8%(重量)であった。乳腺腺癌の発生頻度は、第 4, 5, 6 群と比較して第 1, 2, 3, 7 群では多かった。このことから、高脂肪食(20%)と中等度のリノール酸はDMBA惹起がんを増強するとみなした。

¹⁾ (Hopkins, 1979)

- 4.6 DMBA惹起乳腺腫瘍ラットでは、20%豚脂、20%コーン油群の腫瘍頻度は5%豚脂、5%コーン油群と比較して高かった。早期性成熟(膣開口から判断)は、5%コーン油、5%豚脂群と比較して20%豚脂群は有意に早期となった。混餌投与後3、10週目に血清プロラクチン濃度を測定した結果、いずれの群も同等な値を示した。無処置群は設けなかった。¹⁾ (Rogers, 1981)
- 4.7 20%豚脂を摂取したラットのMNU(*N*-methylnitrosourea)惹起乳腺腫瘍の頻度は、4%豚脂と比較して高かった($p < 0.0001$)。両群にコレステロールを追加しても、頻度に変化はみられなかった。(非けん化性分画への阻害として)トリグリセリド分画は、乳腺腫瘍の誘導の決定因子と考えられた。¹⁾ (Cohen, 1982)
- 4.8 Fisher系ラット雌 27例に乳腺腫瘍をMNUで惹起させ、32%(重量)豚脂を混餌投与した結果、乳腺腫瘍の頻度は63%であった。この頻度は5%コーン油を混餌投与した23例の頻度33%と比較して、統計学的(Student-Neuman-Keuls法)に有意差は認められなかった。触指可能な腫瘍の初発群をランクすると、高濃度コーン油 > 高濃度豚脂 > 高濃度牛脂 > 低濃度コーン油、高濃度ココナツ油となり、飼料中のオレイン酸とリノール酸の合計含量と比例していた。¹⁾ (Chan, 1983)
- 4.9 高脂肪を与えたラットのDMBA惹起乳腺腺癌は、乳腺の脂肪への直接作用より視床下部-下垂体系を介したプロラクチンによる誘導によるものかについて調べた。Sprague-Dawley系ラット1群雌20例に20%、5%半合成豚脂を与えた。尾静脈から採血を毎週、膣スメアを毎日、2及び5ヵ月間に3週間実施した。2及び5ヵ月目の血清プロラクチン滴定量は、低脂肪摂取群より高脂肪摂取群の方が発情前・発情期で有意に($p < 0.05$)高い値を示した。発情後期・発情間期では両群ともにプロラクチン濃度に差は認められなかった。¹⁾ (Chan, 1975)
- 4.10 豚脂で認められる乳腺腫瘍の誘導はエストロゲン様作用によるものかについて調べた。思春期のマウス雌1群15例に20%、5%豚脂を7日間混餌投与した。豚脂3種は別途に分析した結果、第1豚脂はdieldrin 35 ppbを含み、残り2種は、ブチル化水酸化アニソール、またはブチル化水酸化トルエンをそれぞれ100 ppb含有した。エストロゲン様作用として、絶対子宮重量、相対子宮重量を測定した。その結果、陽性対照としたジエチルステルベステロール群と比較して差は認められなかった。¹⁾ (Bier, 1986)
- 4.11 乳腺腫瘍への脂肪食の影響は発がんイニシエーション前、中期に起こるかについて調べた。Sprague-Dawley系ラット21日齢雌に5%コーン油(通常の脂肪対照)、20%豚脂、20%コーン油、20%パーム油、20%牛脂を与えた。52日齢でラットにDMBAの経口投与を行い、1週間後に5%コーン油飼料を全例に試験期間中与えた。20%豚脂を試験期間中摂取したラットでは、他の群と比較してDMBA投与後19週間で乳腺腫瘍数の有意な増加($p < 0.05$)が認められた。腫瘍の頻度は牛脂群が多かったので(統計学的には有意差なし)、動物性脂肪は性成熟、内分泌機能に影響を及ぼすかについて引き続き調べた。膣開口の平均日数は対照群と比較して20%脂肪群は早期であった。更に、プロラクチン、

黄体形成ホルモン、エストラジオールの変動期濃度、基準濃度、発情間期子宮重量には群間で差が認められなかった。即ち、動物由来の脂肪摂取群で観察された乳腺発がん誘発は内因性、外因性内分泌刺激によるものではなかった。¹⁾ (Sylvester, 1986)

4.12 外耳道、小腸、結腸のDMH(1,2-dimethylhydrazine)惹起腫瘍の発現頻度は、5%豚脂、対照群と比較して20%豚脂群では高かった。結腸腫瘍の頻度は、5%豚脂群と比較して5%コーン油群が軽度に高かった。これらのデータは統計学的な解析は行われていない。¹⁾ (Reddy, 1976)

4.13 DMH惹起腫瘍は対照群と比較して5%(炭水化物を添加)及び30%豚脂群では、早期に発現し、消化管の合計腫瘍数が有意に増加($p < 0.05$)した。豚脂群では腫瘍の転移がしばしばみられ、生存期間が短縮していた。110日齢では、豚脂群では対照群と比較してコレステロール、トリグリセリドの上昇が認められたが、190日齢では5%豚脂群の濃度は対照群と差はみられなかった。血清免疫グロブリンG(IgG)濃度は豚脂摂取群では有意に低下したが、30%コーン油群、半合成卵白アルブミン、ダイズ油群では差が認められなかった(別途試験)。対照群と比較して、30%豚脂群では、DMH発がん初期にリンパ球の増加がみられ、多発性消化管腫瘍が減少した。¹⁾ (Bansal, 1978)

4.14 AOM(azoxymethane)惹起結腸発がんにおける豚脂の増強効果はイニシエーションかプロモーション段階なのかについて調べた。離乳したF344系ラット雄(AOMを2週間投与)に23.5%, 12.6%, 5%豚脂を投与した後、5%豚脂飼料を更に34週間与えた。陽性対照(プロモーション試験)は最初に5%豚脂を与え、発がん物質を投与後に23.5%豚脂飼料に代えた。無作為に選択したラット6例にAOM最終投与後20, 25, 30週目に内視鏡検査によって腫瘍を調べた。結腸腺癌の用量に相関した増加がみられ、23.5%豚脂群(5%に変更)が有意($p < 0.05$)であった。多発性結腸腫瘍は5%豚脂摂取群と比較して23.5%豚脂(5%に変更)摂取群、13.6%豚脂(5%に変更)摂取群では有意な増加が認められた。陽性対照群は最も頻度の高かった。イニシエーション、プロモーション中の豚脂摂取群では小腸、外耳道の腫瘍頻度には一貫した変化は認められなかった。¹⁾ (Reddy, 1986)

4.15 Wistar系ラット4週齢1群雄30例に40%, 27.5%, 15%豚脂に大量、中等度量、少量の繊維を混入して摂食させた。投与4週間後、ラットに*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitroso-guanidineを週に1回、合計5回直腸内投与した。結腸癌が中間用量豚脂/中等度量繊維群で頻度と発現数ともに最も高度に認められた。高用量豚脂/大量繊維群では、ポリープの発現数が最も多かったため相対的頻度も多くなった。繊維量が多量に含まれる場合には脂肪量は腫瘍発現頻度に影響はなかった。¹⁾ (Sinkeldam, 1990)

4.16 DMHイニシエーション処理したWistar系ラット雄に20%豚脂を標準飼料に混餌投与した結果、異常腺窩巢(ACF)の発現頻度に変化は認められなかった。しかし、20%繊維を豚脂飼料に添加した場合には中等度及び小さなACFの発現数及び合計数が有意に($p < 0.05$)減少した。¹⁾ (Kristiansen, 1995)

4.17 azaserine, *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine処理を行い、すい臓外分泌腺に前腫瘍発生巣を惹起させたラット、ハムスターに発がん処理後12日目から20%豚脂を与え、5%豚脂

摂食ラットのすい臓と比較した。Wistar系SPF白色ラット雄1群40例に離乳後20%豚脂(高脂肪), 4.52%豚脂/0.48%ベニバナ油/2.0%リノール酸(低脂肪), 1.4%豚脂/3.6%コーン油/2.0%リノール酸(追加低脂肪)を与えた。19, 26日目にazaserineを注射した。対照群にはazaserineを投与したが, 標準飼料とした。剖検は482, 485日目に実施した。ラットすい臓のazaserine惹起好塩基性巣は低脂肪群と比較して追加低脂肪群における頻度が有意に増加($p < 0.05$)した。追加低脂肪群は, 20%豚脂群($p < 0.01$)と5%豚脂群($p < 0.05$)と比較して1mmを超える異型腺房細胞結節が有意に減少していた。腺腫数は低脂肪群($p < 0.01$), 追加低脂肪群($p < 0.001$)と比較して高脂肪群は有意に増加し, 頻度は低脂肪群($p < 0.05$)と比較して追加低脂肪群が有意に低値を示した。これらのことから, azaserine処理ラットにおける高脂肪食のプロモーション作用はリノール酸によるものではないとみなされた。¹⁾ (Woutersen,)

- 4.18 Wistar系ラット雄で*N*-nitrosodimethylamine(NDMA)惹起血管肉腫は, 混餌豚脂を2%から25%に増加することにより, 43%から67%に増加した。しかし, 頻度の増加は統計学的には有意ではなかった。混餌脂肪量の増加は呼気量のエタン(過酸化脂質を測定)を増加させたが, その増加はヒマワリ種子油群で明らかであった。血管肉腫の増加はヒマワリ種子油群(2%対25%脂肪)が有意な変化($p < 0.05$)を示した。¹⁾ (Hietanen, 1990)

以下、5-8については該当文献なし。

- 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) Anonymous Final report on the safety assessment of lard glyceride, hydrogenated lard glyceride, lard glycerides, hydrogenated lard glycerides, lard, and hydrogenated lard. Int. J. Toxicol. 2001; 20: 57-64

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年01月15日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : CAS No.: 61789-99-9) 新規作成(検索式; TOXNET: CAS No.: 61789-99-9) 新規作成(検索式; RTECS: CAS No.: 61789-99-9)

和名:ナタネ油

英名:Rape Seed Oil

No.: 679

コード: 002281

CAS 登録番号:

別名:菜種油

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基・粧配規(1997) □外原規

□USP/NF □EP ■FDA

最大使用量:

経口投与 5 mg、一般外用剤 80 mg/g

■GRAS(184.1555)

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 Sprague-Dawley (SD)系ラット, Chester Beatty (CB)系ラットを用いて餌の要因による (SDラットでナタネ油により発現する)心筋障害発現頻度を調べた。雄性ラット 2 種にコーン油, 低エルシ酸ナタネ油 (LEAR), 高エルシ酸ナタネ油 (HEAR) を 20%含む餌を 16 週間与えた。その結果, 限局性心筋壊死の発現頻度はSDラットに比べてCBラットは低かった。CBラットの心筋障害の頻度はいずれの餌でも同程度であったが, SDラットではナタネ油投与群が高い頻度を示した。体重増加はSD, CBラットともにコーン油, LEAR 群で差がなく, HEAR群では他の群に比べて増加抑制が明らかであった。重度な心筋の脂肪沈着はHEAR群でのみ認められたが, SDとCBラットで程度に差はなかった。心臓のトリグリセリド, 遊離脂肪酸濃度はHEAR群で増加がみられたが, SDとCBラットで差は認められなかった。種差が認められた変化はHEAR摂取群心臓における数種のリン脂質濃度であったが, 各リン脂質遊離酸の成分比には殆ど差がみられなかった。心臓のトリグリセリド, 遊離脂肪酸, リン脂質と関連していると考えられる心臓障害の種差は, 肝臓の組織所見からは確認できなかった。¹⁾ (Kramer, 1979)

2.2.2 脳卒中易発性自然発症高血圧ラット (SHRSP) 5 週齢の 1 群 20 例に 10w/w%ナタネ油 (canola), ダイズ油をそれぞれ餌に混入して与えた。なお, 飲用水には 1%塩化ナトリウムを負荷した。生存期間はナタネ油群 62±2 日で, ダイズ油群の 68±2 日と比較して短かった。脳卒中に関連した徴候はいずれの動物でも観察されたが, 所見の初発はナタネ