

れの投与群でも変化はみられなかった。いずれの投与群の病理所見にも異常は認められなかったが、高用量 2 群で色素沈着が消化管、リンパ節、腎曲尿細管にみられた。²⁾ (Chambers et al., 1966)

2.3 ブタ

2.3.1 ブタ 1 群雌雄各 3 例にブラウンチョコレート FB (純度 81.8%) を飼料に混入して 0, 25, 250, 1000 mg/kg/day となるよう 16 週間投与した。その結果、体重増加量、血液学的所見、尿所見、雄肺の絶対重量減少を除く器官重量には投与群と対照群で差は認められなかった。投与に関連した変化としては、リンパ節の色素沈着が高用量群、250 mg/kg 群雌 1 例、25 mg/kg 群雄 2 例 (貪食細胞の軽微な変化) にみられた。高用量群では、さらに消化管の粘膜に色素沈着が認められた。1000 mg/kg 群雄 1 例の腎臓では暗褐色を呈した。¹⁾ (Butterworth et al., 1975)

2.3.2 Large White 系ブタ 1 群雌雄各 3 例にブラウンチョコレート HT を飼料に混入して 0, 5, 20, 100 mg/kg/day となるよう 13 週間投与した。投与開始時 10 週齢であった。その結果、死亡率、体重増加、器官重量、尿所見は対照群と差が認められなかった。投与 13 週目の投与群 3 群雄のヘモグロビン量は対照群と比較して有意な減少がみられた。しかし、これらの所見は他の血液学的所見や病理所見とは相関しなかった。病理組織学的所見は投与群と対照群で差はみられなかった。²⁾ (Hendy et al., 1975)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 がん原性

4.1 マウス

4.1.1 CFW 系マウス雌雄各 50 例にブラウンチョコレート FB (純度 81.8%) を飼料に 0, 300, 1000, 3000, 10000 ppm 混入して 80 週間与えた。その結果、体重増加量、血液学的所見、器官重量には投与用量と相関した変化は認められなかった。ただ、300 及び 10000 ppm 群雄の体重低下、腎臓の相対重量減少はみられた。腫瘍発現率の増加は認められなかった。病理組織学的所見では、10000 ppm 群で肝臓のクッパー細胞、リンパ節及び脾臓の貪食細胞、小腸の上皮細胞に色素沈着が認められた。¹⁾ (Gaunt et al., 1973)

4.1.2 TF1 系マウス雌雄各 48 例にブラウンチョコレート HT (純度 85%) を飼料に 0, 0.01, 0.1, 1% 混入して 80 週間与えた。その結果、軽度な体重増加抑制、心重量の減少が 0.5% 群雄で認められた。同群雌 77 週目では、対照群と比較してヘマトクリット、総リンパ球数の減少がみられた。しかし、これらの所見の投与との関連は明らかではなかった。死亡率は対照群と投与群で有意な統計学的な差は認められなかった。消化管の褐色化が高用量群でみられ、ブラウンチョコレート HT 投与によるものと考えられた。0.5% 群雌では肝臓に白血球の浸潤の増加、嚢胞性卵巣がみられた。腫瘍発現率は、いずれの群も同様で、

催腫瘍性はないものとみなされた。²⁾ (Drake et al., 1975)

4.2 ラット

4.2.1 CFE 系ラット雌雄各 30 例を 5 群にわけ、ブラウンチョコレート FB (純度 81.8%) 0, 1000, 3000, 10000, 30000ppm を飼料に混入して 2 年間与えた。その結果、投与に関連した変化は、死亡率、体重増加量、血液学的所見、血清化学的所見、器官重量 (脾臓の相対重量増加を除く)、腫瘍発現率には認められなかった。尿細管に色素沈着が 3000 ppm 以上の群でみられた。その他、色素沈着は肝臓のクッパー細胞、リンパ節、脾臓、消化管粘膜に 30000 ppm 群雌の少数例で認められた。¹⁾ (Gaunt and Brantom, 1972)

4.2.2 Wistar 系ラット雌雄各 48 例にブラウンチョコレート HT (純度 85%) を飼料に 0 (対照), 500, 2000, 10000 ppm を混入して 2 年間与えた。その結果、体重増加、摂餌量、飲水量、血液学的所見、腎機能、血清成分所見、器官重量に毒性徴候は認められなかった。死亡率の増加が高用量群雄でみられた。病理組織学的所見では毒性徴候は認められなかったが、乳腺に線維腺腫の増加が有意ではないものの投与用量に応じてみられた。投与群の腫瘍発現率は対照群と差が認められなかった。²⁾ (Carpanini et al., 1975)

5 生殖発生毒性

5.1 1 群 30 匹の Wistar 系妊娠ラットに、ブラウン HT (ブラウンチョコレート HT) の 0、250、500 又は 1000mg/kg/day を妊娠 0 日から 19 日まで毎日経口投与し、妊娠 20 日目に頸椎脱臼により屠殺した。着床、同腹仔体重、胎仔体重、性比に投与による影響は見られなかった。胎仔切片及び骨格標本においても投与に関連した異常は認められなかった。結論としてブラウン HT は 1000mg/kg/day まで投与しても胎仔毒性又は催奇形性を示さなかった。³⁾

5.2 ラットに、ブラウン HT (ブラウンチョコレート HT) の 0、50、250 又は 500mg/kg/day を 3 世代にわたって混餌投与した。催奇形性は F_0 、 F_1 及び F_2 世代の 1 群 12 匹の雌 (対照群は 24 匹) について実施した。大まかな剖検検査は F_1 、 F_{2a} 、 F_{2b} の離乳時の仔ラットで、完全な剖検検査は F_0 、 F_1 、 F_{2a} 、 F_{2b} の離乳後の母獣で実施した。更に完全な剖検検査は F_{2a} 世代からの分娩 32 日後の雌雄各 1 匹、 F_{2b} 世代からの分娩 72 日後の雌雄各 1 匹、 F_3 世代からの分娩 72 日後の雌雄各 3 匹についても実施した。剖検の結果、幾匹かの投与ラットでは胃腸管の内臓及び特にリンパ節の褐色化が明らかであり、着色の程度は投与量や投与期間に関係があるように思われた。しかし、病理組織学的には変化は認められなかった。また、体重、摂餌量、摂水量及び一般状態にも異常は見られなかった。250mg/kg までは剖検所見、臓器重量に変化は見られなかった。500mg/kg 群では盲腸の肥大化が雌の成獣にしばしば認められ、腎重量は対照群に比し常に重かった。しかし、これらの臓器においても組織病理学的には異常はなかった。生殖能にも異常は見られなかった。催奇形性に関しても F_0 、 F_1 、 F_2 世代の妊娠ラットの着床数、胎仔の体重、外観に異常は認められなかった。胎仔の骨化の程度に若干の差が F_2 世代から生まれた胎仔

に見られたが、正常の範囲内の変動であった。胎仔の生後発育、分化等にも投与による影響は見られなかった。以上の結果から無影響量(no-effect-level)は、繁殖性に関しては 500mg/kg であると思われるが、腎重量の変化を考慮すると無影響量(no-untoward-effect level)は 250mg/kg である。³⁾ (Brantom et al., 1981)

以下、6-8については該当文献なし。

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) WHO Food Additive Series No.12 Chocolate Brown FB, 1977
(Accessed; Jul. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je10.htm>)
- 2) WHO Food Additive Series No.12 Chocolate Brown HT, 1977
(Accessed; Jul. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je11.htm>)
- 3) WHO Food Additive Series No.19 Brown HT, 1984
(Accessed; Nov. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je04.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年11月11日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations、TOXNET、RTECS : Bitter chocolate, Chocolate brown FB, Chocolate brown HT)

和名:ヒマワリ油

英名:Sunflower oil

No.: 768

コード: 107034

CAS 登録番号:8001-21-6

別名:サンフラワー油

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1977) 外原規(1991)

USP/NF EP(5) FDA

最大使用量:

経口投与 585 mg

JECFA の評価:

評価は終了していない。

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 系ラット雄にヒマワリ油, 劣化(酸化)ヒマワリ油を飼料に混入して 4 週間投与した。4%ヒマワリ油群, 4%劣化(酸化)ヒマワリ油群, 2%劣化ヒマワリ油及び 2%ヒマワリ油群, 4%脂質群, 脂質を飼料に含まない対照群の 5 群を設けた。その結果, ヒマワリ油投与群では著変はみられなかったが, 劣化ヒマワリ油を与えた群では対照群と比較して, 体重増加が 1/4 に抑制された。また, 糞の脂質含量の増加, 肝臓の脂肪変性, 肝臓のリノレイン酸含量の減少, 単不飽和脂肪酸の増加がみられた。肝ホモジネート中のシチジル酸トランスフェラーゼが増加し単不飽和脂肪酸の変動との関連が疑われた。アラキドン酸は劣化ヒマワリ油群のリン脂質で増加した。これは, アラキドン酸の合成が促進したか, エイコサノイドの生合成が停止したことが予想された。¹⁾ (Blanc et al., 1992)

以下、3-8については該当文献なし。

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) Blanc P., Revol A., Pacheco H Chronical ingestion of oxidized oil in the rat: Effect on lipid composition and on cytidyl transferase activity in various tissues. Nutrition Research 1992; 12: 833-844

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年11月11日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations、TOXNET、RTECS : Sunflower oil and CAS No.: 8001-21-6)

和名:dI-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液

英名:Sodium dI-Pyrrolidonecarboxylate Solution

No.: 772

コード: 106654

CAS 登録番号: 54571-67-4

別名:

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 50 mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀ (ピロリドンカルボン酸(PCA)ナトリウム)

マウス 雄	経口	10.4 g/kg	Ajinomoto, 1994 ¹⁾
マウス	経口	>2.0 g/kg	Centre International de Toxicologie, 1990 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 Sprague-Dawley 系ラット雌雄各 5 例にピロリドンカルボン酸(PCA)を飼料に 1.5%濃度で混入して, 12 日間与えた結果, 体重増加は無処置対照群と比較して変化は認められなかった。¹⁾ (Lin, Shie and Tung, 1971)

2.1.2 Sprague-Dawley 系ラット雄 6 例に PCA を飼料に 1%濃度で混入して, 70 日間与えた結果, 最初の 10 日間は無処置対照群と比較して, 体重増加に変化は認められなかった。しかし, 試験終了時には, 体重は 1%群で 238.4 g, 対照群 214.4 g となった。この結果は有意差の境界限度とみなされた。¹⁾ (Lin, Shie and Tung, 1971)

2.1.3 Wistar 系ラット雌雄各 80 例を 5 群に分け, L-PCA ナトリウムを飼料に 2%, 4%, 8%濃度で飼料に混入して, 13 及び 26 週間与えた。その他, 無処置対照群, 6%プロピオン酸ナトリウム群を設けた。その結果, 血液学的所見, 血液化学的所見, 尿所見, 剖検, 主な器官の組織所見には毒性学的徴候は認められなかった。下痢, 軟便は高用量群でみられたが, 無処置対照群でも投与 9 週目まで認められた。これらは, 混餌投与への適応に関連した変化が疑われた。高用量群では腎臓の肥大しており, 長期間のナトリウム負荷への適応性変化と考えられた。²⁾ (石井ら, 1992)

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	780-25000 $\mu\text{g/mL}$ (PCA, PCA-Na)	陰性	Ajinomoto. 1992 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)	ヒト リンパ球	80-1290 $\mu\text{g/mL}$ 322.5-1290 $\mu\text{g/mL}$ (PCA)	陰性	Huntingdon. 1996 ¹⁾

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性・感作性

- 6.1 Hartley 系モルモット雌 10 例に PCA ナトリウム 2, 4, 8, 16, 32, 50%水性液を剃毛した皮膚に 1 日 1 回 14 日間塗布した。対照には蒸留水を用いた。皮膚観察は毎日実施し、最終投与終了後も 2 週間観察した。その結果、いずれの濃度群にも刺激性は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1994)
- 6.2 Hartley 系モルモット雌 30 例に PCA ナトリウム 5%水性液を損傷皮膚に 1 日 1 回 3 日間塗布した。対照には蒸留水を損傷皮膚に適用した。その結果、PCA ナトリウムに刺激性は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1994)
- 6.3 ウサギに PCA ナトリウム 50%水性液を健常皮膚、損傷皮膚に 24 時間適用し、その後 24 時間、72 時間目に刺激性評点をつけた。その結果、PCA ナトリウムの刺激性は陰性 (non-irritant) に分類された。¹⁾ (UCIB, 1989)
- 6.4 皮膚一次刺激性に用いた Hartley 系モルモット雌 10 例を感作性試験に用いた。2, 4, 8, 16, 32, 50%PCA ナトリウム水性液を剃毛した皮膚に 1 日 1 回 14 日間塗布した 2 週間後に、5%水性液を各モルモットの右乳房部皮膚に適用した。48 時間、72 時間目に評点をつけた結果、感作性は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1994)
- 6.5 Hartley 系モルモット雌 10 例の剃毛した皮膚に 1%PCA ナトリウム水性液を 1, 4, 7 日目に塗布した。投与 1~10 日まで紫外線を 10 分間モルモットに照射した。投与局所の反応を 4, 10 日目に評価した結果、光毒性は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1994)
- 6.6 白色ウサギ雄 6 例に 50%PCA ナトリウム水性液を Draize 法に従って適用し、眼粘膜刺激性を調べた。各々のウサギの右側結膜嚢に 50%液 0.1 mL を点眼し、うち 3 例は点眼後 2-4

秒後に洗眼を行ったが、残りは非洗眼とした。対照群には、0.9%塩化ナトリウム液を点眼した。ウサギの各眼については 24, 48, 72, 96, 168 時間目に評点をつけた。極めて軽度な炎症像が対照群, PCA 群の 1 例に認められた。これらの徴候は 72, 96 時間目には元の状態に復した。¹⁾ (Ajinomoto, 1994)

- 6.7 上記 6.5 試験と同様に、50%PCA ナトリウム液を調べた結果、眼粘膜刺激性は陰性 (nonirritating) に分類された。軽度な結膜炎が点眼後 1 時間目に認められたが、24 時間目には元の状態に復した。¹⁾ (UCIB, 1989)

7 その他の毒性

7.1 神経毒性

- 7.1.1 CD-1 (ICR) マウスを用いて PCA の神経毒性、動態を調べた。動態試験では、成熟マウス雄と 10 日齢マウス雌雄に 0.5%PCA を経口投与した。投与後 5-480 分間に順次屠殺を行い血液と脳を採取して分析を実施した。

成熟マウスでは、脳中 PCA 濃度は 60 分間で factor 4.5 で最高濃度に達したが、血漿中では 30 分間で factor 55.5 で増加した。また、血漿中ではグルタミン酸濃度が 1.3 倍増加したが、脳では変化がみられなかった。10 日齢のマウスでは、投与後 30 分の血漿中 PCA 濃度は 69 倍高く、脳では 5.7 倍高かった。

神経毒性に用いたマウスでは、10 日齢のマウスに 10%PCA 液を 2 及び 4 g/kg を強制経口投与した。投与後 6 時間目に屠殺して、脳を採取した。無処置の対照マウスも調べた。弓状核の壊死性ニューロン数は投与群と対照群で差が認められなかった。¹⁾ (Caccia et al., 1983)

- 7.1.2 マウスに PCA を線条体内投与して神経毒性を調べた。0.02-100 μ mol PCA を 1 μ L 投与後、神経網の障害部位の増加が投与用量に応じて認められ、行動の変化も用量に応じて観察された。¹⁾ (Rieke, Scarfe and Hunter, 1984)

- 7.1.3 ラットに 250 nM PCA を線条体内投与して神経毒性を定位固定で調べた結果、神経毒性は認められなかった。¹⁾ (McGeer and Singh, 1984)

7.2 面皰形成 (Comedogenicity)

- 7.2.1 ニュージランド白色ウサギ雄 6 例に 50%PCA ナトリウム液 0.1mL を右側耳に週 5 回 2 週間点耳した。左側耳は無処置対照とした。最終点耳後 6-8 時間目に屠殺して耳の上皮を採取、検査した。その結果、上皮における毛嚢脂腺数は投与群と無処置群で差はみられなかった。¹⁾ (UCIB, 1987)

8 ヒトにおける知見

8.1 皮膚刺激性

- 8.1.1 被検者 13 名に 6.25%, 12.5%, 25%, 50%PCA ナトリウム蒸留水液 10 μ L を額、頬、首、背上部に 1X1cm の大きさの開放パッチで貼付した。皮下血流量を投与部位と対照部位をレ

ーザー・ドップラー・フローメトリー(LDF)装置により5分間隔で40分間測定した。紅斑が12.5%以上のPCAナトリウム群3名の背上部で認められ、6.25%群でも2名にみられた。この刺激性反応は適用後5分以内に発現し、30分後には消失していた。額、頬、首の皮膚には刺激性は認められず、LDF検査でも差がみられなかった。

8.1.2 被検者男性46名に30%PCAナトリウム液を開放パッチで貼付し、皮膚疲労試験を実施した。PCAナトリウム液を被検者左側上腕に1日1回14日間適用し、刺激性は6日、14日目に評価した。対照物質としては水を用いた。その結果、試験期間中刺激性徴候は認められなかった。¹⁾(Ajinomoto, 1972)

8.1.3 被検者男性46名に4, 8, 16, 32%PCAナトリウム液を24時間閉塞パッチを行い、皮膚疲労試験を実施した。パッチ除去後3時間目に投与局所を評価した。対照箇所には5%ポリエチレングリコール、5%グリセリン蒸留水液を適用し、1箇所は無処置とした。その結果、平均刺激評点は、いずれの濃度群とも対照群と差が認められなかった。被検者1名では広範な紅斑がいずれの濃度でもみられ、他の1名では4, 8%群で同様な紅斑が認められた。しかし、16, 32%PCAナトリウム群では紅斑は一部であった。これら被検者の対照部位の刺激性は、無処置であっても、同様あるいは軽度であった。¹⁾(Ajinomoto, 1972)

8.1.4 湿疹性皮膚炎の被検者における0.2%PCAナトリウム液の一時刺激性を調べた。患者47名の背部2箇所に48時間閉塞パッチを適用した。対照としては水を同様に適用した。パッチ除去後24, 48時間目に投与局所の評価を実施した。その結果、刺激性の変化は認められなかった。¹⁾(Ajinomoto, 1972)

8.1.5 被検者18名に2.0%PCAナトリウムを含む製剤における4日間累積刺激性試験を閉塞パッチ法を用いて調べた結果、陰性であった。¹⁾(CTFA, 1990)

8.2 感作性・光感作性

8.2.1 被検者25名で2.0%PCAナトリウムを含む製剤の感作性をマキシミゼーション法で調べた。1%ラウリル酸ナトリウム水性液を各被検者の上腕外側に閉塞パッチを行った。24時間後、パッチを除いた製剤0.1gを同じ部位に週48時間、週末72時間閉塞パッチを行った。この感作法を5回繰り返した。10日間無処置後、被検者は誘発のため反対側の腕に10.0%ラウリル酸ナトリウム水性液0.1mLを1時間適用し、引き続き48時間製剤を閉塞パッチで適用した。パッチを除いた後、部位の評価を1時間目、24時間後に行った結果、誘発期間中の刺激性は認められず、感作性はみられなかった。¹⁾(Ivy Laboratories, 1991)

8.2.2 被検者39名に4, 8, 16, 32%PCAナトリウム水性液の閉塞パッチ法を行い、皮膚刺激性を調べた。引き続き3ヵ月後に同じ濃度のPCAナトリウムを適用した。一連の処置は閉塞パッチで行い、背部3箇所、即ち、左側2箇所、右側1箇所とした。1回目は24時間目に評価し、他の2組は48時間目に実施した。対照2箇所は蒸留水と無処置で各組に設けた。その結果、感作性の所見は認められなかった。PCAナトリウムの初回投与で皮膚反応がみられた被検者2名中1名では、2回目の投与で最も強い反応がみられ、強い陽性反応とみなされた。この個体では、陰性対照箇所でも陽性反応が認められた。その他の被検者

では2回目のPCAナトリウム処置で反応はなかった。¹⁾(Ajinomoto, 1972)

8.2.3 本試験の被検者はさらに光感作性試験を実施した。感作性試験の最後の観察期間後、誘発パッチを24時間実施した部位に、パッチ除去後24時間目に紫外線を50秒間照射した(パッチ試験1)。48時間誘発した部位1組では、パッチ除去後直ちに同様な紫外線照射を実施した(パッチ試験2)。光源には東芝蛍光灯FL-20SEX, 2 pulse FL-20BLBX2, 合計80W(波長の記載はない)であった。残り48時間誘発した組には照射は行わなかった(パッチ試験3)。対照はパッチ試験2のために設けた。別途に被検者男性18名については、PCAナトリウム感作を実施しなかった以外、同様な処置を行った(パッチ試験4)。すべての試験部位は照射後24時間間隔で評価した。

その結果、パッチ試験1及び2では、紫外線照射前後で比較して刺激評点の増加は認められず、むしろ減少傾向がみられた。また、両者ともに投与と対照で有意な差は認められなかった。パッチ試験4では、被検者はPCAナトリウムに感作されていないにもかかわらず、パッチ試験3と同様な成績であった。治験責任医師はPCAナトリウムの光毒性も光感作性もないと判断した。¹⁾(Ajinomoto, 1972)

8.3 皮膚への影響

8.3.1 要因計画 2^2 では、経皮性水分損失(TEWL)における尿素とPCAの影響について調べた。2%, 5%w/w PCAプロ「ピレングリコール液を用いた。TEWLは白人女性4名の5箇所ですべて3回調べた。投与前の値も求めた。10, 20%尿素存在下でPCA濃度は2%から5%まで増加させた場合、TEWLは統計学的に有意な増加が認められた。2%w/wPCA存在下で尿素濃度を10%から20%に増加させた場合、TEWLは増加したが、5%PCAでの更なる影響は認められなかった。研究者は尿素とPCAは相互関係がみられることから、尿素の濃度を変えることによる影響の程度はPCA濃度に依存して増加あるいは逆の減少もみられた。¹⁾(McCallion and Li Wan Po, 1995)

引用文献

- 1) Anonymous Final safety assessment for PCA and sodium PCA. Int. J. Toxicol. 1999; 18 (Suppl.2): 25-34
- 2) 石井 胖行, 藤本 積, 二宮 くみ子, 鳥居 邦夫 L-2-ピロリドン-5-カルボン酸ナトリウム(PCA-Na)の飼料混入によるラットの13及び26週毒性試験, 医薬品研究, 1992; 23: 717-736

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年11月11日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations, TOXNET, RTECS : CAS No.: 54571-67-4)

和名： フィトステロール

英名： Phytosterol

No.： 775

コード： 105179

CAS 登録番号： 19044-06-5、32345-19-0、481-16-3、76250-40-3、83-46-5、83-47-6、83-48-7

別名： 植物ステロール、フィステリン

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(5) FDA

最大使用量：

一般外用剤 10mg/g

フィトステロールは、植物に含まれるステロールの総称であり、主として β -シトステロール(β -sitosterol)、カンペステロール(Campesterol)、スティグマステロール(stigmasterol)から成る。下記情報にはフィトステロール、フィトステロールに含まれる個々のステロール及びフィトステロールのエステルについての情報も含まれる。

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 (総説) ラットに β -シトステロールを 60 日間皮下投与したが、肝及び腎に肉眼的、顕微的に明白な障害は認められなかった。肝及び腎の機能試験は、血中のヘモグロビン、血糖、血清中の蛋白、ビリルビン、コレステロール、GPT、GOT 等を測定することにより行った。これらのパラメーターは、蛋白とコレステロールを除き、正常範囲内であった。コレステロール値は変化しやすく、雌雄共に用量依存的に低下した。¹⁾ (Malini and Vanithakumari, 1990)

2.1.2 1 群雌雄各 20 匹の Wistar 系由来の ALpk:AP(f)SD ラットに、フィトステロールエステルの 0、0.16、1.6、3.2 又は 8.1%を食餌に混入して 90 日間投与した。投与期間中は臨床症状、体重、摂餌・摂水量を測定し、投与期間終了時に剖検し、血液検査、臓器重量、臓器の組織学的検査を行った。その結果、投与に起因すると思われる毒性学的に意義ある変化は見られなかった。従って、フィトステロールエステルの 90 日間混餌投与による最大無作用量(NOEL)は 8.1%と推定された。これは、フィトステロールエステルの 6.6g/kg/day、フ

イトステロールの 4.1g/kg/day に相当する。²⁾ (Hepburn et al., 1999)

- 2.1.3 1群雌雄のSD系ラットを用い、植物ステロールの0、1000、3000又は9000mg/kg/dayを胃管により13週間強制経口投与した。投与終了後、雌雄各10匹を剖検した。また、対照群及び最高投与群の雌雄各6匹については4週間の回復期間の後にも剖検した。体重増加の軽度の抑制が見られたが、高用量群でのみ有意であった。病理組織所見では単核球細胞の浸潤を伴った心筋炎が高用量群の雄で見られた。高用量群における体重増加抑制及び心筋炎頻度の上昇は、回復期間終了後も回復しなかった。死亡率、臨床所見、摂餌・摂水量、剖検時の肉眼所見、尿検査、血液検査、臨床化学検査、臓器重量等にはいずれの群においても異常は見られなかった。本実験における最大無作用量 (NOAEL) は雌雄共に3000mg/kgと推定された。³⁾ (Kim et al., 2002)

以下、3-4については該当文献なし。

3 遺伝毒性

4 癌原性

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

- 5.1.1 主として β -シトステロールを含有する食餌性フィトステロール混合物(PS)をマウスに5mg/kg/dayを投与し、5世代にわたる影響について検討した。一般的な繁殖に関するパラメーター、生後発育分化、成長、生存率、生殖器重量、性ホルモン量等を F_0 - F_4 の5世代にわたってモニターした。PSの暴露により F_2 及び F_4 世代では、血中テストステロン濃度の増加及び子宮相対重量の低下が見られた。また、 F_3 の雌では血中エストラジオールの増加が、 F_2 の雄では精巣中のテストステロンの増加が認められた。これらの一過性の変化にもかかわらず、PSの曝露はマウスの繁殖能に悪影響を与えることはなかった。⁴⁾ (Ryokkynen et al., 2005)

5.2 ラット

- 5.2.1 雌雄のWistar系ラットにフィトステロールエステル0、1.6、3.2又は8.1%含有食を2世代にわたって投与し、性成熟パラメーター、発情期を含む繁殖能及び発育に対する影響を検討した。肉眼的、顕微鏡的観察は F_1 、 F_2 の離乳したばかりの生仔及び F_0 、 F_1 の親動物から得た臓器について行った。臨床所見には異常は見られなかった。いずれの世代においても同腹仔ベースで見た仔の死亡率にも異常は見られなかった。また、交尾までに要する期間(Precocial time)、交尾能(Mating index)、繁殖能、妊娠能、妊娠期間、死産する雌親の数、着床後のロス、生仔の発育等に影響は見られなかった。更に性成熟に関するパラメーター、発情周期の長さにも用量に依存した変化は見られなかった。以上、食餌に混入してフィトステロールエステルを8.1%(2.1-9.1g/kg bw/day)まで、2世代にわたってラットに与えても、 F_0 、 F_1 の繁殖能、 F_1 、 F_2 の発育及び F_1 の性成熟に影響は見られな

った。本実験における最大無作用量 (NOAEL) は混餌 8.1% と推定される。これはフィトステロールエステルとしては 2.5–9.1 g/kg bw/day、フィトステロールとしては 1.54–5.62 g/kg bw/day に相当する。⁵⁾ (Waalkens–Berendsen et al., 1999)

5.3 その他

5.3.1 成熟した雌雄の湖産マスを用い、産卵前に 4.5 ヶ月間、主としてシトステロールから成るフィトステロール (PS) の 10 及び 20 μ g/L に曝露した。PS 曝露雌から得た卵を、PS 曝露雄の精子と清水中で人工的に受精させた。その後、受精卵を清水中で孵化するまでインキュベートした。卵黄嚢を有する幼魚を遊泳できるようになるまで観察し、死亡率及び奇形の有無を記録すると共に、胆汁中及び生殖腺中の PS の出現有無等、親サケの生理状態を観察した。更に PS 曝露雌の卵を非曝露雄の精子と受精させて性の相違による影響をも検討した。その結果、PS 曝露により用量依存性の卵死亡率の上昇、卵サイズの低下及び卵黄嚢を有する幼魚の平均重量の低下が見られた。一般的に変形ないしは有病の幼魚が多く、特に高用量群で顕著であった。しかし、非曝露雄の精子と受精させた群でも同様な異常が見られ、雌依存性のメカニズムが推定された。卵や幼魚に及ぼす影響の雌依存性の原因は卵中の PS の用量依存的な上昇にある。魚中の生理的パラメーター (血中の高エストラジオール、高 7-エトキシレゾルフィン O-脱エチラーゼ活性 (7-ethoxy resorufin O-deethylase)) は曝露雌の成熟化を遅延させることを意味している。しかし、同群の雄では成熟化は促進している。以上の結果は、粉碎パルプ廃物における天然の木材由来の化合物は、実験室及び粉碎パルプ廃液を含む水中と同じく、マスの繁殖に影響を与えることを示している。製材所から無漂白のまま流される廃液の流れにも注意を払うべきである。⁶⁾ (Lehtinen et al., 1999)

5.3.2 Zebrafish を用い、3 世代にわたって、シトステロールを含む 2 種類のフィトステロール (PS) に曝露し、その影響を検討した。ひとつは木材由来のものであり、他方は大豆由来のフィトステロールである。血中のビテロゲニン (Vitellogenin) 量及び性比の変化を繁殖能異常の指標とした。いずれの PS も Zebrafish にビテロゲニンの誘導を惹起した。木材由来 PS は性比を変化させた。即ち、第一世代 (F_1) では雄が、 F_2 では雌が優位であった。大豆 PS は使用した濃度範囲では F_1 では致死性であった。この多世代にわたる曝露試験でシトステロールを含有する PS は、性比の変化及びビテロゲニン産生を誘導することにより魚の繁殖システムに異常を来たす。⁷⁾ (Nakari & Erkomaa, 2003)

5.3.3 フィトステロールの混合物であるウルトラシトステロール (Ultrasitosterol、主として β -シトステロール 75.7% 及び β -シトスタノール 13% から成る) の Grayling 胚 (*Thymallus thymallus*) に対する作用を検討した。卵を 1、10 又は 50 μ g/L のウルトラシトステロール (USS) に 4 週間曝露した。胚及びその後孵化したハエ (Fly) は、曝露の 7、14、21、28 日後に組織病理学的な解析を行った。曝露開始 1 週間の間に卵の殆ど (95% 以上) が孵化した。USS はいずれの濃度域においても孵化時間を有意に短縮した。胚抽出物中の T3 (Triiodothyronine)、T4 (Thyroxine) レベルには有意な影響は見られなかったが、興味ある

ことに対照群を含め孵化が近づくと T3 レベルは上昇した。結論的には、USS はハエ胚の発育に影響力を有することを示した。これらの変化を詳細に検討するには更に長期間の曝露実験が必要である。⁸⁾ (Honkanen et al., 2005)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 ホルモンに対する作用

7.1.1 β -シトステロール、カンペステロール、スチグマステロールの混合物であるフィトステロール(PS)のエストロゲン様作用の可能性について、*in vitro* 及び *in vivo* で検討した。*In vitro* の系では未成熟ラットの子宮のエストロゲン受容体(ER)との競合的結合を指標に PS の ER への結合能を測定した。また、エストロゲン反応性遺伝子の転写活性化についてはエストロゲン誘導酵母スクリーニングで試験した。PS はこれらの *in vitro* の系では何ら活性を示さなかった。*In vivo* における子宮に対する作用(Uterotrophic)は、未成熟雌ラット(n=10)に PS の 0、5、50 又は 500mg/kg/day を連続 3 日間投与した系で検討した。PS 及びそのエステル体(紅花油の脂肪酸でエステル化)は、投与終了時の未成熟雌ラットの子宮重量を増加させなかった。陽性対照である β -エストラジオール(0.4mg/kg/day)は子宮重量を有意に増加させた。また、既知のフィトエストロイゲン(Phytoestrogen)であるクメステロール(Coumesterol)も弱いながら用量依存性(20、40、80mg/kg/day)の活性を示した。以上、PS は ER には結合せず、組換え酵母の系でヒト ER の転写活性を刺激しなかった。更に未成熟雌ラットに経口投与して検討したエストロゲン活性も認められなかった。⁹⁾ (Baker et al., 1999)

7.2 血管内皮細胞に対する作用

7.2.1 ヒト培養臍帯静脈内皮細胞を 0.7mmol/L までのシトステロール濃度で培養し、血管内皮細胞に対する影響を *in vitro* で検討した。高濃度のシトステロール供給のためにはリポゾームを使用した。0.7mmol/L、72 時間では内皮細胞の収縮を来し、細胞内乳酸脱水素酵素の遊離を増加させた。同、96 時間の培養では細胞は部分的に基質から脱離した。この時点で 0.35mmol/L 濃度では内皮細胞に乱れを生じた。しかし、シトステロールが組織プラスミノゲン活性化因子を増強させるという以前の報告を確認することはできなかった。¹⁰⁾ (Boberg et al., 1991)

7.3 酸化物の作用

7.3.1 フィトステロール(PS)は非常に安定であり、その酸化は極端な加熱条件下でしか起こらない可能性がある。酸素存在下に PS を長時間過熱して得た PS のオキシド(Oxide)について、遺伝毒性及び亜急性毒性試験を行った。その結果、約 30%の PS オキシドを含有する PS オキシド濃縮物は遺伝毒性を示さなかった。また、ラットに 90 日間連続混餌投与

しても明らかな毒性を示さなかった。後者の実験で混餌投与における最大無作用量 (NOEL)は、雄で 128mg/kg/day、雌で 144mg/kg/day と推定された。¹¹⁾ (Lea et al., 2004)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 185名の健常人ボランティア(35-64歳)を用いた二重盲検法にて、植物ステロールを強化したスプレッド(Spread)を長期間使用した際の有効性と安全性について検討した。1.6gの植物ステロールエステルを強化したスプレッド1日20gを1年間摂食させた。その結果、総コレステロールは4%、LDL-コレステロールは6%低下した。 α -及び β -カロテン関連脂質濃度は15-25%低下したが、脂溶性ビタミン濃度は変化しなかった。植物ステロールの血中濃度は、カンペステロールは、2.76から5.31 μ mol/mmol total cholesterolへ、 β -シトステロールは1.86から2.47 μ mol/mmol total cholesterolへと夫々有意に増加した。赤血球中の総植物ステロールの増加(5.29-9.62 μ g/g)は赤血球の変形能に影響を与えなかった。男性の遊離及び総テストステロン、女性の黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン、 β -エストラジオール、プロゲステロンには影響なかった。その他、血液学的、臨床化学的検査にも異常は見られなかった。報告された副作用で、対照のスプレッドと植物ステロール強化スプレッドとの間に相違は見られなかった。以上、植物ステロールエステル強化スプレッドはコレステロールの低下に有効であり、長期間使用しても安全である。¹²⁾ (Hendriks et al., 2003)

参考文献

- 1) Malini T, Vanithakumari G. Rat toxicity studies with beta-sitosterol. *J. Ethnopharmacol.* 1990; 28(2): 221-34
- 2) Hepburn PA, Horner SA, Smith M. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters—a novel functional food. *Food Chem. Toxicol.*, 1999; 37(5): 521-32
- 3) Kim JC, Kang BH, Shin CC, Kim YB, Lee HS, Kim CY, Han J, Kim KS, Chung DW, Chung MK. Subchronic toxicity of plant sterol esters administered by gavage to Sprague-Dawley rats. *Food Chem. Toxicol.*, 2002; 40(11): 1569-80
- 4) Ryokkynen A, Kayhko UR, Mustonen AM, Kukkonen JV, Nieminen P. Multigenerational exposure to phytosterol in the mouse. *Reprod. Toxicol.*, 2005; 19(4): 535-40
- 5) Waalkens-Berendsen DH, Wolterbeek AP, Wijnands MV, Richold M, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 3. Two-generation reproduction study in rats with phytosterol esters—a novel functional food. *Food Chem. Toxicol.*, 1999; 37(7): 683-96
- 6) Lehtinen KJ, Mattsson K, Tana J, Engstrom C, Lerche O, Hemming J. Effects of wood-related sterols on the reproduction, egg survival, and offspring of born trout (*Salmo trutta lacustris* L.). *Ecotoxicol Environ. Saf.* 1999; 42(1): 40-9

- 7) Nakari T, Erkomaa K. Effects of phytosterols on zebrafish reproduction in multi-generation test. *Environ. Pollut.*, 2003; 123(2): 267-73
- 8) Honkanen JO, Kostamo A, Kukkonen JV. Toxicity of a phytosterol mixture to grayling (*Thymallus thymallus*) during early developmental stages. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2005; 48(3): 391-6
- 9) Baker VA, Hepburn PA, Kennedy SJ, Jones PA, Lea LJ, Sumpter JP, Ashby J. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vitro and in vivo assays. *Food Chem. Toxicol.*, 1999; 37(1): 13-22
- 10) Boberg KM, Pettersen KS, Prydz H. Toxicity of sitosterol to human umbilical vein endothelial cells in vitro. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1991; 51(6): 509-16
- 11) Lea LJ, Hepburn PA, Wolfreys AM, Baldrick P. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 8. Lack of genotoxicity and subchronic toxicity with phytosterol oxides. *Food Chem. Toxicol.*, 2004; 42(5): 771-83
- 12) Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanios FY. Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2003; 57(5): 681-92

改定記録

版 No.	作成日	内 容
01	2006年02月23日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed : Phytosterol/ae、Toxnet : Phytosterol)

和名:フェノール

英名:Phenol

No.: 780

コード: 001534

CAS 登録番号: 108-95-2

別名: 石炭酸

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基(1999)・粧配規 □外原規

■USP/NF(29/24) ■EP(5.3) ■FDA

最大使用量:

静脈内注射 64 mg, 筋肉内注射 64 mg, 皮下注射 50 mg, 皮内注射 1 mg, その他の注射 97 mg, 一般外用剤 5 mg, 経皮 0.05 mg, 歯科外用及び口中用 10 mg, 耳鼻科用剤 5 mg/mL, 吸入剤 3.33 mg

JECFA の評価:

ADI(1 日当たりの許容摂取量): Acceptable

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	300 mg/kg	Von Oettingen et al., 1946 ¹⁾
マウス	経口	427 mg/kg	Kostovetskii et al., 1971 ¹⁾
ラット	経口	340-530 mg/kg	Deichmann et al., 1944 ¹⁾
ラット	経口	512 mg/kg	Kostovetskii et al., 1971 ¹⁾
ラット	経口	445-520 mg/kg	Thompson et al., 1984 ¹⁾
ラット	経口	400 mg/kg	Schlicht et al., 1992 ¹⁾
ラット	腹腔内	127-223 mg/kg	Thompson et al., 1984 ¹⁾
ラット	経皮	670 mg/kg	Conning et al., 1970, Brown et al., 1975 ¹⁾
ウサギ	経口	400-600 mg/kg	Deichmann et al., 1944 ¹⁾
ウサギ	経皮	850 mg/kg	Flickinger, 1976 ¹⁾
ウサギ	経皮	1400 mg/kg	Vernot et al., 1977 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 マウス 100 例, ラット 50 例, サル 10 例に 19 mg/m³を 1 日 8 時間, 週 5 日間で 90 日間吸入曝露した。対照群は新鮮な空気を与えた。いずれの投与群にも死亡例はみられず, 体重増加抑制は認められなかった。水泳などのストレス試験を実施しているときでも,

有害な影響は統計学的にみられなかった。臨床化学検査, 血液学的検査, 尿検査項目にフェノール曝露による影響は認められなかった。ルーチンの組織学的検査は肝臓, 肺, 腎臓, 脳, 心臓について実施した。病理学的に変化のある動物は投与群にみられ, 肝臓, 腎臓であった。しかし, 著者は毒性学的に意義ある病理組織学的検査所見, 臨床検査所見は認められなかったと判断している。刺激性を調べるため上部気道系を検査したかどうかは不明である。¹⁾ (Sandage, 1961)

2.1.2 マウス, ラットにフェノール 10000, 3000, 1000, 300, 100, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 13 週間与えた。がん原性試験の用量設定試験として実施した結果, マウス, ラット共に 10000 mg/L 投与群では平均体重増加抑制が認められた。最高用量群のフェノール摂取量はマウスで 2000 mg/kg, ラットで 1000 mg/kg と見積もられた。¹⁾ (NCI, 1980)

2.1.3 CD-1 マウス雄 5 例に 95.2, 19.5, 4.7, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 4 週間与えた。最終日に脳の各部分について神経伝達物質及び代謝物を測定した。ノルアドレナリン濃度に最も影響を及ぼした部位は視床下部(高用量, 中用量で, それぞれ 40%, 29%の有意な減少)で, ドパミンでは, 線条体(高用量, 中用量, 低用量で, それぞれ 35%, 26%, 21%の有意な減少)であった。視床下部の神経化学物質(ノルアドレナリン, ドパミン, バニリルマンデル酸(VMA), 3,4-ジヒドロキシ酢酸(dopac), ホモバニリン酸(HVA), セロトニン(5-HT), 5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA))の減少が用量に応じてみられたが, 統計学的に有意差のないものも認められた。VMA の有意な減少が中脳, 線条体, 大脳皮質でみられ, 5-HT の減少は中脳, 線条体, 延髄, dopac の減少は高用量群のみで小脳に認められた。視床下部における5-HT 及び5-HIAA の有意な減少が高用量, 中用量群でみられた。¹⁾ (Hsieh et al, 1992)

2.2 ラット

2.2.1 ラットにフェノール 2400, 2000, 1600, 1200, 800, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 12 ヶ月間投与した結果, 2000 mg/L 以上の投与群で体重増加抑制が認められた。この濃度は 200 mg/kg 以上の連日投与と見積もられた。¹⁾ (Deichmann et al., 1940)

2.2.2 ラット, ウサギ, モルモットにフェノール 100-200 mg/m³ の濃度で 1 日 7 時間, 週 5 日間吸入曝露した。ラットに 74 日間の投与では剖検, 病理組織学的検査で障害を示唆する所見は認められなかった。ウサギは 3 ヶ月間投与で生存したが, 剖検では肺, 心臓に障害がみられ, 肝臓, 腎臓障害の徴候が認められた。モルモットは最も感受性の高い動物種であった。12 例中 5 例が 12 日目の曝露後に死亡したため, 残り 7 例を 29 日目の曝露後に屠殺した。死亡前に, モルモットは体重減少, 呼吸困難, 麻痺を示した。剖検では, 急性の小葉性肺炎, 脈管障害, 肝腎障害が認められ, 血中総フェノール(非抱合型, 抱合型)濃度は 14 mg/L であった。ウサギも同様であったが, その徴候の程度は重度より軽かった。¹⁾ (Deichmann et al., 1944)

2.2.3 マウス 100 例, ラット 50 例, サル 10 例に 19 mg/m³ を 1 日 8 時間, 週 5 日間で 90 日間吸入曝露した。結果については 2.1.1 を参照。¹⁾ (Sandage, 1961)

2.2.4 ラットにフェノール 5.3, 0.12, 0.012 mg/m³ を 61 日間持続的に吸入させた。その結果,

0.012 mg/m³ 群では伸筋時値の短縮, 血中コリンエステラーゼ活性の増加が認められた。

¹⁾ (Mukhitov, 1964)

- 2.2.5 Fisher 344 系ラット 1 群雌 8 例にフェノールを飲水で希釈して 120, 40, 12, 4, 0 mg/kg を 14 日間連日経口投与した結果, 最高用量群では初回投与後に振戦が明らかとなった。120mg/kg 群では投与 11 日目までに全例が死亡した。瞳孔反射(縮瞳)の低下がいずれの投与群も最終投与後に認められ, 縮瞳の頻度は 40, 12, 4, 0 mg/kg 群でそれぞれ 76%, 62%, 50%, 100%を示した。自発運動への影響を投与 4, 9, 14 日目に調べたが, 変化はみられなかった。40 mg/kg 群では肝臓に変化は認められなかったが, 8 例中 3 例に腎臓血管の脂肪変性がみられた。12 mg/kg 群では組織学的に変化は認められなかった。40 mg/kg 群では, 腎臓の病理組織学的変化として 2 例で腎乳頭に尿細管変性がみられ, 1 例では尿細管にタンパク円柱が認められた。病理の報告では, 血管還流量の減少に付随した所見と記載されていた。¹⁾ (MacPhail, IPCS への私信)
- 2.2.6 ラットにフェノール 100 mg/m³を 15 日間継続的に吸入曝露した結果, 傾斜面テストで中枢神経系に影響が認められた。血漿中カリウム, マグネシウム, 乳酸脱水素酵素, アスパラギン酸トランスフェラーゼ, アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸脱水素酵素が上昇した。ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血漿ナトリウム, カルシウム, クロライドには変化が認められなかった。¹⁾ (Dalín et al., 1974)
- 2.2.7 ラットにフェノール 100, 50, 10 mg/kg を 20 日間連日強制経口投与した結果, 100 mg/kg 群で肝臓と腎臓に軽度な変化がみられた。¹⁾ (Dow chemical company, 1976)
- 2.2.8 マウス, ラットにフェノール 10000, 3000, 1000, 300, 100, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 13 週間与えた。結果については 2.1.2 を参照。¹⁾ (NCI, 1980)
- 2.3 モルモット
- 2.3.1 ラット, ウサギ, モルモットにフェノール 100-200 mg/m³の濃度で 1 日 7 時間, 週 5 日間吸入曝露した。結果については, 2.2.2 を参照。¹⁾ (Deichmann et al., 1944)
- 2.4 ウサギ
- 2.4.1 ウサギにフェノールを 1.18-7.12%濃度に水で希釈して 1 日 5 時間, 週 5 日間で 18 日間経皮投与(64-380 mg/kg 相当)した結果, 投与用量に応じた全身性の変化(振戦, 死亡)が 2.37%以上の群(130 mg/kg 以上)で認められた。皮膚刺激性(充血, 壊死)が 3.56%以上の群(190 mg/kg 以上)でみられた。この変化は投与局所を包帯で覆うと特に明らかとなった。¹⁾ (Deichmann et al., 1940)
- 2.4.2 ラット, ウサギ, モルモットにフェノール 100-200 mg/m³の濃度で 1 日 7 時間, 週 5 日間吸入曝露した。結果については, 2.2.2 を参照。¹⁾ (Deichmann et al., 1944)
- 2.5 サル
- 2.5.1 マウス 100 例, ラット 50 例, サル 10 例に 19 mg/m³を 1 日 8 時間, 週 5 日間で 90 日間吸入曝露した。結果については 2.1.1 を参照。¹⁾ (Sandage, 1961)

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	0-500 ng/plate		Koike et al. 1988 ¹⁾
		直接法	陰性	
		代謝活性化法	陽性	
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	1000 倍濃度, 直接法, 代謝活性化法	陰性	Epler et al. 19 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1535	0-100 µg/plate, 直接 法	陰性	Gilbert, 1980 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1538	0-50 µg/plate, 直接法	陰性	Gilbert, 1980 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98,TA100, TA1535, TA1537	0-3333 µg/plate, 直接 法, 代謝活性化法	陰性	Haworth et al. 1983 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98,TA100, TA1535,TA1537, TA1538	0.5-5000 µg/plate, 直 接法, 代謝活性化法	陰性	Pool et al. 1982 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	0.1-1000 µg/plate, 直 接法	陰性	Rapson et al. 19 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98	0.1-100 µg/plate, 直 接法, 代謝活性化法	陰性	Wild et al. 1980 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハム スター由来 CHO-WBL 細胞	500-800 µg/mL, 直接 法	陰性	Ivett et al. 1989 ¹⁾
		2000-3000 µg/mL, 代 謝活性化法	陽性	
正突然変異 (in vitro)	チャイニーズハム スター由来 V79 細胞	0-500 µg/mL, 代謝活 性化法	陽性	Pasin et al. 1982 ¹⁾
姉妹染色体分体 (in vitro)	チャイニーズハム スター由来 CHO-WBL 細胞	300-400 µg/mL, 直接 法	陽性	Ivett et al. 1989 ¹⁾
		2000-3000 µg/mL, 代 謝活性化法	陽性	
細胞間通信 (in vitro)	チャイニーズハム スター由来 V79 細胞	250 µg/mL, 直接法	陰性	Malcolm et al. 1985 ¹⁾