

# リスク評価書

No. 110 (初期)

## しょう脳 (Camphor)

### 目次

本文	2
別添1 有害性総合評価表	13
別添2 有害性評価書	19
別添3 ばく露作業報告集計表	34
別添4 標準測定分析法	35

1 1 物理化学的性質 (別添2 参照)

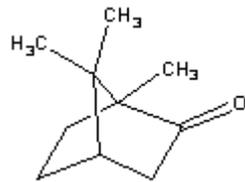
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名称：しょう腦

4 別名：ショウ腦、樟腦、(D, L)-ショウ腦、*dl*-カンフル、カンファー、Camphor、  
5 2-Bornanone、2-Camphanone、1,7,7-Trimethylbicyclo (2.2.1)heptan-2-one

6 化学式：C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O

7 構造式：



8 分子量：152.3

10 CAS番号：76-22-2

11 労働安全衛生法施行令別表9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第310号

12 (2) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色あるいは 引火点 (C.C.) : 66 °C

白色の結晶

比重 (水=1) : 0.99

発火点 : 466 °C

沸 点 : 204 °C

爆発限界 (空気中) : 0.6~3.5 vol%

蒸気圧 : 27 Pa(20 °C)

溶解性 (水) : 0.12 g/mL (25 °C)

蒸気密度 (空気=1) : 5.24

オクタノール/水分配係数 log Pow : 2.8

(35 °C)

融 点 : 180 °C

換算係数 :

嗅覚閾値 : 0.018~16 ppm (ACGIH 2001)

1 ppm = 6.25 mg/m<sup>3</sup> (25 °C)

1 mg/m<sup>3</sup> = 0.16 ppm (25 °C)

13 (3) 物理的・化学的危険性

14 ア 火災危険性 :

15 可燃性である。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

16 イ 爆発危険性 :

17 66°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。空気中で粒子が細かく  
18 拡散して爆発性の混合気体を生じる。

19 ウ 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。

20 エ 化学的危険性 :

21 燃焼すると分解して、有毒な気体、刺激性のフェームを生じる。強力な酸化剤、強力な  
22 還元剤、塩素化溶媒と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

23 (4) 製造・輸入量、用途等

24 製造・輸入量 : 輸入、融点 175°C未満のものは 143 t、融点 175°C以上のものは 149 t

25 用途 : セルロース、ニトロセルロースの可塑剤、ニトロセルロース、医薬品 (外用、内用)、

26 防虫剤、歯みがき、ラッカー、ワニス  
27 製造業者：日本精化（天然・合成）

28 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

29 (1) 発がん性

30 ○ ヒトに対する発がん性は判断できない

31 根拠：適切な動物試験が実施されていないので判断できない。ACGIHは、ラットの皮下  
32 投与およびマウスの経皮投与試験で、しょう脳による腫瘍がみられなかったことから、  
33 A4に分類している。

34

35 (参考)

- 36 ・ ラットにしょう脳（用量不明）を1回/月の頻度で18か月間皮下投与したががん原性試験にお  
37 いて、3 mmの水疱を形成したが、腫瘍はみられなかった。
- 38 ・ A/Heマウス（雌雄各15匹/群）に *α*しょう脳をトリカプリリンに溶解して3回/週、8週間腹  
39 腔内投与した。総投与量は18,000 mg/kg体重または3,600 mg/kg体重（1回投与量 750  
40 mg/kg体重、150 mg/kg体重に相当）であった。高用量は予備試験におけるMTD（最大耐  
41 量）である。各性50匹の対照動物のうち、雄は46匹、雌は48匹が生存し、トリカプリリン  
42 (Lot.X2097)を投与した雌雄各80匹のうち、雌雄とも77匹が生存した。最終投与24週間後  
43 に剖検し、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、腸管、唾液腺、内分泌腺の変化を調べた。高用量  
44 群では雄の生存動物11匹に肺の腫瘍はみられず、雌の生存動物14匹に、1匹あたり0.21±  
45 0.06個の肺腫瘍がみられた。低用量群では雌雄ともに14匹が生存しており、1匹あたりの  
46 肺腫瘍数は、雄では0.07±0.02個、雌では0.14±0.9個であった。対照群では、1匹あたり  
47 の肺腫瘍数はそれぞれ0.24±0.03個（雄）と0.20±0.02個（雌）であった。
- 48 ・ マウスの背部皮膚に0.3%から3.5%のしょう脳アセトン溶液3滴を週1回1年間適用した。  
49 しょう脳適用群では、アセトンに調製した5%クロトン油を併用したが（しょう脳と同様  
50 週1回1年間適用。クロトン油適用としょう脳適用の間隔は3～4日）、110匹のマウスの  
51 うち2匹に皮膚乳頭腫がみられた。クロトン油適用群でも160匹のマウスのうち2匹に皮膚  
52 乳頭腫がみられた。しょう脳適用群では最初の腫瘍は適用開始6か月でみられ、2つめは6  
53 ～9か月でみられた。クロトン油適用群では最初の腫瘍は適用開始5か月でみられた。適  
54 用開始3、6、9、12か月後の生存率は、しょう脳適用群は21/110、9/110、4/110、  
55 2/110、クロトン油適用群は86/150、58/160、33/160、13/160であった。

56

57 (各評価区分)

58 IARC：設定なし

59 産衛学会：設定なし

60 EU CLP：設定なし

61 NTP 14<sup>th</sup>Roc：設定なし

62 ACGIH：A4 ヒト発がん性因子として分類できない

63

64 閾値の有無：あり

65 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。  
66 発がんの定量的リスク評価：吸入ばく露については調査した範囲で報告なし

67 (2) 発がん性以外の有害性

68 ○急性毒性

69 致死性

70 ラット

71 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 500 mg/m<sup>3</sup> (時間不明)

72 経口毒性：LDLo = 800~2,200 mg/kg体重

73 マウス

74 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 450 mg/m<sup>3</sup> (時間不明) LCLo = 400 mg/m<sup>3</sup> (3h)

75 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,310 mg/kg体重

76 ウサギ

77 経口毒性：LDLo = 2,000 mg/kg体重

78 経皮毒性：LD<sub>50</sub> = >5,000 mg/kg体重

79

80 健康影響

- 81 ・ しょう脳を吸入させたマウスでは筋肉の収縮または痙縮がみられた。
- 82 ・ LC<sub>50</sub>が450 mg/m<sup>3</sup>であったマウスの吸入試験において、興奮、筋肉の収縮または痙縮、
- 83 吐き気および嘔吐がみられた。
- 84 ・ LD<sub>50</sub>が3,000 mg/kgであったマウスの腹腔内投与試験において、痙攣や発作閾値への影
- 85 響、運動活性 (特殊検査)の変化、強直 (カタレプシーを含む)がみられた。
- 86 ・ LD<sub>50</sub>が900 mg/kgであったラットの腹腔内投与試験において、痙攣や発作閾値への影響
- 87 がみられた。
- 88 ・ LDLoが200 mg/kgであったマウス皮下投与試験において、興奮がみられた。
- 89 ・ しょう脳6 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) を吸入させると、動物に対し、重度の傷害を与える。
- 90 ・ しょう脳は中枢神経細胞刺激による痙攣を引き起こす。
- 91 ・ しょう脳油を強制経口投与されたウサギはすべて投与5~40分で痙攣をおこした。痙攣
- 92 の発現は低用量群の方が遅かった。死亡例では死亡時まで間欠的な痙攣がおきたが、回
- 93 復例では摂取4時間後までに痙攣は止まり回復した。

94

95 ○皮膚刺激性／腐食性：判断できない

96 根拠：20%アルコール製剤としてボランティアの皮膚に塗布したところ、通常の皮膚温で  
97 は刺激感や痛みの感覚をおこさなかった。温められたり冷やされたりする体温の変  
98 化の際に軽度な感覚刺激がみられ、高体温では燃えるような感覚が増した。

99

100 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり (軽度)

101 根拠：

- 102 ・ しょう脳は眼に対する刺激性があるが、重篤な障害は報告されていない。角膜炎は通
- 103 常、一時的である。

104 ・ 合成しょう脳包装工場において、異なる3か所のしょう脳濃度を測定したところ24~194  
105 mg/m<sup>3</sup>であった (n = 4~6)。換気システムは設置されていなかった。軽度な眼刺激性が  
106 労働者にみられ、場内はしょう脳の強いにおいがしていた。しょう脳が充満していない  
107 部屋では、10分後には眼の刺激は消失した。

108

109 ○皮膚感作性：判断できない

110 根拠：ヒトにおける事例および試験例があるが、試験により結果が異なり判断できない。

111 (参考)

112 ・ しょう脳およびしょう脳油を含有する製品 (点耳薬、虫刺され治療の野菜油)に対する湿  
113 疹性の皮膚のアレルギー反応の事例が3例報告されている。

114 ・ しょう脳製品、10%しょう脳油、10%しょう脳を用いた皮膚試験で、96時間後であつて  
115 も陽性の結果であった。しょう脳油および10%しょう脳ワセリン調製物に対し、対照群  
116 の各々30および20人は反応がなかった。

117 ・ しょう脳スプレーを局所適用した後に急性湿疹をおこした25歳の男性および37歳の女性  
118 の皮膚試験では、10%しょう脳ワセリン調製物は陰性の結果を示した。

119 ・ 香水製造会社の26名の労働者において、10%しょう脳ワセリン調製物に対する皮膚試験  
120 の陽性反応がみられた。

121

122 ○呼吸器感作性：調査した範囲で報告なし

123 (参考)

124 ・ しょう脳の感作性を膝窩リンパ節アッセイにより検討した。DMSOに溶解したしょう脳  
125 0.5、2.5、5 mgを雌Wistarラット10匹の右後肢に皮下投与した。投与7日後に膝窩リンパ  
126 節を取り出し、投与した側と未処理の側の細胞指数および重量指数を測定した。結果は  
127 陰性であった。MAKは皮下投与であること、ラットは通常、皮膚感作性作用の指標とし  
128 て適切ではないことから、この結果の判断は限定的であるとしている。

129

130 ○反復投与毒性 (生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)

131 LOAEL = 5.5 ppm (33 mg/m<sup>3</sup>)

132 根拠：合成しょう脳包装工場において、異なる3か所のしょう脳濃度を測定したところ  
133 24~194 mg/m<sup>3</sup>(しょう脳ブロック形成エリア 33 ~ 194 mg/m<sup>3</sup>、包装エリア 38 ~  
134 120 mg/m<sup>3</sup>、一般エリア 24 ~ 43 mg/m<sup>3</sup>)であった (n = 4~6)。換気システムは  
135 設置されていなかった。許容量をはるかに超過して、しょう脳にばく露された労働  
136 者に、軽度な眼刺激性と午後の眠気以外の自覚症状はなかった。一般エリアでおよ  
137 そ 29~39 mg/m<sup>3</sup>(短時間はより高いばく露)のしょう脳にばく露されていた工場の衛  
138 生士は、しょう脳の強い臭気と軽度な眼刺激性を経験した。嗅覚疲労もみられた  
139 が、しょう脳が充満していない部屋では10分後には回復し、しょう脳を扱うエリ  
140 アに再度入ると、再び同様の症状がみられた。眼の刺激もばく露が終わると約10  
141 分後には消失した。この症状は労働者にみられた症状と同様であった。高用量のし  
142 ょう脳の影響を調べるために、しょう脳取り扱いエリアで33~194 mg/m<sup>3</sup>のばく露  
143 を受けた6名の労働者について、調査を実施した。6名のうち、調査時に包装現場

144 勤務していた労働者は2名のみで、1名は2週間、もう1名は8か月間勤務して  
145 いた。その他の4名は過去に2~10か月勤務していた。労働者が述べた症状は喉の  
146 乾燥1名、頭痛(前頭部)1名、手のしびれ2名、呼吸困難1名、鼻部乾燥2名、頬  
147 骨熱感1名、鼻汁2名、頭痛(後頭部)1名であった。4名の鼻部および咽喉部に炎  
148 症がみられたことを除き症状はみられず、永続的な変化もみられなかった。これら  
149 の結果から、これらの労働者がばく露された濃度では永続的な変化はおこらず、ば  
150 く露が終わると徐々に回復することが明らかとなった。労働環境の改善後(換気シ  
151 ステムの導入など)、しょう脳濃度を再度測定したところ、しょう脳ブロック形成エ  
152 リアは3.5、包装エリアは2.7~2.9、一般エリアは2.5 mg/m<sup>3</sup>となり、わずかな臭  
153 いに気付く程度であった(Gronkaら、1969)。

154

155 不確実係数 UF = 10

156 根拠 : LOAEL→NOAEL

157 評価レベル = 0.55 ppm ( 3.3 mg/m<sup>3</sup>)

158 計算式 : 5.5 ppm (33 mg/m<sup>3</sup>) × 1/10 = 0.55 ppm ( 3.3 mg/m<sup>3</sup>)

159

160 ○生殖毒性 : 判断できない

161 根拠 : ヒトにおいて、しょう脳は流産誘発に使われた経緯があるが、詳細は不明である。

162 ラットでも発生毒性を示す報告がみられたが、詳細は不明である。また、ラットお  
163 よびウサギの器官形成期に経口投与して催奇形性を示さないことは報告されている  
164 が、親動物の性機能および生殖機能への影響についてのデータは不十分である。

165

166 (参考)

167 LOAEL = 5 mg/kg体重/日

168 根拠 : ラット (30匹/群) に、コーン油に調製した0、5、10、20 mg/kg体重のしょう脳を妊娠  
169 日に経口投与した。妊娠7、14および20日に安楽死させ検査した。用量依存性の吸収胚  
170 率の増加 (5 mg/kg群73.7%、10 mg/kg群80%、20 mg/kg群93.3%)がみられた。児動物  
171 への影響は調べられていない。

172

173 不確実係数 UF = 100

174 根拠 : 種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)

175 評価レベル = 0.05 ppm ( 0.3 mg/m<sup>3</sup>)

176 計算式 : 5 mg/kg × 60 kg/10m<sup>3</sup> × 1/100 = 0.3 mg/m<sup>3</sup>

177

178 ○遺伝毒性 : なし

179 根拠 : *In vitro* (細菌を用いる復帰突然変異試験、CHO細胞を用いる染色体異常試験) お  
180 よび *in vivo* (マウスを用いる末梢血小核試験、ラット骨髄細胞を用いる小核試験お  
181 よび染色体異常試験) で陰性の結果であった。

182 生殖細胞変異原性 : なし

183

184 ○神経毒性：あり  
185 LOAEL=2 mg/kg  
186 根拠：1980年から1983年にわたり、2か所の中毒センターに報告された182のしよう脳  
187 摂取事例のレビューにおいて、2 mg/kg未満の摂取であった101の事例は無症候性  
188 であり、2 mg/kg以上を摂取した事例の90%は無症候性であり、4%は軽度の症状  
189 (眠気があるが覚醒している、吐き気、叫び - 平均用量15 mg/kg)、6%がより重大  
190 な症状(失神、チアノーゼ、低血圧、不整脈、精神状態変化 - 平均用量152  
191 mg/kg)であった。著者は1964年～1983年についてもレビューしているが、重大な  
192 症状を示した患者の平均摂取用量は124 mg/kgであり、致命的な事例では平均199  
193 mg/kgであるとしている。

194  
195 不確実係数 UF=10  
196 根拠：LOAEL→NOAEL変換  
197 評価レベル=0.2 ppm (1.2 mg/m<sup>3</sup>)  
198 計算式：2 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 1.2 mg/m<sup>3</sup> (0.2 ppm)

199 (3) 許容濃度等

200 ACGIH：TLV-TWA 2 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>) (1969年：設定年) TLV-STEL 3 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>)  
201 (1976年：設定年)

202 根拠：2 ppmより高い濃度で労働者におこる眼および鼻刺激性、嗅覚障害のリスクを最  
203 小とするために、TLV-TWA：2 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>)、TLV-STEL：3 ppm (19  
204 mg/m<sup>3</sup>)を勧告する。これらの値は同時に中枢神経に対する刺激を避ける目的にお  
205 いても十分低い値であると考えられる。

206  
207 日本産業衛生学会：設定なし

208  
209 DFG MAK：IIb (適切な資料がないため、MAK値は設定できない) (2002年：設定年)

210 根拠：6名の労働者が33～194 mg/m<sup>3</sup>のばく露を受けた事例は、影響のない濃度がわか  
211 らないため、気道における症状をMAK値の設定には使用することができなかつ  
212 た。全身毒性のNOAELを導きだせるような適切な動物試験がない。したがっ  
213 て、しよう脳はMAK and BAT values listのセクションIIbに分類する。上限な  
214 し。

215  
216 NIOSH REL：TWA 2 mg/m<sup>3</sup>

217 OSHA：2 mg/m<sup>3</sup> (2011年：設定年)

218 (4) 評価値

219 ○一次評価値：なし

220 ヒト神経毒性の最小毒性響量 (LOAEL)から不確実係数を考慮して算定した評価レベルが二  
221 次評価値の十分の一以上であるため。

222 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、  
 223 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

224

225 ○二次評価値：2 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>)

226 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

227 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露  
 228 に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測される濃度で、  
 229 これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、原則と  
 230 して日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用している。

231 3 ばく露実態評価

232 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

233 しょう腦の有害物ばく露作業報告については、概要下表のとおり提出があった（詳細は別  
 234 添3）。なお、主な用途は「他の製剤等の原料として使用」及び「触媒又は添加剤として使  
 235 用」であった。また、主な作業の種類は「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」及び「充  
 236 填又は袋詰め作業」であった。

	報告数	9事業場 計14件
年間製造・取扱量	～500kg未満	21%
	500kg～1t未満	7%
	1t～10t未満	36%
	10t～100t未満	36%
	100t～1000t未満	
	1000t～	
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	14%
	1～1000未満	64%
	1000～	21%
1日当たり 作業時間	～15分未満	36%
	15分～30分未満	7%
	30分～1時間未満	7%
	1時間～3時間未満	7%
	3時間～5時間未満	
	5時間～	43%
発散抑制措置	密閉化設備	
	局所排気装置	42%
	プッシュプル	
	全体換気装置	47%

237

238 (2) ばく露実態調査結果

239 有害物ばく露作業報告のあった14事業場のうち、調査の実施に同意が得られた事業場の中  
 240 から4事業場（平成30年度4事業場）を選定してばく露実態調査を実施した。

241 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する 8 人について個人ばく露測定を行うと  
242 ともに、12 地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイド  
243 ラインに基づき、8 時間加重平均濃度（8 時間 TWA）を算定した。

244 （※調査の実施については 5 事業場から同意が得られたが、うち 1 事業場については対象物質  
245 の取扱いがあるのが年 1 回程度と調査の実施が困難であったため、最終的に 4 事業場を対  
246 象とした。）

247 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添 4 に添付）

- 248 ・サンプリング：活性炭管を用いて捕集
- 249 ・分析法：ガスクロマトグラフ質量分析法（GC/MS）

250 ○対象事業場における作業の概要

251 対象事業場におけるしよう脳の用途は、「対象物の製造」及び「他製剤の原料」であった。  
252 しよう脳のばく露の可能性のある主な作業（その 1 回当たり作業時間）は、「原料の粗  
253 粉碎作業」（3 分×4 回）、「原料投入作業」（1 分×10 回）、「トラブル対応作業（配管  
254 詰まりの原因調査）」（非定常作業 55 分）、「粉碎／充填機への投入」（110～180 分）、  
255 「梱包」（100～180 分）、「小分け作業」（30 分）、「秤量作業」（約 1 分間）等であっ  
256 た。

257 また、作業環境は、調査した作業については全て屋内で行われていた。ばく露防止対策  
258 としては、秤量作業や投入作業の一部では局所排気装置が設置されており、調査対象とし  
259 た 14 作業中 10 作業では呼吸用保護具が使用されていた。

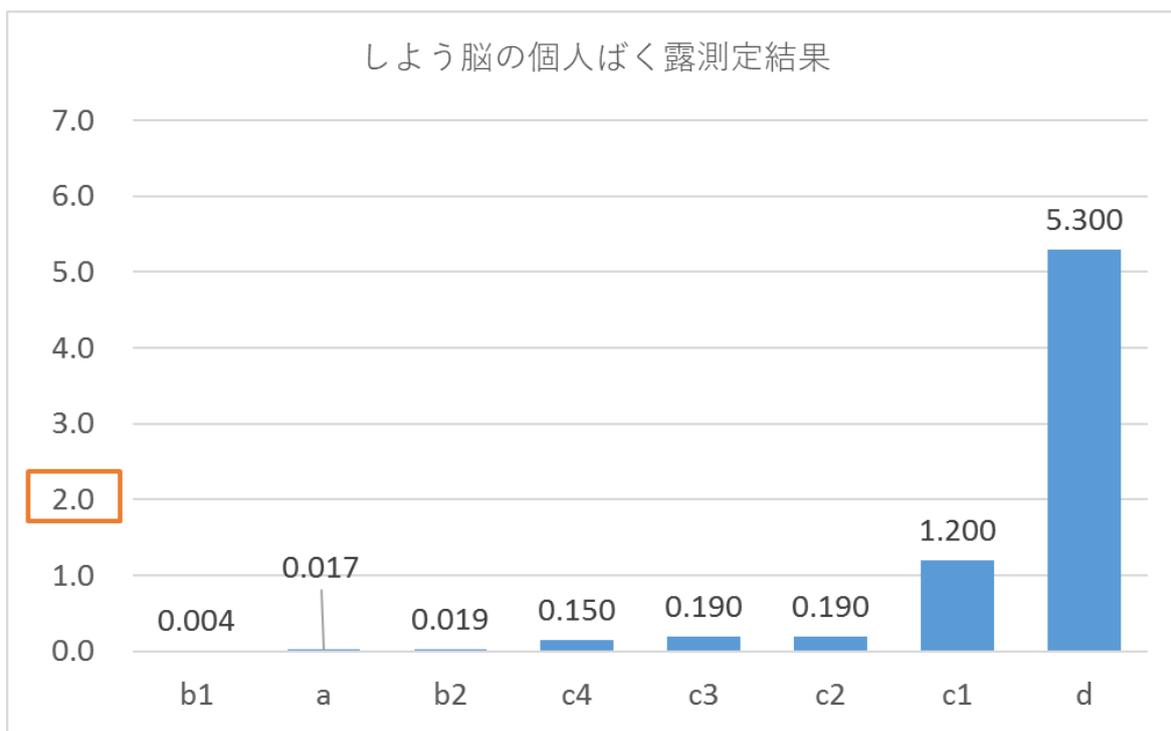
260 ○測定結果

261 測定は、8 人の労働者に対し実施し、いずれも定量下限値を超えたため、8 データ全てを  
262 評価データとして採用した。

263 個人ばく露測定の結果から、8 時間 TWA の最大値は、原料の粗粉碎及び投入等の作業で  
264 測定された 5.3 ppm であった。また、ガイドラインに従い、区間推定上側限界値（信頼率  
265 90%、上側 5%）は 13 ppm となった。

266 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は  
267 ばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、区間推定上側限界値（信頼率 90%、  
268 上側 5%）の 13 ppm となり、二次評価値に比べて高い TWA 値を示した。

269 また、スポット測定の実測データの最大値は、非定常作業として 55 分間行われていたト  
270 ラブル対応作業（配管詰まりの原因調査）における 12.1 ppm であり、これを除くと、原料  
271 の粉碎・投入の作業（1 日 8 時間、77 日/年）における 2.83 ppm が最大値であった。



272

273

表：ばく露の可能性のある作業

被測定者	ばく露の可能性のある作業（測定中の実施時間）
d	原料の粗粉碎作業（3分×4回）、原料投入作業（1分×10回）、トラブル対応作業（配管詰まりの原因調査 非定常作業 55分）
c1	粉碎／充填機への投入（170分） 粉碎／充填機への投入（110分） 粉碎／充填機への投入（180分）
c3	梱包（150分）、梱包（100分）、梱包（180分）
c2	梱包（150分）、梱包（100分）、梱包（180分）
c4	梱包（150分）、梱包（100分）、梱包（180分）
b2	投入作業（作業時間数十秒間） 小分け作業（作業時間 30分間）
a	秤量作業（約 1分間） 原料投入作業（約 10秒間） 製品のろ過・充填作業（約 3分間）
b1	秤量作業（作業時間 5分間）

274

表：最大ばく露濃度の推定

有効測定データ数	N = 8
コルモゴロフ・スミルノフ検定	P 値 >=0.10
測定データの最大値 (TWA 値)	5.3 ppm
対数変換データで区間推定上側限界値 (信頼率 90%、上側 5%)	13 ppm
対数正規分布に適合するので、上位 10 データの区間推定上側限界値の計算を行わない	
二次評価値	2 ppm

275 4 リスクの判定及び今後の対応

276 以上のとおり、しょう腦の製造・取扱事業場においては、最大ばく露量（区間推定上側限界  
277 値）13 ppm は二次評価値 2 ppm を上回っているため、詳細リスク評価を行い、ばく露の高い要  
278 因等を明らかにする必要がある。

279 なお、本物質のばく露実態調査では、原料を粗粉碎し、投入する作業に従事する作業者におい  
280 て、調査の当日、トラブル対応の非定常作業が発生し、当該非定常作業において特に高いばく  
281 露が認められている（スポット測定で最大値 12 ppm）。他方、当該作業者については、定常作業  
282 の範囲でもスポット測定で最大約 2.5 ppm と二次評価値を超える濃度が検出されており、仮に  
283 調査当日にトラブル対応の非定常作業が発生しなかったとしても、総合的に高いばく露が認め  
284 られた可能性があると考えられる。

285 そこで、詳細リスク評価の際には、二次評価値を上回ると考えられるしょう腦の製造（特に  
286 原料を粗粉碎し、投入する作業）及び他製剤の製造作業等について、当該作業工程に共通した  
287 問題かをより詳細に分析するとともに、実態調査を行った作業以外に高いばく露の可能性があ  
288 るか否か、又、非定常作業の発生頻度等も考慮したばく露の程度を確認する必要がある。なお、  
289 本物質について、日本産業衛生学会又は ACGIH において経皮吸収の勧告はなされていない。

290 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及び SDS 交付、並びにリスクアセスメントの  
291 義務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者は、今後  
292 実施する詳細リスク評価の結果を待たず、本物質が眼に対する重篤な損傷性／刺激性、反復投  
293 与毒性及び神経毒性がある物質であるとともに、事業場において高いばく露が生じる可能性が  
294 あることを踏まえてリスクアセスメントを実施し、その結果に基づくリスク低減措置を講ずる  
295 ことが必要である。

表：ばく露実態調査集計表

	対象事業場数 (※1)	個人ばく露測定結果 [ppm]				スポット測定結果 [ppm]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [ppm]		
		測定数	平均(※1)	8時間TWA 平均(※2)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※4)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※5)	最大(※3)
1 ばく露作業報告対象物の製造	2	3	0.018	0.013	0.019	6	0.0040	0.006			
2 ばく露作業報告対象物を含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用	2	5	1.445	1.406	5.300	6	2.52	12.12			
計	4	8	0.91	0.88	5.30	12	1.26	12.12			

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁）

※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均

※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均

※6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。

別添1：有害性総合評価表

298 物質名：しょう脳

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット吸入：LC<sub>50</sub> = 500 mg/m<sup>3</sup>(時間不明)            経口：LDLo = 800~2,200 mg/kg 体重</p> <p>マウス吸入：LC<sub>50</sub> = 450 mg/m<sup>3</sup>(時間不明) LCLo = 400 mg/m<sup>3</sup> (3h)            経口：LD<sub>50</sub> = 1,310 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ            経口：LDLo = 2,000 mg/kg 体重            経皮：LD<sub>50</sub> = &gt;5,000 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ しょう脳を吸入させたマウスでは筋肉の収縮または痙縮がみられた。</li> <li>・ LC<sub>50</sub> が 450 mg/m<sup>3</sup>であったマウスの吸入試験において、興奮、筋肉の収縮または痙縮、吐き気および嘔吐がみられた。</li> <li>・ LD<sub>50</sub> が 3,000 mg/kg であったマウスの腹腔内投与試験において、痙攣や発作閾値への影響、運動活性(特殊検査)の変化、強直(カタレプシーを含む)がみられた。</li> <li>・ LD<sub>50</sub> が 900 mg/kg であったラットの腹腔内投与試験において、痙攣や発作閾値への影響がみられた。</li> <li>・ LDLo が 200 mg/kg であったマウス皮下投与試験において、興奮がみられた。</li> <li>・ しょう脳 6 mg/m<sup>3</sup>(1 ppm) を吸入させると、動物に対し、重度の傷害を与える。</li> <li>・ しょう脳は中枢神経細胞刺激による痙攣を引き起こす。</li> <li>・ しょう脳油を強制経口投与されたウサギはすべて投与 5~40 分で痙攣をおこした。痙攣の発現は低用量群の方が遅かった。死亡例では死亡時まで間欠的な痙攣がおきたが、回復例では摂取 4 時間後までに痙攣は止まり回復した。</li> </ul>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：判断できない</p> <p>根拠：20%アルコール製剤としてボランティアの皮膚に塗布したところ、通常の皮膚温では刺激感や痛みの感覚をおこさなかった。温められたり冷やされたりする体温の変化の際に軽度な感覚刺激がみられ、高体温では燃えるような感覚が増した。</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：軽度</p> <p>根拠：しょう脳は眼に対する刺激性があるが、重篤な障害は報告されていない。角膜炎は通常、一時的である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・合成しょう脳包装工場において、異なる3か所のしょう脳濃度を測定したところ24~194 mg/m<sup>3</sup>であった (n = 4~6)。換気システムは設置されていなかった。軽度な眼刺激性が労働者にみられ、場内はしょう脳の強いにおいがしていた。しょう脳が充満していない部屋では、10分後には眼の刺激は消失した。</li> </ul>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトにおける事例および試験例があるが、試験により結果が異なり判断できない。</p> <p>(参考)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・しょう脳およびしょう脳油を含有する製品（点耳薬、虫刺され治療の野菜油）に対する湿疹性の皮膚のアレルギー反応の事例が3例報告されている。</li> <li>・しょう脳製品、10%しょう脳油、10%しょう脳を用いた皮膚試験で、96時間後であっても陽性の結果であった。しょう脳油および10%しょう脳ワセリン調製物に対し、対照群の各々30および20人は反応がなかった。</li> <li>・しょう脳スプレーを局所適用した後に急性湿疹をおこした25歳の男性および37歳の女性の皮膚試験では、10%しょう脳ワセリン調製物は陰性の結果を示した。</li> <li>・香水製造会社の26名の労働者において、10%しょう脳ワセリン調製物に対する皮膚試験の陽性反応がみられた。</li> </ul> <p>呼吸器感作性：報告なし</p> <p>(参考)</p> <p>しょう脳の感作性を膝窩リンパ節アッセイにより検討した。DMSOに溶解したしょう脳0.5、2.5、5 mgを雌Wistarラット10匹の右後肢に皮下投与した。投与7日後に膝窩リンパ節を取り出し、投与した側と未処理の側の細胞指数および重量指数を測定した。結果は陰性であった。MAKは皮下投与であること、ラットは通常、皮膚感作性作用の指標として適切ではないことから、この結果の判断は限定的であるとしている。</p>
エ 反復投与毒性（生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載）	<p>LOAEL = 5.5 ppm (33 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：合成しょう脳包装工場において、異なる3か所のしょう脳濃度を測定したところ24~194 mg/m<sup>3</sup>（しょう脳ブロック形成エリア33 ~ 194 mg/m<sup>3</sup>、包装エリア38 ~ 120 mg/m<sup>3</sup>、一般エリア24 ~ 43 mg/m<sup>3</sup>）であった (n = 4~6)。換気システムは設置されていなかった。許容量をはるかに超過して、しょう脳にばく露された労働者に、軽度な眼刺激性と午後の眠気以外の自覚症状はなかった。一般エリアでおよそ29~39 mg/m<sup>3</sup>(短時間はより高いばく</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>露)のしょう脳にばく露されていた工場の衛生士は、しょう脳の強い臭気と軽度な眼刺激性を経験した。嗅覚疲労もみられたが、しょう脳が充満していない部屋では10分後には回復し、しょう脳を扱うエリアに再度入ると、再び同様の症状がみられた。眼の刺激もばく露が終わると約10分後には消失した。この症状は労働者にみられた症状と同様であった。高用量のしょう脳の影響を調べるために、しょう脳取り扱いエリアで33~194 mg/m<sup>3</sup>のばく露を受けた6名の労働者について、調査を実施した。6名のうち、調査時に包装現場に勤務していた労働者は2名のみで、1名は2週間、もう1名は8か月間勤務していた。その他の4名は過去に2~10か月勤務していた。労働者が述べた症状は喉の乾燥1名、頭痛(前頭部)1名、手のしびれ2名、呼吸困難1名、鼻部乾燥2名、頬骨熱感1名、鼻汁2名、頭痛(後頭部)1名であった。4名の鼻部および咽喉部に炎症がみられたことを除き症状はみられず、永続的な変化もみられなかった。これらの結果から、これらの労働者がばく露された濃度では永続的な変化はおこらず、ばく露が終わると徐々に回復することが明らかとなった。労働環境の改善後(換気システムの導入など)、しょう脳濃度を再度測定したところ、しょう脳ブロック形成エリアは3.5、包装エリアは2.7~2.9、一般エリアは2.5 mg/m<sup>3</sup>となり、わずかな臭いに気付く程度であった(Gronkaら、1969)。</p> <p>不確実係数 UF = 10 LOAEL→NOAEL</p> <p>評価レベル = 0.55 ppm (3.3 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式 : 5.5 ppm (33 mg/m<sup>3</sup>) × 1/10 = 0.55 ppm (3.3 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>(参考)</p> <p>LOAEL = 16 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠 : F344/N ラット (雌雄各 10 匹/群)のラットに 0、16、32、64、125、250 mg/kg 体重/日の (+/-)・しょう脳を 13 週間皮膚適用した。軽度な腎症が、雄の対照群で 6/10 にみられ、投与群では 8/10、7/10、9/10、10/10 と上昇し、最高用量群の雄では 3 例が軽度、7 例が中等度の腎症がみられた。肝横隔膜面結節が対照群の 4/10 にみられ、投与群 (16 mg/kg は未実施)では 1/1、5/5、1/1、1/10 例にみられた (群により観察動物数が異なる)。雌では、軽度な腎症が 32 mg/kg 投与群にもみられた。肝横隔膜面結節は対照群と 16 mg/kg 群で 2/10 にみられ、他の投与群は 3/10 であった。雌の NOAEL は 16 mg/kg 体重/日、雄では 16 mg/kg で腎症発生率の上昇がみられたので、NOAEL は設定できない。</p> <p>不確実係数 UF = 100</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)</p> <p>評価レベル = 0.15 ppm (0.96 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：16 mg/kg × 60 kg/10m<sup>3</sup> × 1/100 = 0.96 mg/m<sup>3</sup></p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトにおいて、しょう脳は流産誘発に使われた経緯があるが、詳細は不明である。ラットでも発生毒性を示す報告がみられたが、詳細は不明である。また、ラットおよびウサギの器官形成期に経口投与して催奇形性を示さないことは報告されているが、親動物の性機能および生殖機能への影響についてのデータは不十分である。</p> <p>(参考)</p> <p>LOAEL = 5 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：ラット (30 匹/群) に、コーン油に調製した 0、5、10、20 mg/kg 体重のしょう脳を妊娠日に経口投与した。妊娠 7、14 および 20 日に安楽死させ検査した。用量依存性の吸収胚率の増加 (5 mg/kg 群 73.7%、10 mg/kg 群 80%、20 mg/kg 群 93.3%) がみられた。児動物への影響は調べられていない。</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)</p> <p>評価レベル = 0.05 ppm (0.3 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：5 mg/kg × 60 kg/10m<sup>3</sup> × 1/100 = 0.3 mg/m<sup>3</sup></p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：<i>In vitro</i> (細菌を用いる復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いる染色体異常試験) および <i>in vivo</i> (マウスを用いる末梢血小核試験、ラット骨髄細胞を用いる小核試験および染色体異常試験) で陰性の結果であった。</p> <p>生殖細胞変異原性：なし</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない</p> <p>根拠：適切な動物試験が実施されていないので判断できない。ACGIH は、ラットの皮下投与およびマウスの経皮投与試験で、しょう脳による腫瘍がみられなかったことから、A4 に分類している。</p> <p>(参考)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラットにしょう脳 (用量不明) を 1 回/月の頻度で 18 か月間皮下投与したが、がん原性試験において、3 mm の水疱を形成したが、腫瘍はみられなかった。</li> <li>A/He マウス (雌雄各 15 匹/群) に <i>♂</i> しょう脳をトリカプリリンに溶解して 3 回/週、8 週間腹腔内投与した。総投与量は 18,000 mg/kg 体重または</li> </ul>

有害性の種類	評価結果
	<p>3,600 mg/kg 体重 (1 回投与量 750 mg/kg 体重、150 mg/kg 体重に相当)であった。高用量は予備試験における MTD (最大耐量)である。各性 50 匹の対照動物のうち、雄は 46 匹、雌は 48 匹が生存し、トリカプリリン (Lot.X2097)を投与した雌雄各 80 匹のうち、雌雄とも 77 匹が生存した。最終投与 24 週間後に剖検し、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、腸管、唾液腺、内分泌腺の変化を調べた。高用量群では雄の生存動物 11 匹に肺の腫瘍はみられず、雌の生存動物 14 匹に、1 匹あたり <math>0.21 \pm 0.06</math> 個の肺腫瘍がみられた。低用量群では雌雄ともに 14 匹が生存しており、1 匹あたりの肺腫瘍数は、雄では <math>0.07 \pm 0.02</math> 個、雌では <math>0.14 \pm 0.9</math> 個であった。対照群では、1 匹あたりの肺腫瘍数はそれぞれ <math>0.24 \pm 0.03</math> 個 (雄)と <math>0.20 \pm 0.02</math> 個 (雌)であった。</p> <p>・マウスの背部皮膚に 0.3%から 3.5%のしょう脳アセトン溶液 3 滴を週 1 回 1 年間適用した。しょう脳適用群では、アセトンに調製した 5%クロトン油を併用したが (しょう脳と同様週 1 回 1 年間適用。クロトン油適用としょう脳適用の間隔は 3~4 日)、110 匹のマウスのうち 2 匹に皮膚乳頭腫がみられた。クロトン油適用群でも 160 匹のマウスのうち 2 匹に皮膚乳頭腫がみられた。しょう脳適用群では最初の腫瘍は適用開始 6 か月でみられ、2 つめは 6~9 か月でみられた。クロトン油適用群では最初の腫瘍は適用開始 5 か月でみられた。適用開始 3、6、9、12 か月後の生存率は、しょう脳適用群は 21/110、9/110、4/110、2/110、クロトン油適用群は 86/150、58/160、33/160、13/160 であった。</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>LOAEL=2 mg/kg</p> <p>根拠：1980 年から 1983 年にわたり、2 か所の中毒センターに報告された 182 のしょう脳摂取事例のレビューにおいて、2 mg/kg 未満の摂取であった 101 の事例は無症候性であり、2 mg/kg 以上を摂取した事例の 90%は無症候性であり、4%は軽度の症状 (眠気があるが覚醒している、吐き気、叫び - 平均用量 15 mg/kg)、6%がより重大な症状 (失神、チアノーゼ、低血圧、不整脈、精神状態変化 - 平均用量 152 mg/kg)であった。著者は 1964 年~1983 年についてもレビューしているが、重大な症状を示した患者の平均摂取用量は 124 mg/kg であり、致死的な事例では平均 199 mg/kg であるとしている。</p> <p>不確実係数 UF=10 (LOAEL→NOAEL 変換)</p> <p>評価レベル=0.2 ppm (1.2 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：2 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup>=1.2 mg/m<sup>3</sup> (0.2 ppm)</p>

有害性の種類	評 価 結 果
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA : 2 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>) (1969 年 : 設定年) TLV-STEL : 3 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>) (1976 年 : 設定年)</p> <p>根拠 : 2 ppm より高い濃度で労働者におこる眼および鼻刺激性、嗅覚障害のリスクを最小とするために、TLV-TWA : 2 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>)、TLV-STEL : 3 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>)を勧告する。これらの値は同時に中枢神経に対する刺激を避ける目的においても十分低い値であると考えられる。</p> <p>日本産業衛生学会 : 設定なし</p> <p>DFG MAK : IIb (適切な資料がないため、MAK 値は設定できない) (2002 年 : 設定年)</p> <p>根拠 : 6 名の労働者が 33~194 mg/m<sup>3</sup> のばく露を受けた事例は、影響のない濃度がわからないため、気道における症状を MAK 値の設定には使用することができなかった。全身毒性の NOAEL を導きだせるような適切な動物試験がない。したがって、しょう脳は MAK and BAT values list のセクション II b に分類する。上限なし。</p> <p>NIOSH REL : TWA 2 mg/m<sup>3</sup></p> <p>OSHA : 2 mg/m<sup>3</sup> (2011 年 : 設定年)</p>

## 別添 2 : 有害性評価書

299

300 物質名 : しょう脳

301

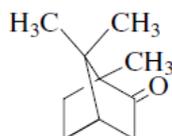
302 1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2003)

303 名 称 : しょう脳

304 別 名 : ショウ脳、樟脳、(D, L)-ショウ脳、*dl*-カンフル、カンファー、CAMPHOR、  
305 2-Bornanone、2-Camphanone、1,7,7-Trimethylbicyclo(2.2.1)heptan-2-one

306 化学式 : C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O

307



308

309

310

311 分子 量 : 152.3

312 CAS 番号 : 76-22-2

313 労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を通知すべき有害物) 第 310 号

314

315 しょう脳 (CAS 番号 76-22-2) は、(1*RS*,4*RS*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one で、  
316 合成物である。

317 (参考)

318 上記のラセミ体のしょう脳以外に 2 個の光学異性体、(1*S*,4*S*)-1,7,7-

319 Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one (CAS 番号 464-49-2) と、

320 (1*R*,4*R*)-1,7,7-Trimethylbicyclo(2.2.1)heptan-2-one (CAS 番号 464-49-3) (以下 *d*しょう脳と  
321 記す)がある。

322

323 2. 物理化学的情報

324 (1) 物理化学的性状 (ICSC 2003) (MAK 2012)

外観 : 特徴的な臭気のある、無色あるいは 引火点 (C.C.) : 66 °C

白色の結晶

比重 (水=1) : 0.99

発火点 : 466 °C

沸 点 : 204 °C

爆発限界 (空気中) : 0.6~3.5 vol%

蒸気圧 : 27 Pa(20 °C)

溶解性 (水) : 0.12 g/mL (25 °C)

蒸気密度 (空気=1) : 5.24

オクタノール/水分配係数 log Pow : 2.8  
(35 °C)

融 点 : 180 °C

換算係数 :  
1 ppm = 6.25 mg/m<sup>3</sup> (25 °C)  
1 mg/m<sup>3</sup> = 0.16 ppm (25 °C)

325

嗅覚閾値 : 0.018~16 ppm (ACGIH 2001)

326

327 (2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2003)

- 328 ア 火災危険性 : 可燃性である。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出  
329 する。
- 330 イ 爆発危険性 : 66 °C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。空  
331 気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる
- 332 ウ 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。
- 333 エ 化学的危険性 : 燃焼すると分解して、有毒な気体、刺激性のフュームを生じる。強力な  
334 酸化剤、強力な還元剤、塩素化溶媒と激しく反応し、火災や爆発の危険  
335 をもたらす。
- 336

### 337 3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2015)

- 338 製造・輸入量 : 輸入、融点 175 °C未満のものは 143 t、融点 175 °C以上のものは 149 t
- 339 用途 : セルロース、ニトロセルロースの可塑剤、ニトロセルロース、医薬品 (外用、内用)、防虫  
340 剤、歯みがき、ラッカー、ワニス
- 341 製造業者 : 日本精化 (天然・合成)
- 342

### 343 4. 健康影響

#### 344 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

##### 345 吸収

- 346 ・ しょう脳は皮膚、消化管および気道から速やかに吸収される。油溶液中のしょう脳は皮下およ  
347 び筋肉内投与後、投与部位に貯留し、ゆっくりと吸収される (PIMs 1988)。
- 348 ・ 健康な男性ボランティアに 200 mg のしょう脳を経口摂取させた 24 時間後の尿中排泄量は、  
349 溶媒 (Tween 80) と共に摂取させた場合は 50 µg、溶媒なしでは 35 µg であった。血漿濃度のピ  
350 ークは、溶媒なしの場合は摂取 1 時間後で濃度は 0.5 µg/mL、溶媒ありの場合は摂取 3 時間後  
351 で濃度は 0.3 µg/mL であった (MAK 2012)。
- 352

##### 353 分布

- 354 ・ 経口摂取 5~90 分後に血中濃度が最大となる。しょう脳は脂質への溶解性が高いが、これは、  
355 脂肪組織や他の組織に蓄積することを示している。しょう脳は胎盤を通過し、多くの量が胎盤  
356 に分布する (PIMs 1988)。
- 357 ・ 10 名の健康なボランティアが吸入器を用いて軟膏と水蒸気から放出されたモノテルペンを 10  
358 分間吸入した (80°Cの温水 5,000 mL と 医薬品 (しょう脳を 38.8%含有する軟膏)5 g)。しょう  
359 脳の血漿中濃度は、吸入 2 分後は 127 ng/mL、300 分後は 0.7 ng/mL であった。肺吸収は 67%、  
360 排泄半減期は 39.9 分と算出された (MAK 2012)。
- 361 ・ 4 名の男女のボランティアの皮膚 (背部、腕)、2、4 または 8 か所に、しょう脳を 46.8 mg 含  
362 有するパッチを 8 時間貼付した。貼付中および 0.5、12、24 時間後に血液試料を採取した。2  
363 つのパッチを貼付した試験では血漿中濃度はわずかであったが (最大濃度 13.5±4.8 ng/mL、  
364 検出限界 1 ng/mL、定量下限値 5 ng/mL)、4 つのパッチを貼付した試験では約 2 倍の 26.8±  
365 7.2 ng/mL であった。8 つのパッチを貼付した場合は、最高血中濃度は 41.0±5.8 ng/mL で、  
366 最高血中濃度到達時間は 3.4±0.8 時間、血中濃度半減期は 5.6±1.3 時間であった (MAK 2012)。

- 367 ・しょう脳は流産誘発剤として用いられていた。摂取 15 分後に母親の血中に検出されるが、8 時  
368 間後には検出されなかった。しかしながら、36 時間後の流産時には、羊水、臍帯および胎児血  
369 中に存在する。これは、胎児の肝臓におけるグルクロン酸抱合（大人における主要な解毒経路）  
370 が未成熟であることからおこる。新生児は誕生時には生存しているが、呼吸できない。死後検  
371 査において、無気肺、中枢神経壊死が観察された（PIMs 1988）。
- 372 ・ヒトでは血漿中 10  $\mu\text{g/mL}$  のしょう脳の  $61 \pm 6\%$  がタンパク結合していた（MAK 2012）。
- 373 ・出生後 30 分以内に死亡した新生児の肝臓、腎臓、脳にしょう脳が検出された。この新生児の  
374 母親は出産 17 時間前に約 12 g のしょう脳を摂取した（UKPID 1996）。
- 375 ・トリチウム標識したしょう脳（市販のサルビア油、しょう脳 14.9%含有）をラット（6~11 匹/  
376 群）の腹部皮膚に適用した。15 分後、約 60%の放射活性が皮膚に検出され、1 時間後は 33%の  
377 みが検出され、62%は全身中であった。9 時間後には皮膚にはみられず、88%が全身中に検出  
378 された（MAK 2012）。
- 379 ・雌雄の F344 ラットおよび B6C3F1 マウスに *dl*-しょう脳をラットは 40、167、348 mg/kg 体  
380 重、マウスは 176、428、935 mg/kg 体重の用量で、皮膚に単回または 7 日間反復適用した。  
381 投与部位は被覆しなかったが、保護処置（具体的な記載なし）によりグルーミングはできなかつ  
382 た。しょう脳を測定したところ、単回投与後の血中濃度半減期は、マウスの雄で 66~112 分、  
383 雌で 104~131 分、ラットの雄で 161~303 分、雌で 90~246 分であった。投与量が増加すると  
384 非線形的な血漿中濃度の増加がみられた。経皮適用後、広範囲の組織中に広く分布した。単回  
385 皮膚適用後の平均血漿中ピーク濃度は反復投与後よりも高かった（雄性マウスのみ）。ラットで  
386 も同様に、単回適用の用量に応じて血漿中濃度は非線形的に増加した。単回および反復適用後  
387 の血漿動態は雌雄ラットでほぼ同様であった（MAK 2012）。
- 388 ・生物学的利用能を調べるために、皮膚適用後の動態を静脈内投与と比較した。マウスに 47  
389 mg/kg 体重を単回静脈内投与したところ、急速に血漿から消失し、3 時間後には検出されなく  
390 なった。ラットに約 6.7 mg/kg 体重を単回静脈内投与した場合は、二相性の排泄を示し、しょ  
391 う脳は適用 10 時間後にも検出された。雌ラットでは、皮膚適用した場合の生物学的利用能は、  
392 なめないう防御をした場合は 2~4%、防御をしない場合は 7~8%であった。この違いは雄ラ  
393 ットやマウスではみられなかった（MAK 2012）。

394

#### 395 代謝

- 396 ・しょう脳は速やかに酸化され、カンフェロール（2-hydroxycamphor および 3-  
397 hydroxycamphor）となり、その後、肝臓でグルクロン酸抱合体となる。しょう脳関連代謝物は  
398 比較的脂肪に溶けやすく、脂肪組織に蓄積しやすい（PIMs 1988）。
- 399 ・3、5、8 および 9 位の水酸化、5- および 8-（または 9-）hydroxycamphor はその後酸化され、ケ  
400 トンおよびカルボン酸となり、カルボン酸 VI はグルクロン酸抱合される（UKPID 1996）。
- 401 ・半減期は、200 mg のしょう脳のみを経口摂取した場合は 167 分、溶媒（Tween 80）と経口摂取  
402 した場合は 93 分である（UKPID 1996）。

403

#### 404 排泄

- 405 ・しょう脳はグルクロン酸抱合され、不活性物質として主として尿中に排泄される。一部は未変  
406 化体として尿中あるいは肺から排泄される（UKPID 1996）。

407 ・ 6～10 g のしょう脳を経口摂取した 2 名の男性の尿中に 6 種類のしょう脳代謝物が検出された  
 408 (5-hydroxycamphor、5-ketocamphor、9-hydroxycamphor、8-hydroxycamphor、3-  
 409 hydroxycamphor、8 または 9-camphor carbonic acid trimethylsilylester)。未変化体のしょう  
 410 脳も検出された (UKPID 1996)。

411

412 (1) 実験動物に対する毒性

413

ア 急性毒性

414

致死性

415

実験動物に対するしょう脳の急性毒性試験結果を以下にまとめる (RTECS 2009) (PIMs  
 416 1988) (MAK 2012)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	450 mg/m <sup>3</sup> (時間不明) LCLo 400 mg/m <sup>3</sup> (3h)	500 mg/m <sup>3</sup> (時間 不明)	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	1,310 mg/kg 体重	>5,000 mg/kg 体 重 LDLo 800～ 2,200 mg/kg 体重	LDLo 2,000 mg/kg 体重
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	>5,000 mg/kg 体重
皮下、LD <sub>50</sub>	LDLo 2,200 mg/kg 体重		情報なし
腹腔内、LD <sub>50</sub>	3,000 mg/kg 体重	LDLo 900 mg/kg 体重	

417

418

419

健康影響

420

・ しょう脳を吸入させたマウスでは筋肉の収縮または痙縮がみられた (RTECS 2009)。

421

・ LC<sub>50</sub> が 450 mg/m<sup>3</sup> であったマウスの吸入試験において、興奮、筋肉の収縮または痙縮、  
 422 吐き気および嘔吐がみられた (RTECS 2009)。

423

・ LD<sub>50</sub> が 3,000 mg/kg であったマウスの腹腔内投与試験において、痙攣や発作閾値への影  
 424 響、運動活性 (特殊検査) の変化、強直 (カタレプシーを含む) がみられた (RTECS 2009)。

425

・ LDLo が 900 mg/kg であったラットの腹腔内投与試験において、痙攣や発作閾値への影響  
 426 がみられた (RTECS 2009)。

427

・ LDLo が 200 mg/kg であったマウス皮下投与試験において、興奮がみられた (RTECS  
 428 2009)。

429

・ しょう脳 6 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) を長く吸入させると、動物に対し、重度の傷害を与える (詳細  
 430 は不明) (ACGIH 2001)。

431 ・ しょう脳は中枢神経細胞刺激による痙攣を引き起こす。病理組織学的変化として、消化管、  
432 腎臓および脳におけるうっ血および水腫がみられた (ACGIH 2001)。  
433 ・ しょう脳油を強制経口投与されたウサギはすべて投与 5~40 分で痙攣をおこした。痙攣の  
434 発現は低用量群の方が遅かった。死亡例では死亡時まで間欠的な痙攣がおきたが、回復例  
435 では摂取 4 時間後までに痙攣は止まり回復した。マウスに腹腔内投与した場合にも、痙攣  
436 がおきた。死後検査において、ウサギの脳には有意な変化はなかったが、マウスの何例か  
437 では脳幹、大脳基底核、延髄、海馬および大脳皮質のニューロンに壊死がみられた。しょ  
438 う脳とペントバルビタールを腹腔内投与する群およびしょう脳のみを投与する群を設け  
439 て、マウスの試験が再度、実施された。しょう脳とペントバルビタールを投与された動物  
440 はすべて投与 10 分以内に混迷状態となったが、約 1.5 時間内に回復し、痙攣はおきなか  
441 った。しょう脳のみを投与した対照群の全ての動物に痙攣がみられ、7/10 例が死亡した。  
442 死後の検査において、しょう脳と共にペントバルビタールを投与した動物には大脳の変化  
443 はみられなかった (UKPID 1996)。

444

#### イ 刺激性および腐食性

445 ・ 調査した範囲内では報告はない。

446

#### ウ 感作性

449 ・ *dH*しょう脳の感作性を膝窩リンパ節アッセイにより検討した。DMSO に溶解したしょう  
450 脳 0.5、2.5、5 mg を雌 Wistar ラット 10 匹の右後肢に皮下投与した。投与 7 日後に膝窩  
451 リンパ節を取り出し、投与した側と未処理の側の細胞指数および重量指数を測定した。結  
452 果は陰性であった。MAK は皮下投与であること、ラットは通常、皮膚感作性作用の指標  
453 として適切ではないことから、この結果の判断は限定的であるとしている (MAK 2012)。

454

#### エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

#### 吸入ばく露

457 ・ マウスおよびウサギを 3~6 時間、6 週間吸入させた 2 試験が記載されている。マウスで  
458 は 210~350 mg/m<sup>3</sup> で異常はみられなかった。ウサギでは 33~210 mg/m<sup>3</sup> で外的な変化  
459 はみられず耐用量であった。130~380 mg/m<sup>3</sup> の 4 週間吸入試験では、異常はみられず、  
460 全てのウサギで体重増加がみられた。4 匹のウサギの吸入濃度は 90 mg/m<sup>3</sup>、16 匹はそ  
461 れより低く、8 匹はこの用量を超えていた。平均しょう脳蒸気は 80 mg/m<sup>3</sup> であった。吸  
462 入させたマウスでは、主として呼吸器、気管および気管支の変化、上皮化生、無気肺や  
463 肺気腫がみられた。心筋および他の内臓に「白色ジストロフィー (weißer Dystrophie)」  
464 の兆候がみられた。ウサギでは炎症性変化 (細胞浸潤) (produktive reaktionen  
465 (infiltrationen) が肺、心臓および脳にみられた。マウスでは変化は呼吸器のみにみられ  
466 たが、ウサギでは投与用量にかかわらず、ほぼ全ての臓器で変化がみられた (MAK 2012)。

467

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

469 ・ B6C3F1 マウス (雌雄 10 匹/群) に 0、200、400、600、800、1,000 mg/kg 体重/日の (+/  
470 -) しょう脳を 13 週間皮膚適用した。両性ともに軽度の表皮の過形成が用量相関的にみ

471 られた。対照群の発生率は何れも 0/10 であるが、雌は 200 mg/kg 投与群で 1/10 の発生が  
472 みられ、それ以上の各用量では 2/10、2/10、4/10、9/10、雄は 400 mg/kg 投与群で 1/10  
473 の発生がみられ、それ以上の各用量では 2/10、5/10、7/10 であった。腎障害が雌の対照群  
474 で 1/10 にみられ、投与群各用量の発生率は 3/10、3/10、1/10、2/10、1/10 であった。雄  
475 では対照群の 2/10 に腎障害がみられ、200 mg/kg 投与群は 0/10、400 mg/kg 投与群は 1/9、  
476 800 および 1,000 mg/kg 投与群は 4/10 であった。雌雄何れにおいても用量相関性はみら  
477 れなかった。肝臓の炎症が対照群と最高用量群にのみ、みられた(雌; 対照群 5/10、最高  
478 用量群 5/10、雄; 対照群 2/10、最高用量群 1/10)。表皮の過形成の NOAEL は設定できな  
479 い。全身毒性の NOAEL は 200 mg/kg 体重/日である (MAK 2012)。

- 480 • F344/N ラット (雌雄各 10 匹/群)に 0、16、32、64、125、250 mg/kg 体重/日の (+/-)し  
481 ょう脳を 13 週間皮膚適用した。軽度な腎症が、雄の対照群で 6/10 にみられ、投与群では  
482 8/10、7/10、9/10、10/10 と上昇し、最高用量群の雄では 3 例が軽度、7 例が中等度の腎症  
483 がみられた。肝横隔膜面結節が対照群の 4/10 にみられ、投与群 (16 mg/kg は未実施)では  
484 1/1、5/5、1/1、1/10 例にみられた (群により観察動物数が異なる)。雌では、軽度な腎症が  
485 32 mg/kg 群にもみられた。肝横隔膜面結節は対照群と 16 mg/kg 群で 2/10 にみられ、他  
486 の投与群は 3/10 であった。雌の NOAEL は 16 mg/kg 体重/日、雄では 16 mg/kg で腎症  
487 発生率の上昇がみられたので、NOAEL は設定できない (MAK 2012)。
- 488 • マウスに 300~400 mg/kg 体重のしょう脳オイルを 2~3 回、24 時間間隔で腹腔内投与した  
489 ところ、中枢神経への影響がみられた。3 例のマウスでは脳の変化 (ニューロンの壊死)が  
490 36 時間後から 4 日後にみられた (MAK 2012)。

491

492 オ 生殖毒性

493 吸入ばく露

494 調査した範囲内では、報告はない。

495

496 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 497 • SD ラット雄に (動物数不明)、5、10、20 mg/kg 体重/日のしょう脳溶液を 30 日間反復腹  
498 腔内投与した。全ての用量において、体重、精巣重量および精巣の大きさが減少し、精子  
499 の運動性は 5 mg/kg 群から減少した。10 および 20 mg/kg 群では精子の形態学的変化がみ  
500 られた (MAK 2012)。
- 501 • BALB/c マウス雄 (6 匹/群、投与群、溶媒対照群および無処置対照群)に、しょう脳処置群  
502 はオリーブオイルに溶解したしょう脳 30 mg/kg 体重/日を 10 日間あるいは 20 日間、経口  
503 投与した。投与群には有意な精細管径の減少、血管断面縮小、有意な放出精子数の減少が  
504 みられた (MAK 2012)。
- 505 • ラット (30 匹/群) に、コーン油に調製した 0、5、10、20 mg/kg 体重のしょう脳を妊娠日  
506 に経口投与した。妊娠 7、14 および 20 日に安楽死させ検査した。用量依存性の吸収胚率  
507 の増加 (5 mg/kg 群 73.7%、10 mg/kg 群 80%、20 mg/kg 群 93.3%)がみられた。児動物へ  
508 の影響は調べられていない (MAK 2012、Alakilli 2009)。
- 509 • 妊娠 SD ラット (9 匹/群)に水に溶解したしょう脳 0、5、10、20 mg/kg 体重/日を 5 日/週、  
510 3 週間にわたって腹腔内投与した。投与 1 週、2 週、3 週の終わりに、各群 3 匹の動物を

511 安楽死させ、子宮の組織学的検査を実施した。しょう脳投与群では子宮内膜上皮の腺数の  
512 減少および変性がみられた。最高用量群では、子宮内膜上皮に血管拡張、異常有糸分裂を  
513 伴う暗色円形核がみられ、白血球数の上昇、細胞質空胞化がみられた。児動物の検査は実  
514 施されていない (MAK 2012)。

515 • SD ラット (26~29 匹/群)に 0、100、400、800 mg/kg 体重/日の *d*-しょう脳を妊娠 6~  
516 15 日まで経口投与した。中、高用量の母動物では投与初日に活動性低下が、投与期間を通  
517 して摂餌量減少、摂水量減少および体重減少が観察され、肝臓の相対重量並びに絶対重量  
518 が増加した。100 mg/kg 投与群には変化はみられなかった。しょう脳は胎児の成長、生存  
519 率、形態には影響を及ぼさなかった (MAK 2012)。

520 • SD ラット (20 匹/群)に 0、126、464、1,000 mg/kg 体重/日の *d*-しょう脳を妊娠 6~17 日  
521 まで投与した。胎児毒性はみられず、催奇形性もみられなかった。母体毒性としては、流  
522 産、摂餌量減少が中および高用量でみられ、高用量ではより強い全身中枢への影響、被毛  
523 粗剛、運動意欲減少、体重増加抑制がみられた。剖検では、胃潰瘍が中用量および高用量  
524 のそれぞれ 2 および 5 例にみられた。発生毒性の NOAEL は最高用量である 1,000 mg/kg  
525 体重、母動物への一般毒性の NOAEL は 126 mg/kg 体重であった (MAK 2012)。

526 • NZW ウサギ (26 匹/群)に、コーン油に溶解した 0、50、200、400 mg/kg 体重/日 (用量設  
527 定試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の死亡率は 60%であった)の *d*-しょう脳を妊  
528 娠 6~19 日まで経口投与した。妊娠 30 日に安楽死させ、体重、肝臓および子宮重量、着  
529 床数、流産数、生存および死亡胎児数を調べた。生存胎児は、体重を測定すると共に、外  
530 表、内臓、骨格検査を実施した。母動物の死亡はなかった。対照群に比し、母動物の体重  
531 増加は用量に相関して減少した (50 mg/kg 投与群 13%、200 mg/kg 投与群 5%、400 mg/kg  
532 投与群 59%)。子宮重量、肝臓の相対および絶対重量には変化はなかった。しょう脳は胎児  
533 に対し影響を及ぼさなかった。発生毒性の NOAEL は 400 mg/kg 体重/日、母動物の一般  
534 毒性の NOAEL は設定できず、LOAEL は 50 mg/kg 体重/日であった (MAK 2012)。

535 • ヒマラヤウサギ (12 匹/群)に、0、147、316、681 mg/kg 体重の *d*-しょう脳を妊娠 6~18  
536 日まで経口投与し、妊娠 29 日に安楽死させた。胎児については外表、内臓および骨格検  
537 査を実施した。摂餌量の減少と体重増加抑制が高用量群の母動物にみられたことを除き、  
538 投与による影響はみられなかった。胎児毒性ならびに催奇形性もみられなかった。発生毒  
539 性の NOAEL は 681 mg/kg 体重/日、母動物の一般毒性の NOAEL は 316 mg/kg 体重/日  
540 であった。MAK は上記の NZW ウサギを用いた NTP 試験と母体毒性用量が異なるが、  
541 系統の違いによるものであるとしている (MAK 2012)。

542

#### カ 遺伝毒性

543

##### *In vitro* 試験

544

- 545 • ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験は複数の報告で陰性である。  
546 • チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験では、S9mix 添加の有無にかか  
547 わらず陰性だった。

##### *In vivo* 試験

548

- 549 • マウスを用いた末梢血小核試験、および妊娠ラットを用いた骨髄小核試験は陰性だった。  
550 • 妊娠ラットの骨髄を用いた染色体異常試験は陰性だった。

551  
552

以上より、しょう脳は変異原性を示さない (MAK 2012)。

試験方法		使用細胞種・動物種・S9の有無・濃度/用量	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1538 最高用量 2,500 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA97a、TA98、TA100、TA102 最高用量 2,500 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535 最高用量 667 µg/plate (±S9)	-
	染色体異常試験	CHO 細胞 250、500、750、1,000、1,500 µg/mL (-S9)、 500、525、550、575、600 µg/mL (+S9) 12 時間 処理	-
<i>In vivo</i>	小核試験	B6C3F1 マウス雌雄各 10 匹/群 200、400、600、800、1,000 mg/kg 体重 (溶媒エ タノール) 経皮投与、24 時間後、末梢血	-
		妊娠ラット 30 匹/群 (溶媒コーン油) 妊娠日に 5、10、20 mg/kg 体重経口投与、妊娠 7、14、20 日、骨髓細胞	-
	染色体異常試験	妊娠ラット 30 匹/群、 妊娠日に 5、10、20 mg/kg 体重経口投与 (溶媒コ ーン油)、妊娠 7、14、20 日、骨髓細胞	-

- : 陰性    + : 陽性

553

554

555

キ 発がん性

556

吸入ばく露

557

調査した範囲内では報告はない。

558

559

経口投与/経皮投与/その他の経路等

560

・ ラットにしょう脳 (用量不明) を 1 回/月の頻度で 18 か月間皮下投与した がん原性試験に  
561 において、3 mm の水疱を形成したが、腫瘍はみられなかった (ACGIH 2001)。

562

・ A/He マウス (雌雄各 15 匹/群) に *d* しょう脳をトリカプリリンに溶解して 3 回/週、8 週間  
563 腹腔内投与した。総投与量は 18,000 mg/kg 体重または 3,600 mg/kg 体重 (1 回投与量 750  
564 mg/kg 体重、150 mg/kg 体重に相当) であった。高用量は予備試験における MTD (最大耐  
565 量) である。雌雄各 50 匹の (無処理) 対照動物のうち、雄は 46 匹、雌は 48 匹が生存し、ト  
566 リカプリリン (Lot.X2097) を投与した各性 80 匹 (溶媒対照) のうち、雌雄とも 77 匹が生

567 存した。最終投与 24 週間後に剖検し、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、腸管、唾液腺、内分泌腺  
568 の変化を調べた。高用量群では雄の生存動物 11 匹に肺の腫瘍はみられず、雌の生存動物  
569 14 匹に、1 匹あたり  $0.21 \pm 0.06$  個の肺腫瘍がみられた。低用量群では雌雄ともに 14 匹が  
570 生存しており、1 匹あたりの肺腫瘍数は、雄では  $0.07 \pm 0.02$  個、雌では  $0.14 \pm 0.9$  個であ  
571 った。対照群では、1 匹あたりの肺腫瘍数はそれぞれ  $0.24 \pm 0.03$  個 (雄) と  $0.20 \pm 0.02$  個  
572 (雌) であった (MAK 2012)。

573 ・ マウスの背部皮膚に 0.3% から 3.5% のしょう脳アセトン溶液 3 滴を週 1 回 1 年間適用し  
574 た。しょう脳適用群では、アセトンに調製した 5% クロトン油を併用したが (しょう脳と  
575 同様、週 1 回 1 年間、適用。クロトン油適用としょう脳適用の間隔は 3~4 日)、110 匹の  
576 マウスのうち 2 匹に皮膚乳頭腫がみられた。クロトン油適用群でも 160 匹のマウスのうち  
577 2 匹に皮膚乳頭腫がみられた。しょう脳適用群では最初の腫瘍は適用開始 6 か月でみられ、  
578 2 つめは 6~9 か月でみられた。クロトン油適用群では最初の腫瘍は適用開始 5 か月でみ  
579 られた。適用開始 3、6、9、12 か月後の生存率は、しょう脳適用群は 21/110、9/110、4/110、  
580 2/110、クロトン油適用群は 86/150、58/160、33/160、13/160 であった。

581 「腫瘍」の意味が不明確であり、マウスの試験において、いずれの試験も現在のガイドラ  
582 インに準拠していないが、*d*-しょう脳は非発がん性であると証明された (MAK 2012)。

583

584 ク 神経毒性

585 吸入ばく露

586 ・ LC<sub>50</sub> が 450 mg/m<sup>3</sup> であったマウスの吸入試験において、興奮、筋肉の収縮または痙縮、  
587 吐き気および嘔吐がみられた (RTECS 2009)。

588

589 経口投与/経皮投与/その他の経路等

590 ・ LD<sub>50</sub> が 900 mg/kg であったラットの腹腔内投与試験において、痙攣や発作閾値への影響  
591 がみられた (RTECS 2009)。

592 ・ LD<sub>50</sub> が 3,000 mg/kg であったマウスの腹腔内投与試験において、痙攣や発作閾値への影  
593 響、運動活性 (特殊検査) の変化、強直 (カタレプシーを含む) がみられた (RTECS 2009)。

594 ・ LDLo が 200 mg/kg であったマウス皮下投与試験において、興奮がみられた (RTECS  
595 2009)。

596 ・ しょう脳は中枢神経細胞刺激による痙攣を引き起こす。病理組織学的変化として、消化管、  
597 腎臓および脳におけるうっ血および水腫がみられた (ACGIH 2001)。

598 ・ 1,000~4,000 mg/kg 体重 (1/2~2MLD) のしょう脳 (溶媒: 綿実油) を強制経口投与された  
599 ウサギ (1 匹/群) はすべて投与 5~40 分で痙攣をおこした。痙攣の発現は低用量群の方が  
600 遅かった。死亡例では死亡時まで間欠的な痙攣がおきたが、回復例では摂取 4 時間後まで  
601 に痙攣は止まり回復した。マウス 32 匹 (雌雄不明) に 300~400 mg/kg 体重 (LD<sub>50</sub>: 300  
602 mg/kg) のしょう脳 (溶媒: 綿実油) を 2~3 回、24 時間間隔腹腔内投与した場合にも、痙攣  
603 がおきた。死後検査において、ウサギの脳には有意な変化はなかったが、マウスの 3 例か  
604 では脳幹、大脳基底核、延髄、海馬および大脳皮質のニューロンに壊死がみられた。しょ  
605 う脳とペントバルビタールを腹腔内投与する群およびしょう脳のみを投与する群を設け  
606 て、マウスの試験が再度、実施された。しょう脳とペントバルビタールを投与された動物

607 はすべて投与 10 分以内に混迷状態となったが、約 1.5 時間内に回復し、痙攣はおきなか  
608 った。しょう脳のみを投与した群の全ての動物に痙攣がみられ、7/10 例が死亡した。死後  
609 の検査において、しょう脳と共にペントバルビタールを投与した動物には大脳の変化はみ  
610 られなかった (UKPID 1996)。

611

612 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

613 ア 急性毒性

614 吸入ばく露

- 615 ・ヒトのしょう脳による職業性中毒の特徴は頭痛、呼吸困難、昏睡であるとされている。加熱  
616 されたしょう脳の蒸気を吸入した致死的なケースでは、主要な症状として顎筋の硬直がみ  
617 られた (ACGIH 2001)。
- 618 ・3 か月齢の新生児は Vicks Inhaler を 1 回吸入 (40%しょう脳 [sic])した後に、蒼白、虚脱  
619 状態、呼吸停止および痙攣をおこした (UKPID 1996)。

620

621

622 経口摂取/経皮投与/その他の経路等

- 623 ・1980 年から 1983 年にわたり、2 か所の中毒センターに報告された 182 のしょう脳摂取事  
624 例のレビューにおいて、2 mg/kg 未満の摂取であった 101 の事例は無症候性であり、2  
625 mg/kg を超えて摂取した事例の 90%は無症候性であり、4%は軽度の症状 (眠気があるが  
626 覚醒している、吐き気、叫び; 平均用量 15 mg/kg)、6%がより重大な症状 (失神、チアノ  
627 ーゼ、低血圧、不整脈、精神状態変化; 平均用量 152 mg/kg)であった。著者は 1964 年～  
628 1983 年についてもレビューしているが、重大な症状を示した患者の平均摂取用量は 124  
629 mg/kg であり、致死的な事例では平均 199 mg/kg であるとしている (UKPID 1996)。

630

631 イ 刺激性および腐食性

- 632 ・しょう脳は反対 (表面)刺激剤 (counter-irritant)とされているが、20%アルコール製剤と  
633 してボランティアの皮膚に塗布したところ、通常の皮膚温では刺激感や痛みの感覚をおこ  
634 さなかった。温められたり冷やされたりする体温の変化の際に軽度な感覚刺激がみられ、  
635 高体温では燃えるような感覚が増した (UKPID 1996)。

636

637 ウ 感作性

- 638 ・しょう脳およびしょう脳油を含有する製品 (点耳薬、虫刺され治療の野菜油)に対する湿疹  
639 性の皮膚のアレルギー反応の事例が 3 例報告されている。しょう脳製品、10%しょう脳油、  
640 10%しょう脳を用いた皮膚試験では、96 時間後であっても陽性の結果であった。しょう脳  
641 油および 10%しょう脳ワセリン調製物に対し、対照群の各々 30 および 20 人は反応がなか  
642 った (MAK 2012)。
- 643 ・しょう脳スプレーを局所適用した後に急性湿疹をおこした 25 歳の男性および 37 歳の女  
644 性の皮膚試験では、10%しょう脳ワセリン調製物に対し、陰性の結果を示した (MAK  
645 2012)。

- 646 ・ 香水製造会社の 26 名の労働者において、10%しょう脳ワセリン調製物に対する皮膚試験  
647 の陽性反応がみられた (MAK 2012)。  
648 上記の個々の結果はしょう脳の感作性が有意であることを示すものではない (MAK  
649 2012)。  
650 ・ しょう脳を 20%アルコール製剤として被験者の皮膚に塗布したところ、通常の皮膚温では  
651 刺激感や痛みの感覚をおこさなかった。温められたり冷やされたりする体温の変化の際に  
652 軽度な感作性がみられ、高体温では燃えるような感覚が増した (UKPID 1996)。

653

654 エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- 655 ・ 5 か月間にわたり、総計 3 g/kg のしょう脳 (しょう脳 29.2 mg/mL 33.3%アルコールの自家  
656 製治療薬)が与えられた 6 か月齢の男子は、初期はライ症候群類似の症状を示し、ウィルス  
657 疾患、急激な神経機能の低下、昏睡、肝障害、プロトロンビン時間の延長、血糖低下など  
658 の症状の後に死亡した (PIMs 1988)。  
659 ・ 合成しょう脳包装工場において、異なる 3 か所のしょう脳濃度を測定したところ 24~194  
660 mg/m<sup>3</sup> (しょう脳ブロック形成エリア 33 ~ 194 mg/m<sup>3</sup>、包装エリア 38 ~ 120 mg/m<sup>3</sup>、  
661 一般エリア 24 ~ 43 mg/m<sup>3</sup>)であった (n=4~6)。換気システムは設置されていなかった。  
662 許容量をはるかに超過して、しょう脳にばく露された労働者に、軽度な眼刺激性と午後の  
663 眠気以外の自覚症状はなかった。一般エリアでおおよそ 29~39 mg/m<sup>3</sup> (短時間はより高いば  
664 く露)のしょう脳にばく露されていた工場の衛生士はしょう脳の強い臭気と軽度な眼刺激  
665 性を経験した。嗅覚疲労もみられたが、しょう脳が充満していない部屋では、10 分後には  
666 回復し、しょう脳を扱うエリアに再度入ると、再び同様の症状がみられた。眼の刺激もば  
667 く露が終わると約 10 分後には消失した。この症状は労働者にみられた症状と同様であっ  
668 た。高用量のしょう脳の影響を調べるために、しょう脳取り扱いエリアで 33~194 mg/m<sup>3</sup>  
669 のばく露を受けた 6 名の労働者について、調査を実施した。6 名のうち、調査時に包装現  
670 場に勤務していた労働者は 2 名のみで、1 名は 2 週間、もう 1 名は 8 か月間勤務していた。  
671 その他の 4 名は過去に 2~10 か月勤務していた。労働者が述べた症状は喉の乾燥 1 名、頭  
672 痛 (前頭部)1 名、手のしびれ 2 名、呼吸困難 1 名、鼻部乾燥 2 名、頬骨熱感 1 名、鼻汁 2  
673 名、頭痛 (後頭部)1 名であった。4 名の鼻部および咽喉部に炎症がみられたことを除き症  
674 状はみられず、永続的な変化もみられなかった。これらの結果から、これらの労働者がば  
675 く露された濃度では永続的な変化はおこらず、ばく露が終わると徐々に回復することが明  
676 らかとなった。労働環境の改善後 (換気システムの導入など)、しょう脳濃度を再度測定し  
677 たところ、しょう脳ブロック形成エリアは 3.5、包装エリアは 2.7~2.9、一般エリアは 2.5  
678 mg/m<sup>3</sup>となり、わずかな臭いに気付く程度であった (Gronka ら、1969)。

679

680 オ 生殖毒性

- 681 ・ しょう脳は流産誘発剤として用いられていた。摂取 15 分後に母親の血中に検出されるが、  
682 8 時間後には検出されなかった。しかしながら、36 時間後の流産時には、羊水、臍帯およ  
683 び胎児血中に存在する。これは、胎児の肝臓におけるグルクロン酸抱合 (大人における主  
684 要な解毒経路)が未成熟であることからおこる。新生児は誕生時には生存しているが、呼吸  
685 できない。死後検査において、無気肺、中枢神経壊死が観察された (PIMs 1988)。

686 ・ 誤ってしょう脳油が入ったオレンジジュースを飲んだ妊婦は 20 時間後に予定日の 10 日  
687 前であったが出産した。新生児および羊水はしょう脳臭がしたが、その他の異常は母子と  
688 もにみられなかった (MAK 2012)。

689

690 カ 遺伝毒性

691 調査した範囲内では、報告はない。

692

693 キ 発がん性

694 ・ 調査した範囲内では、報告はない

695

696 発がんの定量的リスク評価

697 (IRIS 2004) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-E 2005) (CalEPA 2011)に、ユニットリス  
698 クに関する情報なし (2017/1/13 検索)。

699

700 発がん性分類

701 IARC : 情報なし (IARC) (2017/1/13 検索)

702 産衛学会 : 情報なし (産衛 2016)

703 EU CLP : 情報なし (EU CLIP) (2017/1/13 検索)

704 NTP 14<sup>th</sup>Roc : 情報なし (NTP 2016)

705 ACGIH : A4 ヒト発がん性因子として分類できない (設定年 1996) (ACGIH 2001)

706

707 ク 神経毒性

708 吸入ばく露

709 ・ ヒトのしょう脳による職業性中毒の特徴は頭痛、呼吸困難、昏睡であるとされている。加熱  
710 されたしょう脳の蒸気を吸入した致死的なケースでは、主要な症状として顎筋の硬直がみ  
711 られた (ACGIH 2001)。

712

713 経口投与/経皮投与/その他の経路等

714 ・ 過興奮状態、過敏性、混乱、幻覚、不穏状態、不安、焦燥、昏睡が報告されている。しょ  
715 う脳に慢性経口ばく露された 6 か月齢の新生児において、昏睡と共に、死後検査において、  
716 海馬および前頭部皮質における大脳浮腫、神経変性および壊死がみられた (UKPID 1996)。

717 ・ しょう脳の重度のばく露 (濃度は不明)は吐き気、不安、めまい、錯乱、頭痛、顔筋の単収  
718 縮、痙縮をおこし、重度の中毒では痙攣および昏睡をおこすとの報告がある (ACGIH  
719 2001)。

720 ・ 1980 年から 1983 年にわたり、2 か所の中毒センターに報告された 182 のしょう脳摂取事  
721 例のレビューにおいて、2 mg/kg 未満の摂取であった 101 の事例は無症候性であり、2  
722 mg/kg 以上を摂取した事例の 90%は無症候性であり、4%は軽度の症状 (眠気があるが覚  
723 醒している、吐き気、叫び - 平均用量 15 mg/kg)、6%がより重大な症状 (失神、チアノ  
724 ーゼ、低血圧、不整脈、精神状態変化 - 平均用量 152 mg/kg)であった。著者は 1964 年

725                   ～1983年についてもレビューしているが、重大な症状を示した患者の平均摂取用量は124  
726 mg/kgであり、致死的な事例では平均199 mg/kgであるとしている（UKPID 1996）。

727

728 (3) 許容濃度の設定

729 ACGIH TLV-TWA : 2 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>) (1969年 : 設定年) TLV-STEL : 3 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>)  
730 (1976年 : 設定年) (ACGIH 2001)

731 根拠 : 2 ppm より高い濃度で労働者におこる眼および鼻刺激性、嗅覚障害のリスクを最小と  
732 するために、TLV-TWA : 2 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>)、TLV-STEL : 3 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>)を勧告する。  
733 これらの値は同時に中枢神経に対する刺激を避ける目的においても十分低い値であると  
734 考えられる。

735 合成しょう脳の発がん性については、マウスに18か月間にわたって皮下投与した試験お  
736 よびしょう脳とクロトン油をマウスの皮膚に塗布した試験において腫瘍がみられなかつ  
737 たことから、A4、ヒト発がん性因子として分類できないに分類した。

738

739 日本産業衛生学会 : 設定なし

740

741 DFG MAK : Section IIb (適切な資料がないため、MAK値は設定できない) (2002年 : 設定  
742 年) (MAK 2015)

743 根拠 : 6名の労働者が33～194 mg/m<sup>3</sup>のばく露を受けた事例は、影響のない濃度がわからな  
744 いため、気道における症状をMAK値の設定には使用することができなかった。全身毒性  
745 のNOAELを導きだせるような適切な動物試験がない。したがって、しょう脳はMAK and  
746 BAT values list のセクションIIbに分類する。上限なし (MAK 2012)。

747

748 NIOSH REL : TWA 2 mg/m<sup>3</sup> (NIOSH 2016)

749 OSHA : 2 mg/m<sup>3</sup> (2011年 : 設定年) (OSHA 2011)

750 UK/HSE : 設定なし (UK/HSE 2011)

751 AIHA : 設定なし (AIHA 2013)

引用文献

- ・ (ACGIH 2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. (CD-ROM 2015)
- ・ (AIHA 2013) American Industrial Hygiene Association (AIHA) : 2013-ERPG-WEEL-Handbook\_v3.indd (<https://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>)
- ・ (CalEPA 2011) California EPA : “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011) (<https://oehha.ca.gov/media/downloads/crnrr/appendixa.pdf>)

- (EU CLIP) Summary of Classification and Labelling. Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation). (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/77589>)
- (IARC) Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–117 (<https://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>)
- (ICSC 2004) 国際化学物質安全性カード(ICSC) 日本語版 カンファー ICSC 番号 1021 (2003) (<http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssj-c/icss1021c.html>)
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A to Z Quicklist of Chemicals ([http://cfpub.epa.gov/ncea/iris\\_drafts/simple\\_list.cfm](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/simple_list.cfm))
- (MAK 2012) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for Kampfer (2012) (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb7622d0055/pdf>)
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : List of MAK and BAT Values 2015
- (NIOSH 2016) National Institute for Occupational Safety & Health(NIOSH : 米国国立労働安全衛生研究所) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Camphor (synthetic) (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0096.html>)
- (NTP 2016) National Toxicology Program, Department of Health and Human Service. 14th Report on Carcinogens. Substances Listed in the Fourteenth Report on Carcinogens. ([https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed\\_substances\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf))
- (OSHA) 1988 OSHA PEL Project Documentation. Index of CAS Numbers. CAMPHOR (SYNTHE) (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/76-22.html>)
- (PIMs 1988) Poisons Information Monographs Archive (PIMs, 1989-2002).Camphor (<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/camphor.htm>)
- (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- (UKPID 1996) UK Poison Information Documents (UKPID).CAMPHOR (1996) (<http://www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid19.htm>)

- (WHO/AQG-E 2000) WHO : Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (2000)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO : Air Quality Guidelines—global update (2005)
- (産衛 2016) 日本産業衛生学会(JSOH) : 許容濃度等の勧告(2016年度)産業衛生学雑誌 58巻5号 181-212 (2016)
- (Alakilli 2009) Alakilli, SYM (2009) Evaluation of camphor mutagenicity in somatic cells of pregnant rats : Asian J. Biotechnol., 1 : 111-117.
- (Gronka 1969) Gronka PA, Bobkoski RL, Tomchick GJ, Rakow AB (1969) Camphor exposures in a packaging plant : Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 30 : 276-279

別添3 しょう脳のばく露作業報告集計表

作業の種類	用途												事業場数※	作業数	年間製造・取扱量						作業1回当たりの製造・取扱量					対象物等の物理的性状					対象物等の温度						一日当たりの作業時間						ばく露作業従事者数				発散抑制措置の状況(2つまで複数回答可)						
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫			①	②	③	④	⑤	⑥	①	②	③	④	⑤	①	②	③	④	⑤	⑥	①	②	③	④	⑤	⑥	①	②	③	④	①	②	③	④	⑤							
	対象物の製造	他の製剤等の原料として使用	触媒又は添加剤として使用	用④溶剤、希釈又は溶媒として使用	⑤洗浄を目的とした使用	⑥表面処理又は防錆を目的とした使用	⑦顔料、染料、塗料又は印刷インキとして使用	⑧除草、殺菌、剥離等を目的とした使用	⑨試験分析用の試薬として使用	⑩接着を目的とした使用	⑪建材の原料として使用	⑫その他			500kg未満	500kg以上1t未満	1t以上10t未満	10t以上100t未満	100t以上1000t未満	1000t以上	1kg未満	1kg以上1t未満	1t以上又は1kg以上	①ペレット状の固体	②結晶又は粒状の固体	③微細・軽量パウダー状の固体	④液体(練粉、液状混合物を含む)	⑤気体	0℃未満	0℃以上25℃未満	25℃以上50℃未満	50℃以上100℃未満	100℃以上150℃未満	150℃以上	15分未満	15分以上30分未満	30分以上1時間未満	1時間以上3時間未満	3時間以上5時間未満	5時間以上	5人未満	5人以上10人未満	10人以上20人未満	20人以上	①密閉化設備	②局所排気装置	③フットシュovel	④全体換気装置	⑤その他				
30 印刷の作業	30																																																				
31 掻き落とし、剥離又は回収の作業	31																																																				
32 乾燥の作業	32																																																				
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	33		4	3														1	6					7							4	2		1		4	1		1		1	5	1		1								
34 サンプルング、分析、試験又は研究の業務	34																																																				
35 充填又は袋詰め作業	35	1	2	1											1	3			2	2				4							2	1			1	1					3	1	2	1									
36 消毒、滅菌又は燻蒸の作業	36																																																				
37 成型、加工又は発泡の作業	37																																																				
38 清掃又は廃棄物処理の作業	38																																																				
39 接着の作業	39																																																				
40 染色の作業	40																																																				
41 洗浄、払しょく、浸漬又は脱脂の作業	41																																																				
42 吹付け塗装以外の塗装又は塗布の作業	42																																																				
43 鑄造、溶融又は湯出しの作業	43																																																				
44 破砕、粉砕又はふるい分けの作業	44		1																																																		
45 はんだ付けの作業	45																																																				
46 吹付けの作業	46																																																				
47 保守、点検、分解、組立又は修理の作業	47																																																				
48 めっき等の表面処理の作業	48																																																				
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業	49			1														1						1							1					1																	
50 その他	50																																																				
合計 (%表示は全作業における割合)		1	7	5							1	9	14	21%	7%	36%	36%		14%	64%	21%							100%						7%	50%	29%		7%	7%	36%	7%	7%	7%		43%	57%	29%	7%	7%		42%	47%	11%

※ 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているため、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。

別添4：標準測定分析法

753 物質名：しょう腦

化学式：C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O		分子量：152.26	CASNo：76-22-2
許容濃度等： 日本産業衛生学会：なし OSHA TLV：2 mg/m <sup>3</sup> (0.3 ppm) ACGIH TLV(TWA)：2 ppm (12 mg/m <sup>3</sup> ) ACGIH TLV(STEL)：3 ppm (9 mg/m <sup>3</sup> )		物性等 沸点：204℃ 融点：180℃ 蒸気圧：27 Pa/ 0.2 mmHg (20℃) 形状：常温で固体、昇華性物質、特有臭	
別名 (±)-カンファー、2-Camphanone、1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one			
サンプリング		分析	
サンプラー：活性炭管 (100/50 mg) (柴田科学 No.080150-053) サンプリング流量：0.1 L/min サンプリング時間：4時間 (24 L) 保存性：添加量 0.05, 95 µg において、冷蔵庫にて5日間保管可能 ※ 粒子状のしょう腦を昇華捕集するために、サンプラー前段にテフロンバインダーフィルターを装着し捕集することを推奨。		分析方法：固体吸着管採取-溶媒抽出法-ガスクロマト質量分析 (GC/MS) 脱着：1% メタノール含有二硫化炭素 1 mL 溶出 30分振とう後、分取 機器：Agilent GC/MSD 分析条件 カラム：HP-5MS (内径 0.25 mm、膜厚 0.25 µm、長さ 30 m) キャリアガス：He, 流速 1.0 mL/min スプリットレス分析 オープン温度：40℃ (2 min hold) -5℃ /min-80℃- 20℃/min-250℃ (3min) 注入口温度：250℃ 質量分析計温度：250/230/150℃ (Transfer/ion-source/Q-pole) 定量イオン (m/z)：152.1 (定量), 100 (内標) 注入量：0.8 µL リテンションタイム (RT)：12.6 min 検量線：0.03-60 µg/mL の範囲で直線性が得られている。 定量法：内標準添加法 Toluene-d <sub>8</sub>	
精度			
脱着率；添加量 47.5 µg (2 mg/m <sup>3</sup> ) 103.5% ; 添加量 0.05 µg (0.002 mg/m <sup>3</sup> ) 96.9% (0.1 L/min 4時間 として) 回収率；添加量 47.5 µg (2 mg/m <sup>3</sup> ) 91.5% ; 添加量 0.05 µg (0.002 mg/m <sup>3</sup> ) 106.0% (0.1 L/min 4時間 として) Split-less (40 : 1) 検出下限 (3SD) : 0.1 µg/m <sup>3</sup> (0.02 ppb) 定量下限 (10SD) : 0.4 µg/m <sup>3</sup> (0.07 ppb)			
適用：個人ばく露測定、作業環境測定			
参考：NIOSH1301,2553 (NMAM)			
妨害：確認されていない			
参考文献			
1) 日本精化株式会社 Web page, <a href="http://www.nipponseika.co.jp/fragrance/camphor.htm">http://www.nipponseika.co.jp/fragrance/camphor.htm</a> 2) 昭和化学株式会社 SDS DL-しょうのう code 03103250 (平成 26年 1月 25日) 3) 東京化成工業株式会社 SDS (±)-Camphor、12、(2016/6) 4) 活性炭チューブ Standard type 100/50 mg (080150-053) 取扱説明書、柴田科学 5) OSHA Toxic and Hazardous Substances、1910.1000 TABLE Z-1、Limits for Air Contaminants. (March 25, 2016) 6) NIOSH 1301; KETONES II (1994) 7) NIOSH 2553; KETONES II (2004) 8) 小野真理子、管野誠一郎、荻原正義、古瀬三也：作業環境における低濃度の発がん性物質の分析法の開発に関する研究、労働安全衛生総合研究所特別研究報告 JNIOOSH-SRR-NO. 44 (2014) 9) 杉本 功、高橋嘉輝：溶媒和物、非晶質固体と医薬品製剤、粉体工学会誌、Vol.22、No.2 (1985)			

754

作成日：平成 30年 2月 16日