

成分名	コレステロール
英名	Cholesterol
CAS No.	57-88-5
収載公定書	日局 外原規 EP NF
A TOXNET DATABASE への リンク	<a href="https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/57-88-5">https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/57-88-5</a>

投与経路	用途
経口投与	
一般外用剤	賦形剤、基剤、界面活性剤
直腸腔尿道適用	

### 1. 単回投与毒性

該当文献なし

### 2. 反復投与毒性

アルビノマウス 30 匹にコレステロールおよびコリンを、それぞれ 1%、0.45% 飼料に混入して投与した。対照群 30 匹は 0.45% コリンの混餌投与とした。投与 4 週間後に各群 10 匹を屠殺して、肝臓の病理組織学的検査およびヒドロキシプロリン、グリコサミノグリカンを測定した。各群 10 匹は 24 週間投与を行い、残りの各群 10 匹は、4 週間投与後、対照群の飼料を 4 週間与えて回復性を調べた。その結果、4 および 24 週間投与群では、肝臓重量の増加、肝細胞へのコレステロールの蓄積(10-25 倍)、ヒドロキシプロリン、グリコサミノグリカンの増加、壊死・線維化は認められなかつたが、びまん性の肝細胞の脂肪化が認められた。コレステロールを 4 週間投与後の 4 週間休薬例では、対照群に比べ肝細胞におけるコレステロール濃度の軽度増加のみであった。このことから、肝臓の変化は可逆性のものとみなされた。Lee, 1981<sup>1)</sup>

### 3. 遺伝毒性

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, TA1535, TA1538	2500 $\mu$ g/plate	陰性	Anderson, 1978 <sup>1)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1535, TA1537, TA1538	40 $\mu$ g	陰性	Beljanski, 1982 <sup>1)</sup>
突然変異	チャイニーズハムスター V79 細胞	25 $\mu$ M	陰性	Chang, 1988 <sup>2)</sup>
細胞形質転換 ( <i>in vitro</i> )	ゴールデン・シリアンハムスター胚細胞	10 $\mu$ g/mL	陰性	Pienta, 1980 <sup>1)</sup>

細胞形質転換 (in vitro)	シリアン・ハムスター胚 細胞	代謝物 cholesterol- $\alpha$ -epoxide cholestane-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol	陽性	Pienta, 1980 <sup>1)</sup>
----------------------	-------------------	---	----	----------------------------

#### 4. 癌原性

- ① コレステロールをマウスの皮下に連日投与してがん原性を調べた結果、局所に肉腫が認められたが、偽陽性とみなされた。Hieger, 1947, 1949, 1954, 1957, 1958, 1959, 1962<sup>1)</sup>
- ② Fisher 344 系ラットの無菌動物、コンベンショナル動物を用いて、コレステロール、cholesterol epoxide, cholesterol triol、sodium litocholate の結腸癌のプロモーション作用を調べた。MNNG(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) 2.5 mg を生理食塩液あるいはトウモロコシ油に溶解して週2回2週間直腸内投与した後、各被験物質 20 mg は 0.2mL の生理食塩液あるいはトウモロコシ油に溶解して、週3回46週間直腸内投与した。対照群には MNNG 投与後、溶媒を投与した群と48週間溶媒のみでイニシエーションを行わない群を設けた。その結果、いずれの動物も48週間生存し、剖検・組織学的検査から、MNNG+sodium litocholate 群では、結腸癌の発生頻度が MNNG 単独群より有意に増加した。MNNG+コレステロールおよびコレステロール代謝物群では、MNNG+溶媒群と比較して、腫瘍の頻度に差は認められなかった。これらのことから、コレステロール、cholesterol epoxide, cholesterol triol は本試験では結腸癌へのプロモーション作用はないとみなされた。Reddy, 1979<sup>1)</sup>

#### 5. 生殖発生毒性

- ① アルビノ ラット雌 2 群各 10 匹を用いてコレステロールによる口蓋裂を調べた。第 1 群ではコレステロール 15mg を植物油 2mL に溶解して、連日皮下投与を行った。第 2 群 では植物油 2mL のみを皮下投与した。投与は妊娠 8-14 日に実施した。母動物は妊娠 18 日目に屠殺して、胎児の口蓋異常を肉眼的、組織学的に調べた。対照群 10 例中 7 例が妊娠し、1 腹あたりの胎児は平均 12.5 匹で、奇形は認められなかった。コレステロール群では、10 例中 5 例が妊娠し、1 腹あたりの胎児は平均 10 匹であった。57% の胎児で口蓋異常がみられた。Buresh, 1964<sup>1)</sup>
- ② 上記と同様な方法で、コレステロールによる口蓋裂をアルビノ ラット雌 3 群各 10 匹を用いて調べた。コレステロール 5 mg、10 mg 群では、口蓋異常がそれぞれ 27%、52% に認められた。Buresh, 1967<sup>1)</sup>
- ③ コレステロールによる口蓋裂は SD ラット雌でも妊娠 7-14 日に 15 mg、20 mg を投与した群で認められている。Islaelsen, 1971<sup>1)</sup>

#### 6. 局所刺激性

- ① コレステロール原液の皮膚刺激性をアルビノ ウサギ雌 9 匹を用いて調べた。閉塞パッチを剃毛した皮膚に 24 時間貼付して、パッチ除去 2 時間及び 24 時間目に刺激性の評点をつけた。その結果、コレステロール原液の評点はいずれもゼロで、一次刺激性インデックスもゼロであった。

のことから、コレステロール原液にはウサギの皮膚刺激性はないものとみなされた。CTFA, 1977<sup>1)</sup>

② 1.7%コレステロール含有保湿剤の皮膚刺激性をアルビノウサギ雌9匹を用いて調べた。保湿剤の閉塞パッチを剃毛した皮膚に24時間貼付した後、パッチ除去2時間、24時間目に刺激性の評点をつけた。その結果、パッチ除去2時間目に1例死亡し、5例の評点は0.5で、1例は1であった。24時間目の評点は2例で0.5、1例で1であった。のことから、コレステロールを含む保湿剤のウサギ皮膚刺激性は軽微で、軽微な皮膚刺激物(slight skin irritant: 皮膚刺激インデックス0.56)とみなされた。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

③ コレステロール結晶の皮膚刺激性はラットの足蹠皮下に投与した場合に認められる。0.20mLの皮下投与によって惹起された刺激性および浮腫はプロスタグランジンEあるいはスロンボキサンB1の投与により抑制される。コレステロール結晶注射により惹起される刺激性と浮腫の程度は、必須脂肪酸欠損症のラットでは軽微であった。Denko, 1980<sup>1)</sup>

④ 5%コレステロール含有トウモロコシ油溶解液の眼粘膜刺激性をDraize法に従ってアルビノウサギ2群各匹を用いて調べた。被験液0.1mLを片眼に点眼し、他眼は対照とした。点眼後の洗浄は行わなかった。点眼1日目の評点は第1群ではいずれの例もゼロであった。第2群の2例では、結膜に軽度な刺激性が認められた。点眼2日目の評点はいずれの例もゼロであった。眼粘膜刺激性評点は第1群ではゼロ、第2群では1となった。のことから、5%コレステロールのトウモロコシ油液は極めて軽微な眼粘膜刺激物(minimal eye irritant)とみなされた。CTFA, 1977<sup>2)</sup>

⑤ 6%コレステロール含有美顔用クリームの眼粘膜刺激性をウサギ9匹を用いて調べた。被験液0.1mLを片眼に点眼し、他眼は対照とした。被験物質を点眼後、30秒後に洗浄する3匹については、点眼後1、2、3、4、7日目の眼粘膜刺激性を評価した。洗浄しない眼粘膜は、角膜に軽微な斑点、結膜の紅斑が6例中それぞれ2例、5例に認められた。点眼後3-7日目には刺激性はみられなかった。洗眼を行った3例中2例では、点眼1日目に結膜の軽微な紅斑がみられた。これらのことから、美顔用クリームは軽微な眼粘膜刺激物(slight eye irritant)とみなされた。Toxicological Resources, 1973<sup>1)</sup>

⑥ 1.7%コレステロール含有保湿剤原液の眼粘膜刺激性をウサギ6匹を用いて調べた。点眼後の洗浄は行わなかった。0.1mLを片眼に点眼し、他眼は対照とした。点眼後24時間目に結膜の軽微な刺激性が5例4例に認められたが、48時間目には刺激性はみられなかった。刺激性評点が2であることから、保湿剤は極めて軽微な眼粘膜刺激物(minimal eye irritant)とみなされた。

Kritchevsky, 1958<sup>1)</sup>

## 7. その他の毒性

該当文献なし

## 8. ヒトにおける知見

① 1.4%コレステロール含有保湿剤6製品の皮膚刺激性を被験女性23名で調べた。また、流動パラフィンを用いた対照群も設けた。保湿剤各0.3gを閉塞パッチにして、背部に72時間貼付した。パッチ除去直後(72時間目)および24時間後(96時間目)に刺激性を0~4(潰瘍、水疱)までの

評点で評価した。平均値で、投与 72 時間目は 0.31、96 時間目は 0.22 であった。この保湿剤の皮膚刺激性は極めて軽微(minimally)ないし軽度な(mild)皮膚刺激物とみなされた。CTFA, 1982<sup>1)</sup>

② 1.4%コレステロール含有保湿基剤 3 製品について上記と同様な方法で皮膚刺激性を評価した。第1の基剤は 25 名で行い、72 時間目で平均評点 0.24、96 時間目で 0.28 を示し、軽度な(mild)皮膚刺激物とみなされた。第2の基剤は 26 名で行い、72 時間目の評点は 0.17、96 時間目の評点は 0.23 であった。第3の基剤は 25 名で行い、72 時間目は 0.42、96 時間目は 0.48 であった。CTFA, 1982<sup>1)</sup>

③ 1.4%コレステロール含有製品について、Kligman and Wooding の方法に従い 10 日間累積刺激性試験を実施した。製品 0.3 g を被検者 10 名の掌に閉塞パッチを連日 10 日間行った。投与局所の刺激性は、パッチ交換時に 0~4(浮腫を伴う軽微な紅斑、小疱性びらん)までの評点で評価した。いずれの 10 名ともに、試験終了時は評点 1 の軽度な紅斑が認められた。最も早期にみられた例は投与 4 回後より終了時までであった。群平均刺激性評点は 3.5 であった。このことから、閉塞パッチでは軽度な皮膚刺激物(mild irritant)とみなされた。CTFA, 1979<sup>1)</sup>

④ 2.7%コレステロール含有保湿基剤 5 製品について、21 日間累積刺激性試験を被検者 15 名で実施した。製品各 0.3g を 3 週間月曜日から金曜日まで閉塞パッチを交換した。合計 15 回交換となる。金曜日に貼付したパッチは週末をそのままとした。投与局所の刺激性は、パッチ交換時に 0~4(紅斑、硬結、水疱)までの評点で評価した。いずれの刺激性変化も評点は 1(紅斑)に留まった。このことから、5 製品は極めて軽微(minimal)ないし軽度な皮膚刺激物(mild irritant)とみなされた。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

⑤ 1.4%コレステロール含有保湿剤をマキシミゼーション法 で感作性を調べた。被験物質に対する刺激性を認めない被検者 24 名に予め 1% sodium lauryl sulfate(SLS)を含む閉塞パッチを 24 時間施した。その後、保湿剤 0.3 g を閉塞パッチで 48 時間貼付し、24 時間間隔の後、再度閉塞パッチを 5 回行い感作した。5 回目のパッチを除去後 10 日目に閉塞パッチを 48 時間貼付し、除去後 24 時間目に評点をつけた。誘発部位は 10% SLS を 1 時間処置した。その結果、誘発部位に感作反応は認められなかった。このことから、保湿剤には感作性はないものとみなされた。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

⑥ 1.4%コレステロール含有保湿基剤の光毒性を被験者 10 名で調べた。5  $\mu$ L/cm<sup>2</sup> の保湿剤を腰部に閉塞状態で 6 時間適用した。パッチを除去後、150W のキセノンランプ(UVA および可視光、98.2 mW/cm<sup>2</sup> 曝露、UVA 25 mW/cm<sup>2</sup> 相当)を照射後、直後、24 時間、48 時間後に局所の評点をつけた。流動パラフィンを対照群に用いた。その結果、いずれの部位にも反応はみられなかった。このことから、本試験条件下では光毒性はないものとみなされた。CTFA, 1979<sup>1)</sup>

⑦ 6%コレステロール含有美顔用クリームを Schwarz-Peck 法を用いて刺激性、感作性、光感作性を調べた。さらに、累積損傷皮膚(insult)パッチテストも実施した。本試験には 被験者 110 名が参加し、開放、閉塞パッチの両方を行った。背部への 48 時間の閉塞パッチ後、直ちに右耳に開放パッチを実施した。48 時間後に投与部位の評点をつけた。14 日間の無処置後、2 回目の開放、閉塞パッチを実施し、48 時間後に評点をつけた。2 回目の閉塞パッチ除去後、Hanovia Tanette

Mark 1 ランプ(300–370nm)で照射後 48 時間目に評点をつけた。その結果、いずれの部位にも刺激性は認められなかった。45 名について、累積損傷皮膚パッチテストを実施した。各々に開放および閉塞パッチを 10 個づつ貼付した。パッチは月曜日、水曜日、金曜日に貼付して、48 時間後に刺激性を調べた。14 日間の休薬後、開放および閉塞パッチを行い、1,4,7,10,11 回目に評点をつけた。UV 照射では、照射後 48 時間目に評価した。その結果、コレステロール含有美顔用クリームは、刺激性、感作性、光感作性を 2 つの方法で調べたが、認められなかった。Research Testing Laboratories, 1974 <sup>1)</sup>

### 引用文献

- 1) Anonymous, Final report on the safety assessment of cholesterol. J. Am. Coll. Toxicol. 1986; 5: 491–516
- 2) Chang CC, Jone C, Trosko JE, Peterson AR, Sevanian A, Effect of cholesterol epoxides on the inhibition of intercellular communication and on mutation induction in Chinese hamster V79 cells, Mutat. Res., 1988; 206: 471–478