

成分名	チオグリコール酸
英 名	Thioglycolic Acid
CAS No.	68-11-1
収載公定書	薬添規 外原規
A TOXNET DATABASE への リンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/68-11-1

投与経路	用途
静脈内注射	安定(化)剤、抗酸化剤
筋肉内注射	
皮下注射	

以下はチオグリコール酸及びその塩、誘導体を含む。

1. 単回投与毒性

マウスおよびラットの胃に投与したときのチオグリコール酸毒性の主要パラメータは、マウスの場合 LD₁₆ 205 mg/kg、LD₅₀ 250 mg/kg(229～292 mg/kg)、LD₈₄ 312 mg/kg、ラットの場合はそれぞれ LD₁₆ 72 mg/kg、LD₅₀ 120 mg/kg(89～105mg/kg)および LD₈₄ 166 mg/kg であった。内臓の組織学的検討の際に肝臓の脂肪変性、脾髄への出血および肺のうっ血徴候が認められた。チオグリコール酸の毒性試験の際に単回吸入投与で投与群を死亡させることはできなかったが、これはおそらくチオグリコール酸の揮発性が低いためである。2)

1-1 急性吸入毒性

チオグリコール酸アンモニウム

水性チオグリコール酸アンモニウム(60%チオグリコール酸)を含有する液滴エアゾルの急性吸入毒性をラット(動物数(number)および系統の記載なし)で評価した。動物をエアゾルに1時間曝露した後、14日間観察した。LC₅₀は2.75 mg/Lを超えた。死亡動物はみられなかった。少数の動物に呼吸困難がみられ、曝露後24時間を越えると症状は観察されなかった。剖検で、軽微肺障害が観察された。

1-2 急性経口毒性

チオグリコール酸グリセリルを投与したラットで、LD₅₀は0.1～0.5 mL/kgであった。また、ラットにおいて19.9～22.0%のチオグリコール酸グリセリルを含有する酸性ウェーブ剤の1 g/kgの用量はLD₅₀より低かった。17.5%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコールドウェーブ剤1 g/kgをラットに投与した試験でも同様の結果が報告されている。チオグリコール酸アンモニウム原薬を用いた試験は実施されていない。

1-3 短期経口毒性

チオグリコール酸アンモニウム

2.0 g のチオグリコール酸アンモニウムを 2 日間投与したイヌ(平均体重=11.0 kg)に毒性症状は認められなかった。用量を 5.0 g に増量すると嘔吐が発現した。

1-4 急性腹腔内および静脈内投与毒性

チオグリコール酸ならびにこのアンモニウム塩およびナトリウム塩の急性腹腔内および静脈内投与毒試験を下表にまとめる。

Thioglycolic acid	ddy mice	i.p.	LD ₅₀ =368-737 mg/kg
Sodium thioglycolate	CF1 mice	i.p.	LD ₅₀ =200-300 mg/kg
Sodium thioglycolate (5%)	ten Osborne-Mendel rats (140-200 g)	i.p.	LD ₅₀ =126±9 mg/kg
Sodium thioglycolate (5%)	ten CAF1 mice (15-24 g)	i.p.	LD ₅₀ =505±57 mg/kg
Thioglycolic acid (5%)	dogs	i.v.	500 and 600 mg/kg doses caused death
Thioglycolic acid (5%)	one monkey	i.v.	300 mg/kg dose caused death at 10 h postinjection

1-5 急性皮膚毒性

10.98%チオグリコール酸アンモニウムおよび 1.0%ジチオグリコール酸 2 アンモニウムを含有するパーマネント・ウェーブ液(pH 7.0)の皮膚毒性をニュージーランド白色ウサギ 24 匹(雄 12 匹、雌 12 匹、2.3~3.0 kg)を用いて評価した。溶液を不透過性スリーブを用いて体幹部の(毛を刈った)皮膚に 24 時間接触させた。動物 12 匹の皮膚を塗布前に擦過した。試験した各動物の投与部位に軽度紅斑が認められた。平均 LD50(動物 24 匹)は 7.9±0.5 mL/kg であった。

2. 反復投与毒性

2-1 亜慢性腹腔内投与毒性

チオグリコール酸ナトリウム

チオグリコール酸ナトリウム 5%溶液 100 mg/kg を断餌した Osborne-Mendel(Yale)系雄ラット 5 匹(125±32.1 g)に腹腔内投与した。同一系統のラット 5 匹を無投与対照群とした。週 5 日、24 週間投与した。投与群の動物 2 匹が 16 週を迎える前に事故により死亡した。24 週終了時に、投与群と対照群の体重増加に有意差はみられなかった。剖検で、意味のある剖検病変は観察されなかった。以下の器官を検鏡した:肝臓、腎臓、副腎、脾臓、甲状腺および膵臓。チオグリコール酸ナトリウムの投与に起因する唯一の組織病変として軽微から軽度の甲状腺過形成がみられた。

2-2 短期皮膚毒性

チオグリコール酸アンモニウム

① 17.5%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコールド・ウェーブ製品(pH 7.3~7.6)100 mLの皮膚毒性を3群(各群12匹)のニュージーランド白色ウサギ(雄18匹、雌18匹、体重1.5~3.5 kg)を用いた21日の試験で評価した。第1日および第2日に、3群にそれぞれ0.25、0.5および0.75 mL/kgの用量を投与した。第3~5日は、製品を等量の水で希釈して、3群にそれぞれ0.5、1.0および2.0 mL/kgの用量で投与した。1群12匹の動物に蒸留水(0.75 mL/kg)を投与して対照群とした。投与は(毛を刈った)背部皮膚にシリンジから塗布した。1群3匹の投与部位は擦過した。各部位をガーゼ製(1~2層)のパッチおよび密封包帯で4時間覆った。この後、各部位を拭取り、Draizeスケールに従って刺激反応を判定した。試験の第3日までに29匹の動物(低用量群8匹、中用量群11匹および高用量群10匹)に重度紅斑が観察された。製品を希釈しても皮膚刺激の程度は減少しなかったため、第1週の後でこの試験は中止された。死亡は1例のみ(第3日、高用量群)であった。対照群(2匹、)低用量群および中用量群(各2匹)および高用量群(3匹)の9匹の動物を剖検した。死亡動物を含めて、7匹の投与群動物中6匹に痂皮が観察された。この死亡動物には胃腸炎を示唆する剖検所見も認められた。対照群動物には病変はみられなかった。死因は被験物質の投与と関連しなかった。

② 0.6Nチオグリコール酸アンモニウムを含有する16のローションおよび0.6Nチオグリコール酸ナトリウムを含有する1つのローションの皮膚毒性を雌雄ウサギの群(体重2.3~3.0 kg、系統の記載なし)を用いて試験した。1ローションを除きすべてのローションは市販の湿潤剤を含有した。各ローションを毛を剃った皮膚(右側)に毎日連続20日間塗布した。最終塗布後に3週間の観察期間をおいた後、LD50を計算した。LD50(チオグリコール酸 mg/kg/日)とは、20日間の投与および3週間の観察で50%の動物が死亡する1日量と定義した。試験終了時に、動物の組織を剖検および検鏡した。最大毒性(LD50=50.0±3.6 mg/kg、動物33匹)は、チオグリコール酸アンモニウムおよび10%活性塩化ベンザルコニウムを含有し、湿潤剤を含有しないローションを投与した群でみられた。最小毒性(LD50>365 mg/kg、動物12匹)は、チオグリコール酸アンモニウムを含有し湿潤剤は含有しないローションを投与した群でみられた。チオグリコール酸ナトリウムおよび4%活性Triton X-200を含有するローションを投与した群(ウサギ33匹)のLD50は93.3±6.1 mg/kgであった。チオグリコール酸アンモニウムおよび0.5%活性塩化ベンザルコニウムを含有するローションの投与群のみで、顕著な皮膚病変が報告された。この群で、1回または2回の皮膚塗布後に既に強い炎症がみられた。後に広範囲の刺激および壊死が観察された。過剰な体重減少がみられた。剖検および検鏡(全投与群)で少数の動物に肺うっ血所見が観察された。

亜慢性皮膚毒性

2-3 チオグリコール酸アンモニウム

7.0%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコールド・ウェーブ液(pH 9.0~9.5)の皮膚毒性を白色ウサギを用いて評価した。それぞれ0.5、1.0、2.0および4.0 mL/kgの用量で4コールド液を90日間皮膚に塗擦した。4.0 mL/kg群のウサギ18匹中11匹および2.0 mL/kg群のウサギ17匹中2匹が死亡した。1.0 mL/kg群(17匹)および0.5 mL/kg群(15匹)には死亡動物はみられなか

った。動物約 50 匹の皮膚切片の検鏡で観察された病変は軽度皮膚炎であった。

3. 遺伝毒性

3-1 変異原性

① チオグリコール酸アンモニウム

チオグリコール酸アンモニウムの変異原性を Ames らの方法でネズミチフス菌の 1535、1537 および 1538 株を用いて評価した。1535 および 1538 株は 0.25～5.0 mg/プレートの濃度で、1537 株は 0.5～5.0 mg/プレートの濃度で試験した。チオグリコール酸アンモニウムに変異原性はみられなかった。

② チオグリコール酸

チオグリコール酸の変異原性を Ames らの方法でネズミチフス菌 LT2 の TA 1535、TA 1537 および TA 1438 株を用いて評価した。チオグリコール酸(DMSO で希釈)は、代謝活性化系存在下および非存在下で 1、10、100 および 1000 μ g/プレートの濃度で試験した。すべての濃度を各菌株に加えて 48 時間(37℃)培養した後、復帰変異コロニー数を測定した。DMSO を陰性対照とした。 β -ナフチルアミン、ニュートラルレッドおよび 2-アセチルアミノフルオレンを陽性対照として用いた。代謝活性化系存在下および非存在下ともにチオグリコール酸に変異原性はみられなかった。

別の試験で、チオグリコール酸の変異原性を大腸菌の Sd-4-73 株を用いてペーパー・ディスク法で評価した。栄養ブロスおよびストレプトマイシン(20 μ g/mL)を含む培地に菌を接種した。被験物質の溶液 1 滴(0.01～0.25 mL)または結晶を各寒天プレート上に置いたフィルター・ペーパー・ディスクに付着させた。変異原性は、ストレプトマイシン依存性株から非依存性株への復帰突然変異体数の増加によって検出される。チオグリコール酸に変異原性はみられなかった。伴性劣性致死突然変異試験を用いてチオグリコール酸の変異原性を評価した。チオグリコール酸(0.5 mL)を対照溶液 100 mL に溶解して被験物質の 0.5% 溶液を調製した。対照溶液は 1M KOH およびカルミン(赤色色素)を含有する 1% スクロース液を用いた。Canton-S 系雄ハエ(4～5 日齢)に試験溶液に浸したパッドから摂餌させた(24 時間)。腹部が赤色色素で覆われたハエだけを変異原性試験に使用した。試験溶液は試験した 309 の X 染色体のいずれにも変異原性を示さなかった。

③ チオグリコール酸ナトリウム

チオグリコール酸ナトリウムの変異原性をサルモネラ菌／哺乳類マイクロゾームを用いた変異原性試験で評価した。ネズミチフス菌の TA 1535、TA 100、TA 1538、TA 98 および TA 1537 株にそれぞれチオグリコール酸ナトリウムを 5 回以上加えて代謝活性化系存在下および非存在下で試験した。最高試験濃度は 3600 μ g/プレートとした。試験したいずれの菌株においても被験物質は変異原性を示さなかった。

別の試験で、チオグリコール酸ナトリウムの変異原性を伴性劣性致死突然変異試験を用いて評価した。25 mM チオグリコール酸ナトリウム 5.0% サッカロース液を 1 回(LD50 近似量)、Berlin K (野生型)および Basc 系キイロショウジョウバエに与えた。3 連続同腹ハエの各々について試験あたり約 1200 の X 染色体を観察した。試験では、時に 1 つの同腹ハエのみを試験した。F2 世代を 2 匹以下の野生型雄とともに飼育して常法により F3 世代で再試験し、伴性劣性致死突然変異を確

認した。被験物質に変異原性はみられなかった。

チオグリコール酸ナトリウムの変異原性を小核試験でも評価した。被験物質を 2 回(各 285 mg/kg)、0 および 24 時にマウス 3 匹に腹腔内投与した。動物 1 匹を対照群とした。初回投与の 30 時間後に骨髓塗抹標本を作製した。マウス 1 匹あたり 1000 個の多染性赤血球を観察した。被験物質に変異原性はみられなかった。

4. 癌原性

チオグリコール酸ナトリウム

チオグリコール酸ナトリウムの癌原性を Eppley コロニーの雌 Swiss マウス 94 匹(7 週齢)ならびに雌ウサギ 10 匹(8 週齢)を用いて評価した。被験物質の 1.0%アセトン溶液(0.02 mL)をマウス 49 匹の各(肩甲間部の)剃毛した皮膚ならびにウサギ 5 匹の各左耳内側に週 2 回塗布した。また、チオグリコール酸ナトリウムを 2%アセトン溶液の濃度でマウス 45 匹ならびにウサギ 5 匹に同様に塗布した。マウス 93 匹およびウサギ 5 匹を陰性対照群とした。マウス 40 匹およびウサギ 5 匹の陽性対照群には 7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセンを使用した。マウスはすべて死亡時まで試験したが、ウサギは第 85 週に屠殺した。投与群マウスおよび対照群マウスはいずれも投与 120 週を超えて生存しなかった。少数動物に肺炎および肝炎などの感染性疾患が発現し、死亡数が増加する結果となった。投与群および陰性対照群マウスに多数の腫瘍、すなわち、リンパ腫、肺腺腫、肝血管種、卵巣腫瘍および皮膚線維種が観察された。上皮腫瘍は観察されなかった。投与群と陰性対照群のマウスの腫瘍の発現頻度に有意差はみられなかった。ウサギに腫瘍は観察されなかった。投与群マウスまたはウサギにおいて寿命の有意減少は観察されなかった。チオグリコール酸ナトリウムに癌原性はみられなかった。

5. 生殖発生毒性³⁾

チオグリコール酸ナトリウムを妊娠 6-9 日ラットに 200 mg/kg/day で投与したところ、母ラットの体重減少、体重増加、給水増加、1 匹の死亡が認められた。胎児の体重減少を認めたが、催奇形性は認めなかった。ウサギの妊娠 6-29 日に 200 mg/kg/day で投与したところ、胎児の催奇形性は認めなかった。

6. 局所刺激性

6-1 眼刺激性

チオグリコール酸アンモニウム

17.5%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコールド・ウェーブ製品(pH 7.3~7.6)の眼刺激性をニュージーランド白色ウサギ 9 匹を用いて評価した。製品(0.1 mL)を各動物の一侧の結膜囊に滴下した。動物 3 匹の眼を滴下後に洗浄した。無処置眼を対照として使用した。滴下後 1、2、3、4 および 7 日に眼球の反応を Draize スケールに従って判定した。第 1 日に、ウサギ 6 匹中 3 匹の無洗浄の眼に結膜発赤が観察された。反応は第 3 日までに消失した。(眼を洗浄した)ウサギ 3 匹中 1 匹でも第 1 日に結膜発赤が発現した。反応は第 3 日までに消失した。滴下 24 時間後の Draize スコアは無洗浄眼で 1.0 および洗浄眼で 0.7 であった。

6-2 皮膚刺激性

チオグリコール酸アンモニウム

各種濃度(0.05～30%)のチオグリコール酸アンモニウムを含有する親水性軟膏を Hartley モルモット 10 匹の皮膚に塗布した。皮膚刺激性はみられなかった。

17.5%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコールド・ウェーブ製品(pH 7.3～7.6)の皮膚刺激性をニュージーランド白色ウサギ 4 匹を用いて評価した。擦過および無傷皮膚に製品を閉塞パッチで 4 時間塗布した。塗布後 4、24 および 72 時間に以下のスケールに従って反応を判定した:1(軽微紅斑)～4(重度紅斑～軽度痂皮形成)、1(軽度浮腫)～4(重度浮腫)。4 および 24 時間後に観察された大部分の(擦過および無傷部位の)反応は明確な紅斑および軽度浮腫であった。72 時間後には軽微紅斑および浮腫の反応が観察された。本製品は中等度の皮膚刺激性があり、一次刺激指数は 2.30 であった。第 2 の試験で、擦過および無傷皮膚にパッチを 24 時間貼付する方法で同一コールド・ウェーブ製品の皮膚刺激性を評価した。一次刺激指数は 2.45 であり、本製品は中等度の皮膚刺激性があると認められた。

7.1%チオグリコール酸アンモニウムおよび 1.2%水酸化アンモニウムを含有するパーマネント・ウェーブ液の皮膚刺激性を白色ウサギ 6 匹で評価した。溶液を体幹部(擦過および無傷皮膚)に塗布し、塗布部位をガーゼ・パッチで 24 時間覆った。塗布後 24 および 72 時間に反応を以下のスケールで判定した:0(紅斑なし)～4(重度紅斑～軽度痂皮形成)、0(浮腫なし)～4(重度浮腫)。刺激指数は 0.1 で、本液は非刺激性であると判定された。以前の試験(同一試験法)でも、本液は非刺激性(刺激指数=0.6)であると判定された。

7. その他の毒性

7-1 抗原性

皮膚刺激性および感作性

チオグリコール酸

9.0%チオグリコール酸(pH 8)の皮膚刺激性および感作性をオープン皮膚塗布(epicutaneous)試験で評価した。モルモット 8 匹で試験した。被験物質(0.1 mL)を側腹部の毛を刈った 8 cm²の皮膚面に毎日 21 日間塗布した(感作期(induction phase))。各 24 時間の期間の最後に(週末は除く)投与部位を 0(皮膚刺激性なし)～4(重度皮膚刺激性)のスケールで判定した。第 21 日および 35 日に(惹起期(challenge phase))、被験物質を対側の側腹部に塗布した。塗布後 24 および 48 時間に部位の判定を行った。感作期に、動物 7 匹で軽度皮膚刺激性から明確皮膚刺激性の反応が観察された。動物 1 匹は軽度皮膚刺激性から中等度皮膚刺激性の反応がみられた。惹起期に反応は観察されなかった。被験物質に刺激性はみられたが、感作性は認められなかった。

7-2 皮膚感作性

①チオグリコール酸アンモニウム

チオグリコール酸アンモニウムの感作性をクローズド皮膚塗布試験で評価した。感作期に、30%チオグリコール酸アンモニウムをモルモット(Hartley 系)8 匹の皮膚に塗布した。動物に 0.2%～30.0%の濃度のチオグリコール酸アンモニウムを惹起投与した。動物 4 匹は 30.0%チオグリコール酸アンモニウムに感作反応を示したが、0.2%チオグリコール酸アンモニウムには反応を示さな

かった。チオグリコール酸アンモニウムは軽度感作物質であると結論された。

別の試験で、チオグリコール酸アンモニウムの感作性を皮膚塗布試験によって評価した。チオグリコール酸アンモニウムをメチルセルソルブと Tween80 の混合液に溶解して 1、2、5 および 10% の濃度で白色モルモット(近交系)20 匹の側腹部に塗布した。最初に、動物の側腹部に 10%チオグリコール酸アンモニウムを毎日 10 日間塗布して感作した。この後、動物に 1、2 および 5%チオグリコール酸アンモニウムを惹起投与した。モルモット 3 匹で 5.0%チオグリコール酸アンモニウムに弱い感作反応が観察された。2%または 1%チオグリコール酸アンモニウムではいずれのモルモットにも感作反応は観察されなかった。第 2 の試験で、モルモット 40 匹をチオグリコール酸誘導体で(同様の方法で)感作した後、5%チオグリコール酸アンモニウムを惹起投与(challenge)した。半数の動物は 10%チオグリコール酸ヒドラジドで感作し、残りの半数は 10%チオグリコール酸グリコールエステルで感作した。チオグリコール酸ヒドラジドで感作した動物 2 匹のみで、5%チオグリコール酸アンモニウムに弱い感作反応が観察された。

7.0%チオグリコール酸アンモニウム、5.0%尿素および 1.2%水酸化アンモニウムを含有するパーマネント・ウェーブ液の感作性を maximization test を用いて評価した。第 1 回感作期に、Hartley モルモット 10 匹にウェーブ液(濃度 5%)を皮内注射した。これらの注射液中のチオグリコール酸アンモニウムの有効濃度は 0.35%であった。溶液は単独およびフロイント完全アジュバント液として注射した。7 日の無処置期間をおいて、ウェーブ液(無希釈)を 48 時間局所塗布した(第 2 回感作)。2 週後に動物にこの液(無希釈)を 24 時間局所塗布して惹起した。感作反応を 0(反応なし)~3(強い発赤および腫脹)のスケールに従って判定した。試験したいずれの動物にも感作反応は観察されなかった。

さらに、maximization test を用いて 8.3%チオグリコール酸アンモニウムおよび 1.40%、水酸化アンモニウムを含有するパーマネント・ウェーブ液の皮膚感作性を評価した。溶液はそれぞれ 15%および 75%の濃度、それぞれ 1.2%および 6.2%のチオグリコール酸アンモニウムの有効濃度で試験した。試験した Hartley モルモット 10 匹のいずれにも感作反応は観察されなかった。7.2%チオグリコール酸アンモニウムおよび 1.5%水酸化アンモニウムを含有する別のパーマネント・ウェーブ液の感作性を Hartley モルモット 10 匹を用いて(同様の方法で)評価した。溶液は 15%および 75%の濃度、それぞれ 1.1%および 5.4%のチオグリコール酸アンモニウムの有効濃度で試験した。溶液に感作性はなかった。

② maximization test を用いて 5.8%チオグリコール酸アンモニウムおよび 1.28%水酸化アンモニウムを含有するパーマネント・ウェーブ液の感作性を評価した。Hartley モルモット 10 匹(体重 300 ~500 g)で試験した。第 1 回感作期に、5.0%の被験物質の脱イオン水溶液およびフロイント完全アジュバント液(チオグリコール酸アンモニウムの有効濃度 0.29%)を皮内注射した。第 2 回感作時に、75.0%の被験物質溶液(チオグリコール酸アンモニウムの有効濃度 4.4%)を局所感作パッチ(induction patch)により塗布した。動物に 4.4%および 0.88%チオグリコール酸アンモニウムを含有する試験溶液を惹起投与した。惹起パッチの貼付後 24 および 48 時間に、これらの部位を 0

(反応なし)～3(強い発赤および腫脹)のスケールに従って判定した。試験したいずれの動物にもアレルギー反応は観察されなかった。7.0%チオグリコール酸アンモニウムおよび 1.2%水酸化アンモニウムを含有するパーマネント・ウェーブ液を(同様の方法で)惹起期に 50%の濃度(チオグリコール酸アンモニウムの有効濃度 3.5%)で試験した場合も、Hartley モルモットで同様の結果が観察された。

1.14%チオグリコール酸アンモニウムおよび 1.17%水酸化アンモニウムを含有するパーマネント・ウェーブ液の感作性を Hartley 白色モルモット 10 匹を使用した maximization test で評価した。第 1 回感作期に、無希釈液およびフロイント・アジュバントの乳液の両液を皮内投与した。第 2 回感作期に溶液を 5.0%の濃度(チオグリコール酸アンモニウムの有効濃度 0.057%)で局所感作パッチにより貼布した。惹起期に動物に無希釈溶液でパッチ試験した。試験したいずれの動物にもアレルギー反応は観察されなかった。

③ 10.98%チオグリコール酸アンモニウムおよび 1.0%ジチオグリコール酸 2 アンモニウムを含有する別のパーマネント・ウェーブ液(pH 7)の感作性を Kligman-Magnusson の maximization test 変法で評価した。製品を蒸留水およびフロイント・アジュバントで 5.0%の濃度(チオグリコール酸アンモニウムの有効濃度 0.5%)に希釈して Hartley 白色モルモット 10 匹(体重 300～500 g)に投与した。最初に、希釈製品を各動物の(毛を刈った)前背側部に皮内注射した。注射後 7 日に、剃毛皮膚(同一部位)に閉塞パッチで被験物質を塗布して粘着テープで固定した。14 日の無処置期間において、被験物質を浸した閉塞パッチを各動物の(毛を刈った)側腹部に 24 時間貼付した。パッチの除去後 24 および 48 時間に、0(反応なし)～3(強い発赤および腫脹)のスケールに従って部位の判定を行った。陽性対照(動物 2 匹)および陰性対照(動物 2 匹)には、上記の方法に従って、それぞれ 5%ホルマリンおよび水を投与した。被験物質は試験したいずれの動物にも感作反応を誘発しなかった。

④ 1.25%チオグリコール酸水溶液(アンモニアで pH 9.0～9.3 に調整)の感作性を Hartley または Connaught モルモット 10 匹(体重 300 g)を用いて評価した。溶液を週 3 回計 10 回各動物の(片側の毛を剃った皮膚)皮内に注射した。初回注入量は 0.05 mL とし、続いて各 0.10 mL を投与した。10 回目注入の後 10～14 日に、動物に 2.5%チオグリコール酸 0.05 mL を(新たな部位に)惹起投与した。4 または 5 匹のモルモットを無処置対照として使用した。いずれの動物にも感作反応は観察されなかった。

8. ヒトにおける知見

臨床安全性評価

8-1 皮膚刺激性

① チオグリコール酸塩の高 pH 溶液を「被覆」パッチにて試験した場合には通常、一次皮膚刺激性が認められる。このパッチ試験法では、チオグリコール酸塩は 24 時間以上皮膚に残って接触し、一次刺激反応を起こすと考えられる。しかしながら、実際の使用条件下では、コールド・ウェーブ液は無毛皮膚と一瞬たりとも密接に接触しない。さらに、製造者はチオグリコール酸および誘導体で刺激性が起こりうることを認識しており、これをパーマネント・ウェーブの使用説明書および文献

に以下のとおり特に記載している。

眼／皮膚の接触を避け、誤って接触した部位は十分に洗い流し、毛髪および頸部の周囲には吸収剤を使用し、顧客にパーマメントその他の化粧品でアレルギー反応が起こったことがあるかを質問し（ある場合はパーマを施さない）、頭皮の過敏性あるいは痛み、擦過傷または異常症状をチェックする（ある場合はパーマを施さない）など、適切な注意を払う。

② チオグリコール酸アンモニウム

i) チオグリコール酸アンモニウムの皮膚刺激性をコールド・ウェーブ液を使用したことのない患者 39 例（男子 28 例、女子 11 例）について評価した。すべての被験者に 0.5 N、1.0 N および 1.5 N のチオグリコール酸アンモニウム溶液でパッチテスト（48 時間曝露）を行った。1.0 N チオグリコール酸アンモニウム溶液は約 11% のチオグリコール酸塩である。1.0 N チオグリコール酸アンモニウムをパッチテストした部位に軽微紅斑（患者 1 例）および紅斑（2 例）が観察された。1.5 N チオグリコール酸アンモニウムをパッチテストした部位では次の反応が観察された：軽微紅斑（患者 1 例）、紅斑（1 例）、紅斑と浮腫（1 例）および紅斑と浮腫＋小水疱または丘疹（3 例）。0.5 N チオグリコール酸アンモニウムをパッチテストした部位には反応はみられなかった。

別の試験で、チオグリコール酸アンモニウム（1:100 希釈）を 14 例のアトピー患者（13～60 歳）に皮内投与した。紅斑および膨疹形成を 0 から 4+ のスケールで判定した。以下の反応が観察された：患者 6 例（4+）、患者 3 例（3+）、患者 3 例（2+）および患者 2 例（1+）。

ii) 7.1% チオグリコール酸アンモニウム、5.0% 尿素および 1.20% 水酸化アンモニウムを含有する 2 種のパーマメント・ウェーブ液の皮膚刺激性を被験者 25 例（18～65 歳）について評価した。溶液は標準パッチまたは綿パッチで背部の肩甲部または肩甲間部に塗布した。パッチは密封テープで 24 時間固定した。パッチ除去の 2～3 分後に反応を 0（反応なし）～4（浮腫および小水疱を伴う重度紅斑）のスケールに従って判定した。この手順を毎日（日曜日を除く）連続計 21 日間繰り返した。両液は強い刺激性があると判定された。

7.0% チオグリコール酸アンモニウム（pH 9.6）をパッチテストした被験者（数の記載なし）に皮膚刺激性は観察されなかった。パッチは 1 時間貼付した。第 2 の試験で、被験者（数の記載なし）に 7.0 および 6.5% チオグリコール酸アンモニウム液のパッチテストを行った。7.0% 液（pH 9.6）は 0.2% のジチオグリコール酸を、6.5% 液（pH 9.4）は 1.4% のジチオグリコール酸を含有した。綿製のパッチを試験溶液に浸漬してバンドエイドで覆い、ウォッチグラスに入れてテープおよびコロジオンで密閉固定した。パッチは 24 時間おいた。いずれの被験者にも皮膚刺激性は認められなかった。6.5% チオグリコール酸アンモニウム液を 154 例の被験者の皮膚に毎日 2 ヶ月間塗布した。各塗布時間は 40～60 分間であった。いずれの被験者にも皮膚刺激性は認められなかった。

③ チオグリコール酸

4.5% チオグリコール酸を含有するローション・ベースを患者 45 例のそれぞれ 2×2 cm の皮膚面に塗布した。10 分後に部位を洗い流した。いずれの被験者にも炎症徴候はみられなかった。12 時間において、ローションを恥骨部、会陰部および陰嚢部に塗布し、10 分後に部位を洗い流した。33 例の患者においてローションは刺激性を示さなかった。患者 11 例は数分のみ持続する陰嚢周囲の

熱感を訴えた。

8-2 粘膜刺激性

チオグリコール酸アンモニウム

喘息患者 14 例(13~60 歳)に以下のチオグリコール酸アンモニウムの希釈液を噴霧吸引させた: 1:10、1:100、1:10,000 および 1:100,000。曝露後、患者 13 例に以下の徴候および症状が発現した: 喘息性呼吸、コントロール不可能な発作性咳嗽、咽頭刺激および鼻閉または鼻漏。咽頭刺激は患者の過敏性の程度に応じて 0.5~2 時間持続した。8 例の対照群患者(非喘息および非アトピー患者)は被験物質に陽性反応を示さなかった。

8-3 皮膚刺激性および感作性

① チオグリコール酸アンモニウム

18.0%チオグリコール酸アンモニウムの皮膚刺激性および感作性を反復傷害パッチテスト(repeat insult patch test)変法で健康被験者 220 例(男子 25 例、女子 195 例、18~66 歳)について評価した。被験者にさらに同時に 23.4%チオグリコール酸グリセリルのパッチテストを実施したが、この結果は皮膚刺激性および感作性の本項の後の部分にまとめている。いずれの被験者もヘアー・パーマメント製品のパッチテストを受けたことがなく、すべての被験者に全試験期間中にヘアー・パーマを行わないように指示した。

試験への参加前 2 週以内にパーマをかけた被験者あるいはヘアー・パーマメント製品に過敏症の被験者は除外した。被験物質(0.2 mL)を各被験者の背部の肩甲骨と腰部の間の正中線に接する部分に 2 cm × 2 cm のパッチにより塗布して半密封テープで固定した。各感作パッチには新たな部位を使用した。塗布は月曜、水曜および金曜に行い、24 時間計 9 回の塗布を行った。

火曜および木曜にパッチを除去する場合はそれぞれの後に 24 時間の無処置期間をおき、土曜では 48 時間の無処置期間をおいた。次のパッチを貼付する前に、各部位の反応を 0(影響所見なし)~4(深紅色紅斑で、小水疱形成または湿潤を伴うことあり)のスケールに従って判定した。12~14 日の無処置期間をおいた後、各被験者の新たな部位に 24 時間の惹起パッチを行った。

反応は通常、塗布後 24 および 48 時間に判定した。当初の 220 例の被験者のうち 3 例は、最初の 3 回の感作時に一方または両方の被験物質に対して中等度より重度の紅斑の反応がみられたために除外し、12 例の被験者は試験の実施に関係しない個人的な理由で試験を中止した。試験を終了した 205 例の被験者のうち、96 例の被験者で感作期ないしは第 1 回惹起期に軽微から軽度の非特異的紅斑ないしは軽度~中等度の紅斑が観察された。第 1 回惹起期に、被験者 6 例で軽度紅斑(スコア=1)と分類される反応がみられ、1 例の被験者で中等度紅斑(スコア=2)がみられた。中等度紅斑よりも重度の反応は観察されなかった。

② これらの 7 例の被験者を第 2 回惹起に選択したが、4 例は参加を断った。第 2 回惹起後、被験者 1 例は反応がみられず、もう 1 例は塗布後 24 時間に軽微紅斑を認めたが、48 時間後には認められなかった。3 番目の被験者は 24 時間で反応はみられず、48 時間で軽微紅斑がみられ、塗布後 72 時間で潜在性の中等度紅斑がみられた。著者は、18.0%チオグリコール酸アンモニウ

ムは試験した被験者群の約 47% (96/205 例)において軽微から中等度の刺激性を示し、被験者 205 例の第 1 回惹起パッチテストおよび 3 例の被験者を対象とした第 2 回惹起パッチテストの結果では、アレルギー性接触皮膚炎の所見はみられなかったと結論した。

③ 別の試験で、18.0%チオグリコール酸アンモニウム^①の皮膚刺激性および感作性を反復傷害パッチテスト変法で健康被験者 220 例(男子 24 例、女子 196 例、18~69 歳)について評価した。これらの被験者にさらに同時に 23.4%チオグリコール酸グリセリルのパッチテストを実施したが、この結果は皮膚刺激性および感作性の本項の後の部分にまとめている。いずれの被験者もヘアー・パーマ製品のパッチテストを受けたことがなく、すべての被験者に試験期間全体にわたりヘアー・パーマを行わないように指示した。

④ 試験への参加前 2 週以内にパーマをかけた被験者あるいはヘアー・パーマ製品に過敏症の被験者は除外した。被験物質 (0.2 mL)を各被験者の上腕外側部に 2 cm×2 cm のパッチで塗布して半密封テープで固定した。同一部位を各感作パッチに使用し、部位を塗布前に洗い流した。塗布は月曜、水曜および金曜に行い、5 時間で計 9 回の塗布を行った。月曜および水曜にパッチを除去する場合はそれぞれ後に 43 時間の無処置期間をおき、金曜の場合は 67 時間の無処置期間をおいた。次のパッチを貼付する前に、各部位の反応を 0 (影響の所見なし) から 4 (深紅色紅斑で、小水疱形成または湿潤を伴うことあり) のスケールに従って判定した。12~14 日の無処置期間をおいた後、各被験者の新たな部位に 24 時間の惹起パッチを行った。

反応は通常、塗布後 24 および 48 時間に判定した。当初の 220 例の被験者のうち計 199 例が試験手順を終了した。2 例の被験者は、最初の 3 回の感作時に一方または両方の被験物質に対して軽度よりも重度の紅斑の反応がみられたために除外した。被験者 1 例は反応、すなわち熱感およびそう痒を伴う軽微紅斑のために試験を中止し、18 例の被験者は試験の実施に関係しない個人的な理由で試験を中止した。試験を終了した 199 例の被験者のうち、54 例の被験者で感作期ないしは第 1 回惹起期に軽微~著明紅斑がみられた。

⑤ 第 1 回惹起期に、被験者 3 例で軽度紅斑 (スコア=1) と分類される反応がみられ、1 例の被験者で軽度および中等度紅斑 (スコア=2) がみられた。中等度紅斑よりも重度の反応は観察されなかった。これらの 4 例の被験者を第 2 回惹起に選択したが、1 例は広範な皮膚炎のために参加しなかった。第 2 回惹起後にみられた反応は次のとおりであった: 被験者 1 例は塗布後 24 および 48 時間に軽微紅斑がみられ、72 時間には中等度紅斑および浮腫が発現し、被験者 1 例は 24 および 48 時間に反応はなく、72 時間に軽微紅斑がみられ、1 例は 24、48 または 72 時間に反応はみられなかった。著者は、18.0%チオグリコール酸アンモニウムは試験した被験者群の約 27% (54/199 例)において軽微~著明刺激性があり、被験者 199 例の初回反復傷害パッチテストおよび被験者 3 例を対象とした第 2 回惹起パッチテストの結果から、被験者 2 例は軽度の非持続性刺激反応が起きた可能性があり、被験者 1 例はおそらく中等度アレルギー性接触皮膚炎が誘発されたものと結論した。

⑥ 反復傷害パッチテストを用いて 14.4%チオグリコール酸アンモニウムならびに 10.8%、14.4%、

18.0%および21.6%チオグリコール酸グリセリルの皮膚刺激性および感作性を計240例の被験者(男子32例、女子208例、18~69歳)について評価した。240例の被験者群について14.4%チオグリコール酸アンモニウムでパッチテストを行い、さらに被験者各60例の4群(同一被験者240例)についてそれぞれ10.8%、14.4%、18.0%および21.6%チオグリコール酸グリセリルでパッチテストを行った。

⑦ これらの濃度のチオグリコール酸グリセリルでパッチテストした被験者の結果は、本項の表題「チオグリコール酸グリセリル」に記載する。月曜、水曜および金曜に、肩甲骨と腰部の間の正中線に接する部分に被験物質を24時間塗布(0.2 mL、半閉塞パッチ)した。続いての感作パッチには新たな部位を使用した。

火曜および木曜にパッチを除去する場合はそれぞれ後に24時間の無処置期間をおき、土曜では48時間の無処置期間をおいた。次のパッチを塗布する前に、各部位の反応を0(影響の所見なし)~4(重度、深紅色紅斑に小水疱形成または湿潤を伴うことありと定義)のスケールに従って判定した。この試験手順を計9回繰り返した。15~19日の無処置期間をおいた後、新たな試験部位で惹起パッチを行った。反応は塗布後24および48時間に判定した。

⑧ 惹起期に軽度紅斑(スコア=1)より強い反応がみられた被験者は、28日後に新たな部位に再惹起を行った。計20例の被験者が感作期に投与と関連のない理由で試験を中止した。4例の被験者は14.4%チオグリコール酸アンモニウムに反応を示し、軽微紅斑(被験者2例)、軽度浮腫を伴う軽度紅斑(1例)および中等度紅斑(1例)がみられた。試験を終了した220例の被験者のうち、4例は24時間惹起判定は行えなかった。これらの被験者は、48時間惹起判定時および感作期とも反応は認められなかった。被験者220例のうち12例は、感作期のみ14.4%チオグリコール酸アンモニウムに反応を示した。軽微紅斑(スコア=+)と分類される反応が主であった。

⑨ これより強い反応が3例の被験者で観察され、被験者1例は軽度紅斑(スコア=1)および2例は中等度紅斑(スコア=2)を示した。2回以下の感作塗布で反応が観察された。被験者7例は、惹起期のみ14.4%チオグリコール酸アンモニウムに反応を示した。軽微紅斑と分類される反応が主であった。被験者1例で、これより強い反応である軽度浮腫を伴う中等度紅斑(スコア=2e。48時間の判定)が観察された。反応は第2回惹起後には観察されなかった。著者は、14.4%チオグリコール酸アンモニウムはヒト被験者で臨床的に意味のある刺激性あるいはアレルギー性接触皮膚炎所見を誘発しないと結論した。

⑩ 被験者223例の群(18~34歳、正常皮膚)について、0.55 N チオグリコール酸アンモニウム(ほぼ6.0%溶液、pH 9.3)のパッチテストを行った。被験者65例は植物による接触皮膚炎の既往歴があり、被験者21例は他のタイプの皮膚障害の既往歴があった。また、被験者101例は以前にコールド・ウェーブ剤を使用したことがあった。

試験溶液はエラストパッチ(elastopatch)で右腕の内側表面および左腕の同様の部位に塗布した。塗布後48時間にパッチを除去して、部位の判定を行った。さらに、その後約48時間毎に部位を判定した。第1回塗布の2週後に同一部位にパッチを再貼付した。24例の被験者でチオグリコール酸アンモニウムに対する反応が観察された。0.55 N チオグリコール酸アンモニウムで(同一方法で)

再試験した被験者 213 例のうち、26 例は即時反応を示した。26 例の被験者のうち 1 例で遅発反応がみられた。0.55 N チオグリコール酸アンモニウムは皮膚刺激性および感作性を起こすと結論された。

⑪ 患者 286 例(男子 143 例、女子 143 例)について、0.86%アンモニアおよび 4.61%チオグリコール酸を含有するヘアー・ウェーブ・ローション(pH 9.21)のパッチテストを行った。パッチは 48 時間から 7 日間貼付した。大部分の患者は以前にコールド・ウェーブ剤の成分に曝露されたことがなかった。試験した患者のうち、63 例は真菌感染症および 61 例は湿疹性皮膚炎があった。残る 162 例の患者は各種の皮膚疾患であると報告されている。試験した 286 例のいずれの患者にも皮膚刺激性は観察されなかった。20~40 日後にパッチテスト(患者 109 例)を繰り返しても、感作反応は観察されなかった。

⑫ 別の試験で、863 例の被験者について、0.86%アンモニアおよび 4.61%チオグリコール酸を含有するヘアー・ウェーブ・ローション(上記と同一)のパッチテストを行った。これらの被験者のうち、140 例は皮膚疾患があったが、他の被験者は正常であった。16 例の被験者にウェーブ剤の反応(種類の記載なし)が観察され、うち 5 例はウェーブ・ローションとの接触によらない皮膚疾患の既往歴があった。被験者 15 例を再テストしたところ、2 例で明確な陽性反応がみられた。テスト前にこの 2 例の被験者はそれぞれ 5 回および 3 回コールド・ウェーブを使用していた。

⑬ 9.0%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコールド・ウェーブ製品(pH 9.3~9.5)の皮膚刺激性および感作性を Draize-Shelanski 反復傷害パッチテストによって 52 例の被験者(29~77 歳)で評価した。各被験者の上背部に連続 21 日間に 9 回製品の感作パッチ(半閉塞法)を行った。各パッチは 23 時間おいた後、部位を 0(反応なし)~4(重度紅斑から軽度痂皮形成、重度浮腫)のスケールで判定した。最終感作パッチの貼付後 12 日に惹起パッチを(新たな部位に)行い、各パッチは 23 時間おいた。貼付後 48 および 72 時間に(同様のスケールで)部位の判定を行った。試験中のいずれの時点でも製品に対する反応は観察されなかった。本製品は刺激性も感作性もないと認められた。

⑭ 7.1%チオグリコール酸アンモニウム、5.0%尿素および 1.20%水酸化アンモニウムを含有するパーマネント・ウェーブ液の皮膚刺激性および感作性を、被験者 211 例を対象として上記の方法で評価した。48 例の被験者に反応が観察され、被験者 27 例は感作期、19 例は感作期と惹起期、被験者 3 例は惹起期に反応を示した。反応は、感作期が軽度紅斑~浮腫および小水疱形成を伴う重度紅斑で、惹起期では軽度紅斑~浮腫を伴う重度紅斑であった。

⑮ 試験で、17.5%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコールド・ウェーブ液の 25%水溶液(pH 7.3~7.6、チオグリコール酸アンモニウム有効濃度 4.4%)の皮膚刺激性および感作性を 54 例の被験者(18~67 歳)について評価した。溶液は腕の内側部または背部に閉塞パッチで塗布した。各被験者に計 10 回の塗布を行った。火曜および木曜にパッチを除去する場合はそれぞれ後に 24 時間の無処置期間をおき、土曜の場合は 48 時間の無処置期間をおいた。無処置期間に各部位の反応を 0(反応なし)~4(小水疱形成または湿潤を伴う深紅色紅斑)のスケールに従って判定した。

⑮ 最終感作パッチを貼付して10～18日後に、元の部位および隣接部位に24時間の惹起パッチを行った。貼付後24および48時間に(同様のスケールで)部位の判定を行った。感作期に7例の被験者で紅斑(桃色から明赤色)が観察された。これらの反応は惹起期には観察されなかったことから、累積刺激作用あるいは軽度感作性の反応と分類された。惹起期に3例の被験者でアレルギー性接触感作性を示唆する反応、すなわち均質な桃色紅斑(被験者1例、元の部位および隣接部位)、桃～赤色から明赤色紅斑(1例、隣接部位)および桃～赤色紅斑(1例、隣接部位)が観察された。

⑯ この惹起期に反応を認めた3例の被験者ならびに反応を認めなかった16例の被験者を20.0%コールド・ウェーブ液(チオグリコール酸アンモニウム有効濃度3.5%)で再惹起した。反応を認めた被験者は4週間の無処置期間を置いて再惹起を行い、反応を認めなかった被験者では8週間の無処置期間を置いた。3例の被験者のうち1例でアレルギー性接触感作性を示唆する反応が観察された。16例の被験者では2例がそれぞれ軽微紅斑および桃色の均質紅斑を示した。

⑰ 17.5%チオグリコール酸アンモニウムを含有する別のコールド・ウェーブ製品(pH 7.3～7.6)の皮膚刺激性および感作性を102例の被験者(15～73歳)について上記の方法で評価した。製品は25%の濃度(チオグリコール酸アンモニウム有効濃度4.4%)で蒸留水に溶かして試験した。感作期に20例の被験者で紅斑(桃色から桃～赤色)が観察された。これらの反応は惹起期には観察されなかったことから、軽度の累積刺激性であると分類された。10例の被験者に、累積刺激性あるいは軽度感作性のいずれかと分類される感作反応(桃色から桃～赤色紅斑)が観察された。この分類は、惹起期にさらに軽微紅斑または紅斑(桃色外観)が観察されたことによった。中等度アレルギー性接触感作性(桃～赤色から明赤色紅斑)を示唆する反応が惹起期に2例の被験者で観察された。

⑱ 12.0%チオグリコール酸アンモニウム、5.0%尿素および0.61%水酸化アンモニウムを含有するパーマネント・ウェーブ液の皮膚刺激性および感作性をDraize-Shelanski-Jordanのパッチテスト変法によって評価した。計191例の被験者(男子52例、女子139例)を試験した。製品を1.0%溶液(チオグリコール酸アンモニウム有効濃度0.12%)に希釈し、隔日に24時間計10回背部に閉塞パッチで塗布した。13日の無処置期間をおいた後、各被験者の背部に48時間の惹起パッチを行った。7日後に第2回惹起パッチ(接触時間48時間)を行った。塗布後48および72時間に部位を判定した。反応を0(反応なし)～4(浮腫および小水疱を伴う重度紅斑)のスケールに従って判定した。以下の反応が観察された:軽度紅斑(感作期に被験者3例、惹起期に7例)、重度紅斑(感作期に被験者1例)および軽度紅斑～浮腫を伴う重度紅斑(感作期に被験者1例)。本製品は1%の濃度に希釈すると、刺激性またはアレルギー性はないと認められた。

8-5 皮膚感作性

① チオグリコール酸アンモニウム

チオグリコール酸アンモニウムの皮膚感作性を手に皮膚炎のある被験者19例(18～28歳)についてオープンまたは閉鎖パッチテストで評価した。1群20例の被験者を対照群とした。チオグリコール酸アンモニウムの濃度は0.3%～7.0%とした。オープンパッチテストで、3.0～7.0%の濃度で

のみ陽性反応がみられ、被験者 1 例は 3.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者 1 例は 5.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者 2 例は 7.0%チオグリコール酸アンモニウムで反応がみられた。閉鎖パッチテストでは、大部分の陽性反応は 3.0～7.0%の濃度でテストした被験者にみられ、被験者 5 例が 3.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者 5 例が 5.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者 8 例が 7.0%チオグリコール酸アンモニウムであった。対照群では、被験者 4 例が 5.0%チオグリコール酸アンモニウムおよび被験者 5 例が 7.0%チオグリコール酸アンモニウムに陽性反応を示した。

② 湿疹性皮膚炎の美容師 4 例(19～20 歳)で 5.0%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコールド・パーマメント液のパッチテスト(オープンパッチ)を行った。全例がこの液に陽性反応を示した。反応は 96 時間以上持続した。被験者 4 例を後に 2.0%および 5.0%チオグリコール酸アンモニウムを含有する液でパッチテストした。両液は、96 時間以上持続する陽性反応を誘発した。健康被験者 18 例および皮膚炎のない美容師 2 例を 5.0%チオグリコール酸アンモニウム液でパッチテスト(オープンパッチ)した結果は陰性であった。

③ 美容師 8 例(平均年齢 31 歳)および顧客 4 例(平均年齢 57 歳)を 2.5%チオグリコール酸アンモニウムのワセリン液でパッチテストした。すべて皮膚炎の患者であった。各被験者にフィンチャンバーを貼付して 48 時間後に除去した。除去後 30 分および 7 日に部位の判定を行った。被験者に両判定時ともに反応が観察された場合のみ陽性と考えた。1 例の被験者(美容師)が被験物質に陽性反応を示した。

④チオグリコール酸アンモニウムの感作性を患者 85 例について皮膚塗布試験で評価した。チオグリコール酸ヒドラジドで感作した患者 68 例を 0.5%および 1.0%チオグリコール酸アンモニウムで試験した。チオグリコール酸グリコールエステルに感作した患者 17 例を 1.0%および 2.0%チオグリコール酸アンモニウムで試験した。患者 68 例中 24 例で、0.5%および 1.0%チオグリコール酸アンモニウムに対して陽性反応がみられた。患者 17 例中 5 例で 1.0%および 2.0%チオグリコール酸アンモニウムに対して陽性反応がみられた。

⑤ 1.25%チオグリコール酸水溶液(アンモニアで pH 9.0～9.3 に調製)の感作性を被験者 20 例で評価した。綿製パッチを試験溶液 0.5 mL に浸して、月曜、水曜および金曜に連続 3 週にわたり上腕部に(カバーレットで)貼付し、各パッチは 24 時間おいた。最終感作パッチの貼付後約 10 日に、元の部位および新たな部位(元の部位の隣接部)に惹起パッチを行った。24 時間後に惹起パッチを除去し、48 および 96 時間後に反応を判定した。いずれの被験者にも感作反応は認められなかった。

8-6 職業曝露

① コールド・パーマメントおよび洗髪を 1 日 5～10 名の顧客に約 7 ヶ月間施術した美容師(21 歳)にアレルギー性接触皮膚炎が観察された。8 ヶ月目の間、美容師にチオグリコール酸アンモニウムを含有する 7 種のコールド・ウェーブ液および 0.3、0.5、0.7、1、3、5 および 7%チオグリコール酸アンモニウム水溶液のパッチテスト(オープンパッチ)を行った。7 種すべてのウェーブ液で塗布後 24、48 および 72 時間に中等度に強い陽性反応が観察された。7 および 5%チオグリコール酸アン

モニウム塗布後 6 時間および 3%チオグリコール酸アンモニウム塗布後 24 時間に、紅斑および腫脹が観察された。陽性反応はすべて 1 週以上持続した。

これらの結果を確認するため、チオグリコール酸アンモニウムを含有する 11 種のコールド・パーマネント液についてパッチテスト(オープンパッチ)を実施した。さらに、美容師がそれまで使用していた 2 種のシャンプー、2 種のリンスおよび 4 種のヘアトリートメントのオープンパッチテストも実施した。すべてのコールド・ウェーブ液で塗布後 48 および 72 時間に中等度に強い反応がみられた。シャンプー、リンスおよびヘアトリートメントで反応は観察されなかった。この美容師にみられたアレルギー反応はチオグリコール酸アンモニウムによるものと結論された。

② 手の皮膚炎の 7 例の美容師(16~20 歳)に 5%チオグリコール酸アンモニウム水溶液のパッチテスト(オープンパッチ)を行った。塗布後 48 時間に 3 例の被験者でアレルギー反応が観察された。

③ チオグリコール酸アンモニウムおよびチオグリコール酸グリセリルの感作性を 11 例(第 1 群)および 6 例(第 2 群)の女子被験者(23~70 歳)で評価した。第 1 群の被験者 11 例(美容師 8 例、顧客 3 例)中 6 例および第 2 群の被験者 6 例(美容師 2 例、顧客 4 例)中 4 例はアトピーであった。第 1 群の被験者に以下のパッチテストを行った: 1%チオグリコール酸グリセリルのワセリン液、2.5%チオグリコール酸アンモニウムのワセリン液およびチオグリコール酸グリセリルのパーマネント・ウェーブ製品で最近パーマをかけたヒト毛髪試料。ヒト毛髪試料は、いずれの試験群にも参加しなかった 5 名の美容院顧客から採取し、パーマ施術の直前および直後ならびに 2 週、6 週および 3 ヶ月後に採取した。試験前 1 年以内に、5 名の美容院顧客はヘアーダイ、染髪またはパーマネント・ウェーブを行わなかった。

被験物質は各被験者の上背部にフィンチャンバーを多孔性テープで固定して 48 時間貼付した。チャンバーの除去後 30 分および 7 日に部位を判定した。反応は、7 日に観察された場合のみ陽性と判定した。第 2 群の被験者 6 例については、1%チオグリコール酸グリセリルのワセリン液、2.5%チオグリコール酸アンモニウムのワセリン液およびチオグリコール酸グリセリルのパーマネント・ウェーブ製品でパーマをかけたヒト毛髪試料(美容院顧客の試料でない)でパッチテストを行った。テスト前に、頭髪はパーマネント・ウェーブ、ヘアーダイその他のカラー処理を行わなかった。

第 1 群で、被験者 11 例が 1%チオグリコール酸グリセリルのワセリン液および 1 例が 2.5%チオグリコール酸アンモニウムのワセリン液に陽性反応を示した。また、第 1 群のパーマ毛髪試料に対する陽性反応の発現頻度は次のとおりであった: パーマ施術日に採取した試料(被験者 2 例)、2 週後に採取した試料(被験者 3 例)および 6 週後に採取した試料(被験者 3 例)。

第 2 群では、被験者 6 例が 1%チオグリコール酸グリセリルおよび 1 例が 2.5%チオグリコール酸アンモニウムに陽性反応を示した。この群のパーマ(ヒト)毛髪試料に対する陽性反応の発現頻度は次のとおりであった: パーマ直後の毛髪試料(被験者 3 例)、パーマ後 2 週の毛髪試料(被験者 3 例)およびパーマ後 3 ヶ月の毛髪試料(被験者 2 例)。

両群を含めて、いずれの被験者もバージンヘア、ウェーブをかけていない美容室顧客の毛髪あるいはパーマを施していない毛髪には陽性反応を示さなかった。もう 1 群の被験者(患者 33 例)につ

いて、チオグリコール酸グリセリル・パーマネント・ウェーブ製品(上記と同一品)でパーマをかけた毛髪試料の皮膚刺激性を評価した。試験した毛髪試料は、パーマ後6週の被験者から採取した。試験したいずれの被験者にも皮膚刺激性または感作性の証拠はみられなかった。

④ 最近の文献で、チオグリコール酸アンモニウムは美容師および顧客に感作性を起こすことはまれであり、チオグリコール酸グリセリルは一般的に感作性があるとされている。エポキシ樹脂およびアクリル化合物から作業者を保護する新しい軽量グローブを、チオグリコール酸グリセリルによる感作を保護するために使用する試験が実施されている。

8-7 その他

① 吸収、分布、代謝および排泄

35S-チオグリコール酸ナトリウムの吸収を雄ウサギ(2~3 kg、系統の記載なし)で試験した。動物5匹を約24時間摂餌させた後、24時間断餌した。35S-チオグリコール酸の25.0%溶液(330 mg/kg)を刈毛した背部皮膚に塗擦した。1時間後、35S-チオグリコール酸投与量の5~8%が尿中に排泄された。5時間後の排泄量は30%~40%であった。チオグリコール酸ナトリウムは体内の他の起源のイオウの代謝を変化させることから、この単位時間当たりの排泄量の増加はチオグリコール酸の直接の経皮吸収によるものではないと思われた。

さらに3匹のウサギに(同様の方法で)多量(660 mg/kg)の試験溶液を投与しても、単位時間当たりのチオグリコール酸塩の吸収および排泄はそれ以上増加しなかった。660 mg/kg 投与群動物は24時間以内に死亡したが(死因の記載なし)、330 mg/kg 投与群では死亡動物はみられなかった。したがって、長時間にわたる総吸収量がおそらく投与量に関連したと考えられる。

② 雌サル1頭に35S-チオグリコール酸ナトリウム(3 mg/kg)を静脈内投与して放射能分布を測定した。投与後10時間まで尿を採取したが、10時間後に動物は死亡した。血液および尿試料中の35S含量を測定した。さらに、以下の各器官の2組織試料についても35S含量を分析した: ひらめ筋、腎臓、肺、肝臓、心臓、脾臓、膵臓および脳。腎臓、肺および脾臓に多量の放射能が認められた。

③ 別の試験で、Holzman ラット(体重200~250 g)およびニュージーランド成熟ウサギ(体重の記載なし)で35S-チオグリコール酸静脈内投与後の放射能分布が検討された。ラット1匹に被験物質50 mg/kgを静脈内投与して1時間後に屠殺した。小腸および腎臓で放射能が最も高く、肝臓および胃はこれより低く、脳、心臓、肺、脾臓、精巣、筋、皮膚および骨が最も低かった。最も多量の35S、すなわち総投与量の0.66%が糞中に検出された。この結果は、採取後にケージの尿残留物を洗った際に漏れた尿で糞が汚染されたためと考えられる。全血中の35S分布は、ラット6匹に被験物質100 mg/kgを静脈内投与し7時間後まで採血して評価した。投与後0.5~7時間の残留35S血中濃度は6匹いずれの動物でも5.3%を超えなかった。さらに、ニュージーランドウサギを用いて、以下の血清蛋白分画: $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β および γ -グロブリンおよびアルブミンとの結合に着目して、血中の35Sチオグリコール酸分布を検討した。被験物質(70 mg/kg)は静脈内に投与した。大部分の放射能はアルブミンと結合した。この取り込み量は投与20分後で0.14%、3時間後には0.016%に低下した。アルブミン中に検出された少量の放射能は同位体変換によるものと考えられ

る。

④ 35S-チオグリコール酸の代謝および排泄を雄 Holzman ラット(体重=200~250 g)およびニュージーランド成熟雄ウサギ(体重の記載なし)で評価した。被験物質(100 mg/kg)をラット 12 匹に静脈内投与およびラット 10 匹に腹腔内投与した。さらに、2 匹のラットに 75 mg/kg を腹腔内投与した。静脈内投与動物(ラット 12 匹)は 1 群とし、腹腔内投与動物(ラット 12 匹)は別の群とした。尿試料を投与後 24 時間採取して、投与量の 35S 排泄率を測定した。静脈内投与ラットの平均尿中硫酸塩量は $82.3 \pm 1.6\%$ で、腹腔内投与ラットでは $90.6 \pm 1.8\%$ であった。大部分の放射能は中性硫酸塩の形で排泄された。ウサギ 2 匹に被験物質 100 mg/kg を腹腔内投与し、ウサギ 1 匹には 200 mg/kg を投与した。投与後 24 時間尿試料を採取した。平均尿中イオウ量(ウサギ 3 匹)は投与量の 88% であった。ラットの場合と同様に、大部分の放射能は中性硫酸塩の形で排泄された。さらに、チオグリコール酸(100~150 mg/kg、非放射性)を 1 群 7 匹のウサギに腹腔内投与した。高濃度のジチオグリコール酸塩(平均濃度 28%)が投与後 24 時間の尿中に検出された。チオグリコール酸塩はわずかな濃度しか検出されなかった。

⑤ チオグリコール酸ナトリウムの尿中排泄をウサギ(体重および系統の記載なし)を用いて評価した。動物 4 匹に放射性チオグリコール酸ナトリウムの 5% 溶液(用量はそれぞれ 70、80、80 および 123 mg/kg)を静脈内投与した。動物 2 匹を対照群とした。24 時間にわたって尿を採取した。各容器に流動ワセリン数滴を加えてスルフヒドリル化合物が空気酸化されるのを予防した。各尿試料中の有機硫酸塩、無機硫酸塩および中性イオウは投与放射能に対する割合で表した。この結果、チオグリコール酸ナトリウムはほとんどが無機硫酸塩および中性イオウとして排泄されることが示された。また、12.5~75.0 mg/kg の 2.5% 放射性チオグリコール酸ナトリウム溶液をラット(体重および系統の記載なし)に腹腔内投与してチオグリコール酸ナトリウムの尿中排泄を試験した。尿は 24 時間採取した。無機硫酸塩の排泄量は、投与放射能の%で表すと、29%~72% であった。

⑥ 別の試験で、チオグリコール酸アンモニウム・ナトリウム混合物の尿中排泄をウサギ(体重 2.3~3.0 kg、系統の記載なし)で評価した。試験したローション(L)は次のとおりである:L-1(0.6N チオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-5(0.5% 活性塩化ベンザルコニウム添加 0.6N チオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-15(4.0% 塩化ベンザルコニウム添加 0.6N チオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-3(0.5% オレイン酸ナトリウム添加 0.6N チオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-7(1.0% アルキルアリルポリエーテルスルホン酸ナトリウム塩添加 0.6N チオグリコール酸アンモニウム、pH 8.6)、L-14(4.0% アルキルアリルポリエーテルスルホン酸ナトリウム塩添加 0.6N チオグリコール酸アンモニウム)および L-19(4.0% アルキルアリルポリエーテルスルホン酸ナトリウム塩添加 0.6N チオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)。各ローション(1.0 mL/kg)を動物の刈毛した右側部皮膚面(体表面積の 15%)にシリンジで単回塗布した。すべてのローションは 10~20 μ Ci の 35S を含有した。最大の尿中 35S 排泄率($22.10 \pm 0.97\%$ 、動物 7 匹)は L-15 ローション投与後 24 時間に認められた。24 時間後の 35S 排泄率が最も低かった($7.72 \pm 1.07\%$ 、動物 5 匹)のは L-3 ローション投与後であった。L-15 および L-3 投与後 72 時間の尿中 35S 排泄率はそ

れぞれ $2.0 \pm 0.13\%$ (4 匹) および $1.07 \pm 0.35\%$ (5 匹) であった。ローションを連日 (1.0 mL/kg) 4 日間塗布すると、L-15 投与後に最大の尿中 35S 排泄がみられた (4 日終了時に約 60%)。

⑦少量のチオグリコール酸が、システイン-チオグリコール酸・ジスルフィド混合物として、ヒト尿中から高圧ろ紙電気泳動によって確認された。

チオグリコール酸ナトリウムが硫化水素として肺から排泄されるかどうかをラットで試験した (体重および系統の記載なし)。動物に 150 mg/kg のチオグリコール酸ナトリウムを腹腔内投与した。動物の呼気中の硫化水素を 10 時間にわたり分析した。試験期間中のいずれの時点でも、呼気中に硫化水素は検出されなかった。

引用文献

- 1) Anonymous (1991) Final report on the safety assessment of ammonium and glyceryl thioglycolates and thioglycolic acid. J Am Coll Toxicol 10(1), 135-192. (特に指定しない場合の引用文献はこれである)
- 2) Rotenberg YS et al. (1969) Gig Tr Prof Zabol 13(1), 48-50 [in Russian].
- 3) Tyl RW et al. (2003) Developmental toxicity evaluation of sodium thioglycolate administered topically to Sprague-Dawley (CD) rats and New Zealand white rabbits. Birth Defects Res (Part B) 68(2), 144-161.