

成分名	チモール
英文名	Thymol
CAS No.	89-83-8
収載公定書	日局 EP NF
A TOXNET DATABASE へのリンク	<a href="https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/89-83-8">https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/89-83-8</a>

投与経路	用途
一般外用剤	安定(化)剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤保存剤
舌下適用	
歯科外用及び口中用	

### JECFA の評価

委員会はフェノール及びその誘導体 47 化合物について、推定摂取量までの安全性に問題がないものと結論した。チモール推定摂取量: EU: 59  $\mu\text{g}/\text{日}$ , US: 160  $\mu\text{g}/\text{日}$ 。(WHO Food Additives Series 46, 2001)

#### 1. 単回投与毒性

該当文献なし

#### 2. 反復投与毒性

1 群雌雄各 5 匹の Osborne-Mendel ラットに、1000 又は 10000mg/kg diet 濃度のチモールを混餌投与により 19 週間供与した(夫々、50 又は 500mg/kg bw/day に相当)。ラットの成長や血液パラメーターに異常は認められなかった。高用量群の組織にも肉眼的及び顕微鏡的異常所見は見られなかった。<sup>1)</sup> (Hagan et al, 1967)

#### 3. 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネスミチフス菌 TA97 TA98, TA100	1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( $\pm\text{S9}$ )	陰性	Azizan & Blevins 1995 <sup>2)</sup>
復帰突然変異	ネスミチフス菌 TA98, TA100 TA1535, TA1537, TA1538	451 $\mu\text{g}/\text{plate}$ ( $\pm\text{S9}$ )	陰性	Florin et al 1980 <sup>3)</sup>
姉妹染色分体交換	シリアンハムスター胎児細胞	0.3-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陽性	Fukuda 1987 <sup>4)</sup>
不定期 DNA 合成	シリアンハムスター胎児細胞	0.3-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( $-\text{S9}$ )	陰性 陽性	Fukuda 1987 <sup>4)</sup>

		1-10 $\mu$ g/mL (+S9)		
--	--	-----------------------	--	--

#### 4. 癌原性

該当文献なし

#### 5. 生殖発生毒性

3例の妊娠ウサギにチモール 294-299 mg/kg を、妊娠 19 日から 7 日間経口投与した。投与 6 日に 1 例の母動物において、5 例の死亡胎仔の流産が観察された。剖検において、他の 2 例の母動物のすべての胎仔の生存が確認され、子宮及び胎盤に異常は認められなかった。<sup>5)</sup> (Savignoni & de Maria, 1933)

#### 6. 局所刺激性

該当文献なし

#### 7. その他の毒性

該当文献なし

#### 8. ヒトにおける知見

- ① チモールは、局所の防腐剤もしくは抗真菌剤として使用されており、かつては鉤虫の駆虫剤として使用されていた。妊娠初期に投与した 52 名の妊婦において、チモールは先天性欠損の発現頻度に影響を及ぼさなかった。<sup>6)</sup> (Heinonen, 1977)
- ② しかしながら、流産物質として使用されており、子宮内に注入することにより（チモール注入後に麦角誘導体を注入することが多い）、流産誘発の作用が認められた。<sup>7)</sup> (Keemer EB Jr, 1970)
- ③ チモールを含む流産誘発剤の使用により、1 例の死亡が報告されている。<sup>8)</sup> (Thomas TA, 1975)

#### 引用文献

- 1) Hagan EC, Hansen WH, Fitzhugh OG, et al, 1967: Food flavorings and compounds of related structure II. Subacute and chronic toxicity. Food Cosmet Toxicol, 5, 141-157.
- 2) Azizan A & Blevins RD, 1995: Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemical associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames Salmonella microsomal assay. Arch Environ Contam Toxicol, 28, 248-258.
- 3) Florin I, Rutberg L, Curvall M et al, 1980: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology, 15, 219-232.
- 4) Fukuda S, 1987: Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. I. Morphological transformations, DNA damage and SCE in cultured Syrian hamster embryo cells induced by camphor, eugenol, thymol, EDTA, benzalkonium chloride and benzethonium chloride. Shigaku, 74, 1365-1384.
- 5) Savignoni F & de Maria G, 1933: The influence of some anthelmintic preparations in mother and fetus. Sperimentale, 87, 557-584.
- 6) Heinonen OP et al, 1977: Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Littleton, MA, Publishing

Sciences Group.

7) Keemer EB Jr. 1970: Looking back at Luenbach: 296 non-hospital abortions. J Natl Med Assoc. Jul;62(4):291-3.

8) Thomas TA, Galizia EJ, Wensley RT. 1975: Termination of pregnancy with Utus paste: report of a fatal case. Br Med J. Feb 15;1(5954):375-6.

REC JAPAN SAFETY DATA