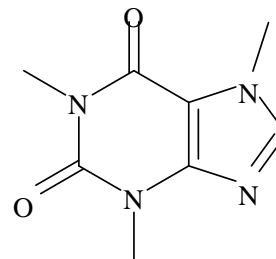


初期評価プロファイル (SIAP)

カフェイン

物質名 : Caffeine
化学式 : $C_8H_{10}N_4O_2$
CAS No. : 58-08-2



勧告

本物質は現在のところ追加の作業の優先度が低い。

SIAR の結論の概要

ヒトの健康

動物のデータ

動物試験でのカフェインの急性毒性は、ラット経口LD₅₀ 200~400mg/kg, マウス経口LD₅₀ 185mg/kg, ラット吸入 LC₅₀ 4.94mg/L/4 時間, ラット経皮 LD₅₀ >2,000mg/kg。未希釈の本物質はウサギの眼に対して刺激性を持たず、50%水溶液でもウサギの皮膚に対して刺激性を持たなかった。ラットとマウスの1件の90日間飲料水試験で、体重増加率のわずかな低下が認められた。毒性の臨床徴候と顕著な肉眼的病変または顕微鏡所見はラットとマウスのどちらにも見られなかった。NOAELはラットで1,500ppm(約150~174mg/kg 体重/日), マウスで1,500ppm(約167~179mg/kg 体重/日)であった。全投与群に唾液腺への影響が認められ、これはカフェインの交感神経様作用に対する回復可能な適応反応と考えられた。*in vitro* と *in vivo* の遺伝子毒性に関する多数の研究が入手できた。大半の試験で、カフェインは陰性の結果を示した。極端な培養条件、致死量、または確立されていない方法を使用した試験でのみ、いくつかの陽性反応が得られた。最大耐容量を超えた用量をラットにほとんど生涯投与しても、投与動物の腫瘍発生率は対照と比較して統計的に有意に高くはなかった。

カフェインは親のラットとマウスに一般毒性が存在する用量で生殖影響を生じた。ラットのNOAELは確定されなかった。マウスのNOAELは22mg/kg 体重/日 (F0 親, F1 出生仔) と 88mg/kg 体重/日 (F1 親, F2 出生仔)。

肉眼的奇形が、非常に高い母体毒性量をラットとマウスにボーラス投与(腹腔内投与または強制経口投与)したときだけ認められた。1件の飲料水試験で母体毒性を伴わない胎仔毒性が認められた。NOAELは360ppm(51mg/kg 体重/日)(母体), 70ppm(10mg/kg 体重/日)(胎仔毒性), 2,000ppm(205mg/kg 体重/日)(催奇形性)。しかし他の低い用量による2件の強制経口投与試験では、この結果は追認されなかった。母体毒性のNOAELは確定できなかった。発生毒性のNOAELは40mg/kg 体重/日, 催奇形性は認められなかった。

ヒトばく露

胃腸管からの吸収は迅速である。経口摂取の 15～120 分後に最大血漿中濃度に達する。成人の消失半減期は約 2.5～4.5 時間。少量が胆汁，唾液，精液，母乳中に排泄される。ヒトと動物のいずれも排泄は主に尿による（ラットでは用量の約 90%，ヒトでは>95%）。

カフェインの代謝は動物とヒトで質的に同じである。主な代謝経路は 8 位の脱メチル化とヒドロキシル化であり，それぞれウラシル誘導体と尿酸誘導体を生じる。しかし代謝プロファイルの量的差異が若干存在する。

低用量（血液中に 2 μ g/mL まで）は中枢神経系を刺激するが，血中濃度が高いと（10～30 μ g/mL）落ち着きなさ，興奮，震え，耳鳴り，頭痛，不眠を来す。カフェインは気分と睡眠パターンを変化させ，利尿と胃の分泌亢進を誘発することがある。急性毒性はまれで，過剰摂取の結果起こる。致死量は 5g と推定される。

カフェイン摂取とコーヒー摂取は調査した大部分の集団で高い相関を示す。したがって疫学調査においてこの 2 つのばく露を分けることは難しい。コーヒー/カフェインの中程度の摂取と心臓血管疾患との関連は無いことが最近の研究で証明された。短期臨床試験で血圧上昇が見られたが，別の研究ではカフェイン摂取と血圧上昇のあいだに関連は認められなかった。中程度の量のカフェイン摂取は正常血圧者の血圧の長時間の上昇を引き起こさなかった。心拍数への影響はまだ論争中である。食事中的カルシウムが不足している者ではコーヒー/カフェインの摂取によるカルシウム排泄の少量の増加が見られた。カフェインは弱い増強性(reinforce)を持つが，高用量ではおそらく有害影響が生じることが原因で，増強性の証拠はほとんどまたは全く無い。比較的軽い禁断症状が起こる。習慣的なカフェイン摂取の一因であると思われる。カフェイン摂取による無能力化はない。カフェイン摂取と良性乳房疾患との関連の証拠はほとんどない。生検により確認された対照を用いた一試験で，その関連は見出されなかった。

短期間の追跡調査による 1 件のコホート研究で，カフェイン摂取と全部位のがんによる死亡率のあいだに相関はないことが示された。乳がんの患者対照研究によりカフェイン摂取との関連は明らかにされなかった。カフェイン摂取と肺・膀胱・すい臓がんのあいだの弱い正の相関と，カフェイン摂取と大腸がんのあいだの逆の相関は，偏りまたは交絡が原因の可能性もある。IARC（国際がん研究機関）はヒトにおける発がん性の証拠は不十分であると評価した。

カフェインがヒトの生殖に及ぼす影響に関しては相反する報告が存在する。催奇形性は証明されていない。1 日に 3～4 カップのコーヒーすなわち 300mg のカフェインの摂取は，自然流産または出生時体重の減少との因果関係は無いようだが，もっと多量のカフェイン 1 日摂取量とこれらの指標との関連は否定できない。

カフェイン/コーヒー摂取と受胎遅延または不妊との関連に関する相反した結果が存在する。

環境

カフェインの水への溶解度は 20g/L，蒸気圧は 4.7 $\times 10^{-6}$ Pa 及び log K_{ow} は-0.091 である。

Mackayレベル I を使用した分布モデルから，主な標的コンパートメントは99.99%水であることが示される。

カフェインの生分解に関しては、適正でない 1 件の研究があるに過ぎない。しかし構造類似化合物のテオフィリンから、カフェインは容易に生分解すると結論できる。計算した加水分解速度はきわめて遅い。カフェインは大気中でヒドロキシルラジカルとの反応により間接的に光分解し、その半減期は 19.8 時間（計算値）。

$\log K_{ow}$ (-0.091) によれば、生物蓄積と環境蓄積は起こらないと思われる。

急性水生生物毒性は魚類（ウグイの 1 種 *Leuciscus idus* の 96 時間 LC_{50} 87mg/L）、水生無脊椎動物（オオミジンコ *Daphnia magna* 48 時間 EC_{50} 182mg/L）、藻類（イカダモ *Scenedesmus subspicatus* 72 時間 ErC_{50} [成長速度の EC_{50}] と 72 時間 ErC_{10} >100mg/L）で決定された。長期または慢性試験の結果は入手できなかった。EU リスクアセスメント規則に従って、最も鋭敏な種（イカダモ、96 時間 LC_{50} 87mg/L）に対して評価係数 1,000 を適用して水生生物の PNEC は 0.087mg/L と計算できる。

ばく露

3,000~4,000 トンの天然カフェインを含めて、カフェインは世界で年間 10,000~15,000 トンが製造される。本物質は食品および医薬品部門で主に使用される。

さらにカフェインはさまざまな種類の植物に含まれている天然物質である（たとえば緑色のコーヒー豆には 0.9~2.6% 含まれる）。本物質はコーヒー、茶、ココアの成分である。食品中の使用がヒトばく露と環境ばく露の主な経路だろう。

工業用製品の製造工場数：EU（ドイツ）1、北大西洋自由貿易地域（NAFTA）2、日本 1、インド 4、中国 10。天然カフェインの製造工場は世界でおよそ 7~8 箇所あり、そのうち 4 箇所がヨーロッパ。

スポンサー国の工場では製造中の作業員のばく露は工学的に制御された方法により十分に管理されている。ドイツの製造工場ではフィルタ交換の際の職場測定値は 0.1~約 1.2mg/m³（8 時間）であり、関連物質を含むプロセス水は分離して、焼却される。

勧告される追加の作業の性質

環境：

本物質は容易に生分解し、生物蓄積性が低く、水生生物に対する毒性が中程度にすぎないので、追加の作業は勧告されない。

ヒトの健康：

下記の理由から、追加の作業は勧告されない。

カフェインの薬理学的特性は良く知られている。生殖毒性に関する多数の研究が存在し、いくつかは有害性影響を示唆するが、データベース全体は一貫していない。カフェインの場合、各国政府の食品・医薬品担当機関により規制されている。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

〔免責事項〕

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。