

初期評価プロファイル (SIAP)

テオフィリン

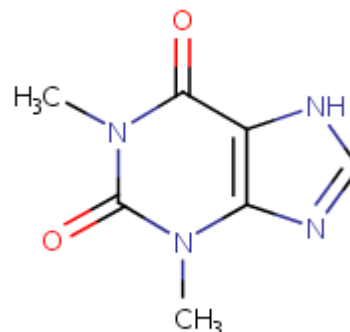
物質名 : Theophylline

化学式 : C₇H₈N₄O₂

CAS No. : 58-55-9

勧告

本物質は現在のところ追加研究の優先度が低い。



SIAR の結論の概要

ヒトの健康

テオフィリンは経口摂取後に中程度の毒性を持ち、皮膚および吸入による吸収後に低い毒性を持つ。ラットの経口LD₅₀は272 mg/kg体重、ラットの吸入（エアロゾル）LC₅₀は>6.7 mg/L/4時間、ラットの皮膚LD₅₀は>2,000 mg/kg 体重である。ばく露後の主な症状は経口ばく露では、痙攣と加速呼吸および、吸入ばく露では、不規則な加速呼吸である。未希釈のテオフィリンは眼に対して刺激性を持たなかった。50%水希釈のテオフィリンはウサギの皮膚に対して刺激性を持たなかった。反復投与試験ではテオフィリンは飼料または強制経口投与によりラットとマウスに投与された。ラットではテオフィリンはすべての投与雄に腎障害を引き起こし、すべての投与群に用量依存性の動脈周囲炎を引き起こした。これらの影響はメチルキサンチンの薬理学的特性（血管拡張/収縮）に起因する二次的影響であると論じられた。ラットとマウスの生殖器を含めた他の臓器には組織病理学的変化は認められなかった。LOAEL : 75 mg/kg 体重/日（ラット、混餌）、37.5 mg/kg/日（ラット、強制経口投与）、LOAEL : 175 mg/kg 体重/日（雄マウス、混餌）、225 mg/kg/日（雌マウス、混餌）、NOAEL : 75 mg/kg 体重/日（雄マウス、強制経口投与）、150 mg/kg体重/日（雌マウス、強制経口投与）。テオフィリンはほとんどの標準*in vitro* 試験で変異原性と染色体異常誘発性を示さなかった。非代謝活性化の、細胞毒性を持つ高濃度のみで、陽性の結果が認められた。テオフィリンは*in vivo* でも変異原性と染色体異常誘発性を持たなかった。

マウスの生殖/発生毒性試験で、テオフィリンの経口投与は親の体重の変化と、仔に対する重要な生殖影響（平均同産仔数の減少、1 同産群あたりの生存仔の減少、生存仔の体重減少）を引き起こした。ラットとマウスの 14 週間試験で精子形態と発情周期に影響は認められなかった。LOAEL : 126 mg/kg/日。テオフィリンは CD-1 マウスにおいて396 mg/kg体重までの経口用量で、またはCD-1ラットにおいて259 mg/kgまでの経口用量で催奇形性を示さなかった。218および396 mg/kgの経口投与で、それぞれラットとマウスに母体毒性とともに胎仔毒性が認められた。テオフィリンの静脈内投与は、有効治療量の範囲（60 mg/kg 体重、静脈内）を超える母体毒性量で、ウサギに胎仔毒性と催奇形性を有した。ラットの母体/胎仔毒性の NOAEL : 124 mg/kg 体重/日、ラットの催奇形性の NOAEL : 259 mg/kg 体重/日。マウスの母体/胎仔毒性の NOAEL : 282 mg/kg 体重/日、マウスの催奇形性の NOAEL : 396 mg/kg体重/日。ウサギの母体/胎仔毒性/催奇形性の

NOAEL : 30 mg/kg体重/日。テオフィリンはラットとマウスに対して試験した 高用量（ラットと雌マウスでは 75 mg/kg、雄マウスでは 150 mg/kg）まで発がん性を示さなかった。

ラットにおいてテオフィリンは消化管から迅速かつ完全に吸収され、脂肪組織以外の全器官に分配された。容易に胎盤を通過し、血液 - 脳関門(blood-brain barrier)はラット胎仔に認められなかった。血漿中の半減期はラットで 1.2 ~4 時間、イヌで 6~11.5 時間であり、たばく質結合とばく露用量に強く依存する。テオフィリンは肝臓で主にミクロソーム系により代謝される。代謝産物は胆汁中に排出され、尿とともに排泄される。ヒトにおいてテオフィリンは経口摂取後に容易に吸収され、種々の身体組織に分布する。テオフィリンは肝臓で代謝され、腎臓により排泄される。7~12%のみが未変化で尿中に排泄される。主な代謝産物は 1,3-ジメチル尿酸 (35~55%)、1-メチル尿酸 (13~26%)、3-メチルキサンチン (9~18%) である。消失半減期は成人で 3~11 時間である。中毒の徴候としては、頭痛、胃腸障害、血圧低下、刺激性と不眠、頻脈、不整脈、心停止、重篤な神経科症状がある。発作と死亡が生じたこともある。毒性は血漿中濃度が20~30µg/mLで現れるようであるが、一般に15µg/mL未満の濃度では症状は認められなかった。患者 - 対照試験で総メチルキサンチン摂取量と良性乳房疾患または乳がんの間に相関が示されなかった。テオフィリンを投与した雌の試験で、先天性異常または死産との相関は見られなかった。未熟児の発育に対するテオフィリンの影響は認められなかった。

環境

テオフィリンの水への溶解度は 5.5~8.3g/L、蒸気圧は 0.7×10^{-6} Pa、 $\log K_{ow}$ は -0.0076 である。Mackay レベル I を使用した分布モデルから、主な標的区画は水であり、99.98%が分布することが示される。OECD の基準によれば、本物質は容易に生分解される。計算した加水分解速度はきわめて遅い。大気中でテオフィリンはヒドロキシラジカルとの反応により間接的に光分解され、半減期は 20 時間（計算値）である。 $\log K_{ow}$ (-0.0076) から考えて、生物蓄積と土壌蓄積は起こらないと思われる。

急性水生生物毒性が魚類 (*Leuciscus idus*=コイ類の 1 種、96 時間 LC_{50} は約 100 mg/L)、水生無脊椎動物 (*Daphnia magna*=ミジンコの 1 種、48 時間 EC_{50} は 178 mg/L)、藻類 (*Scenedesmus subspicatus*=クロレラ目の 1 種、72 時間 EC_{50} は >100 mg/L) について決定されている。これらの急性毒性試験に基づくと、テオフィリンは水生生物に対して有害ではないと考えられる。長期または慢性試験の結果は入手できなかった。EU のリスクアセスメント法に従って、水生生物の PNEC は、鋭敏な種 (*Leuciscus idus*, 96 時間 LC_{50} は 100 mg/L) に対して評価係数 1000 を使用して 0.1 mg/L と計算できる。

ばく露

テオフィリンは世界で年間 1,000~5,000 トンが製造されており、ドイツと欧州が同じレベルを占めている。テオフィリンは非常にさまざまな用途を持つ物質である。医薬品部門では主に喘息薬として使用される (99%)。1%は化粧品に適用される。工業用製品の工場数は EU (ドイツ) に 1 件、北米自由貿易協定 (NAFTA) に 1 件、インドに 1 件、中国に 5 件である。さらにテオフィリンは天然にも、たとえば黒茶 (乾燥重量で 200~400 mg/kg)、コーヒー (緑色のコーヒー豆に約 5 mg/kg)、ココア (微量) のような植物に含まれており、したがってそれぞれの飲料の成分である。医薬品への使用と食品への使用が人体ばく露と環境ばく露の主な経路であろう。テオフィリンの製造の際の作業員のばく露は、担当国の工場では適切に管理されている。ドイツにおける職場測定値 : 0.1~約 0.5 mg/m³ (8 時間)。ドイツの製造現場では関連物

質を含有するプロセス水は分離・焼却される。

勧告された追加研究の性質

本物質は現在のところ追加研究の優先度が低い。しかしながら食品・医薬品・化粧品を規制する官庁と集的なばく露に関する情報を交換するように勧告する。

[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。