

5.1.1 1群25匹のSD系妊娠ラットに、希釈しないアクアコートECDエチルセルロース水性分散剤の903、2709又は4515mg/kg(乾燥重量換算)を妊娠6-15日に強制経口投与した。妊娠20日目に帝王切開し、胎仔重量を測り、外表、内臓及び骨格奇形を検討した。投与ミスによる死亡例が14日目に1例高用量群で認められた以外死亡例はなかった。中及び高容量群では糞便の色調が希薄であった。母獣の測定項目には有意な変化は見られなかった。胎仔の性比、体重はすべての群で類似していた。胎仔における唯一の変化は肋骨の不完全な骨化及び波状肋骨が高用量群で、肋骨の濃染化(thickened ribs)個体が中及び高用量群で有意に増加していたことである。これらの所見は通常時にも観察され、他との関連性もないことから投与に起因する副作用とは考え難い。最大無作用量は4515mg/kg以上である。<sup>3)</sup> (Palmieri et al., 2000)

## 6 局所刺激性

## 7 その他の毒性

## 8 ヒトにおける知見

### 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.26. Modified cellulose. The 35th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). Wld Hlth Org., Geneva 1990. (accessed ; Nov. 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v26je08.htm>)
- 2) Kotkoskie LA, Freeman C. Subchronic oral toxicity study of Aquacoat ECD ethylcellulose aqueous dispersion in the rat. Food Chem Toxicol 1998; 36: 705-9
- 3) Palmieri MA, Freeman C, Kotkoskie LA. Developmental toxicity study of Aquacoat ECD ethylcellulose aqueous dispersion administered orally to rats. Food Chem Toxicol 2000; 38: 71-4

### 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月05日	新規作成(検索式: JECFA-Monographs & Evaluations: Ethylcellulose, MEDLINE/PubMed: Ethylcellulose/ae)

和名: エデト酸カルシウム二ナトリウム	No.: 138																			
英名: Calcium Disodium Edetate	コード: 109216																			
CAS登録番号: 23411-34-9																				
別名: エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム、Calcium Disodium Ethylenediaminetetraacetate,																				
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP( ) <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input type="checkbox"/> 食添( ) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規( ) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(27/22) <input type="checkbox"/> EP <input checked="" type="checkbox"/> FDA																				
最大使用量: 経口投与 10mg、静脈内注射 30mg、皮下注射 0.09mg、動脈内注射 12mg、脊椎腔内注射 0.01mg、その他の注射 0.01mg、歯科外用及び口中用 2mg/g <input type="checkbox"/> GRAS																				
JECFAの評価: CaNa二EDTAは、腸管吸収はほとんどない。本化合物の代謝は認められず、生体内蓄積も見られない。金属中毒処置における膨大な臨床使用経験から、ヒトでは安全であることが示されている。ラットでの長期摂取実験およびイヌにおける1年間の実験において、両動物種における鉍質代謝を妨害しないことが判明した。鉍質代謝への有害作用や腎毒性は、高用量の経口投与後により認められた。毒性作用を生じない用量:ラット 食餌中 50, 000ppm、250 mg/kg/日相当。ヒトに対する一日摂取許容量の概算: 条件なしの許容量 0-1.25 mg/kg; 条件付の許容量 1.25-2.5mg/kg																				
1 単回投与毒性 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">動物</th> <th style="text-align: center;">投与経路</th> <th style="text-align: center;">LD50 (mg/kg)</th> <th style="text-align: center;">参考文献</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>10,000 + 740</td> <td>Oser et al. (1963)a</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ウサギ</td> <td>経口</td> <td>約7,000</td> <td>Oser et al. (1963)a</td> </tr> <tr> <td>腹腔</td> <td>約500</td> <td>Buer et al., (1952)b</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>経口</td> <td>約 12,000</td> <td>Oser et al., (1963)a</td> </tr> </tbody> </table> <p>ラット経口投与のLD50は、胃内の食餌の存在、またはCa, Fe, CuまたはMnの予めの不足状態による影響を受けなかった。(Oser et al., 1963)a)。250 mg/動物以上の経口投与により、若齢ラットに下痢が起こった(Foreman et al., 1953)。Ca-EDTAの過量の非経口投与による腎臓障害が引き起こされたとする文献は多い。Lachinit (1961)c)による総説がある。ヒトでのEDTAネフローゼに類似する腎障害は、ラットでも生じた。EDTA二ナトリウムを400-500 mg腹腔内21日間投与で、腎臓の近位曲尿細管の重篤な水疱性変性を引き起こした。Ca,NaEDTAは、58%の動物に極微小の水疱性変化が生じたが、注射の中止により2週間後には消失した(Reuber and Shamieller, 1962)e)。</p>		動物	投与経路	LD50 (mg/kg)	参考文献	ラット	経口	10,000 + 740	Oser et al. (1963)a	ウサギ	経口	約7,000	Oser et al. (1963)a	腹腔	約500	Buer et al., (1952)b	イヌ	経口	約 12,000	Oser et al., (1963)a
動物	投与経路	LD50 (mg/kg)	参考文献																	
ラット	経口	10,000 + 740	Oser et al. (1963)a																	
ウサギ	経口	約7,000	Oser et al. (1963)a																	
	腹腔	約500	Buer et al., (1952)b																	
イヌ	経口	約 12,000	Oser et al., (1963)a																	
2 反復投与毒性 <p>2.1 ラット</p> <p>2.1.1 各群5匹のラット群にCaNaEDTA250または500 mg/kgを腹腔内に毎日3-21日間投与し、数匹はさらに2週間観察した。体重増加は良好で、肺、甲状腺、腎臓、肝臓、副腎、小腸および心臓は、組織学的に正常であった。500mg投与で、糸球体ループ被膜下の弱から中等度の巣状膨潤と増殖のある水疱性変化が認められた。250mg では極微小な変化で、完全に回復した。コルチゾンの同時投与で障害の程度は、少なかった。(Renber and Schmeller,1962)d)。</p> <p>2.1.2 雌雄3匹のラット群に通常の塩分混合物の半量含有低鉍質食(2.5%に対し1.25%)にCaNa2EDTAを0%および1.5%添加餌を4ヶ月与えた。試験群は、体重増加が減少したが、一般的な動物の状態には明確な相違はなかった(Yang,1964)e)。</p>																				

- 2.1.3 雌雄8-13匹のラット3群にCaNa<sub>2</sub>EDTAを0%、0.5%および1.0%含有低鈣質食を205日間与えた。対照群に比べ、体重増加、死亡率、組織全体の病理、肝臓、腎臓および脾臓の組織病理学に関しては明確な相違はなかった。しかし、肝臓の類洞のわずかな肥大が見られた。血液凝固時間、全骨灰および血中カルシウムレベルには悪影響はなかった。臼歯の明らかなう食は認められなかった。基礎代謝は正常の範囲であった(Chan,1964)f)。
- 2.1.4 雌雄25匹のラット4群に0、50、125、および250 mg/kgのCaNa<sub>2</sub>EDTA含有食を2年間投与した。投与は4世代に渡って成功した。ラット各群は、12週間投与後交配させ、そして3週間授乳させ、次世代胎児を作る前の1週間は授乳を休止した。各群の雌雄10匹(F1世代)および同様なF2およびF3世代は、胎児を2回産ませた。F1,F2およびF3の胎児は、対照と250 mg/kg群のみが、F0世代の2年間の実験の最後まで継続した。F3,F2,F1およびF0世代にそれぞれ、0,0.5,1.5または2年間試験食を摂取したラットについて、最後の所見を観察することが出来た。全ての世代で、離乳期間の12週間後は、外見や行動に重要な異常は何もなかった。経口投与実験は、体重増加、食餌効率、血球合成、血糖、非タンパク質窒素、血清カルシウム、尿、臓器重量および肝臓、腎臓、脾臓、心臓、副腎、甲状腺および性腺の組織病理学的について統計的に有意な差異は認められなかった。繁殖力、授乳および離乳は交配に影響しなかった。死亡率およびがん発生率は、投与量とは何の関係もなかった。プロトロンビン時間は、正常であった。骨および歯の石灰化におけるキレート作用に対する知見は何もなかった。肝臓キサンチンオキシダーゼおよび血中炭酸脱水酵素は変化しなかった(Oser et al.,1963) a)

## 2.2 イヌ

- 2.2.1 1頭のオスおよび3頭のメス4群の雑種犬(mongrel)に、0、50、125および250 mg/kgのCaNa<sub>2</sub>EDTA含有食を毎日、12ヶ月間与えた。全体的に良好な健康状態で、血液細胞、ヘモグロビン、尿(pH、アルブミン、糖、沈査)に特に変化はなかった。血糖、非タンパク質窒素およびプロトロンビン時間は正常であった。肋骨および長骨のレントゲン写真は、250mg群では変化は何ら認められなかった。全てのイヌは1年間生存した。全体的および微視的知見は正常であった(Oser,1963)a)

## 3 遺伝毒性

## 4 癌原性

## 5 生殖発生毒性

## 6 局所刺激性

## 7 その他の毒性

- 7.1 14C標識CaNa<sub>2</sub>EDTAを、50mg/kgで食餌としてラット群に与えたとき、わずかに2-4%の範囲で吸収された。投与量の80-90%が、24時間以内に糞中に排泄された。吸収は48時間たっても行われていた。胃の低いpHではカルシウムキレートは解離し、遊離酸の沈殿になり、これは腸で緩やかに再度溶解する(Foreman et al., 1953)g)。
- 7.2 摂取実験において、ラット各群にEDTA<sub>2</sub>Na0.5、1.0および5%で混餌により与えると、糞中の排泄物として各99.4、98.2および97.5%が含まれていた(Yang, 1964)e)。
- 7.3 同様にラット用いた実験では、実質的にほぼ同様な結果が得られた。95 mgEDTA<sub>2</sub>Na/ラットの単回投与32時間後に93%が結腸から回収された。EDTA<sub>2</sub>Na47.5、95.0および142.5mgを投与した後、尿中に回収したEDTA量は、投与量に正比例していた。このことはEDTAは胃腸管から受動拡散により吸収されたことを示唆している。腸の固有運動性は本化合物により影響を受けなかった(Chan,1964)f)。
- 7.4 総ては未変化体で体内を通過した。最大血症中レベルは、投与後約50分に見られた。本物質の0.1%以下は、酸化されてCO<sub>2</sub>となり、どの臓器においても本物質を濃縮しなかった。静脈内注射後、CaNa<sub>2</sub>EDTAは、急速に系血管を通過し、約90%が体液と混ざったが、赤血球へは侵入せず、系球体ろ過と同様に尿細管排泄によって腎臓からろ過された(Foreman et al., 1953)g)。

- 7.5 ラットに非経口投与後、注射した $^{14}\text{C}$ 標識 $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ の95-98%が、6時間以内に尿中に出現した。同様なことは、 $^{14}\text{C}$ 標識 $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ を用いてヒトでも認められた。2人の被験者に3,000 mgを静脈内投与したとき、12-16時間以内にほとんど全部排泄された(Srbova and Teisinger, 1957)h)。
- 7.6  $^{14}\text{C}$ 標識 $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ を皮膚に塗布後、尿中の最大放射能活性は、わずかに10ppmであった(Foreman and Trujillo, 1954)i)。
- 7.7 生物学的系では、カルシウムイオンは通常EDTAに最も接近し易いであろう。一般的に亜鉛がそれに続くと思われる。他の生理学上重要な金属の全利用率は、おそらく順序がある;  $\text{Cu} > \text{Fe} > \text{Mn} > \text{Co}$  (Chenoweth, 1961)j)。
- 7.8 EDTAは鉄キレートを形成することから、pH7.4でフェリチンから全鉄イオンの1.4%を除去する(Westerfield, 1961)l)。
- 7.9 *In vitro*でのFe-トランスフェリンからEDTA鉄の移行は、24時間で1%以下の割合で起こる。ウサギを用いた*in vivo*実験で、鉄の移行はFeEDTAからトランスフェリンにのみ起こり、逆は起こらないことが明らかになった。組織鉄がEDTAを含めて各種キレート剤と反応するのは、鉄が過剰に存在するのみと見られる (Cleton et al., 1963)m)。
- 7.10 EDTAとシデロフィリン混合液の均一分布はEDTA:シデロフィリンが20-25:1の比のときにのみ得られた (Rubin, 1961)n)。
- 7.11 標識FeEDTAの85%が糞中に排泄され、尿中には存在しなかったけれども、ヒトの鉄欠乏性をFeEDTA処置し、治療に成功した。しかし、赤血球は標識鉄を含有しており、網内系取り込みが起こっていた。静脈内投与したFeEDTAは、定量的に尿中に回収されるので、FeEDTAを経口投与したときには、吸収される前に分解されると結論された(Lapinleimu and Wegelius, 1959)g)。
- 7.12 ウサギに経口投与したFeEDTAは、約10%が吸収され、残りは糞中に排泄された。貧血ラットでは、6mg/kg FeEDTAを経口投与すると50%吸収されたが、 $\text{FeSO}_4$ では25%が吸収された(Rubin and Priciotto, 1960)o)。
- 7.13 鉄およびカルシウムを敵量以上に含有する餌に1%のFeEDTAを加えてラットに投与すると、鉄の吸収および貯蔵が低下し、血漿および尿中量が増加した。しかし、カルシウム代謝には影響しなかった(Larsen et al., 1960)p)。
- 7.14 ラットに0.15mg鉄、4.26mgカルシウムおよび1mgEDTA(餌に100ppm相当で)含有食を83日間投与すると、肝臓や血漿の鉄含量など、カルシウムや鉄代謝になんら影響はなかった(Hawkins, 1962)q)。
- 7.15  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ は、亜鉛の排泄を促進した(Perry and Perry, 1959)r)。
- 7.16  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ は、大豆含有食中の亜鉛の利用を増加した(Kratzer et al., 1959)s)。
- 7.17  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ は、Co, Hg, Mn, Ni, Pb, TlおよびWの排泄を促進した。 $\text{CaEDTA}$ による重金属中毒の治療は確立しているので、鉛などの通常の金属毒への使用は文献にはもはや報告されない(Foreman, 1961)t)。
- 7.18 EDTAは、キレート中の $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{101}\text{Ru}$ ,  $^{141}\text{Ba}$ および $^{226}\text{Ra}$ の蓄積を阻害しなかった。 $^{91}\text{Y}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ および $^{238}\text{U}$ は、EDTAによく反応して、排泄は促進された(Catsh, 1961)u)。
- 7.19 EDTAは、経口又は静脈内投与により血清コレステロール低下作用を示した。血清のコレステロール輸送能が減少することによるかもしれない(Lelieve and Batz, 1961)v)。
- 7.20  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ および $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ の静脈内投与は、ネコの血圧に一定程度の薬理学的影響を与えた; 0-20mg体重 $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ (Caとして)は僅かに上昇; 20-50mg/kgは2相性反応; 50mg/kgは明らかに低下(Marquardt and Schumacher, 1957)。 *In vitro*の作用については省略した。

## 8 ヒトにおける知見

- 8.1  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ は、ヒトでも僅かしか吸収されなかった。投与した3gのうち2.5%が尿中に排泄された(Srbova and Teisinger, 1957)h)。

8.2 健常人にゼラチンカプセルで1.5mgの<sup>14</sup>C標識CaNa<sub>2</sub>EDTAを投与すると5%程度が吸収された (Foreman and Trujillo, 1954)。

## 引用文献

- 1) Oser, B.L., Oser, M. and Spencer. Toxicol. Appl. Pharmacol., 5, 142 (1963)
- 2) Bauer, R.O., Rullo, F.R., Spooner, G. and Woodman, E. Fed. Proc., 11, 321 (1952)
- 3) Lachnit, V., Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., 18, 495 (1961)
- 4) Reuber, M.D. and Schmieller, G.C., Arch. Environ. Health, 5, 430 (1962)
- 5) Yang, S.S., Food Cosmet. Toxicol., 2, 763 (1964)
- 6) Chan, M.S., Food Cosmet. Toxicol., 2, 763-765 (1964)
- 7) Foreman, H., Vier, M. and Magee, M., J. Biol. Chem., 203, 1045 (1953)
- 8) Srbrova, J. and Teisinger, J., Arch. Gewerbepathol., 15, 572 (1957)
- 9) Foreman, H. and Trujillo, T.T., J. Lab. Clin. Med., 43, 566 (1954)
- 10) Chenoweth, M.B., Fed. Proc., 20 (Suppl.10), 125 (1961)
- 11) Westerfeld, W.W., Fed. Proc., 20, (Suppl. 10), 158 (1961)
- 12) Cleton, F., Turnbull. and Finch, C.A., 42, 327 (1963)
- 13) Rubin, M., Fed. Proc., 20 (Suppl. 10), 149 (1961)
- 14) Rubin, M. and Princiotto, J.V., Ann. N.Y. Acad. Sci., 88, 450 (1960)
- 15) Larsen, B.A., Bidwell, R.G.S. and Hawkins, W.W., Canad. J. Biochem., 38, 51 (1960)
- 17) Lapinleim, K. and Weglius, R., Antibiotic Med. Clin. Ther. (Br. Edit), 6, 151 (1959)
- 18) Hawkins, W.W., Leonhard, V.G., Maxwell, J.E. and Rastogi, K.S., Canad. J. Biochem., 40, 391 (1962)
- 19) Perry, H.M. and Perry, E.F., J. Clin. Invest., 38, 1452 (1959)
- 20) Kratzer, F.H., Allred, J.A., Davis, P.N., Marshall, B.J. and Vohra, P., J. Nutr., 68, 313 (1959)
- 21) Foreman, H., Fed. Proc., 20 (Suppl. 10), 191 (1961)
- 22) Catsch, A., Fed. Proc., 20 (Suppl. 10), 206 (1961)
- 23) Lelievre, P. and Betz, E.H., C.R. Soc. Biol. (Pris), 155, 1890 (1961)

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年12月20日	新規作成

和名:	エデト酸四ナトリウム	No.:	140
英名:	Tetrasodium Edetate Dihydrate	コード:	107215
CAS登録番号:			
別名:	エデト酸四ナトリウム二水塩、エチレンジアミン四酢酸四ナトリウム二水塩、Tetrasodium ethylenediamine tetraacetate dihydrate		
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP( ) <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input type="checkbox"/> 食添( ) <input checked="" type="checkbox"/> 粧原基・粧配規(1999) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input type="checkbox"/> USP/NF( ) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA		
最大使用量:	一般外用剤 5mg/g、眼科用剤 30 $\mu$ g/g <input type="checkbox"/> GRAS( )		
JECFAの評価:	<p>下記内容についてはエチレンジアミンを参照されたい。ここでは本品目に限定した一部のデータのみを追加する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 単回投与毒性</li> <li>2 反復投与毒性</li> <li>3 遺伝毒性</li> <li>4 癌原性</li> <li>5 生殖発生毒性</li> <li>6 局所刺激性</li> <li>7 その他の毒性 <ol style="list-style-type: none"> <li>7.1 エチレンジアミン四酢酸四ナトリウム(Na-EDTA)の毒性について正常ラットの培養腎細胞(NRK-52E)を用いて、細胞死及びコロニー形成能減少を指標に検討した。培地中のCa<sup>++</sup>を全てキレートするのに必要な量より低い100 <math>\mu</math>Mの濃度では、Zn-EDTA又はFe-EDTAは毒性を示さなかったがCu-EDTA及びNa-EDTAは同様の毒性を示した。しかし、5 <math>\mu</math>MのNa-EDTA又はZn-EDTAを培地に加え7週間まで培養した場合には毒性は観察されなかった。<sup>1)</sup> (Hugenschmidt et al., 1993)</li> </ol> </li> <li>8 ヒトにおける知見</li> </ol>		
引用文献	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Hugenschmidt S, Planas-Bohne F, Tailor DM. On the toxicity of low dose of tetrasodium-ethylenediamine-tetraacetate(Na-EDTA) in normal rat kidney(NRK) cells in culture. Arch Toxicol 1993; 67: 76-8</li> </ol>		

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月15日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed : tetrasodium edetate)

和名:	塩化ベンザルコニウム液	No.:	160
英名:	BENZALKONIUM CHLORIDE SOLUTION	コード:	500072
CAS登録番号:			
別名:			
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規( ) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input type="checkbox"/> 食添( ) <input checked="" type="checkbox"/> 粧原基・粧配規(1999) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 眼科用剤0.1mg/mL、耳鼻科用剤0.4mg/mL <input type="checkbox"/> GRAS			
1 単回投与毒性	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">                     &lt;現在作成中&gt;                      入手(利用予定)資料:                      ・毒性試験・・・急性毒性情報ファイル(第3版)(廣川書店)、TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY 20,89-96(1971)、月刊薬事Vol.41 No.8,1701-1704(1999.7)、日本臨床12,1062-1069(1954)                      ・ヒトでの知見・・・検索資料167件(MEDLINE)                 </div>		
2 反復投与毒性			
3 遺伝毒性			
4 癌原性			
5 生殖発生毒性			
6 局所刺激性			
7 その他の毒性			
8 ヒトにおける知見			
引用文献			

改訂経歴

版No.	作成日	内容



和名:	塩化ベンゼトニウム				No.:	161
英名:	Benzethonium Chloride				コード:	001110
CAS登録番号: 121-54-0						
別名:						
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規( ) <input type="checkbox"/> 局外規 <input type="checkbox"/> 食添 <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規( ) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input checked="" type="checkbox"/> FDA						
最大投与量: 静脈内注射 0.02mg、筋肉内注射 1mg、その他の注射 5mg/mL、眼科用剤 0.1mg/g、 歯科外用及び口中用 1mg/g <input type="checkbox"/> GRAS						
JECFAの評価:						
1 単回投与毒性						
2 反復投与毒性						
3 遺伝毒性						
3.1 変異原性研究 <sup>2)</sup> (CCRIS)						
試験システム	指標菌株	代謝活性化	方法	投与量	結果	
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA100	無	プレインキュベーション	0.01-1 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性	
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA1535	無	プレインキュベーション	0.01-1 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性	
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA1537	無	プレインキュベーション	0.01-1 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性	
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA98	無	プレインキュベーション	0.01-1 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性	
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA100	ハムスター肝S-9, アロクロール1254 (10%)	プレインキュベーション	1-100 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性	
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA100	ラット肝 S-9, アロクロール1254 (10%)	プレインキュベーション	1-100 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性	
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA1535	ハムスター肝S-9, アロクロール1254 (10%)	プレインキュベーション	1-100 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性	
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA1535	ラット肝 S-9, アロクロール1254 (10%)	プレインキュベーション	1-100 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性	
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA1537	ハムスター肝S-9, アロクロール1254 (10%)	プレインキュベーション	1-100 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性	

ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA1537	ラット肝 S-9, アロクロール1254 (10%)	プレインキュベーション	1-100 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA98	ハムスター肝S-9, アロクロール1254 (10%)	プレインキュベーション	1-100 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 AMES (復帰変異)試験	TA98	ラット肝 S-9, アロクロール1254 (10%)	プレインキュベーション	1-100 $\mu$ g/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性

- 3.2 培養哺乳類細胞(チャイニーズ・ハムスター肺由来のV79細胞)に対する毒性を検討した。24~48時間作用により、3  $\mu$ g/mL濃度で細胞進展性低下、空胞形成がみられ、10  $\mu$ g/mL濃度で細胞質形成の不良細胞や円形化した細胞が出現し、30  $\mu$ g/mL濃度ではすべての細胞が痕跡を残すまで崩壊し、増殖が抑制された。また、30  $\mu$ g/mL濃度の2~24時間作用で細胞生存率は0%、DNA合成、RNA合成、蛋白質合成とも無処置群の0.2~0.8%まで抑制した。<sup>10)</sup> (Tsujiyama & Shigaku, 1989)
- 3.3 培養シリアン・ハムスター胎児(SHE)細胞に対する形質転換誘導能は認められなかった。<sup>3)</sup> (Fukuda & Shigaku, 1987)

#### 4 癌原性

- 4.1 60匹の雄性および60匹の雌性F344/Nラット, 60匹の雄性および60匹の雌性B6C3F1マウスに0, 0.15, 0.5, または1.5mg/kgの塩化ベンゼトニウムを1週間に5日, 103週間, 局所投与した。薬剤はエタノールに溶かして投与した。その結果, 0.15, 0.5または1.5 mg/kgを投与されている雄性または雌性F344/Nラットにおいて, 塩化ベンゼトニウムの発癌性を示す証拠は得られなかった。0.15, 0.5または1.5 mg/kgを投与されている雄性または雌性B6C3F1マウスにおいても, 発癌性を示す証拠は得られなかった。1) (HSDB)
- 4.2 発ガン性研究 <sup>2)</sup> (CCRIS)

動物種	系統/性	投与経路	投与量	結果
マウス	B6C3F1系/雄	経皮	アセトン溶液として0;0.15;0.5;1.5mg/kgを週5回103週間投与(研究期間:104週間)	陰性
マウス	B6C3F1系/雌	経皮	アセトン溶液として0;0.15;0.5;1.5mg/kgを週5回103週間投与(研究期間:104週間)	陰性
ラット	F344系/雄	経皮	アセトン溶液として0;0.15;0.5;1.5mg/kgを週5回103週間投与(研究期間:104週間)	陰性
ラット	F344系/雌	経皮	アセトン溶液として0;0.15;0.5;1.5mg/kgを週5回103週間投与(研究期間:104週間)	陰性

#### 5 生殖発生毒性

#### 6 局所刺激性

- 6.1 0.1~1.0%の濃度の水溶液は, 家兎の耳において, 有意に刺激性があるか, もしくは傷害性を有する。<sup>1)</sup> (HSDB), <sup>4)</sup> (Grant, 1986)
- 6.2 塩化ベンゼトニウムは, ラットにおいて, 悪性の程度は低い注射部位の線維肉腫を引き起こした。<sup>1)</sup> (HSDB), <sup>5)</sup> (Kirschstein, 1974)
- 6.3 ラットにおいて, 塩化ベンゼトニウムを50週間隔週, 3mg/kg反復皮下注射したところ, 線維肉腫の発生が有意に増加した。<sup>1)</sup> (HSDB), <sup>6)</sup> (Mason et al., 1971)

- 6.4 塩化ベンゼトニウムをモルモットの鼓室に投与した結果、中耳の前庭および蝸牛の両方の部分に及ぶ損傷を引き起こした。損傷の範囲は暴露、持続および生存に関連した。<sup>1)</sup> (HSDB)、<sup>7)</sup> (Aursnes, 1987)
- 6.5 塩化ベンゼトニウムは95%のエタノールで調製した。また、これを溶液として使用した。対照薬として、1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼンの0.5%溶液を使用した。主要な刺激性の研究において、塩化ベンゼトニウムの10%濃度は有意に刺激性を有しないとされているため、20%を試験濃度として選択した。過敏性試験を実施する目的で、雌性B6C3F1マウスを8匹/群の7処置群に分け、様々な濃度で試験化合物を投与した。刺激性の反応は、試験部位に注入した<sup>125</sup>I-ウシ血清アルブミンの血管外漏出をモニターすることによって定量した。接触過敏症反応は適応した部位への<sup>125</sup>I-ヨウ化デオキシウリジン標識細胞の浸透をモニターすることにより定量した。生存率および体重に関し、処置したことに関係する影響は認められなかった。1%、3%、10%において、塩化ベンゼトニウム感作による過敏性指標は、基になる対照値と比較して有意な違いはなかった。陽性対照群は感作および1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼンの0.5%という試験的濃度で統計学的に有意な過敏性反応が発現した。これらの実験条件の下では、マウス皮膚への暴露により、塩化ベンゼトニウムに対し統計学的に有意な差がない群または濃度依存的な接触過敏性反応が観察された。1) (HSDB)

## 7 その他の毒性

### 7.1 依存性

### 7.2 抗原性

### 7.3 その他

- 7.3.1 健康な2歳の銀鮭において、ハイアミン1622を10日間海水から直接移動させることによって適用した結果、高い死亡率をもたらした。4日間淡水で維持され、4時間かけて徐々に海水に変える処理をした時、死亡率ははるかに低くなった。<sup>1)</sup> (HSDB)、<sup>8)</sup> (Bouck & Johnson, 1979)
- 7.3.2 National Toxicology Program承認の標準プロトコルを用いたサルモネラ/マイクロソーム preincubation分析評価によって変異原性を試験したとき、塩化ベンゼトニウムは、陰性であると評価された。Aroclor誘発ラットまたはハムスターから得られた肝S9の存在および非存在下の両方で、塩化ベンゼトニウムを4個のSalmonella typhimurium 株(TA98, TA100, TA1535およびTA1537)において、0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.3, 10, 33, 0.1, 0.3, 1.0, 3.3, 10, 33および100  $\mu$ g/plateの用量で試験した。塩化ベンゼトニウムはこれらの試験において陰性を示し、いずれのサルモネラ株においても最大無影響量は100  $\mu$ g/plateであった。1) (HSDB)、9) (Zeiger et al., 1987)

## 8 ヒトにおける知見

### 8.1 誤用

- 8.1.1 胃透視施行後の54歳及び58歳の男性にソルビトール約30mLと誤ってハイアミン原液を投与、すぐに吐き出したにもかかわらず、咽・喉頭炎、食道炎を起こした。抗生物質、副腎皮質ホルモン剤及び中心静脈栄養法を施行した。退院後9ヶ月目の内視鏡検査等では異常は認めない。<sup>11)</sup> (Nakagawa et al., 1990)

### 8.2 その他

#### 8.2.1 頭, 眼, 耳, 鼻, 喉

目の暴露により、緩和な不快感(0.1%溶液)から非常に重大な角膜損傷(10%溶液)に至る影響を引き起こすかもしれない。動物実験において、このような医薬品が内耳に滴下されたとき聴覚毒性が報告されている。鼓膜に接触するように耳へ希薄溶液を滴下しても刺激性がないと予測されている。内服後、中等度から高度な唇、舌、口および喉の腐食性の熱傷が報告されている。<sup>1)</sup> (HSDB)

#### 8.2.2 心血管系

まれに低血圧、心停止が報告されている。<sup>1)</sup> (HSDB)

#### 8.2.3 呼吸器系

呼吸筋麻痺、肺浮腫、職業上の喘息および無酸素症が報告されている。<sup>1)</sup> (HSDB)

- 8.2.4 神経系  
昏睡, けいれん, ショックおよび呼吸筋麻痺に進行する中枢神経抑制作用が報告されている。<sup>1)</sup> (HSDB)
- 8.2.5 消化器系  
嘔吐, 下痢および腹痛が起こるおそれがある。高濃度溶液の内服により, 口, 咽頭および食道の熱傷が発現するおそれがある。出血性の消化管壊死および腹膜炎が報告されている。<sup>1)</sup> (HSDB)
- 8.2.6 肝臓  
肝壊死および血清肝トランスアミナーゼの上昇が報告されている。<sup>1)</sup> (HSDB)
- 8.2.7 酸-塩基  
代謝性アシドーシスが報告されている。<sup>1)</sup> (HSDB)
- 8.2.8 皮膚  
5%の濃度で弱い皮膚刺激性がある。皮膚に適用する化粧品では0.5%濃度は安全である。<sup>12)</sup> (Anonymous, 1985)
- 8.2.9 毒性を現す範囲  
高濃度溶液のわずか2, 3mLを内服するだけで, 食道または消化管の熱傷が発現する可能性がある。Quaternium28および29を30mg/kg内服後, 大人における死亡例が報告されている。これは体重10kgの子供において, 1%溶液約1オンスと同等である。陽イオン界面活性剤を内服した際のヒトにおける致死量は, 1~3gと評価されている。<sup>1)</sup> (HSDB)

## 引用文献

- 1) Hazardous Substances Data Bank (HSDB®). National Library of Medicine. (accessed ; December 2003, <http://toxnet.nlm.nih.gov> )
- 2) Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS). 登録番号: 4748、最終改訂年月日: 1996年1月2日、更新履歴1996年2月1日更新 5フィールド/追加/訂正/削除、1993年10月9日更新 7フィールド/追加/訂正/削除
- 3) Fukuda S. Shigaku. 1987;74(6):1365-84
- 4) Grant, W.M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986. 870-3
- 5) KIRSCHSTEIN RL. DEV BIOL STAND 1974; 24: 203-12
- 6) MASON MM ET AL. CLIN TOXICOL 1971;4 (2): 185-204
- 7) AURSNEs J. ACTA OTOLARYNGOL (STOCKH) 1982;93 (5-6):421-33
- 8) BOUCK GR, JOHNSON DA. TRANS AM FISH SOC 1979;108 (1): 63-6
- 9) Zeiger E et al. Environ Mutagen 1987;9; 1-110
- 10) Tsujihama M. Shigaku. 1989;76(7):1339-51
- 11) NAKAGAWA M. et al. PRACT OTOL KYOTO 1990; 83 (1):95-9
- 12) Anonymous. J Am Coll Toxicol 1985;4:65-106

## 改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2004年01月19日	新規作成

和名:	塩化ベンゼトニウム液	No.:	162
英名:	Benzethonium Chloride Solution	コード:	500074
CAS登録番号: 121-54-0 (塩化ベンゼトニウム)			
別名:			
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規( ) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input type="checkbox"/> 食添( ) <input checked="" type="checkbox"/> 粧原基・粧配規(1999) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(27/22) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA?			
最大投与量: 眼科用剤 0.05 mg/mL <input type="checkbox"/> GRAS			
JECFAの評価:			
検索不能、塩化ベンゼトニウムを参照されたい。 1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 8 臨床における知見  引用文献			

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年1月19日	新規作成

和名:	塩化メチルロザニリン	No.:	164
英名:	Methylrosanilinium Chloride	コード:	001112
CAS登録番号: 548-62-9			
別名: クリスタルバイオレット			
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規( ) <input type="checkbox"/> 局外規 <input type="checkbox"/> 食添 <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規( ) <input type="checkbox"/> 外原規 <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA			
最大投与量: 一般外用剤 微量 (医薬品添加物事典2000より) <input type="checkbox"/> GRAS			
JECFAの評価:			
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 6.1 塩化メチルロザニリンの皮膚, 粘膜に対する作用の検討には, 3グループのハートレー系モルモットを用いて, 0.1及び0.01%塩化メチルロザニリン軟膏, 親水ポロイドを剃毛した皮膚, 鼻腔に1日1回2週間継続塗布し光学顕微鏡下に観察したが, 傷害性は認められなかった <sup>1)</sup> 。 7 その他の毒性 8 ヒトにおける知見			
引用文献			
1) Ogino J, Murakami Y, Yamada T. Effect of methylrosanilinium chloride to MRSA nasal carriers. Kansenshogaku Zasshi 1992;66:376-81			

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年1月19日	新規作成

和名:	黄酸化鉄	No.:	178
英名:	Yellow Oxide of Iron	コード:	107704
CAS登録番号:			
別名: 黄色酸化鉄、フェリットエロー、マルスエロー、Hydrated iron oxide			
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP( ) <input type="checkbox"/> 薬添規( ) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input type="checkbox"/> 食添( ) <input checked="" type="checkbox"/> 粧原基・粧配規(1999) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input type="checkbox"/> USP/NF( ) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 一般外用剤 2.915mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS(186.1374)			
JECFAの評価: 1日許容摂取量(ADI)は、酸化鉄類として0-0.5mg/kgとされている。			
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 8 ヒトにおける知見 8.1 誤用 8.2 その他 8.2.1 43歳の眼瞼皮膚炎のある非アトピー性白人女性に皮膚パッチテストを行った結果、本女性はマスカラに使用されている着色料の黄酸化鉄に対しアレルギーのあることが判明した。褐鉄鉱又は黄土として知られている黄酸化鉄は化粧品に一般的に使用される着色料であるが、これまでは接触性皮膚炎の原因物質としては記述されておらず、天然の黄酸化鉄の分類ならびにマスカラの処方について議論した。 <sup>1)</sup> (Zugerman, 1985)			
引用文献 1) Zugerman C. Contact dermatitis to yellow iron oxide. Contact Dermatitis 1985; 13: 107-9			

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月15日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed : yellow oxide of iron, yellow iron oxide)



和名:	黄色三二酸化鉄	No.:	179
英名:	Yellow Ferric Oxide	コード:	109059
CAS登録番号:			
別名: Diiron trioxide			
収載公定書:			
<input type="checkbox"/> JP( ) <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input type="checkbox"/> 食添( ) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規( ) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input type="checkbox"/> USP/NF( ) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量:			
経口投与 5.67mg、一般外用剤 0.8mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS(186.1300)			
JECFAの評価:			
1日許容摂取量(ADI)は、酸化鉄類として0-0.5mg/kgとされている。			
<p style="text-align: center;">該当文献なし。</p> 1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 8 ヒトにおける知見			
引用文献			

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月19日	新規作成(検索式: MEDLINE/PubMed: yellow ferric oxide, iron oxide yellow)

和名:	黄色ワセリン	No.:	180
英名:	Yellow Petrolatum	コード:	001733
CAS登録番号: 8009-03-8			
別名: Yellow Soft Paraffin			
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規( ) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input type="checkbox"/> 食添( ) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規( ) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input type="checkbox"/> USP/NF( ) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 一般外用剤 984mg/g <input type="checkbox"/> GRAS( )			
JECFAの評価:			
該当文献なし。  1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 8 ヒトにおける知見			
引用文献			

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月19日	新規作成(検索式: MEDLINE/PubMed: yellow petrolatum, petrolatum/ae, petrolatum/to, yellow vaseline, vaseline/ae, vaselline/to)

## 2. 生物学的データ

### 2.2.2.1 ラット

3つの実験が行われた。最初の実験は、15匹の雄と15匹の雌のウィスターラットの群に、0（対照群）、1、5、また10%のカルナウバロウか、または10%のセルロースの粉を13週間食餌に混ぜて食べさせた。ラットは栄養のない実験の原料によって食餌のかなりの割合を取り替えることによって起こりうる影響のために対照群としてセルロース粉を含んだ食餌を与えた。2番目と3番目の実験は、5匹の雄雌のラットの群に、1%のカルナウバロウを含んでいる食餌を食べさせて、その後、10%のカルナウバロウか10%のセルロース粉を2週間と6週間それぞれ食餌に混ぜて食べさせた。食事の消費量と体重は13週間の研究で週毎に記録された。血液学的検査、血清、検尿の肉眼的、顕微鏡的組織の検査をカルナウバロウの毒性を査定するために行った。

13週間の研究の結果は、10%カルナウバロウを与えたラットは対照群より多くの食餌を食べた。しかし、体重に差は見られなかった。同じような結果が食餌に10%のセルロース粉を混ぜて与えたラットにも見られた。平均のカルナウバロウの摂取量は、雄で0、800、4200と8800mg/kg bw/日、雌で0、900、4600、10200mg/kg bw/日であった。

血液のサンプルは2週目6週目13週目に血液学的検査と血清の分析のために採取した。これらの分析の結果は投与された群と対照群で同じようであった。試験の2、6、13週目の検尿では投与に関係した変化は何も見られなかった。器官重量（脳、脳下垂体、生殖腺、胃、小腸と盲腸）は処置に関係した変化を示さず、また用量に関連した組織学的変化は見られなかった。

### 2.2.2.2 イヌ

6匹の雄と6匹の雌から成る4群のビーグル犬に28週間0（対照）、0.1、0.3、1%のカルナウバロウを食餌に入れて与えた。摂取量、体重と行動への影響は毎週記録された。血液と尿のサンプルは11週と26週に集められた。器官（脳、脳下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎）の重さを測り、肉眼的、顕微鏡的な組織の検査を研究の終わりに行った。

投与した群と対照群の間に体重にも摂取量にも重要な違いは認められなかった。血液、尿、器官重量の分析のデータは、カルナウバロウを摂取したイヌに、投与に関連した影響を示さなかった。26週に唯一有意な（ $p < 0.05$ ）臨床所見は、対照群と比べて、すべてのレベルの食餌で与えている雄は遊離脂肪酸のレベルが高かった。しかしながら、カルナウバロウを食べさせたすべての雄のイヌの遊離脂肪酸のレベルはビーグル犬（200-800 $\mu$ M/l）の普通の範囲内であったのに反して、対照群のイヌの値は通常より低かった（138 $\pm$ 38 $\mu$ M/l）。肉眼的および剖検、所見は、1%までのカルナウバロウを食餌に混ぜたものに、投与に関連した重要な影響がないことを明らかにした。

### 2.2.3 長期/発癌試験

情報なし

### 2.2.4 繁殖試験

25匹の雌（F<sub>0</sub>）と25匹の雄のウィスターラットの4群に、交尾の前と妊娠と授乳を含む研究の間中、4週間組織学的検査で、食餌に混ぜて0、0.1、0.3、1%のカルナウバロウ

を与えた。それぞれの子ども (F1) は離乳してその後 13 週間、雌親と同じ食餌を与えられた。F0 世代 (交尾の間は除く) と F1 世代の摂餌量と体重は週ごとに記録した。F0 の雌は妊娠の 0、6、11、15、20 日目に体重を測った。同腹の子どもたちの合計の体重は出生時、生後 4 日と 14 日、21 日に測った。妊娠した雌の数、生きて産まれた子どもの数、死んで産まれた数、生き残った子どもたちの数が記録された。肉眼的検査は F1 の動物に離乳時と 13 週の研究の終わりに行われた。血液学的、臨床化学的検査は F1 の世代の離乳時、6 週間と 13 週間の間に行われた。剖検はすべての F0 の動物と離乳のあと殺された F1 の動物と離乳のあと 13 週まで研究のために飼育した F1 の動物で行った。離乳後 13 週間飼育した動物の器官 (副腎、副睪丸、心臓、肝臓、腎臓、卵巣、脾臓、睪丸、副甲状腺を伴った甲状腺、子宮) の重量を測り、さらに対照群と最高用量群の動物のその他の器官 (脳、眼、大腸、小腸、肺、リンパの瘤、膵臓、脳下垂体、坐骨神経、精囊、骨格、筋、皮膚、脊髄、胸骨、骨髄、胃、尿管、全般的に異常障害) を含めて、病理組織学的検査を行った。低用量、中用量の投与の動物の群では、肉眼的に異常の組織のみについて顕微鏡的検査を行った。

食餌中に 1% までのレベルでカルナウバロウを食べさせた妊娠した F0 の世代の雌のラットには、繁殖のパラメータ (受胎率、妊娠率、生存率、授乳率、胎児体重) に影響は観察されなかった。F0 の世代と F1 の世代両方の雄と雌の体重と食餌消費量は群の間で有意な差 ( $p < 0.05$ ) が認められたけれども (データは報告書に示されていない)、変化の度合いは小さく、明らか用量相関を持つ影響ではなかった。この試験は、13 週間間の摂餌量を基礎に計算した平均カルナウバロウの摂取はそれぞれ 0.1、0.3、1% のカルナウバロウを与えられた雄で 0.08、0.25、0.81g/kg bw/日と、雌で 0.09、0.27、0.67g/kg bw/日であった。

0.1%、1% のカルナウバロウを含んだ食餌を食べさせられた雌のラットのヘマトクリットの統計学的に有意の増加 ( $p < 0.05$ ) が試験の終わりに認められた。しかし、0.3% のカルナウバロウを食べさせられた動物には観察されなかった。BUN レベルは、6 週間 0.1% と 1% を食餌で食べさせられた雄と 13 週間 1% のカルナウバロウを含む食餌を食べさせられた雄にかなり高くなった。13 週間 0.3% と 1% のカルナウバロウを食べさせられた雄のラットでは、S-GPT は減少し、塩化物は増加したけれども、評価は、ウィスターラットにとって、通常の生理学的範囲内であると報告された。血中遊離脂肪酸の減少は、13 週間 0.3% と 1% のレベルで食餌でカルナウバロウを食べさせられた雄と雌のラットに見られた。これらの血液学的、臨床化学的変化はカルナウバロウの消費に関係するとは見られなかった。

血液学的、肉眼的な病理学所見において、投与に関連した差は、F0 と F1 のどの投与レベルでもなかった。

## 2.2.5

カルナウバロウの変異原性の研究の結果は表 1 に要約されている。

## 2.2.6 奇形の特別な研究

25 匹の雌からなる 4 群のウィスターラットを、催奇形性をテストするために交尾させた彼らに 0 (対照)、0.1、0.3、また 1% のカルナウバロウを、交尾前、妊娠中もずっと 2 週間食餌に混ぜて食べさせた。妊娠母獣の体重を、妊娠 0、6、11、15 および 20 日目に記録した。妊娠 20 日目に母獣を殺処分し、帝王切開し、肉眼的な病理学的変化を記録した。子宮内容を調べ、次の同腹毎の繁殖データを記録した；胎盤遺残、着床痕、吸収胚、生存胎児および死亡胎児の数；肉眼的奇形；そして、生存胎児の体重。胎児の半数について内臓の病理学的変化の徴候を検査し、残り半分は骨格奇形の徴候を調べた。

この試験の結果では、妊娠中の雌親の体重に有意な変化はなかった。そして、試験群間