

和名:	ジメチルポリシロキサン	No.:	456																												
英名:	Dimethylpolysiloxane	コード:	005220																												
CAS登録番号: 63148-62-9																															
別名: メチルポリシロキサン(104210)、Dimethicone																															
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 checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input checked="" type="checkbox"/> FDA																															
最大使用量: 一般外用剤 100mg/g, 経皮 376mg, 直腸腔尿道適用 1.5mg/g <input type="checkbox"/> GRAS()																															
JECFAの評価: 毒性学的影響がみられない量; ラット: 150 mg/kg bwに対し食餌中0.1% (= 1000 ppm) ヒトに対するADIの推定: 0-1.5 mg/kg bw																															
1 単回投与毒性 1.1 LD <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>LD100(mg/kg)</th> <th>文献</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>皮下</td> <td>>5,000</td> <td>Frazer et al., 1959¹⁾</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>筋肉内</td> <td>>5,000</td> <td>Frazer et al., 1959¹⁾</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>腹腔内</td> <td>>5,000</td> <td>Frazer et al., 1959¹⁾</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>皮下</td> <td>>5,000</td> <td>Frazer et al., 1959¹⁾</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>筋肉内</td> <td>>5,000</td> <td>Frazer et al., 1959¹⁾</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>腹腔内</td> <td>>5,000</td> <td>Frazer et al., 1959¹⁾</td> </tr> </tbody> </table>				動物種	投与経路	LD100(mg/kg)	文献	ラット	皮下	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾	ラット	筋肉内	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾	ラット	腹腔内	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾	ウサギ	皮下	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾	ウサギ	筋肉内	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾	ウサギ	腹腔内	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾
動物種	投与経路	LD100(mg/kg)	文献																												
ラット	皮下	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾																												
ラット	筋肉内	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾																												
ラット	腹腔内	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾																												
ウサギ	皮下	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾																												
ウサギ	筋肉内	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾																												
ウサギ	腹腔内	>5,000	Frazer et al., 1959 ¹⁾																												
2 反復投与毒性 2.1 ラット <p>2.1.1 雌ラット5匹ずつの4つの群に0%、0.1%のシリコンを含有した食餌を3ヶ月間与えた。全身症状、体重、成長速度、血中尿素濃度、器官重量に有害な影響はみられなかった。主な器官の組織病理学的所見も正常であった。¹⁾ (Child et al., 1951)</p> <p>2.1.2 雌成熟ラット5匹ずつの群にシリコン溶液(350cSt)を0, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0 g/kg bwの濃度で28日間投与した。成長、血液検査、器官重量、組織病理学的な異常は認められなかった。¹⁾ (Rowe et al., 1948)</p> <p>2.1.3 50, 350, 1000, 10 000, 60 000 cSt のシリコン溶液を雄10匹、雌10匹ずつのラット5群に食餌中1%の濃度で90日間投与した。雌雄20匹を対照群とした。死亡率、摂餌量、体重、血液検査、器官重量、組織病理学的検査に異常はみられなかった。¹⁾ (MacDonald et al., 1960)</p> <p>2.1.4 ラット15匹ずつの2つのグループにジメチルポリシロキサン(DC151)を食餌中0.3と1.0%の濃度で投与し、10匹のラットを対照群とした。摂餌量、血液検査、死亡率は対照群と同様であった。最高用量投与群で体重のわずかな抑制がみられた。¹⁾ (Pollard, 1960)</p> <p>2.1.5 雌雄ラット5匹ずつの群に1%の濃度で粘度50及び350cStのシリコン溶液を含有した食餌を1年間与えた。10匹ずつの雄雌ラットを対照群とした。体重、血液学的検査、血中尿素、窒素、SGPT、コレステロール、血清アルカリフォスファターゼ、尿検査、器官重量に有害な影響はみられなかった。主な器官の組織学的所見は正常であった。¹⁾ (Carson et al., 1966)</p>																															

- 2.1.6 ラット10匹(雄5匹、雌5匹)の群に96%液体ジメチルシロキサンと4%シリコンの混合物を1%の濃度で食餌中にまぜて1年間投与した。10匹の雄と10匹の雌を対照群とした。成長、体重、血液学的検査、血中尿素、尿検査、血清GPT活性、器官重量(10器官)、組織学的検査(13器官)に投与ラットと対照群ラットに明らかな違いは認められなかった。⁶⁾ (Carson et al., 1966)
- 2.1.7 雌雄ラット5匹ずつの3群に乳化剤として2% ペンタエリトリールを加えた50% Antifoam A (silicon eith silica) のシリコンエマルジョンを0.0%, 0.5%, 2%の濃度で含有した食餌を約260日間与えた。体重、器官重量に有害な影響はみられなかった。それぞれの群で、血液は正常であり、出産のために交尾させ、仔を引き離し測定した生殖作用における総タンパク量にも異常はみられなかった。¹⁾ (Frodsham, 1956)
- 2.1.8 (長期試験) 雄ラット25匹、雌ラット25匹ずつの群に0% または0.3%のシリコン溶液を含んだ食餌を2年間与えた。外見、成長、生存率または死亡率、血液検査、血中尿素、肝脂質、器官重量、肉眼的または顕微鏡的病理検査にシリコン投与群とコントロール群との間に明らかな違いは認められなかった。¹⁾ (Rowe et al., 1950)
- 2.1.9 30匹の雌ラットと10匹の雄ラットからなる3群に0%, 0.01%, 0.1%のシリコン溶液を含有した食餌を2年間与えた。更に2世代を飼育し同様の食餌を与えた。F1世代は28週で剖検し、F2世代は、25週で剖検を行った。体重、肉眼的、組織学的病理所見に有害な影響はみられなかった。小腸のわずかな重量の増加がみられたが、統計学的に有意ではなかった。消化管にシリカは認められず、また他の臓器でも過度の上昇は認められなかった。腫瘍を示唆する異常は認められなかった。肝機能検査、尿検査、脂質代謝、腎機能検査、血液検査はF1とF2及び対照で違いはなかった。¹⁾ (Frazer, 1959)
- 2.1.10 (長期試験) 10匹ずつの離乳したばかりのラット2群に0% または0.1%のシリコン溶液を含有した食餌を2年間投与した。体重、行動、組織病理検査に有害な影響は認められなかった。¹⁾ (Glohuber & Hecht, 1955)
- ## 2.2 ウサギ
- 2.2.1 6匹のウサギ(雌3匹、雄3匹)の群に乳化剤として2%のペンタエリトリールを加えた50%Antifoam A(silicon eith silica)のシリコンエマルジョンを食餌中1%の濃度で混ぜて8ヶ月間試験を行った。6匹の雄と6匹の雌を対照群とした。体重、器官重量に有害な影響は見られなかった。¹⁾ (Carson et al., 1966)
- 2.2.2 ウサギ雌雄3匹ずつの群に粘度50及び350cStのシリコン溶液を食餌中1%の濃度で混ぜて8ヶ月間与えた。雄6匹、雌6匹を対照群とした。体重、血液学的検査、血中尿素、窒素、SGPT、コレステロール、血清アルカリフォスファターゼ、尿検査、器官重量に有害な影響は認められなかった。主な臓器の組織学的所見も正常であった。¹⁾ (Carson et al., 1966)
- ## 2.3 イヌ
- 2.3.1 成犬2匹ずつの群に0, 300, 1000, 3000 mg/kg bw の濃度でシリコン溶液を6ヶ月間、1週間に5日与えた。頻回の軟便以外には体重に有害な影響は認められなかった。わずかな量のシリコンが3000mg/kg bwを与えた群の糞から回収された。血液学的検査、尿検査では異常所見はみられなかった。肉眼的、組織学的所見でも異常はみられなかった。対照群ではみられなかったが、シリコン溶液を与えられた全てのイヌの肝臓は茶色から黒色でありKupffer細胞と実質に遊離鉄胆汁が集積しており、その量はシリコンの投与量に関連していた。同様の集積が最高投与量のイヌの小葉胆管に見られた。これらの所見の意義は、不明である。¹⁾ (Child et al., 1951)
- 2.3.2 雄の成犬2匹に1日1.0 または313 g/kg bwのジメチルポリシロキサン(DC151)を8ヶ月間投与した。行動、体重、血液検査、尿検査に異常は認められなかった。毎月の肝臓、脾臓、腎臓、骨髄バイオプシーも正常であった。¹⁾ (Pollard, 1960)
- ## 2.4 サル
- 2.4.1 サル2匹ずつの2群にジメチルポリシロキサン(DC151)を100 または 300 g/dayの量で8ヶ月間1週間に5日投与した。1匹のサルを対照とした。すべてのサルに時々下痢がみられた。その他の異常はみられなかった。¹⁾ (Pollard, 1960)

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 雄ラット、New Zealand 白うさぎ、雌カニクイザルにジメチルポリシロキサン溶液(Dow Corning MF360)を脊髄注射を行った。試験動物は30日または30日後に屠殺した。神経学的な影響はみられなかった。剖検では、うさぎ、サルには神経細胞に明らかな病理学的変化はみられなかった。うさぎの神経組織にみられた変化は、対照群(生理食塩水)における発現率とおなじくらい試験動物にもみられらものであった。¹⁾ (Hine et al., 1969)
- 7.2 14Cでラベルしたジメチルポリシロキサンをラットに腹腔内注射した。投与25日後に投与量の96.52%が組織中に残っていた。尿および糞のサンプルに蓄積はみられなかった。放射活性のほとんどが脂肪組織に分配されていた(51.0%)。肝臓のおそらく脂肪組織に13.5-16.1%の放射活性がみられた。心臓、血液にはみられなかった。14Cでラベルしたシリコンをラットの槽内に注入し、投与45日後に組織分配を検査した。投与活性の約92%が組織中にみられた。脳、脊柱、脊髄に多くみられ、それぞれ41.1%、31.4%、9.9%であった。脂肪組織は10%以下であり、C14ラベルのトレースは、脾臓、肝臓、肺にみられた。脱メチル化はみられなかった。¹⁾ (Hine et al., 1969)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 ジメチルポリシロキサンを含有した製剤を胃内視鏡施行中の唾液減少のため、また、200mg/日を最大投与量として鼓腸抑制のため、ヒトに治療的に使用した。¹⁾ (Dailly & Rider, 1954; Garry, 1956; Oswald, 1961; Hock, 1962; Entine, 1962; Reinhardt, 1961).
- 8.2 27人の患者に48 mlのジメチルポリシロキサン(DC151)を3から13ヶ月投与した。嘔気が時々発現した以外は有害事象はみられなかった。¹⁾ (Pollard, 1960)
- 8.3 ポリジメチルシロキサンAまたはM化合物のセサミオイルまたはエマルジョンのいずれかを食事コントロールをしているヒトまたは流動食を摂取しているヒトに経口単回投与(100 mg/kg または 30 mg/kg solids for emulsions)を行った。化合物Mの投与は、試験化合物投与72時間に排泄された総シリコンまたは有機可溶性尿中シリコンの統計学的有意な上昇はみられなかった。この化合物はlow M.W. polymerを含んでいない。low M.W. polymerを含む化合物Aの投与では、投与後72時間までのシリコンの尿中排泄および有機可溶性尿中シリコンの上昇がみられた。投与量の1.8-3.3%が尿から排泄された。そのうち約25%が同定されない可溶性有機シリコン化合物の形であった。呼気試験では、化合物M投与を受けた者から有機シリコン化合物は検出されなかった。化合物Aの呼気試験では、投与量の約0.35%が投与後8時間で検出された。呼気には主にオクタメチルサイクロテトラシロキサンと少量のデカメチルサイクロペンタシロキサンが含まれていた。¹⁾ (Anonymous, 1974)

引用文献

- 1) 1) WHO Food Additive Series No.6 Dimethylpolysiloxane(accessed; Nov. 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v06je42.htm>)

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年11月13日	新規作成(検索式:JECFA-Monographs & Evaluations : dimethylpolysiloxane).

和名:	ジメチルポリシロキサン(内服用)	No.:	457
英名:	Dimethylpolysiloxane (Oral use)	コード:	109501
CAS登録番号:			
別名: KF96,ダウコーニング360メディカルフルイド			
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16mg、歯科外用及び口中用5mg/g、直腸腔尿道適用12mg <input type="checkbox"/> GRAS()			
JECFAの評価:			
検索不能、ジメチルポリシロキサンを参照されたい。 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 ヒトにおける知見			
引用文献			

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年12月16日	新規作成

和名:	D-酒石酸	No.:	467
英名:	D-Tartaric Acid	コード:	108383
CAS登録番号: 147-71-7			
別名:	Unusual tartaric acid ; unnatural tartaric acid ; l-tartaric acid ; (-)-tartaric acid ; levotartaric acid ; D-threo-2,3-dihydroxysuccinic acid		
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 checked="" type="checkbox"/> FDA		
最大投与量:	経口投与60mg、一般外用剤 20mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS		
JECFAの評価:	<p style="text-align: center;">下記内容については酒石酸を参照されたい。</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	2003年10月28日	新規作成

和名:	酒石酸水素カリウム	No.:	468		
英名:	Potassium Bitartrate	コード:	002204		
CAS登録番号: 868-14-4					
別名:	重酒石酸カリウム、d-重酒石酸カリウム、d-酒石酸水素カリウム、重酒石酸カリ、酒石、精製酒石、酸性酒石酸カリ、酸性酒石酸カリウム、ケレモル、酒石英、Potassium hydrogentartrate ; Potassium acid tartarate ; Acid potassium tartarate ; cream of tartar ; cremor tartari ; faecula ; faecula ; Potassium-L-Bitartrate				
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP() <input type="checkbox"/> 薬添規() <input checked="" type="checkbox"/> 局外規(2002) <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <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 checked="" type="checkbox"/> FDA				
最大投与量:	経口投与 81mg <input checked="" 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 試験結果は以下の通りである。					
	試験	使用細胞	検体投与量・濃度	結果	文献
	エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA97	0.01-1 μ g/plate	陰性	Fujita.H., 1994 1)
	エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA102	0.01-1 μ g/plate	陰性	Fujita.H., 1994 1)
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					
1) FUJITA,H, AOKI,N AND SASAKI,M; MUTAGENICITY TEST OF FOOD ADDITIVES WITH SALMONELLA TYPHIMURIUM TA97 AND TA102. IX; TOKYO-TORITSU EISEI KENKYUSHO					

KENKYU NENPO 45:191-199, (1994)

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

和名:	L-酒石酸ナトリウム	No.:	470															
英名:	Sodium L-Tartrate	コード:	111001															
CAS登録番号:	868-18-8																	
別名:	d-酒石酸ナトリウム、酒石酸ソーダ、Salt tarter ; Sodium Tartrate																	
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP() <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規() <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <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 checked="" type="checkbox"/> FDA																	
最大投与量:	一般外用剤 11.5mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS																	
JECFAの評価:	<p>下記内容についてはDL-酒石酸ナトリウムを参照されたい。</p> <p>1 単回投与毒性</p> <p>2 反復投与毒性</p> <p>3 遺伝毒性</p> <p>3.1 試験結果は以下の通りである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>使用細胞</th> <th>検体投与量・濃度</th> <th>結果</th> <th>文献</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エームス試験</td> <td>SALMONELLA TYPHIMURIUM TA97</td> <td>0.1-10 μg/plate</td> <td>陰性</td> <td>Fujita.H., 1994 1)</td> </tr> <tr> <td>エームス試験</td> <td>SALMONELLA TYPHIMURIUM TA102</td> <td>0.1-10 μg/plate</td> <td>陰性</td> <td>Fujita.H., 1994 1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>4 癌原性</p> <p>5 生殖発生毒性</p> <p>6 局所刺激性</p> <p>7 その他の毒性</p> <p>8 ヒトにおける知見</p>			試験	使用細胞	検体投与量・濃度	結果	文献	エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA97	0.1-10 μ g/plate	陰性	Fujita.H., 1994 1)	エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA102	0.1-10 μ g/plate	陰性	Fujita.H., 1994 1)
試験	使用細胞	検体投与量・濃度	結果	文献														
エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA97	0.1-10 μ g/plate	陰性	Fujita.H., 1994 1)														
エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA102	0.1-10 μ g/plate	陰性	Fujita.H., 1994 1)														
引用文献	<p>1) FUJITA,H, AOKI,N AND SASAKI,M; MUTAGENICITY TEST OF FOOD ADDITIVES WITH SALMONELLA TYPHIMURIUM TA97 AND TA102. IX; TOKYO-TORITSU EISEI KENKYUSHO KENKYU NENPO 45:191-199, (1994)</p>																	

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

和名:	酒石酸ナトリウムカリウム	No.:	471		
英名:	Potassium Sodium Tartrate	コード:	122105		
CAS登録番号: 304-59-6					
別名: ロシエル酸、セニエット酸、酒石酸カリウムナトリウム、Rochelle salt ; Seignette salt					
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(26/21) <input type="checkbox"/> EP() <input checked="" type="checkbox"/> FDA					
最大投与量: 経口投与 10mg <input checked="" type="checkbox"/> GRAS					
JECFAの評価: ADIが0~30mg/kg bw					
1 単回投与毒性					
2 反復投与毒性					
3 遺伝毒性					
3.1 試験結果は以下の通りである。					
	試験	使用細胞	検体投与量・濃度	結果	文献
	エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA98	0.033-10 μ g/plate	陰性	Prival MJ., 1991 1)
	エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA100	0.033-10 μ g/plate	陰性	Prival MJ., 1991 1)
	エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA1535	0.033-10 μ g/plate	陰性	Prival MJ., 1991 1)
	エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA1537	0.033-10 μ g/plate	陰性	Prival MJ., 1991 1)
	エームス試験	SALMONELLA TYPHIMURIUM TA1538	0.033-10 μ g/plate	陰性	Prival MJ., 1991 1)
	エームス試験	E.Coli WP2	0.033-10 μ g/plate	陰性	Prival MJ., 1991 1)
	エームス試験	E.Coli WP2	0.033-10 μ g/plate	陰性	Prival MJ., 1991 1)
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

- | |
|--|
| 1) PRIVAL,MJ, SIMMON,VF AND MORTELMANS,KE; BACTERIAL MUTAGENICITY TESTING OF 49 FOOD INGREDIENTS GIVES VERY FEW POSITIVE RESULTS; MUTAT. RES. 260(4):321-329. (1991) |
|--|

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

Chronic Toxicity of Two Food Colors, Brilliant Blue FCF and Indigotine

実験動物に食品着色料を与え、毒性を測定することが、当研究室の継続的なプログラムである。本試験は、2つの水溶性の色素をラットとイヌに経口的に与え、そして、ラットとマウスに皮下注射して与え、得られた結果を報告している。試験に供した色素は、4-[[4-(N-ethyl-m-sulfobenzylamino)phenyl]-(2-sulfoniumphenyl)methylene]-[1-(N-ethyl-N-p-sulfobenzyl)- Δ 2,5-cyclohexadienimine]の二ナトリウム塩である Brilliant Blue FCF (FD & C Blue No.1)および 5,5'-indigotindisulfonic acid の二ナトリウム塩である インジゴチン (FD & C Blue No.2) である。構造は図 1 に示されている。Brilliant Blue FCF の経口投与の研究の持続期間はラットに対して 2年であった。イヌに対しては 1年であった。一方、Indigotine については両方の種に対して 2年であった。ラットに Brilliant Blue FCF と Indigotine の皮下注射を 2年間週毎に続けた。また、Indigotine はマウスに 2年間週毎に注射した。

方法

サンプル

これらの研究に使われた Brilliant Blue FCF と Indigotine は購入品であり、それぞれ、FD & C Blue No.1 と FD & C Blue No.2 として証明されたものである。今後、この色素は Blue No.1 と Blue No.2 と言う。

ラット実験の設計

それぞれ Osborne-Mendel 離乳直後乳離のラット 24 匹を性別で同じように分けられた群に 0.0、0.5、1.0、2.0、5.0% の Blue No.1 と Blue No.2 を食餌に混ぜて 2年間与えた。動物は個々のケージに入れられ、食餌と水を自由に与えた。2年間、動物は週ごとに体重を測り、死亡率と異常を記録した。血液算定(白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットと細胞分画)は 3ヶ月、11ヶ月、17ヶ月、22ヶ月の間隔で、それぞれのレベルの 10 匹の動物で行われた。生残例派剖検し、器官重量は、心臓、肝臓、脾臓、腎臓および睪丸について記録した。試験の間に死んだ動物は剖検されたが、それらの器官重量は計算の中には入れなかった。

2年間の飼育試験の終わりに、試験を始めたとき 240 匹の動物のうち 225 匹が肉眼的および顕微鏡的病理検査に供された。肺、心臓、胃、肝臓、脾臓、小腸、結腸、骨髄、脚の骨、筋肉、胆嚢、腎臓、膵臓、甲状腺(あれば副甲状腺)、腎臓、前立腺、睪丸または卵巣と子宮の詳細な顕微鏡的検査をフォルマリンで固定し、ヘマトキシリンで染色した Blue 1 群の 21 匹、Blue 2 群の 24 匹の組織で行った。

犬の試験の設計

生後 6 から 7 ヶ月の 12 匹のビーグル犬に、1年までの期間、食餌に 0.0、1.0、2.0% のレベルで Blue No.1 を混ぜて与えた。動物はイヌジステンパーと肝炎に対して不活化ウイルスワクチンで子犬の時代に免疫を受けている。4頭の雄と 2頭の雌の群は 2.0% のレベルでスタートし、2頭の雄と 2頭の雌は 1.0% のレベル、1頭の雄と 1頭の雌は対照群とした。10頭のビーグル犬はおおよそ生後 6 ヶ月で、Blue No.2 の 2年間の食餌投与の試験を開始した。これらの動物も子犬の時免疫をつけられた。そして、生き残りは試験開始 1年後に改良された生ワクチンで再免疫を受けた。2頭の雄と 2頭の雌の群は Blue No.2 の 1.0 と 2.0% を含んだ食餌を与えられた。一方、1頭の雄と 1頭の雌は対照の食餌を与えられた。

高用量でのイヌのうちの 2 頭が 19 週で死亡し除かれた。そして、もう一頭のイヌが対照群に追加された。臨床観察、週ごとの体重測定と定期的血液学的検査が試験の間中行われた。死亡動物は剖検された。そして、試験の終了時、生き残りは殺処分され、剖検された。各群動物の心臓、肺、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、甲状腺、腸間膜リンパ節、小腸、骨、脳、睪丸および前立腺または卵巣、子宮、膀胱、唾液腺、下顎のリンパ節、脳下垂体をホルマリン固定し、パラフィン切片さらに、ヘマトキシリンエオジン染色して顕微鏡的検査を行った。更に、骨髄スメアをライトギムザ染色して調べた。

皮下発癌性テスト

ラット：開始時 4 週齢の、性別で均等に分けられた 18 匹の Osborne-Mendel ラットに、Blue No.1 の 3% 水溶液を皮下注射した。2 年以上、1 週間に 1 回腋下部位に 30g 注射した。18 匹の対照群は生理食塩水 1 ml を週ごとに注射された。2% の水溶液として、Blue No.2 の 20mg の投与は、同量の投与量は 80 から 100 匹のラットそれぞれに注射された。試験の手技と処理期間は Blue No.1 と同じである。

マウス：

100 匹の若い成熟 マウス（100 匹が C3H、100 匹が C57）を個別のケージにいれ、2 年間の試験を行った。50 匹のそれぞれの系統のマウスの 1 つの群には、1% の水溶液として Blue No.2 を 2.5mg 毎週皮下注射した。それぞれの系統のほかの 50 匹のマウスの群に、毎週対照として生理食塩水を注射した。50 匹の 4 つの群のそれぞれは性別によって同じように分けられた。試験中死んだマウスは剖検された。そして、生き残りについては、104 週間投与したあと、殺処分された。

結果

ラット

5.0% までのレベルで食餌に混ぜて Blue No.1 と Blue No.2 を与えられた動物の死亡率、血液学的検査、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、睪丸の重さに影響は観察されなかった。Blue No.2 の高用量 2 段階雄の動物は有意の成長抑制を示した。1 年の試験で、対照の雄の平均体重は 481g。5.0% 投与の雄のラットは 441g。2.0% の雄は 431g。12 週と 27 週の 2.0% と 5.0% の雄のラットの体重もまたかなり減っていた。同じ投与量の雌には、わずかにはあったが統計的に有意な成長の抑制はなかった。

Blue No.1 を供した動物には重要な成長抑制は起こらなかった。

肉眼的病理

Blue No.1 と Blue No.2 を食べさせることによって、全般的な障害はなかった。老いたラットの通常的全般的な健康状態が、区分に関係なくすべての群に見られた。最も共通の障害は、腫瘍（表 1）、様々な程度の肺炎（ほとんど慢性）、老いたラットには通常見られるタイプの慢性腎炎、睪丸萎縮。

顕微鏡的病理

Blue No.1 と Blue No.2 による顕微鏡的影響はなかった。最も共通の腫瘍は乳房の腺癌、繊維腺腫、肺のリンパ肉腫であった（表 1）。

表 1 に掲げられた腫瘍に加えて、乳頭状コロイド腺腫、前立腺癌；リストにある乳房の腺癌 1 匹は同時に皮下の線維腫があった。2.0% のレベルでは、各々 1 匹の動物に腎臓の腺癌と縦隔後部の脂肪肉腫、そして腹部の漿膜およびリンパ節の広範なリンパ芽細胞腫があった。1.0% のレベルでは各々 1 匹の動物に、副腎皮質腺腫と皮下の悪性血管腫があった。0.5% では、皮下脂肪腫と乳癌が各々 1 例あった。対照群に盲腸腺腫が 1 例あった。共通の付随する障害は様々な程度の肺炎（ほとんどが慢性）、老齢ラットに通常見られるタイプの

慢性腎炎であった。2.0%の群の1匹のラットに中程度の睪丸萎縮があった。対照群の1匹に著明な萎縮があった。その他の睪丸切片ではわずかな萎縮がみられた。ほかの主な付随してくる障害は5%群の1例で、盲腸の潰瘍状炎症部位が見られた、さらに2.0%と0.5%のそれぞれ1匹と対照群の1例に慢性の卵管卵巣膿瘍があった。

Blue No.2を供餌した動物は表1に掲げられた腫瘍に加えて、以下の腫瘍が見られた。5%群では、皮下線維肉腫1例、会陰部線維肉腫1例、乳腺の線維腺腫と胸腺部位のリンパ肉腫を持つ2例、さらに肺のリンパ肉腫と脾臓の海綿状血管腫を持つ1例があった。1%レベルでは、各々1例で、心膜の細網肉腫とリンパ性白血病が見られた。対照群では、1例の骨肉腫と乳腺の腺癌に加えて子宮の乳頭状腺癌を示す1例があった。器官検査では、病理学的変化の程度や例数に、2つの高用量で慢性腎炎がほんのわずか多かった点を除いて、両群間の差は見られなかった。5.0%の群で腫瘍の数が高かったが、統計的に有意ではなかった。

イヌ

これらの試験で、Blue No.1またはBlue No.2の摂取によっての臨床徴候は観察されなかった。ヘモグロビンとヘマトクリットの測定を含む血液学的評価、白血球の総数、白血球分画は、最終時期の274番のイヌの高い白血球総数と153番のイヌで僅かに白血球が高かったことを除いて、試験期間中正常の範囲内であった。153番は5から6週間の体重減少のあと、悪い健康状態で殺処分になった。125番は死ぬ前食欲不振であった。138番は軽度から中程度の四肢の過敏症と頸部と腹部の筋硬直を示して元気がなかった。死んだ日には103.8Fの体温であった。

表2は試験の持続期間とBlue No.1とBlue No.2を与えられたイヌの初めと終わりの体重を示している。Blue No.2の2.0%のレベルで与えた4頭のイヌとBlue No.1を2.0%のレベルで与えられた1頭がウィルス感染を併発して死んだ。Blue No.2を1.0%のレベルで与えられた1頭は試験の36週に悪い健康状態で犠牲になった。肉眼のおよび顕微鏡的障害はBlue No.1とNo.2の摂取に直結するものではなかった。

125番のイヌ（Blue No.1を2.0%食餌に混ぜて投与）の顕微鏡的検査で肺切片でウィルス感染おそらくジステンパーを示唆する少数の細胞質内および核内の酸性封入体を示した。138番のイヌ（Blue No.1を1.0%食餌に混ぜて投与）の死因は判らなかつた。顕微鏡的検査では、胃、唾液腺および気管支で核の量がわずかに増加し、脾臓腺房細胞の軽度の変性変化、肝臓の軽度の充血と炎症性細胞の浸潤、中等度の脂肪沈着を認めた。

2.0%食餌に混ぜてBlue No.2を投与された4頭のイヌにおいて、試験期間中に染められた骨髓スメア（152番 274番 187番 428番の犬）は、全ての成熟骨髓球の枯渇を示した。悪条件下で殺処分した153番は、他分野の試験で顆粒球-赤芽球の比が5:1から10:1の幅で明らかな骨髓細胞の増加が骨髓スメアで示された。152番と274番のイヌの死は伝染性のイヌの肝炎によると示された。両方のイヌの切片は肝細胞好酸性の核内封入体肝臓鬱血を示した。187番と428番のイヌの死はジステンパーによるものであった。187番のイヌの肺の切片は若干の核内および細胞質内封入体を持つ肺炎を示した。同様の封入体が胃と脾臓の切片にも認められた。顕微鏡的には、428番でイヌジステンパー封入体が胃、脳、および膀胱に見られた。36週で殺処分した153番は軽度の気管支肺炎、軽度の肝萎縮、軽度の肝ヘモジデリン沈着、軽度の間質性腎炎、軽度の慢性前立腺炎そして甲状腺の濾胞間細胞数の軽度の増加を示した。肝炎とステンパー封入体を探したが見つからなかった。

ほかの付随した顕微鏡的变化はランダムに対照と処置犬に散見された。

皮下投与発癌試験

ラット

表3はBlue No.1とNo.2を注射したラットの腫瘍発生率と死亡率を示している。

Blue No.1を注射されたラットの生き残りは減少した。18と24ヶ月後、5匹と2匹のラットがそれぞれ生きていた。ところが、対照群のラットは同じ時、16匹と7匹生きていた。Blue No.1を投与された16匹のラットは注射部位に線維肉腫を生じた。食塩水を投与したラットには投与部位の腫瘍は発現しなかった。皮下腫瘍のほかには対照群との間に障害に差はなかった。

Blue No.2を注射されたラットの生存数は対照群のそれと差がなかった。Blue No.2を注射した80匹のうち14匹が注射部位の腫瘍を生じ、全てが線維肉腫であり、そのうち2例が転移していた。食塩水を注射された一匹が注射部位の腫瘍、線維腫を生じた。惟は、われわれの300匹以上のラットにおいて生理食塩水の注射によって生じた最初の腫瘍であった。その他の影響は、食塩水注射ラットと比べて、染料を注射されたラットに観察されなかった。

これらの試験で、Blue No.1とBlue No.2は皮下経路によって腫瘍を生じた。Nelson & Hagan(1953)は、ラットにおけるBlue No.1のこの影響を報告していた。

マウス

統計的に有意の数のマウス、C3Hの14%とC57 34%がBlue No.2の注射の直後に痙攣を起こして死んだ。試験の11週から週02の間、様々な時に痙攣による死が起きた。このタイプの死はこの試験の対照群のマウスには観察されなかった。7匹のC3Hマウスに肝細胞腺腫と1例の内臓腺癌を含めた腫瘍が処置および対照群に散発した。

C57マウスの4匹がリンパ肉腫を、1匹が卵巣癌であった。肺炎11例、肝膿瘍2例、リポイド蓄積による副腎皮質腫瘍2例を含む非腫瘍性病変がランダムに発現した。

注射直後の痙攣による死が何例かあった以外には、マウスにBlue No.2を毎週皮下注射することによっての有毒な影響はこの試験では記録されなかった。

和名:	ステアリルアルコール	No.:	515
英名:	Stearyl Alcohol	コード:	002219
CAS登録番号: 112-92-5			
別名: 1-Octadecanol			
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 type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 経口投与 160mg、一般外用剤 250mg/g、舌下適用 165mg/g、直腸膣尿道適用 100mg <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 : stearyl alcohol)

和名:	ステアリン酸	No.:	516
英名:	Stearic Acid	コード:	002220
CAS登録番号: 57-11-4			
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			
最大使用量: 経口投与 374mg、一般外用剤 275mg/g、舌下適用 100mg/g、直腸腔尿道適用 306mg、耳鼻科用 0.3mg、歯科外用及び口中用 60mg、殺虫剤 20mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS(184.1090)			
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: stearic acid/ae, stearate/ae)

和名:	ステアリン酸カルシウム	No.:	520
英名:	Calcium Stearate	コード:	002221
CAS登録番号: 1592-23-0			
別名: カルシウムステアレート			
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 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: 経口投与 490mg、舌下適用 8mg、歯科外用及び口中用 100mg、殺虫剤 <input checked="" type="checkbox"/> GRAS(184.1229)			
JECFAの評価: 1日許容摂取量(ADI)は規定されていない。			
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; JECFA-Monographs & Evaluations : calcium stearate, MEDLINE/PubMed : calcium stearate/ae)

和名:	ステアリン酸ポリオキシル40	No.:	522
英名:	Polyoxyl 40 Stearate	コード:	002222
CAS登録番号: 9004-99-3			
別名: ポリオキシエチレン40モノステアレート、Macrogol Ester、Polyethylene glycol monostearate			
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			
最大使用量: 経口投与 200mg、一般外用剤 100mg/g、経皮 144.8mg、舌下適用 28mg、直腸腔尿道適用 200mg、眼科用剤 0.8mg/g、その他の外用 1mg/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 : polyoxyl 40 stearate)