

和名:	ステアリン酸マグネシウム	No.:	525
英名:	Magnesium Stearate	コード:	002223
CAS登録番号: 557-04-0			
別名: マグネシウムステアレート、Magnesium octadecanoic acid			
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 3g、一般外用剤 40mg/g、経皮 14.4mg、舌下適用 70mg、直腸腔尿道適用 34mg、耳鼻科用 0.18mg、歯科外用及び口中用 225mg、その他の外用 40mg/g、殺虫剤 <input checked="" type="checkbox"/> GRAS(184.1440)			
JECFAの評価:			
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 2.1 ラット 2.1.1 一群雌雄各20匹のラットに、半合成飼料に0、5、10又は20%混入したステアリン酸マグネシウムを3ヶ月間与えた。体重増加の抑制が20%投与群の雄で見られ、更に同群では尿結石が雄で8例、雌で7例に認められた。肝の比体重減少が10及び20%群の雄に見られ、20%群では肝の鉄含量も増えた。腎結石は20%群の雌では減少した。本実験で無作用量は食餌中5%と推定され、これは1日用量として2500mg/kgに相当する。 ¹⁾ (Sondergaard et al., 1980)			
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			
1) Sondergaard D, Meyer O, Wurtzen G. Magnesium stearate given perorally to rats. A short term study. Toxicology. 1980; 17: 51-5			

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 : magnesium stearate/ae)

和名: ゼラチン	No.: 565
英名: Gelatin	コード: 001382
CAS登録番号: 9000-70-8	
別名: Gelatine	
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(27/22) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input checked="" type="checkbox"/> FDA	
最大使用量:(医薬品添加物辞典を参照) 経口投与 2.0g、筋肉内注射 0.1mg、皮下注射 1mg、その他の注射 0.1mg、 一般外用剤 100mg/g、経皮 1988mg、舌下適用 210mg、直腸腔尿道適用 1.22g、 歯科外科用及び口中用 72mg、その他の外用 107.345mg/g <input type="checkbox"/> GRAS	
JECFAの評価: ADI: 制限なし	
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1月13日	新規作成

和名:	タルク	No.:	586
英名:	Talc	コード:	001393
CAS登録番号: 14807-96-6			
別名:	Purified talc ; Talcum ; 553b ; Magsil Osmanthus ; Magsil Star ; powdered talc ; purified French chalk ; Purtalk ; soapstone ; steatite.		
収載公定書:	<input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規() <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 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 3384mg、一般外用剤 787mg/g、舌下適用 24mg、直腸腔尿道適用 12.6mg、歯科外用及び口中用 650mg、その他の外用 740mg/g、殺虫剤 990mg/g <input type="checkbox"/> GRAS()		
JECFAの評価:	実験動物に対するタルクの発癌性エビデンスは不十分である。アスベスト様繊維を含まないタルクのヒトに対する発癌性エビデンスは不十分であるが、アスベスト様繊維を含むタルクのヒトに対する発癌性エビデンスは十分である。		
1 単回投与毒性	1.1 グレードの異なるタルクをマウス、ラット、ハムスターを対象に腹腔内、胸腔内、胸膜腔内経路など様々な投与経路で調べた。これらの研究はほとんどが不十分であった。タルクはラットに対して単回の胸膜腔内投与または4回の腹腔内注射のいずれによっても、また食餌投与によっても腫瘍を誘発しなかった。タルクの単回皮下注射でマウスに局所的な腫瘍は生じなかった。 ¹⁾ (IARC Monographs, 1987)		
2 反復投与毒性			
3 遺伝毒性	3.1 ヒトに対するタルクの遺伝的影響および関連効果に関して利用できるデータはなかった。 3.2 タルクはin vivoで処理したラットの骨髄細胞に優性致死突然変異または染色体異常を誘発せず、in vitroのヒト細胞にも染色体異常を誘発しなかった。宿主経路試験でも、タルクにイーストまたは細菌に対する変異原性はなかった。 ³⁾ (IARC Monographs, 1987)		
4 癌原性	4.1 タルクによる影響の評価は、タルク鉱床が炭酸塩、水晶、蛇紋石、角閃石(アスベスト様またはアスベスト様でないもの)など様々な鉱物によって損なわれることがあるため、はっきりしない。 ¹⁾ (IARC Monographs, 1987) 4.2 症例研究では、中皮腫とアスベスト様繊維を含むタルクへの曝露との関連性が示唆されている。 ¹⁾ (IARC Monographs, 1987) 4.3 アスベスト様透角閃石を含むタルクの採鉱者および製粉工を対象とした比例死亡率研究では、過剰な肺癌および1例の中皮腫が明らかになった。透角閃石、直閃石、蛇紋石の鉱物を含むタルクの採鉱および製粉に従事する労働者を対象とした他のコホート研究では、肺癌および非悪性呼吸器疾患による顕著に過剰な死亡率が明らかになった。肺癌による死亡率は潜伏期とともに増加した。 ¹⁾ (IARC Monographs, 1987)		

- 4.4 死亡率に関するいくつかの研究を行い、ほんの微量のアスベスト含有が報告されたタルクの採鉱者および製粉工における癌リスクを評価した。タルクの採鉱者および製粉工の死亡率に関するコホート研究では、製粉工ではなく地下の採鉱者に過剰な肺癌が判明した。採鉱者における肺癌リスクの病因的原因として、ラドン娘核種の役割は除外できなかった。他に発表された3つの研究に関しては、方法論的限界という難点があり、解釈は不可能であった。1) (IARC Monographs, 1987)
- 4.5 シリカおよびタルクに曝露する陶器製造者を対象としたコホート研究では、過剰な肺癌リスクが明らかになった(標準化死亡比[SMR]143: 観察された死亡数52、期待死亡数36.3)。高濃度のシリカに曝露した人の中では、非繊維性のタルクに曝露した人のSMRが254(観察された死亡数21、期待死亡数8.3:P<0.05)であったのに対し、タルクに曝露しなかった人のSMRは137(観察死亡数18、期待死亡数13.2:P>0.05)であった。肺癌による死亡率はタルクへの曝露期間が長くなるにつれて増加した(曝露が15年以上に及ぶ人のSMRは364)が、シリカへの曝露期間は長くなっても増加することはなかった。2) (Thomas et al., 1987)
- 4.6 症例対照研究では、タルクを含む生理用品を使用している女性の卵巣癌相対リスクが約2倍であることが示唆されているが、想起バイアスの可能性は除外できない。1) (IARC Monographs, 1987)

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) IARC Monographs 1987; 42: 185-224
- 2) Thomas, T.L. & Stewart, P.A. Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica and talc. Am. J. Epidemiol. 1987; 125: 35-43
- 3) IARC Monographs 1987; Suppl. 6: 504-5-5

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月05日	新規作成

毒性研究

短期間研究

ラット

5匹の離乳したばかりの Holbrook ラット (性別は明示されていない) の群に、5週間、食餌に入れて0と5%の炭酸アンモニウムを与えた。限られた研究のパラメーターが検査された。成長の減退とBUNの上昇が生じた。(Finlayson & Baumann, 1956)

6匹の Sprague-Dawley ラット (225g-275g、性別は明示されていない) の群に、5日間、飲水か胃管によって、0または1.28g/kg/日の炭酸アンモニウムを与えた。投与に関連する腎臓の肥大が観察されたが、腎臓の放射性のあるチミジンの摂取の増加は起きなかった。これは腎臓肥大の間、DNA合成あるいは細胞の分裂の促進が起きないということを暗示している。その他には投与に関連した影響は観察されなかった。(Janicki, 1970)

6匹の雌の Holtzman ラット (200g-250g) の群に、7日間、0または1.5%の炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。腎臓のDNAとRNAの総量が増加することを伴って、腎臓肥大が観察された。その他には投与に関連した影響は報告されなかった。同じような影響が、6日間、0または3%の炭酸アンモニウムを食餌に入れて与えられたラットのもう一つの実験でも観察された。(Thompson & Halliburton, 1966)

7匹から12匹の雄の成熟 Sprague-Dawley ラットの群に、330日間、0または1.5%の炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。同じ研究室の同時に行った研究では、5匹から9匹の類似した動物の群に、6ヶ月間、0または2%の炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。動物は骨の有機物質とミネラルの喪失によって骨粗鬆症になった。成長の減退も投与された動物に起きた。炭酸アンモニウムによって生じた骨粗鬆症は、重炭酸塩の補充で治ったが、カルシウムの補充では治らなかった。(Barzel & Jowsey, 1969; Barzel, 1969)

ウサギ

5~7匹の雌のチンチラ (生後8から14ヶ月) の群に、5ヶ月から16ヶ月のいろいろの期間、0と100-200 mg/kgの炭酸アンモニウムを胃管によって与えた。3週間与えて1週間与えないというサイクルで、検体は隔日に与えられた。投与に関連して、乳汁分泌、卵胞と黄体の増殖と同じように、副腎、卵巣、乳腺と子宮の腫大が生じた。これらの影響は投与に関連したアンドロシスによって刺激された下垂体の gonadotropin 生産の増加に

起因した。(Fazekas,1949)

同じ研究室で類似した研究が、6匹の雄と雌のチンチラ(生後8から10ヶ月)の群で行われた。この群に、5ヶ月から26ヶ月の範囲で、0と0.1-0.2g/kgの炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。投与サイクルは3週間投与し、その後検体を与えずに1週間とした。著しい影響は副甲状腺の肥大だけだった。(Fazekas,1954b)

ウサギに、1~17ヶ月の間で、胃管で0と83-200mg/kgの水酸化アンモニウムを与えた。腎臓と卵巣と副甲状腺の肥大が記録され、同時に甲状腺機能亢進症でもあった。(Fazekas,1939,1949,1954a)

9匹のウサギ(性別と血統は明示されていない)の群に、4週間、毎日0.6-1.0gの炭酸アンモニウムを胃管で与えた。血清のCO₂に20から30%の減少が観察された。ほかにはアドバースな影響は報告されなかった。(Jobling & Meeker,1936)

四の平均2kgの体重のウサギの群に、11日間から11ヶ月の間、16.6gから166gの範囲で胃管によって炭酸アンモニウムを与えた。6匹の対照群を使った。重篤なアシドーシスが認められ、尿に円柱とアルブミンが出現した。腎の組織学的検査では曲網管の急性変性像と著明な核濃縮が見られた。これらの影響はこのアシドーシス招来性食餌を中断することで可逆性であった。(Seegal,1927)

イヌ

4匹の雄の雑種のイヌに、7日間、カプセルで毎日6gの炭酸アンモニウムを食べさせた。5匹目のイヌを対照群とした。尿中、酸度とアンモニアの増加が観察された。ほかの投与に関連した影響は報告されなかった。(Pollak et al.,1965)

もう一つの研究では、雑種の成犬(1dog/treatment level)に、7日間、カプセルで、0、25.5、45.6、91.0または170.0mg/kgの炭酸アンモニウムを与えた。軽度の酸血症を伴って、投与に関連した尿pHと比重の減少が観察された。(Short & Hammond,1964)

ヒトにおける知見

炭酸アンモニウムについて、1週間未満の臨床研究が行われた。1つの報告書では、ヒトに3日間食事に混ぜて62gの炭酸アンモニウムが与えられた。赤血球数の増加、BUNの増加、血漿pH(Guest & Rapoport,1940)の減少を除いて、影響は報告されなかった。もう一つの研究では、3名の若いヒトに、3~5日間以上、52から105gの範囲で飲水に入れて炭酸アンモニウムを与えた。頭痛、不眠、吐き気、下痢が尿の酸度とアンモニアの増加

を伴って起きた。グルコース耐性の減少も認められた。ブドウ糖摂取に続く高血糖、緩徐な空腹時血糖値への戻りから成る。(Thompson et al.,1933)

妊娠した女性(6人は普通、8人は妊娠中毒症、3人は高血圧)に、3日間、飲み物に入れて15g/日の炭酸アンモニウムを与えた。投与された女性は、hyperventilation、食欲不振、のどの渇きの減少、吐き気、体重の減少を経験した。ヘマトクリットは増加した。一方、尿中の炭酸、カリウム、酸度と量はすべて増加し、血液のpHとCO₂は減少した。(Assali et al.,1955)

6から9日間、毎日6-8gの炭酸アンモニウムを経口投与された21歳から38歳の11名のリウマチ関節炎に悩む年齢を明示していない5人の女性がこの研究に雇われた。彼女らに23から33日間、試験混合物を与えた。若干の体液喪失が認められたが、ほかのアドバースな影響は報告されなかった。(Owen & Robinson,1963;Jacobson et al.,1942)

23~37歳の3人の女性と3人の男性に、5日間毎日、8gの炭酸アンモニウムを経口投与した。投与された群はマグネシウム、カルシウム、リン酸の尿中排泄の増加と尿中pHの減少を経験した。ほかの炭酸アンモニウムに帰する影響はなかった。これらの結果は、カプセルで0.1kgの炭酸アンモニウム(Martin & Jones,1961)を与えられた年齢を明示しない18人の男性と6人の女性の24時間の研究で、確認された。(Lavan, 1969)

中年、またそれより年老いた4、5人の患者に毎日8gの炭酸アンモニウムを経口投与した3日間の研究で、アドバースな影響は報告されなかった。(Jailer et al.,1947)

22~60歳の13人の女性と2人の男性に、3ヶ月間の間に1ヶ月連続して20日間、3g/日の炭酸アンモニウムを経口投与した。食欲と脂肪沈着の増加が認められ、著者は処置に関連するアチドーシスとそのためのも別腎皮質機能の亢進のためとしている。(Fazekas,1955).

毒性研究

変異原性試験における特別研究

重炭酸アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムの変異原性を、活性化有無の条件で微生物分析系(プレートおよび懸濁液)で調べた。酵母一種(*Saccharomyces cerviac*)およびネズミチフス菌3種により、陽性・陰性対照を用いて試験した。どの化合物も使用した分析系で変異原性を示すものは無かった(Litton Bionetics,1975,1977)

繁殖と奇形の特別研究

マウス

24、21、22、23、30 匹の妊娠した異系交配 CD-1 のマウスに、それぞれ 0、6、27、125、580mg/kg の重炭酸ナトリウムを妊娠 6～15 日の間胃管で与えた。類似した研究は、同じ研究室で、炭酸ナトリウムと炭酸カリウムでも行われた。投与に関連したアドバースな影響は、処置群にも対照群にも見られなかった。(Food & Drug Research Lab., 1973b, 1975)

ラット

220, 20, 21, 21 および 22 匹の妊娠ウイスターラットに 0, 3.4, 15.8, 73・3 および 340mg/kg の重炭酸ナトリウムを毎日胃管で妊娠 6～15 日の間投与した。同じ研究室で炭酸ナトリウムと炭酸カリウムの同様の試験を実施した。着床あるいは母獣および胎児生存に処置に関連するアドバースな影響は認められなかった。骨格および軟組織の異常発生率は処置群と対照群の間に差が無かった。(Food and Drug Research Lab., 1974b)

ウサギ

11、13、12、11 と 12 匹の妊娠した Dutch-belted ウサギの群に、それぞれ、0、3.3、15.3、71.2 と 330mg/kg の重炭酸ナトリウムを胃管で毎日与えた。類似した研究は、11、12、13、14 と 12 匹のウサギに、それぞれ毎日胃管で 0、1.8、8.3、38.6 と 179mg/kg の炭酸ナトリウムを妊娠 6～18 日の間与えた。投与に関連したアドバースな影響は、着床に、また母と胎児の生存になかった。骨格と軟組織の異常の発生率は投与した群と対照群で等しかった。(Food and Drug Research Lab., 1974b)

ヒトにおける知見

コメント

これらの化合物(アンモニウムイオンと重炭酸イオン)はヒトでは通常の代謝物である。炭酸アンモニウムと重炭酸アンモニウムの明確な毒性のデータは限られているけれども、アンモニウム化合物(主として塩化アンモニウム)と炭酸ナトリウムと炭酸カリウムの研究の結果から推定は評価の根拠となる。ヒトにおける臨床研究は高用量の炭酸アンモニウム、または重炭酸アンモニウム投与の結果は酸の塩基バランスにおける変化を招来することを示している。これは通常の生理反応である。食品に添加されている食飼中の炭酸アン

モニウムと重炭酸アンモニウムのレベルは身体的変化の原因になるのに必要なレベルより極端に少ない。毒性学的障害の危険はない。

評価

ヒトでの一日摂取許容量の設定

特定しない

「ADI 特定しない」の提示は、入手できるデータ（毒性学的、生理学的、その他）に基づき、その物質の毎日の摂取量の合計は（使用また要求される影響を成し遂げるのに必要なレベルで使うことから起こること、また許容される食品内容からの）、委員会の意見では、健康に対する危険を表さないという意味である。この理由のために、そして、個別の評価に述べた理由から、一日摂取許容量（ADI）を確定する必要がないと思われる。

和名:	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	No.:	622
英名:	Low Substituted Hydroxypropylcellulose	コード:	002440
CAS登録番号:			
別名:	Cellulose 2-hydroxypropyl ether, low substituted		
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 1.4g、舌下適用 54mg、直腸腔尿道適用 160mg <input type="checkbox"/> GRAS()		
JECFAの評価:	<p>該当文献なし。下記内容についてはヒドロキシプロピルセルロースを参照されたい。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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05日	新規作成

和名:	デンプン(溶性)	No.:	637
英名:	Soluble Starch	コード:	110069
CAS登録番号: 9005-84-9			
別名: 可溶性デンプン(103445)			
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 38.4mg <input type="checkbox"/> GRAS()			
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	2003年01月05日	新規作成

和名:	トウモロコシデンプン	No.:	649
英名:	Corn Starch	コード:	001438
CAS登録番号:			
別名: トウモロコシ澱粉、Starch、Maize Starches			
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 19g、一般外用剤 345mg/g、舌下適用 225mg、直腸腔尿道適用 103mg、歯科外用及び <input type="checkbox"/> 中用 216mg <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 7 その他の毒性 7.1 放射線殺菌されたコーンスターチと生のものを24ヶ月投与したが効力の差は現れなかった。1) (Truhaut et al., 1976) 8 ヒトにおける知見			
引用文献			
1) Truhaut R, Coquet B, Guyot D, Rouaud JL, Saint-Lebe L.. Toxicologic evaluation of irradiated corn starch by long term experimentaion with rats. Eur J Toxicol Environ Hyg. 1976; 9: 347-56			

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月23日	新規作成

和名:	濃グリセリン				No.:	699
英名:	Concentrated Glycerin				コード:	001224
CAS登録番号: 56-81-5						
別名:	グリセロール, Glycerol					
収載公定書:	<input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規 <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 checked="" type="checkbox"/> USP(27/22) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input type="checkbox"/> FDA					
最大投与量:	経口投与1920mg, 静脈内注射12.5g, 筋肉内注射80mg, 皮下注射80mg, 一般外用剤400mg/g, 舌下適用50mg/g, 耳鼻科用剤25mg, 眼科用剤26mg, 歯科外用および口内用400mg/g, 直腸腔尿道適用256mg <input type="checkbox"/> GRAS					
JECFAの評価:	人に対する1日許容摂取量(ADI)は明示されていない。					
1 単回投与毒性						
1.1	LD ₅₀ ¹⁾					
	天然グリセリン	ラット	経口	27.5 mg/kg	Smyth et al., 1941	
		ラット(雌)	経口	27.2 mg/kg	Hine et al., 1953	
	合成グリセリン1	ラット(雌)	経口	27.2 mg/kg	Hine et al., 1953	
	天然グリセリン	ラット(雌)	経口	17.2 - 22.7 mg/kg	Atlas Co., 1961	
		ラット(雄)	経口	22.1 - 28.8 mg/kg	Atlas Co., 1961	
	合成グリセリン2	ラット(雌)	経口	19.4 - 26.6 mg/kg	Atlas Co., 1961	
		ラット(雄)	経口	19.8 - 26.4 mg/kg	Atlas Co., 1961	
	天然グリセリン	マウス	経口	20.65±0.47 cc/kg	Anderson et al., 1950	
	合成グリセリン1	マウス	経口	20.81±0.58 cc/kg	Anderson et al., 1950	
	天然グリセリン	マウス(雄)	経口	23±1.3 mg/kg	Hine et al., 1953	
	合成グリセリン1	マウス(雄)	経口	23±1.9 mg/kg	Hine et al., 1953	
	天然グリセリン	モルモット	経口	7.75 mg/kg	Smyth et al., 1941	
	天然グリセリン	モルモット	経口	10±1.3 mg/kg	Hine et al., 1953	
	合成グリセリン1	ウサギ	経口	14 - 18 cc/kg	Deichemann et al., 1941	
	合成グリセリン1: プロピレンから合成, 合成グリセリン2: 糖質から合成					
2 反復投与毒性						
2.1	20匹の2グループにそれぞれ, 水及び10mL/1kg の20%グリセロール水溶液を40日間投与した。尿管におけるカルシウムの蓄積が報告されたが, その他の影響は報告されなかった。 ¹⁾ (Kopf et al., 1951)					
2.2	ラットに5, 10 および 20%の天然グリセロールまたは, 合成グリセロールを含む餌を与えた。20%のグリセロールを含む餌を与えられたグループは1年間, その他のグループは2に年間飼育した。20%のグループで肝臓の脂肪及びグリコーゲン量は天然および合成グリセリンを与えられたグループ間で類似していた。臓器/全体重比について, 20%の合成グリセリンを与えられた雌のラットは, 標準のラットと比較して肝臓の重量が重く, 5%の合成グリセリンを与えられた雌のラットは					

- 5%の天然グリセリンを与えられた雌のラットと比較して、心臓の重量が増加した。肝臓、脾臓、副腎、腎臓、小腸、膀胱及び生殖器の顕微鏡検査を行ったが、薬剤(天然及び合成グリセロール)あるいは薬剤濃度による影響を明らかにできなかった。1) (Hine et al., 1953)
- 2.3 5匹ずつの雌のラット2グループに、容量比5%の天然グリセリンまたは、5%の合成グリセリンを与えた。餌は任意に与え、1ヶ月ごとに、血液学的研究(ヘモグロビン、赤血球、白血球およびその分画)を行い、実験終了時に、心臓、肺、脾臓、胃、腸、腎臓、胸腺、甲状腺及び腎臓について、顕微鏡検査を行った。体重は、グリセリンを摂取しているグループでわずかに増加した。テストグループと対照グループで、血液学的数値は類似していた。血液学的研究は、表皮と骨髄の接合部付近に石灰化した固まりを含むことを示した。この他に化合物に関連する影響は観察されなかった。1) (Anderson et al., 1959)
- 2.4 性別によって均等に分けられた18匹のラットのグループにそれぞれ0%, 20%, 10%, 5%の天然グリセロールを含む餌、および、0%, 20%, 10%, 5%の合成グリセロールを含む餌を50週間投与した。(合成グリセロールは、糖質の加水分解により合成され、1,2,3-ブタントリオール 0.11%及び1,2,4-ブタントリオール 0.09%を含む)タンパク質の量は、試験用の餌と対照用の餌の間でリンタンパク質によってバランスを保ち、餌のカロリーは同等であった。試験区と標準区のラットの成長速度に顕著な差は無かった。組織と臓器に対する病理学的検査を行ったところ、脳下垂体の成長に最も大きな影響を与える可能性を示した。しかし、どの成長点においてもグリセロールに起因すると考えられる規則性や差異は無かった。組織と臓器に対する顕微鏡検査において、グリセリンの種類及び投薬量の差に関連する重要な病理学的結果は示されなかった。雄のラットについて、試験区と標準区のラットの出生率に有意な差はなかった。雌のラットについて、対照区のラットに関する病理学上の調査結果は示されなかったが、試験区のラットの出生率に関しては、雄のラットと類似の結果が観察された。1) (Atlas Chemical Co., 1969)
- 2.5 性別によって均等に分けられた48匹のラットのグループにそれぞれ0%, 20%, 10%, 5%の天然グリセロールを含む餌、および、0%, 20%, 10%, 5%の合成グリセロールを含む餌を2年間投与した。(合成グリセロールは、糖質の加水分解により合成され、1,2,3-ブタントリオール 0.11%及び1,2,4-ブタントリオール 0.09%を含む)タンパク質の量は、試験用の餌と対照用の餌の間でリンタンパク質によってバランスを保ち、餌のカロリーは同等であった。グリセロールを含む餌を与えられたラットは標準のネズミよりも急速に体重が増加した。雄及び雌のラットの臓器/全体重の比について、20%のグリセロールを含む餌を与えられた場合、腎臓の重量が著しく増加し、10%のグリセロールを含む餌を与えられたラットは、心臓の重量が著しく増加した。臓器と組織に関する組織病理学的な検査において、薬剤(天然及び合成グリセロール)あるいは薬剤濃度に関する影響を明らかにできなかった。1) (Atlas Chemical Ind., 1969)

3 遺伝毒性

4 癌原性

5 生殖発生毒性

- 5.1 ラットに、61%のデンプンを含み、グリセロールを含まない餌、20%のデンプンと41%のグリセロールを含む餌、及び、61%のグリセロールを含み、デンプンを含まない餌をそれぞれ与えた。41%のグリセロールを含む餌を与えたラットは、繁殖を妨げられなかった。しかし、61%のグリセロールを含む餌を与えたラットは、栄養が不適切であったため、妊娠しなかった。1) (Johnson et al., 1933)
- 5.2 9匹の雄と18匹の雌のグループに30%のグリセロールを含む餌を与えた。この餌を食べたラットは7世代にわたり繁殖を繰り返した。この餌を与えられた雌から生まれた子供は標準の雌と比較して、平均20%体重が軽かった。これより少ない量のグリセロールを用いた研究は、餌の栄養が不適当であったため成功しなかった。1) (Guerrant et al., 1947)
- 5.3 ラット(雄雌を均等に分けた)2グループに、体重100gあたり1mLの蒸留水をまたは、体重100gあたり1mLの20%グリセロール水溶液を与え、それぞれのグループから動物(P)を育成した。それぞれのグループから、妊娠したラット5匹ずつの2グループに分けた。ひとつのグループに、妊娠期間中及び出産後12週間薬剤を投与し続けた。ラットの子供(F1)の成長を60日間観察し、100日後にF1世代のラットの一部について、生殖器の組織学的検査を行った。10匹の雄とF1世代の

雌と交配した。これらのラットにはグリセロールを投与したことは、F1およびF2世代の子供の成長と発情期の発生周期に影響を与えなかった。1) (Wegener, 1953)

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 14名の学生(男性10名, 女性4名)に95%グリセロール110gを50日間毎日, 食事と一緒に与えた。尿酸の排泄と維持代謝に際だった影響はなく, 赤血球, 白血球及びヘモグロビン量にも変化はなかった。副作用も報告されなかった。¹⁾ (Johnson, 1933)

引用文献

- 1) Greig, J.B. WHO Food Additive Series No.10. Glycerol and glycerol di-acetate. Twentieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives (JECFA). Geneva, 1976. (accessed; December 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v10je06.htm>)

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年12月19日	新規作成

和名:パラオキシ安息香酸メチル

No.:

英名: Methyl Parahydroxybenzoate

コード: 002295

CAS 登録番号: 99-76-3

別名: Methylparaben, ヘキサデシルアルコール

収載公定書:

■JP(14) □薬添規() □局外規() □食添() □粧原規・粧配規() □外原規()

■USP/NF(27/22) ■EP(4) ■FDA

最大使用量:

経口投与 40 mg、静脈内注射 30 mg、筋肉内注射 25 mg、皮下注射 25 mg、歯科注射 0.018 mg、局所麻酔注射 40 mg、一般外用剤 26 mg/g、経皮 0.26 mg/g、舌下適用 1.5 mg/g、直腸・腔・尿道適用 1 mg/g、眼科用剤 0.5 mg/g、耳鼻科用剤 1.5 mg/g、歯科外用及び口中用 1 mg/g、その他の外用 2 mg/g

■GRAS(184.1490)

JECFA の評価:

該当なし。

1 単回投与毒性

1.1 LD50

マウス	経口	>8000 mg/kg	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	静脈内	170 mg/kg	Matthews et al., 1956 ¹⁾
		ナトリウム塩で投与	
マウス	腹腔内	960 mg/kg	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	腹腔内	760 mg/kg	Matthews et al., 1956 ¹⁾
		ナトリウム塩で投与	
マウス	皮下	>333 mg/kg	Bijlsma, 1928 ¹⁾
マウス	皮下	1.20 g/kg	Adler-Hradecky and Kelentey, 1960 ¹⁾
		ナトリウム塩で投与	
ラット	経口	2100 mg/kg	Litton, 1974 ¹⁾
		0.85% saline suspension	
ラット	経口	>5000 mg/kg	Litton, 1974 ¹⁾
		21.8% saline suspension	
ラット 雄	経口	>5600 mg/kg	Litton, 1974 ¹⁾
		37 - 79% saline suspension	

パラオキシ安息香酸メチル

ラット	雌	経口	>15 g/kg	CTFA, 1976 ¹⁾
ラット		皮下	>500 mg/kg	Mason et al., 1971 ¹⁾
ウサギ		点眼	>2 g/kg 0.2% mixture	CTFA, 1979, 1980 ¹⁾

1.2 LD (致死量)

イヌ		経口	2 g/kg	Shuebel, 1930 ¹⁾
ウサギ		経口	3 g/kg	Shuebel, 1930 ¹⁾
ウサギ		静脈内	0.92 g/kg	Simonelli and Marri, 1939 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群雌雄各10匹のラットにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ0.2%含む製剤0, 40, 200 mg/kgを1か月間連日経口投与した。その結果、被験物質による死亡例はみられず、一般状態にも変化は認められなかった。体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、臓器重量、病理組織学的検査成績のいずれにも投与に関連した変化はみられなかった。1) (CTFA, 1980)

2.1.2 1群40匹のラットにパラオキシ安息香酸メチルナトリウム及びパラオキシ安息香酸エチルナトリウムをそれぞれ60:40に配合して、0.014 g/kgを18か月間連日経口投与した。投与2及び4か月目に各群10匹を屠殺して剖検及び病理組織学的検査に供した。1群各20匹のラットに同配合剤を0, 0.14及び1.4 g/kgを18か月間連日経口投与した。その結果、1.4 g/kg群では投与4及び8か月目に体重増加抑制を示したが、病理学的検査成績には変化が認められなかった。1) (Applied research Lab., 1942)

2.1.3 1群24匹のラットにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ2%, 8%含む飼料を96週間混餌投与した。またパラオキシ安息香酸エチル及びパラオキシ安息香酸ブチルをそれぞれ2%, 8%含む飼料を12週間混餌投与した。その他、陰性対照群を設けた。その結果、8%パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピル群では投与初期に体重増加抑制が認められた。8%混餌量では、パラオキシ安息香酸エチル群で体重増加抑制、自発運動の減少がみられ、投与1週目には数例の死亡例が認められた。8%パラオキシ安息香酸ブチル群雄では投与12週目までに全例が死亡した。同群雌では中毒徴候が認められた。2%パラオキシ安息香酸群では毒性学的に意義ある所見は認められなかった。試験終了時にいずれの生存例も屠殺して検査を行ったが、投与に関連した異常は認められなかった。1) (Matthews et al., 1956)

2.1.4 Fisher系ラットにパラオキシ安息香酸メチル0.6, 1.1, 2.0, 3.5 mg/kgをそれぞれ1群20, 40, 60, 80匹に52週間週2回皮下投与した。一部は投与終了後に屠殺し、残りは6か月間観察した。生存期間、体重増加、臓器重量に所見がみられたが、対照群と比較して有意差は認められなかった。1) (Mason, 1971)

2.2 ウサギ

パラオキシ安息香酸メチル

2.2.1 1群雌雄各5匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチルを0.2%含む製剤を5.5 mg/cm²/8.4%体表面積の割合で3ヵ月間連日経皮投与した。雌雄各7匹は無処置対照群とした。その結果、投与局所に判別できる程度から中等度な紅斑、軽微な浮腫が継続的にみられ、時折、軽微な落屑が認められた。試験期間中に死亡例3例がみられたが、投与との関連は認められなかった。体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、病理組織学的検査成績には、被験物質投与と関連した変化は認められなかった。1) (CTFA, 1980)

2.2.2 1群雌雄各5匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチルを0.2%含む製剤を6.6及び11 mg/cm²/8.4%体表面積の割合で3ヵ月間連日経皮投与した。その結果、投与局所に判別できる程度から中等度な紅斑、軽微な浮腫が継続的にみられ、時折、軽微な落屑が認められた。いずれの投与群にも死亡例はみられず、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、病理組織学的検査成績には、被験物質投与と関連した変化は認められなかった。1) (CTFA, 1980)

2.2.3 1群雌雄各3あるいは4匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ0.2%含む製剤を2及び6 mg/cm²/10%体表面積の割合で3ヵ月間連日経皮投与した。6 mg群及び無処置対照群では、紫外線(Westinghouse 製 FS-20 ランプで波長 2800-4000 Åを6インチの距離で4分間)を連日照射した。その結果、投与局所に中等度な紅斑、軽微な浮腫、軽度な落屑が継続的に認められた。1) (CTFA, 1981)

2.3 イヌ

2.3.1 1群各1匹のイヌにパラオキシ安息香酸メチルを18, 53 mg/kgを4日間経口投与した。剖検及びその他所見に毒性学的変化は認められなかった。1) (Bijlsma, 1928)

2.3.2 離乳したイヌ6匹にパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ1 g/kgを378~422日間連日経口投与した。イヌ3匹にパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ0.5 g/kgを318~394日間連日経口投与した。イヌ2匹は無処置対照とした。試験終了後、屠殺した結果、いずれの投与群にも毒性徴候は認められず、全ての組織は正常であった。1) (Matthews et al., 1956)

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1538 大腸菌 WP2	直接法及び代謝活性化 法:0.33-10 mg/plate	陰性	Prival et al., 1991 ²⁾
復帰変異	サルモネラ菌 TA1530 サッカロミセス菌 D-3	0-100 µg/mL	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾

パラオキシ安息香酸メチル

復帰変異	宿主経由法: マウス及びサルモネラ 菌 TA1530, サッカロミ セス菌 D-3	経口:単回投与 0-5000 mg/kg, 5日間投与 0-3500 mg/kg	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
in vitro 染色体異常	チャイニーズハムスタ ー由来細胞	0.50 mg/mL	陽性	Ishidate et al., 1978 ¹⁾
in vitro 染色体異常	チャイニーズハムスタ ー由来肺細胞	0.125 mg/mL	陽性	Matsuoka et al., 1979 ¹⁾
in vitro 染色体異常	ヒト胎児肺細胞	1-100 μg/mL	陽性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
in vivo 染色体異常	ラット 経口:単回投与	5-5000 mg/mL	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
in vivo 染色体異常	マウス 経口:5日間 投与	0-5000 mg/kg	5000 mg/kg で細胞分裂 に影響を与 える。	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
優性致死	雄性ラット 経口:単回 及び5日間投与	0-5000 mg/kg	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾

4 癌原性

- 4.1 C57BL/6 マウス雄 100 匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mg を鼠径部に皮下投与した。5 週間後に投与部位皮膚を切除、細切してプールした。この混合物を C57BL/6 マウス雄 25 匹に皮下投与した。18 週間後にマウスを屠殺して、腫瘍を顕微鏡的に観察した。投与部位皮下には多数の巨細胞を伴う肉芽腫巣が散在していた。痂皮及び囊胞がみられたが、肉芽や痂皮が悪性化することはない。このことから、パラオキシ安息香酸メチルは本試験条件下ではがん原性はないものとみなした。1) (Homburger, 1968)
- 4.2 CF-1 A 及び A/Jax マウス雌各 50 匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mg を尾静脈に単回投与した。また、CF-1 マウス雌 20 匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mg を連日 7 ヶ月間腹腔内投与した。投与 7 ヶ月目に屠殺して、肺について腫瘍を調べた。肺腺腫の形成は投与群と対照群で差が認められなかった。1) (Homburger, 1968)
- 4.3 C57BL/6 マウス雄 50 匹に dibenzo[a,l]pyrene(DBP) 12.5 μg を皮下投与した。24 時間後にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mg を同じ部位に皮下投与した。7 日、14 日後にパラオキシ安息香酸メチルを追加投与した。マウスは 29-31 週目に屠殺した。その結果、パラオキシ安息香酸メチルのがん原性は認められなかったが、陽性対照(クロトン油)群でも同様にがん原性がみられなかったので、本試験からは結論が得られなかった。1) (Homburger, 1968)