

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

5.1.1 上記 2.1.1 に記述した 17 ヶ月間試験に供したマウスの一部を交配し、5 世代に亘る繁殖試験を行った。結果の中には、体重だけが記載されている。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 食事中に 0.3-0.4g の安息香酸を 62 日間に亘って与えた 6 名では、血液像、尿組成、窒素バランス及び健康状態に異常は見られなかった。¹⁾ (Chiienden et al., 1909)

8.3 ペニシリンで治療中の名の患者に毎日 1200mg の安息香酸を 8 回に分けて、8 名は 5 日間、1 名は 14 日間与えたが、何ら影響は見られなかった。内因性ノクレアチニンのクリアランスにも、通常の尿分析にも異常は見られなかった。¹⁾ (Waldo et al., 1949)

引用文献

1) WHO Food Additives Series 18, 1983

BENZOIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je04.htm>

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 03 月 30 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: Benzoic Acid)

和名:安息香酸ナトリウム

英名:Sodium Benzoate

No.: 78

コード: 002024

CAS 登録番号:

別名:

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7) □粧原基・粧配規 □外原規
 ■USP/NF(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

経口投与 2200mg、静脈内注射 40mg(点滴)、筋肉内注射 20mg、皮内注射 0.06mg、その他の注射 0.3mg、一般外用剤 5mg/g、歯科外用及び口中用 0.7mg/g、眼科用剤 0.2mg/mL
 ■GRAS(184.1733)

JECFA の評価:

ラットにおける無毒性量は混餌投与で1%(10,000ppm)であり、これは 500mg/kg bw に相当する。ヒトの一日摂取許容量(ADI)は0-5mg/kgbwである*。

*:安息香酸及びそのナトリウム、カリウム、カルシウム塩の合計として表す。

安息香酸も参照のこと。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口(Na 塩)	2,700mg/kg	Deuel et al., 1954
	静脈(Na 塩)	1.714mg/kg±124	Spector, 1956
ウサギ	経口(Na 塩)	2,000mg/kg	Spector, 1956
	皮下(Na 塩)	2,000mg/kg	Spector, 1956
イヌ	経口(Na 塩)	2,000mg/kg	Spector, 1956
ラット	経口(フリー)	2,000-2,500mg/kg	Ignat'ev, 1965

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 マウスに3gの安息香酸ナトリウムを10日間給餌したところ、グリシンプール(Glycine pool)の枯渇によると思われるクレアチン産生の減少がみられた。¹⁾ (Polonowski &

Boy, 1941)

- 2.1.2 1群雌雄50匹のマウスに、80mg/kg/dayの安息香酸、160mg/kg/dayの安息香酸ナトリウム及びその両者(用量は同じ)を胃管により経口投与した。両者投与群では体重減少が観察され、死亡率は最も高かった2.5ヶ月目に5日間食事制限を行うと双方の群で死亡率は85%になった。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)
- 2.2 ラット
- 2.2.1 1群雌雄各5匹のラットに、16-1090mg/kgの用量の安息香酸ナトリウムを30日間供餌した。体重、食欲、死亡率に影響は見られず、臓器に組織学的変化も見られなかった。¹⁾ (Smyth & Carpenter, 1948)
- 2.2.2 1群雌雄3匹のラットに、安息香酸ナトリウムの0、2又は5%の混餌飼料を28日間与えた。5%群では最初の2週間で、超興奮性、尿失禁及び痙攣を来し全例死亡した。2%群では雌雄ともに摂餌量が減少し、雄では体重減少がみられた。¹⁾ (Fanelli & Halliday, 1963)
- 2.2.3 1群15匹のラットに、安息香酸ナトリウムを0また5%若しくは5%の安息香酸ナトリウム+1%のグリシンを混入した餌を3週間給餌した。5%群では体重の減少が見られたが、その程度は1%のグリシン投与により軽減された。肝のコレステロール含量は変化しなかったが、リン脂質は5%群で有意に低下した。同群では骨格筋のカリウム濃度も低かった。グリシンはこれらのカリウム及びリン脂質の低下を是正した。¹⁾ (Kowalewski, 1960)
- 2.2.4 1群4-19匹の雄ラットに、0、1.5、2.0、2.5、3、3.25及び3.75%の安息香酸ナトリウムを含む餌を40日間与えた。対照群に比べ全ての群で成長は鈍化し、3%以上の群では死亡率は高く、食餌効率が悪化して成長は極めて抑制された。グリシンの添加はこれらの毒性を軽減化した。死亡例では運動失調、震顫及び痙攣を伴って死亡し、眼には重篤な炎症が見られた。1群10-15匹の幼弱ラットでの安息香酸ナトリウム0、1.5、2.0、2.5又は3%を含む別の混餌実験では、3%群でも体重増加に変化は見られなかった。グリシン添加はこの体重減少をも改善した。¹⁾ (Griffith, 1960)
- 2.2.5 1群雌雄10匹のラットに、0、0.5、1、2、4及び8%の安息香酸ナトリウムを含む餌を6週間与えた。8%群の全例及び4%群の19例は、4週間以内に死亡した。6週間での生存例は2、1及び0.5%群で、夫々19、18及び17匹であった。4%以上の群では体重減少が著明であった。投与群では急性毒性所見として感受性亢進が見られたが、痙攣、その他の症状は観察されなかった。4%及び8%群の死亡例の剖検所見では、脾及びリンパ節の萎縮を除き形態学的な異常は認められなかった。生存例においても形態学的な異常は見られなかった。¹⁾ (Sodemoto & Enomoto, 1980)
- 2.2.6 1群8-10匹のラットに、1、2、4および8%の安息香酸ナトリウム含有食で90日間の試験を行った。8%群では平均13日で4匹が死亡した。生存例4匹の体重増加は同じ摂餌量で対照群の2/3であった。腎、肝重量は対照群に比し有意に高かった。低用量

群では明白な影響は見られなかった。¹⁾ (Deuel et al., 1954)

- 2.2.10 28匹の幼弱ラットに5%の安息香酸ナトリウムを含有する餌を3週間与えた。19匹が2週以内に死亡した。摂餌量は有意に減少し、殆どの動物が激しい下痢を生じた。剖検所見では、腸管出血と鼻出血塊が見られたが、尿は正常であった。同様の食餌を与えた5匹の成獣ラットも5週間以内に著しい体重減少を伴って死亡した。¹⁾ (Kieckebusch & Lang, 1960)

2.3 モルモット

- 2.3.1 1群4匹のモルモットに、150mg/kgの安息香酸塩+安息香酸を毎日65日まで与えた結果、有害作用は認められなかった。同用量が壊血病の動物に給餌された場合には、寿命の短縮が認められた。¹⁾ (Kluge, 1913)

3 遺伝毒性

- 3.1 0.05x10²-5x10⁴ ppm濃度の安息香酸ナトリウムはソラマメの根の分裂細胞に対し影響を与えた。最も著明な変化はDNA合成の抑制及び分裂後期のbridge、小核誘導である。¹⁾ (Njagi & Gopalan, 1982)
- 3.2 安息香酸ナトリウムは、in vitro 変異原性試験でラット細胞に染色体異常を生じ、また復帰変異試験(REC assay)で陽性を示した。サルモネラ菌を用いたエームス試験では陰性であった。¹⁾ (Kawachi, 1975, cited by Sodemoto & Enomoto, 1980)

4 癌原性

- 4.1 1群雄50匹と雌52匹からなるF-344系ラット(4-5週齢)に安息香酸ナトリウムを1又は2%含有する飼料(夫々500mg/kg/日又は1000mg/kg/日に相当)を18-24ヶ月間与えた。対照群には雄25匹、雌43匹を用い、基礎飼料を与えた。飼料は過剰を避けるために適切に制限し、水は自由に与えた。生存動物はすべて18-25ヶ月の間に殺処分した。死亡例および殺処分例の全てを剖検し、各種の器官及び組織を病理組織学的に検査した。処置動物には被検物に直接関連する有害な臨床所見は見られなかった。平均体重および死亡率における投与、対照群間の差は無視できるものであった。腫瘍発現には雌雄の投与、対照群間に変動が見られたが、投与群に発現した腫瘍は、対照群のそれとタイプ及び発生数が類似していた。ラットでは安息香酸ナトリウムによる発癌性の証拠は見出せなかった。¹⁾ (Sodemoto & Enomoto, 1980)。

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

- 5.1.1 ラットの群(群毎の数不明)に安息香酸ナトリウムの100、315及び1000mg/kgの用量を妊娠9-11又は12-14日の間、腹腔内投与した。対照群には処置動物と同日に90又は100mg/kgの塩化ナトリウムを投与した。1000mg/kg群では、両処置期間共に子宮内

死亡の増加及び胎児体重の減少が見られた。9-11 間投与群の胎児は肉眼的に異常を示したが、そのタイプや頻度は明らかにされていない。¹⁾ (Minor & Becker, 1971)

5.3 ニワトリ

5.3.1 孵卵4日目に卵の気室に 5mg/egg の大量の安息香酸ナトリウムを注入したが、奇形誘発作用は生じなかった。¹⁾ (Verrett et al., 1980)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 ヒトによっては 5.7gの安息香酸ナトリウムは著明な消化管障害を起こす (Meissner & Shepard, 1866)¹⁾ が、一方 25-40gに耐えるとの報告もある (Bignami, 1924)¹⁾。悪影響なく、1 日量として 12gまでが治療に使われているが (Seenator, 1879)¹⁾、しかし、同じ量を 5 日間以上与えたヒトの 30%には胸焼けと食欲不振を生じたとの報告もある (Waldo et al., 1949)¹⁾。ヒトでの急性毒性は容易に回復する。その作用はおそらく何らかの組織障害に関連するというよりも酸—塩基平衡の乱れによるものであろう。¹⁾ (Barnes, 1959)
- 8.4 喘息、鼻炎、蕁麻疹の患者の中には、安息香酸塩を含む食事あるいは飲み物の摂取後に症状が増悪化したとの報告がある。¹⁾ (Freddman, 1977)

引用文献

1) WHO Food Additives Series 18, 1983

BENZOIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je04.htm>

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年03月30日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: Sodium benzoate)

和名： 安息香酸ベンジル
 英名： Benzyl Benzoate
 No.: 79
 コード： 002025
 CAS No.: 120-51-4
 別名： Benzoic acid benzyl ester; benzylbenzenecarboxylate; benzyl phenylformate

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添() □粧原基・粧配規 ■外原規(1991)
 ■USP/NF(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

経口投与 5.6mg、筋肉内注射 371mg

JECFA の評価:

1 日許容摂取量(ADI)は 0-5 mg/kg である(1996)。

香料として使用する場合、現在の使用量において安全性上の問題は認められない。1996 年のミーティングにて評価した安息香酸、及びそれと同等と表示された安息香酸塩（カルシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩）、ベンズアルデヒド、ベンジルアセテート、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジルの ADI: 0-5 mg/kg は、57 回ミーティングにおいても支持された。

単回投与毒性

1.1 LD₅₀ (WHO Food Additive Series no.48)⁵⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口	1600 mg/kg	Draize et al., 1948
ラット	経口	1900 mg/kg	Draize et al., 1948
ラット	経口	2800 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945
モルモット	経口	1100 mg/kg	Draize et al., 1948
ウサギ	経口	2000 mg/kg	Draize et al., 1948
ウサギ	経口	1700 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945
ネコ	経口	2200 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945

2 反復投与毒性

該当資料なし

3 遺伝毒性(WHO Food Additive Series no.48)⁵⁾

試験の種類	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネズミフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	3 µmol/plate (±S9)	陰性	Florin et al. 1980
復帰突然変異	ネズミフス菌 (TA98, TA100)	5000 µg/plate (±S9)	陰性	Schunk et al. 1986

4 癌原性

該当資料なし

5 生殖発生毒性

5.1 妊娠ラットに妊娠0日から分娩21日まで、安息香酸ベンジルの10,000 ppmを飼料に混じて供与した。胎児の外表、内臓及び骨格検査において、異常は認められなかった。³⁾ (Hayes & Laws, 1991)

6 局所刺激性

6.1 ブタ、ヒツジ、雌ウシ、ウマに、安息香酸ベンジルを5もしくは6日間経皮投与した結果、毒性兆候はみられなかったが、ネコでは毒性が発現した。²⁾ (Clayton & Clayton, 1981-1982)

7 その他の毒性

該当文献なし

8 ヒトにおける知見

8.1 禁忌: 過敏症の既往がある患者に対しては使用禁忌である。(McEvoy GK, 1994)

8.2 安息香酸ベンジルは比較的低毒性であるが、皮膚及び眼に対する刺激性を示す場合がある。眼及び尿路への適用は避けること。¹⁾ (America Medical Association, 1994)

引用文献

- 1) American Medical Association, Council on Drugs. AMA Drug Evaluations Annual 1994. Chicago, IL: American Medical Association, 1994. p.1615.
- 2) Clayton GD and FE Clayton (eds.). Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. New York: John Wiley Sons. 1981-1982. p. 2308
- 3) Hayes WJ Jr., ER Laws Jr. (eds.). Handbook of Pesticide Toxicology. Volume 3. Classes

of Pesticides. New York, NY: Academic Press Inc., 1991. p. 1507

- 4) McEvoy GK (ed). American Hospital Formulary Service—Drug Information 94. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, Inc. 1994 (plus supplements). p. 2298.
- 5) WHO Food Additive Series No.48 Hydroxy- and alkoxy-substituted benzyl derivatives. (accessed; Oct. 28, 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je14.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年03月07日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : benzyl benzoate; TOXNET-benzyl benzoate)

和名: アンソッコウ
 英名: Benzoin
 No.: 80
 コード: 120015
 CAS No.: 8050-35-9
 別名: 安息香

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 □粧原基・粧配規 □外原規
 ■USP/NF(28/23) □EP ■FDA

最大使用量:

一般外用剤 15mg/g

- 1 単回投与毒性
該当資料なし
- 2 反復投与毒性
該当資料なし

3 遺伝毒性

	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネスミチラス菌 (TA102)	1-5000 µg/plate (±S9)	陰性	Jung et al. 1992 5)
	ネスミチラス菌 (TA97, TA98, TA100, TA102)	32-1000 µg/plate (±S9)	陰性	Baker et al. 1985 2)
	ネスミチラス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	50-5000 µg/plate (±S9)	陰性	Rexroat et al. 1985 10)
不定期DNA合成	ラット肝細胞	0.001-10 mM (-S9)	陽性	Glauert et al. 1985 3)
遺伝子突然変異	チャイニーズハムスター CHO 細胞	10-500 µg/mL (-S9)	陰性	Oberly et al. 1990 9)
		2.5-250 µg/mL (+S9)	陰性	

マウス・リンフォーマ L5178Y 細胞	300-900 µg/mL (±S9)	陰性	Lee et al. 1985 ⁷⁾
マウス・リンフォーマ L5178Y 細胞	1-500 µg/mL (-S9) 0.1-10 µg/mL (+S9)	陰性 陽性	Oberly et al. 1985 ⁹⁾
チャイニーズハムスター V79 細胞	250-3000 µg/mL (-S9) 250-3000 µg/mL (+S9)	陰性 陽性	Lee et al. 1985 ⁷⁾
チャイニーズハムスター V79 細胞	100-300 µg/mL (-S9) 100-400 µg/mL (+S9)	陰性 陽性	Kuroda et al. 1985 ⁶⁾

4 癌原性

- 4.1 雌雄 B6C3F₁系マウスに、2500 及び 5000 ppm 濃度のベンゾインを含む飼料を 2 年間供与した結果、がん原性を示唆する結果は認められなかった。⁸⁾ (NCI/NTP, 1980)
- 4.2 雌雄 F344 系ラットに 250 及び 500 ppm 濃度のベンゾインを含む飼料を 2 年間供与した結果、がん原性を示唆する結果は認められなかった。⁸⁾ (NCI/NTP, 1980)

以下、5-7 については該当文献なし。

- 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 最小致死量 (ヒト): 0.5-5.0 g/kg (Gosselin et al. 1976 ⁴⁾)

引用文献

- 1) Amacher DE and Turner GN: Tests for gene mutational activity in L5178Y/TK assay system; Prog Mutat Res 5 (Eval. short-term tests carcinog.): 487-496, 1985.
- 2) Baker RSU and Bonin AM: Tests with the Salmonella plate-incorporation assay; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 177-180, 1985.
- 3) Glauert HP, Kennan WS, Sattler GL, and Pitot HC: Assays to measure the induction of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 371-373, 1985.
- 4) Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, and Gleason MN: Clinical toxicology of commercial products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976., p.11-156.
- 5) Jung R, Engelhart G, Herbol TB, Jaeckh R and Mueller W: Collaborative study of mutagenicity with salmonella typhimurium TA102; Mutat Res 278(4):265-270, 1992.

- 6) Kuroda Y, Yokoiyama A, and Kada T: Assays for the induction of mutation to 6-thioguanine resistance in Chinese hamster V79 cells in culture: Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 537-542, 1985.
- 7) Lee CG and Webber TD: The induction of gene mutations in the mouse lymphoma L5178Y/TK+/- assay and the chinese hamster V79/HGPRT assay: Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 547-554, 1985.
- 8) NCI/NTP Carcinogenesis technical report series: National Cancer Institute/National Toxicology Program: U.S. Department of Health and Human Services. TR-204 1980.
- 9) Oberly TJ, Rexroat MA, Bewsey BJ, Richardson KK and Michaelis KC: An evaluation of the CHO/HGPRT mutation assay involving suspension cultures and soft agar cloning: Results for 33 chemicals; Environ Mol Mutagen 16(4):260-271, 1990.
- 10) Rexroat MA and Probst GS: Mutation tests with Salmonella using the palate-incorporation assay: Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 201-212, 1985.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年03月07日	新規作成(検索式; TOXNET-benzoin)

和名:イソシアヌール酸

英名:Isocyanuric acid

No.:85

コード:108599

CAS 登録番号:108-80-5

別名:Cyanuric acid

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF EP FDA

最大使用量:

殺虫剤

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	>10000 mg/kg ¹⁾
ウサギ	皮膚	7940 mg/kg ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 シアヌール酸ナトリウムの 2000~2200 mg/kg/day を B6C3F1 マウスに、500~700 mg/kg/day を CD ラットにそれぞれ飲水投与した。雄のマウスおよびラットに膀胱上皮細胞の過形成に伴う膀胱結石がみられた。¹⁾

2.1.2 シアヌール酸ナトリウムの 500~6000 mg/kg/day を B6C3F1 マウスおよび F334 ラットに、経口 14 週間投与した。一般症状、肉眼的および病理組織学的所見にはマウスおよびラットとも異常は認められなかった。¹⁾

3 遺伝毒性

3.1 復帰突然変異試験

シアヌール酸ナトリウムの 10000 µg/plate までをネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535 および TA1537 に処理し、復帰突然変異試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず全ての菌株で陰性であった。¹⁾

3.2 マウスリンフォーマ TK 試験

シアヌール酸ナトリウムの 2000 µg/mL までを L5178Y 細胞に処理し、マウスリンフォーマ TK 試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。¹⁾

3.3 姉妹染色分体交換試験

シアヌール酸ナトリウムの 1500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までをチャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞 (CHO) に処理し、姉妹染色分体交換頻度試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。¹⁾

3.4 ラット骨髄染色体異常試験

シアヌール酸ナトリウムの 5000 mg/kg までをラットに経口単回投与し、24 および 48 時間後に骨髄細胞を採取して、染色体異常誘発性を検討した。その結果、陰性であった。¹⁾

4 癌原性

4.1 マウス

シアヌール酸ナトリウムの 100, 400, 1200 および 5375 ppm を、B6C3F マウス 1 群雌雄各 80~100 匹に 2 年間飲水投与した。18 ヶ月までのところ、5375 ppm 群の雌で若干の体重減少、尿中ナトリウム量の増加、ヒアルロン酸ナトリウム群での尿中ナトリウム量の増加以外には、投与に起因した死亡、臨床パラメータ、病理組織学的変化はみられなかった。¹⁾

4.2 ラット

シアヌール酸ナトリウムの 400, 1200, 2400 および 5375 ppm を CD ラット 1 群雌雄各 80~100 匹に 2 年間飲水投与した。コントロール群には水道水またはヒアルロン酸ナトリウム水(ナトリウムイオン濃度を 5375 ppm 群と同等にした)を投与した。投与後 12 ヶ月の 5375 ppm 群の雄で 100 例中 13 例の死亡がみられた(主に泌尿器系の結石)。後半の 12 ヶ月では、投薬に関連した死亡はみられず、肉眼的および病理組織学的変化もみられなかった。体重、摂餌量、臨床パラメータの変化もなかった。腫瘍の発生頻度は、死亡データとは一致せず、シアヌール酸ナトリウムは、ラットの雌雄に対して、発癌性物質ではないと結論づけた。無毒性量は、前半の 12 ヶ月で 2400 ppm (平均摂取量: 雄 154 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$, 雌 266 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)、後半の 12 ヶ月では 5315 ppm (平均摂取量: 雄 371 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$, 雌 634 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$) であった。¹⁾

5 生殖発生毒性

5.1 催奇形性試験

5.1.1 ラット

シアヌール酸ナトリウムの 200, 1000 および 5000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を CD ラット 1 群 25 匹に妊娠 6~15 日の間、経口投与した。溶媒対照群、4% カルボキシメチルセルロース、無処置群(水を投与)およびヒアルロン酸ナトリウム(ナトリウムイオン濃度を 1000 および 5000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ と同等にした)を設定した。溶媒対照群、無処置群、シアヌール酸およびヒアルロン酸ナトリウム群の 200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ では、死亡率、体重変化および有害作用に差は見られなかったが、ヒアルロン酸ナトリウム群の 500 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ で 11 匹の死

亡がみられ、胎児の肋骨湾曲が増加した。胎児試験の結果より、シアヌール酸ナトリウムはラットで胎児毒性または催奇形性を示さなかった。¹⁾

5.1.2 ウサギ

シアヌール酸ナトリウムの 50, 200 および 500 mg/kg/day を Dutch-belted ウサギ 1 群 9~10 匹(対照群および高用量群は 20~21 匹)の妊娠 6~18 日の間、経口投与した。対照群には水を 20 mL/kg 投与した。試験実施中に薬物投与に起因した死亡および有害作用は観察されなかったが、投与期間中、200 および 500 mg/kg/day 群で軽度の体重減少がみられた。しかし、投与終了 18 日後には体重は増加していた。胎児毒性は妊娠 28 日目までみられなかったが、500 mg/kg/day 群で胎児の体重および頭殿長が対照群と比較してわずかに減少した(背景データの範囲内)。胎児に奇形または骨格異常はみられなかった。¹⁾

5.2 3 世代試験

生殖能を評価するためにシアヌール酸ナトリウムの 400, 1200 および 5375 ppm を CD ラットの雄 12 匹および雌 24 匹に飲水投与した。対照群には水道水またはヒアルロン酸ナトリウム水(ナトリウムイオン濃度を高用量群と同等にした)を投与した。投与は 36 日齢から交配まで最低 100 日間とした。体重および摂餌量に変化はみられなかった。妊娠期間、同腹胎児数、離乳期までの生存率、性比、胎児体重における交配能には変化はみられず、生殖能への影響はみられなかった。5375 ppm の雄で上皮細胞の過形成や慢性膀胱炎に伴う結石がみられた以外は、臓器重量や病理所見に変化はみられなかった。シアヌール酸ナトリウムは 3 世代試験において生殖毒性を示さなかった。¹⁾

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) Hammond EG, Barbee SJ, Inoue T, Ishida N, Levinskas GJ, Stevens MW, Wheeler AG, Cascieri T. A review of toxicology studies on cyanurate and its chlorinated derivatives. Environ. Health Perspect. 1986; 69: 287-92

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年10月05日	新規作成(検索式: JECFA-Monographs & Evaluations: isocyanuric acid、MEDLINE/PubMed: cyanuric acid/ae)

和名: イソステアリルパルミテート

英名: Isostearyl Palmitate

No.: 87

コード: 111546

CAS 登録番号: 72576-80-8

別名: パルミチン酸イソステアリル、Hexadecanoic acid, isooctadecyl ester、Isooctadecyl hexadecanoate、EINECS 276-719-0、ISP、Toenol#0816、ユニスターMB1816、オクタデシルパルミテート<NS-118>、リラニットISP、ニッコールISP

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規(1997) 外原規
USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 100 mg/g

JECFA の評価:

評価は終了していない。

以下、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

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 12 月 30 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : 72576-80-8、Medline/PubMed : 72576-80-8、Isostearyl Palmitate、Hexadecanoic acid, isooctadecyl ester、Isooctadecyl hexadecanoate、TOXNET : 72576-80-8)

和名: イソプロパノール
 英名: Isopropanol
 No.: 93
 コード: 001060
 CAS No.: 67-63-0
 別名: イソプロピルアルコール

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 □粧原基・粧配規 □外原規
 ■USP/NF(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

一般外用剤 700mg/g

JECFA の評価:

香料として使用する場合、現在の使用量において安全性上の問題は認められない。データの不足により、1日許容摂取量(ADI)は設定できなかった。²⁾

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀ (PIM 290)¹⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口	4.8 g/kg	
ラット	経口	4.42-5.84 g/kg	
ウサギ	経口	7.9 g/kg	
	経口	6.4 mL/kg	Lehman, 1944
	経皮	13 g/kg	

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 イソプロピルアルコールの潜在的毒性について、110匹の雄性 Wistar ラットに0, 1, 2, 3もしくは5%溶液を飲料水として12週間供与することにより検討した。嗜好性の理由により、投与2週に最高用量を4%濃度に低下した。1日平均摂取量は0, 870, 1300, 1700及び2500 mg/kgと報告されている。1700もしくは2500 mg/kg 群では、統計学的に有意な体重の減少が認められた。1300 mg/kg以上の群で、統計学的に有意な肝臓相対重量の変化が用量依存的に認められた。2500 mg/kg

群では精巣重量の明らかな増加がみられた。1300 mg/kg 以上の群で腎臓の相対重量の増加がみられた。1700 mg/kg 以上の群で統計学的に有意な副腎の相対重量の増加が認められた。腎臓の近位尿細管に硝子円柱形成の増加及び硝子滴の増加が、用量依存的に認められた。無毒性量は 870 mg/kg/日であった。(WHO Food Additive Series No.42, Pilegaard & Ladefoged, 1993)²⁾

3 遺伝毒性 (WHO Food Additive Series No.42)²⁾

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネスミチラス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	3 μmol/plate (±S9) (174 μg/plate)	陰性	Florin et al. 1980
	ネスミチラス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 大腸菌 (WP2uvrA)	5-5000 μg/plate (±S9)	陰性	Shimizu et al, 1985
	ネスミチラス菌 (TA97, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537)	≤10 mg/plate (±S9)	陰性	Zeiger et al., 1992
前進突然変異	チャイニーズハムスター-卵巣細胞, <i>hprt locus</i>	0.5-5 mg/mL (±S9)	陰性	Chemical Manufacturers' Association, 1990
	チャイニーズハムスター-卵巣細胞, <i>hprt locus</i>	0.5-5 mg/mL (±S9)	陰性	Kapp et al., 1993

4 癌原性 (PIM 290)¹⁾

4.1 動物実験において、がん原性はみられなかった。(Cheminfo, 1989)

4.2 劣化品 (イソプロピルアルコール) には、職業上の曝露により呼吸器系の腫瘍の発現が懸念されている。(Weil et al., 1952)

5 生殖発生毒性

5.1 母動物毒性が発現する用量の吸入により、胎児体重の低下及び骨格異常の増加が認められた。(PIM 290, Nelson et al., 1988)¹⁾

5.2 1群 25匹のSD系妊娠ラットの妊娠6日～15日に、イソプロピルアルコールの0, 400, 800及び1200 mg/kgを経口投与した。800及び1200 mg/kg群では死亡がみられた。母動物の妊娠期間に体重増加の抑制がみられ、800及び1200 mg/kg群の妊娠子宮重量の低下との関連が認められた。400 mg/kg群では母動物毒性及び胎児の発生への影響はみられなかった。いずれの群においても催奇形性は認められなかった。(WHO Food Additive Series No.42, Tyl et al, 1994)²⁾

5.3 1群 15匹の妊娠ウサギ (ニュージーランドホワイト) の妊娠6日～18日に、

イソプロピルアルコールの0, 120, 240, 480 mg/kg を経口投与した。480 mg/kg 群の4例が死亡し、重篤な毒性兆候がみられ、統計学的に有意な摂餌量の低下が認められた。120及び240 mg/kg 群では母動物並びに胎児の発生への影響はみられなかった。いずれの群においても催奇形性は認められなかった。(WHO Food Additive Series No.42, Tyl et al, 1994)²⁾

- 5.4 イソプロピルアルコールを飲水に混じてラットに3世代にわたり供与した。イソプロピルアルコールの平均摂取量は、第1, 第2及び第3世代でそれぞれ1470, 1380, 1290 mg/kgであった。第1世代では、投与初期に成長の遅延がみられたが、投与13週には回復した。成長に対するその他の影響、並びに生殖への影響は認められなかった。(WHO Food Additive Series No.42, Lehman et al, 1945)²⁾

6 局所刺激性 (PIM 290)¹⁾

- 6.1 刺激性発現用量: 皮膚 (ウサギ): 500 mg/24h (軽度)
眼 (ウサギ): 0.1 mL 70%溶液 (重度)

7 その他の毒性

7.1 併用毒性 (PIM 290)¹⁾

- 7.1.1 イソプロピルアルコールはハロケン類 (例; 四塩化炭素) の肝毒性及び腎毒性を増強した。(Ellenhorn, 1981)

8 ヒトにおける知見

8.1 その他

- 8.1.1 成人の致死量は240 mL (2-4 mL/kg) より低いものと推定される。死亡時の血中薬物濃度は150 mg/dL (25 mmol/L) であった。しかしながら、透析による生存例の血中濃度が560 mg/dLであったことも報告されている。(PIM 290)¹⁾

- 8.1.2 8人の成人にイソプロピルアルコールの0, 2.6もしくは6.4 mg/kgを6週間摂取させた。血液もしくは尿における生化学的もしくは細胞学的検査、肝臓におけるスルホプロモフタレインの排出能、眼の肉眼的性状、ボランティアの一般状態に明らかな変化は認められなかった。(WHO Food Additive Series No.42, Wills et al., 1969)²⁾

8.2 急性毒性

8.2.1 経口摂取 (PIM 290)¹⁾

- 8.2.1.1 中毒の一般的な経路である。30分以内に80%が吸収され、2時間以内に完全に吸収される。症状としては嗜眠、消化管痛、痙攣、悪心、嘔吐及び下痢がみられ、大量投与により意識消失を伴う死亡が認められた。小児では、70%イソプロピルアルコー

ルを3回以上嚥下した場合、医師による観察が必要な状態となる。

8.2.1.2 イソプロピルアルコール中毒は急速 (30~60 分) に発症し、数時間以内に最大の作用を示す。重篤な毒作用は初期の消沈及び血圧低下である。その他の症状としては、めまい、一般状態不良、頭痛、錯乱、胃の刺激、腹痛、嘔吐、吐血、血圧低下、頻脈、(循環器系の抑制)、十分な腱反射の消失がみられた。

8.2.2 吸入 (PIM 290) ¹⁾

8.2.2.1 中毒の一般的な経路である。軽度の気道系の刺激性は 400 ppm で生じる。高濃度により、悪心、頭痛、もうろうとした状態、嗜眠、運動失調、深い昏睡に陥る。

8.2.3 経皮曝露 (PIM 290) ¹⁾

8.2.3.1 短時間の曝露は刺激性を示さないが、接触時間の延長により中枢神経系への作用を誘発する。(Martinez, 1986)

8.2.3.2 発熱調整のため大量のイソプロピルアルコールを吸込んだ小児は、結果としてかなりの量を吸収してしまうかもしれない。

8.2.4 眼への接触 (PIM 290) ¹⁾

8.2.4.1 蒸気は 400 ppm で軽度の刺激性を示す。液体の眼に対する直接の接触は重篤な刺激性 (Cheminfo, 1989) 及び角膜の損傷を生じる。(Osborn and Rosales, 1981)

8.3 慢性毒性

8.3.1 経口摂取 (PIM 290) ¹⁾

8.3.1.1 イソプロピルアルコールの 6.4 mg/kg を 1 日 1 回 6 週間摂取させた結果、血液もしくは尿における生化学的もしくは細胞学的検査において明らかな変化は認められなかった。(Cheminfo, 1989)

8.3.2 吸入 (PIM 290)

8.3.2.1 イソプロピルアルコール製造作業者において、sinus cancer 及び喉頭癌の過剰な発現が認められている。これは類縁物質であるイソプロピルオイルによるものと考えられた。

8.3.3 経皮曝露 (PIM 290) ¹⁾

8.3.3.1 慢性的な毒性用量の曝露は、昏睡及び死亡を誘発するかもしれない。(Broughton, 1944)

8.3.3.2 反復もしくは長期の接触により、乾燥性、クラッキング及び湿疹を誘発するかもしれない。

8.3.4 眼への接触 (PIM 290) ¹⁾

8.3.4.1 ウサギにおいて、角膜における酸素の取込みの低下が認められた。(Roseman, 1987)

8.4 経過、予後、死因 (PIM 290) ¹⁾

8.4.1 中枢神経系の抑制は終末の 24 時間にしばしばみられる。低血圧の進行は予後不良における特徴である。重篤な中毒患者においてイソプロピルアルコールの排泄のため、