

ソオイゲノールに反応がみられた。口囲皮膚炎は改善したが、その小児がガムを噛むのをやめるまで、症状は消えなかった。ロジン以外のアレルゲンに対する過敏症の可能性は除外できなかった²⁾ (Satyawan *et al.*, 1990)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.37 GLYCEROL ESTER OF WOOD ROSIN 1996
(accessed ; Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v37je02.htm>)
- 2) WHO Food Additive Series No.35 GLYCEROL ESTER OF WOOD ROSIN 1996
(accessed ; Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je05.htm>)
- 3) 第7版食品添加物公定書解説書

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月28日	新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations)

和名: エタノール
 英名: Ethanol
 No.: 118
 コード: 001075
 CAS No.: 64-17-5
 別名: アルコール(109611)、エチルアルコール

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)(Alcohol) ■EP(5)(Ethanol) ■FDA

最大使用量:

経口投与 3mL、その他の内用 0.997mL、静脈内注射 800mg、筋肉内注射 0.15mL、一般外用剤 300mg/mL、経皮 0.6mL/mL、舌下適用 0.36mL/mL、直腸腔尿道適用 0.05mL/mL、眼科用剤 0.08mL/mL、耳鼻科用剤 0.01mL/mL、歯科外科用及び口中用 0.75mL/mL、その他の外用 0.7mL/mL、皮下注射 2mg

■GRAS(184.1293)(Ethyl alcohol)

JECFA の評価:

本溶剤の使用は GMP により制限される範囲とすべきである。ごく少量の残留溶媒についての安全性の確認は食事における役割から緊急の案件にはならないが、GMP の結果からこの残留溶媒が明らかな毒性を示すことはないと考えられる。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀ (FAO Nutrition Meetings Report)²⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	LD ₁₀₀ (mg/kg)	文献
マウス	経口	9488	-	Spector, 1956
	皮下	8285	-	Spector, 1956
	皮下	-	4700	Browning, 1953
	静脈内	1973	-	Spector, 1956
	吸入	-	29300 ppm	Browning, 1965
ラット	経口	13660	-	Spector, 1956
	腹腔内	5000	-	Spector, 1956
	吸入	-	12700 ppm	Browning, 1965
モルモット	腹腔内	5560	-	Spector, 1956
	吸入	-	21900 ppm	Browning, 1965
ウサギ	経口	6300	-	Spector, 1956
	経口	9500	-	Spector, 1956

	経口	-	7890	Spector, 1956
	経口	-	9000-10000	Browning, 1953
ウサギ	腹腔内	-	3500	Browning, 1953
	静脈内	-	9400	Spector, 1956
ネコ	静脈内	-	3945	Spector, 1956
イヌ	経口	-	5500-6500	Spector, 1956
	皮下	-	6000-8000	Spector, 1956
	静脈内	-	5265	Spector, 1956
ヒト	経口	-	6000-8000	von Oettingen, 1943

2 反復投与毒性 (FAO Nutrition Meetings Report)²⁾

2.1 マウス

2.1.1 1群10匹のマウスに通常飼料及び0.8, 4, 20%のエチルアルコールを含む飲料水を5週間供与した。投与量に依存した死亡率の増加がみられたが、生存動物の平均体重に影響は認められなかった。²⁾ (College Pharmaceutical Society, 1962)

2.1.2 16匹のマウスに50%アルコール溶液の0.1 mLを2日に1回、547日間直腸内投与した。2匹の動物に腫瘍がみられ、一つは肉腫であった。別の実験では、雌雄各10匹に50%アルコール溶液の0.1 mLを2日に1回、554日間経口投与した。背部に2つの腫瘍が観察された。²⁾ (Krebs, 1928)

2.2 ラット

2.2.1 5匹の雌性ラットに40%アルコール水溶液を、週3回41日間経口投与した。腫瘍の発現は認められなかった。²⁾ (Russell et al. 1941)

2.2.2 雄性ラットに15%アルコールを飲料水として供与した。177日後、腫瘍発現は認められなかった。²⁾ (Best et al. 1949)

2.2.3 チルアルコール含有飼料を300日間供与したラットにおいて、病理学的変化は認められなかった。²⁾ (Nakahara & Mori, 1939)

2.3 ウサギ

2.3.1 64匹のウサギに20%アルコールの20-100 mL/日を、胃管を用いて304日間投与した。13匹が感染症により死亡したが、生存例に腫瘍の発現は認められなかった。²⁾ (Connor, 1940)

2.4 イヌ

2.4.1 23匹のイヌに40%水溶液の10 mL/kgを6~26ヵ月間投与した結果、腫瘍の発現は認められなかった。²⁾ (McNider & Donney, 1932)

3 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネスミフス菌 (TA104, TA100, TA1535, TA98,	100-10000 µg/plate (±S9)	陰性	Zeiger E, 1992 ⁸⁾

		TA97)		
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ L5178 細胞	0.0922-0.738 mol/L (-S9)	陰性	Wangenheim IM, 1988 ⁷⁾
		0.414-0.517 mol/L (+S9)	陰性	

4 癌原性

- 4.1 ヒトに対するがん原性物質には分類されなかった。(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2002)
- 4.2 SD系雌雄ラットに、1及び3%濃度のエタノールを含む飲水を104週間供与した結果、がん原性を示唆する変化は認められなかった。⁴⁾ (Holmberg B et al. 1995)

5 生殖発生毒性

- 5.1 妊娠イヌに妊娠1日から20週間、500 mL/日を混餌投与した結果、兎動物に軽度ながら明らかな中枢神経系の形態学的及び生化学的変化が認められた。⁵⁾ (Marcinik et al, 1974)
- 5.2 SD系妊娠ラットの妊娠6日～12日に12.5%エタノールの0.015 mL/gを腹腔内投与した。妊娠12日に母動物の帝王切開を行い、胎児の検査を行った。150例中4例の胎児に心臓原基の発達の遅延が認められた。心臓の分化の変わりに、"S"状心管の拍動がみられた。頭部の変形及び中枢神経系の欠損も何例かにみられた。⁶⁾ (Ross et al. 1986)

6 局所刺激性

該当資料なし。

7 その他の毒性

- 7.1 エタノールによる直接の心臓機能低下が、実験動物への急性投与により認められた。心筋の収縮性及び運動効率に対する有害作用が、100 mg/dLという低い血中濃度で発現する。³⁾ (Gilman, 1980)
- 7.2 数種類の系統 (Swiss, BALB/c, DBA/2, CBA, C57BL/6, B6D2F1) の雌雄マウスに、95%エタノールの経皮投与(day 0, 2) 及びFCAの皮下投与 (day 2) を行い、day 9に95%エタノールの0.05 mLを耳介皮膚に経皮投与し、投与24時間後に厚さを計測した結果、皮膚の肥厚はみられなかった。Swiss系マウスにFCAとエタノールの混合物の0.05 mLを背部皮下に投与するとともに腹部に経皮投与した。day 3, 5, 7, 10, 12, 14にエタノールを経皮投与し、day 7にFCAを皮下投与した。day 26に耳介皮膚に経皮投与し、24及び48時間後に厚さを測定した結果、変化は認められなかった。¹⁾ (Descotes, 1988)

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

該当文献なし。

8.2 その他 (FAO Nutrition Meetings Report)²⁾

8.2.1 エチルアルコールは経口もしくは吸入により主に脳に作用し、初めは高次機能の抑制に働き、それから麻酔のようになる。ヒトの致死量は 8-10 mL/kg もしくは 1 クォートのウィスキーあるいは 0.5%以上の血液中濃度である。²⁾ (Haag et al. 1951, von Oettingen, 1943)

8.2.2 重篤でおそらく非可逆的な中枢神経系の障害により死亡が発現する。急性中毒は視力、視野、目の協調運動及び距離の判断に影響を及ぼす。蒸気は、目及び気道系粘膜に軽度の刺激性を示す。ヒトと同様に動物においても耐性の形成が認められている。吸入では 3500 ppm までの濃度においては、刺激性を示さないか、自覚症状がないか、もしくは血中アルコール濃度の上昇も認められ。²⁾ (Treon, 1958)

8.2.3 中等度の用量は、欲求及び食事の吸収を刺激する。高濃度では、胃粘膜に対する刺激性を示す。²⁾ (Jacobs, 1947)

8.2.4 0.5 g/kg 未満の摂取量ではヒトの行動への影響は認められず、0.5-2 g/kg では何らかの障害が現れ、2 g/kg を超えると重篤な酩酊を示す。²⁾ (von Oettingen, 1943)

8.2.5 慢性的摂取により、視覚障害及び随意筋の非協調運動を示す。²⁾ (Browning, 1965)

8.2.6 毎日 160 g を超えるアルコールの 10 年以上の摂取により、肝硬変を誘発する。²⁾ (Thaler, 1969)

8.2.7 肝臓におけるエタノールの特異的な酸化は、アルコール脱水素酵素活性の抑制にもかかわらず細胞内生化学の変化及び病理学的損傷を誘導し、NAD を他の箇所から移動させる。²⁾ (Mistilis & Birchall, 1969)

8.2.8 ヒトでは栄養不足の二次的変化として、電解質及び無機質の不均衡が生じる。心臓毒性は、マグネシウム減少症及び亜鉛減少症により発現する。エタノールは利尿剤であり、比較的大量の水分を消費すると、結果としてマグネシウム尿及び亜鉛尿が生じる。長期化した場合、心臓のマグネシウム²⁾ (Heggtveit, 1964) もしくは亜鉛 (Wendt et al. 1966)²⁾の低下の二次的変化として心臓の障害が発現する。

8.2.9 20% w/v 濃度の腹腔内投与により、化学物質による腹膜炎、膵炎及び腹腔内臓器の癒着が生じる。²⁾ (Wiberg et al. 1969)

引用文献

- 1) Descotes J: J Toxicol Cutan Ocular Toxicol 7(4): 263-72. 1988.

- 2) FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48A (accessed; Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48aje18.htm>)
- 3) Gilman AG, Goodman LS, and Gilman A (eds.): Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co. Inc. 1980., p.378.
- 4) Holmberg B and Ekstroem T: The effects of long-term oral administration of ethanol on Sprague-Dawley rats – a condensed report; Toxicology 96(2): 133-145, 1995.
- 5) Marciniak M et al: Neuropatol Pol 12(1): 27-33, 1974.
- 6) Ross CP et al: Can J Cardiol 2:160-163, 1986.
- 7) Wangenheim J and Bolcsfoldi G: Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds: Muragenesis 3(3): 193-205, 1988.
- 8) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: Salmonella mutagenicity tests. V. Results from testing of 311 chemicals: Environ Mol Mutagen 19(suppl 21): 2-141, 1992.

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 : Ethanol)

和名:エチル尿素

英名:Ethylurea

No.:124

コード:109317

CAS 登録番号:625-52-5

別名:

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:

筋肉内注射 3mg, 静脈内注射 3mg

1 単回投与毒性

1.1 最大耐性量

マウス	経口	>2000 mg/kg ¹⁾ (Teramoto et al., 1981)
ラット	経口	>2000 mg/kg ¹⁾ (Teramoto et al., 1981)

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

3.1 ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験

エチル尿素の 0.1 M をショウジョウバエに 2 日間処理し、伴性劣性致死試験を実施した。その結果、対照群と比較して突然変異頻度の上昇はみられなかった。²⁾ (Inoue et al., 1981)

3.2 ショウジョウバエを用いた眼色スポットテスト

エチル尿素の 5 および 10 mM をショウジョウバエに 3 日間処理し、眼色スポットテストを実施した。その結果、弱いながら陽性を示した。³⁾ (Ekkehart and Nivard, 1993)

3.3 宿主経由試験

エチル尿素の 2 g/kg を雄性 Swiss (ICR) マウス(20~30 g)に経口投与し、宿主経由試験を実施した。検定菌として *Salmonella typhimurium* G46 を用いた。その結果、対照群と比較して変異コロニー数の有意な増加は認められず陰性であった⁴⁾。(Couch and Friedman, 1975)

4 癌原性

- 4.1 エチル尿素の 100 mg/kg/day を Syrian ハムスターに妊娠 9～15 日の間経口投与し、出生前に暴露された雄 14 匹、雌 24 匹について 2 年間の癌原性を評価した。その結果、無処置群と比較して癌の発生に差はなかった⁵⁾。(Rustia, 1975)

5 生殖発性毒性

5.1 マウス

- 5.1.1 エチル尿素の 2000 mg/kg を妊娠 10 日目の ICR マウスに経口単回投与し、妊娠 18 日目に屠殺した。対照群と比較して着床数の減少による生存胎児数の有意な減少が認められたものの、胎児の体重に変化はみられず、胎児吸収および奇形の増加は観察されなかった。¹⁾ (Teramoto et al., 1981)

5.2 ラット

- 5.2.1 エチル尿素の 2000 mg/kg を妊娠 12 日目の Wistar ラットに経口単回投与し、妊娠 20 日目に屠殺した。対照群と比較して着床数、生存胎児数、胎児の体重に変化はみられず、胎児吸収および奇形の増加は観察されなかった。¹⁾ (Teramoto et al., 1981)

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) Teramoto S, Kaneda M, Aoyama H, Shirasu Y. Correlation between the molecular structure of N-alkylureas and N-alkylthioureas and their teratogenic properties. *Teratology* 1981; 23: 335-42
- 2) Inoue H, Fukunaga A, Okubo S. Mutagenic effects of nitrogen dioxide combined with methylurea and ethylurea in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 1981; 88: 281-90
- 3) Ekkehart W, Vogel, Madeleine J.M, Nivard. Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 1993; 8: 57-81
- 4) Couch DB, Friedman MA. Interactive mutagenicity of sodium nitrite, dimethylamine, methylurea and ethylurea. *Mutat. Res.* 1975; 31: 109-14

- 5) Rustia M. Inhibitory effect of sodium ascorbate on ethylurea and sodium nitrite carcinogenesis and negative findings in progeny after intestinal inoculation of precursors into pregnant hamsters. J. Natl. Cancer Inst. 1975; 55: 1389-94

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年09月21日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: ethylurea、MEDLINE/PubMed: ethylurea)

和名: 2-エチル-1,3-ヘキサジオール

英名: 2-Ethyl-1,3-hexanediol

No.: 127

コード: 109236

CAS 登録番号: 94-96-2

別名: オクタンジオール、Octanediol、2-Ethyl-1,3-hexylene glycol、2-Ethyl-3-propyl-1,3-propanediol、2-Ethylhexanediol、3-Hydroxymethyl-n-heptan-4-ol、6-12、Diol-Kyowa 8、Ethohexadiol、NSC 3881、Octylene glycol、Repellent 612、Rutgers 612

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:

一般外用剤 0.1 mL/mL

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	1400 mg/kg	SPEADM, 1978 ¹⁾
マウス	経口	1900 mg/kg	SPEADM, 1978 ¹⁾
ウサギ	経口	2600 mg/kg	PCOC, 1966 ²⁾
ウサギ	経皮	2 g/kg	PEMNDP, 1968 ³⁾
モルモット	経口	1900 μL/kg	JPETAB, 1948 ⁴⁾
モルモット	経皮	>10 mL/kg	JPETAB, 1948 ⁴⁾
ニワトリ	経口	1400 μL/kg	JPETAB, 1948 ⁴⁾

1.2 ラットおよびウサギ

1.2.1 ヨーロッパ委員会は、危険物質の分類とラベリングの指針に従って、多数の個々の化合物について調和的に分類することを決定した。急性経口毒性のための調和的分類によるデータと、RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical substances) データベースで利用できる急性経口毒性データを比較してきた。この比較に適した 992 の物質について検討したところ、RTECS データでは 15%が危険性のかなり低いクラスに分類され、8%がかなり高いクラスに分類された。物質の分類を決定するための科学的根拠が不十分であることから、この乖離の原因については仮説を立てられる段階にすぎない。この問題の事実に従って、更なる分類を行うための科学的意義を表明し、現在のシステムにおける明らかな過大評価および過小評価を説明されるかあるいは

修正されることを提案する。なお、2-ethyl-1,3-hexanediol をラットへ経口投与したときの LD₅₀ は RTECS データでは 1400 mg/kg であり、目に曝露すると重篤な障害を生じると報告されている。⁵⁾ (Christina Ruden, 2003)

- 1.2.2 虫よけ剤である 2-ethyl-1,3-hexanediol (EHD)のラットにおける急性経口毒性 LD₅₀ 値は、9.85 mL/kg(オス)および 4.92 mL/kg(メス)であった。ウサギにおける急性経皮毒性 LD₅₀ 値は、10.8 mL/kg(オス)および 9.51 mL/kg(メス)であった。EHD(空気力学的粒子径の中央値は 2.0 μm)の高濃度(3.8 mg/L)吸入用エアロゾールを 4 時間にわたり曝露し、わずかな刺激症状のみが認められたが、毒性症状は認められなかった。ウサギに EHD を密封法にて経皮的に接触させると、軽度の局所紅斑が認められ、一部の動物においては浮腫がみられた。眼球に EHD(0.005 - 0.1 mL)を曝露すると、中等度の虹彩炎およびびまん性の角膜障害を伴った重症の結膜炎を引き起こし、ほとんどの動物においてその治癒には 3 - 7 日間を要した。EHD による主要な急性の障害は経口によって生じており、眼球への曝露では更に顕著な結果となった。⁶⁾ (Ballantyne, 1985)

2 反復投与毒性

2.1 マウス

- 2.1.1 外用物質である benzophenone (I), propylene glycol, isopropyl myristate, resorcinol (II), 2-ethyl-1,3-hexanediol, p-aminobenzoic acid および pyrogallol をマウスの皮膚へ反復投与することにより、寿命に対する影響を検討した。その結果、上記薬物投与群の腫瘍発現率および死亡率はコントロール群と比較して、有意に増加しなかった。皮膚病変、軽微な炎症および潰瘍は認められたが、持続する皮膚の異常は認められなかった。以上の結果から、上記薬物をヒトに使用するに当たり、発癌性および毒性の可能性は認められなかった。⁸⁾ (Stenback, 1974)

2.2 ラット

- 2.2.1 2-Ethyl-1,3-hexanediol (EHD; CASRN 94-96-2)は、工業化学物質であり、虫よけ剤であり、頻繁に皮膚へ接触する可能性がある。Fischer 344 ラットにおける累積的な局所皮膚刺激性および全身的な毒性を検討するために、短期(9 日間)および亜慢性期(13 週間)にわたり EHD を上皮へ反復接触させる実験を行った。EHD は、希釈せずに、0.5, 2.0 および 4.0 mL/kg/day の用量を用いた。臓器および投与した皮膚部位を含めた組織の多くにおいて、臨床的所見や投与に関連した血液学的、医化学的あるいは組織学的な作用も認められず、9 日間投与試験の高用量投与雄性群および亜慢性投与試験の高用量投与両性群における体重増加量のわずかな減少、亜慢性投与試験のすべての用量の雌性群における食餌摂取量のわずかな減少、9 日間投与試験の高用量投与雌性群および亜慢性投与試験の高用量投与雄性群における相対的肝臓重量のわずかな増加が認められたにすぎなかった。なお、この肝臓重量の増加は、おそらく EHD を代謝するために代償的に肥大したことが理由であると考えられている。従って、希釈していな

い EHD をラットの上皮へ反復投与しても、局所的な皮膚刺激性あるいは蓄積性あるいは臓器特異的な毒性は認められなかった。⁹⁾ (Van, 1995)

3 遺伝毒性

3.1 2-Ethyl-1,3-hexanediol (EHD)は、意図的にヒトに使用されている。その理由は、虫よけ剤として皮膚へ塗布されたり、様々なスキンケア製品に使用されていることによるものである。EHD の遺伝毒性を研究するために、*in vitro* および *in vivo* 試験を用いて、その変異原性および染色体異常誘発性を検討した。Aroclor 誘発(および非誘発)ラット肝臓 S9 代謝活性系を用いた場合において、細胞毒性用量から非細胞毒性用量までの間で *in vitro* の試験を行った。Salmonella (Ames) 試験および CHO/HGPRT 前進突然変異試験において、EHD は用量依存的な陽性の遺伝子変異の増加作用を示さなかった。CHO 細胞にEHDを曝露すると、DNA 障害を示す姉妹染色分体交換は、有意ではないが用量依存的な増加が認められた。S9 を活性化させた試験においてのみ、CHO 細胞の染色体異常が僅かではあったが、有意に増加した。しかし、1件の *in vivo* マウス末梢血小核試験、あるいは 2 件のラット骨髄の染色体異常試験においては、EHD の単回あるいは反復投与による染色体異常誘発性は認められなかった。実施された大半の試験において、EHD の変異原性および染色体異常誘発性は総合的にみて陰性の結果となったことから、EHD は遺伝毒性物質として有意な危険性はなく、あるいは動物において発癌誘発作用を有していない可能性が示唆されている。¹⁰⁾ (Slesinski, 1988)

4 癌原性

該当文献なし

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 2-Ethyl-1,3-hexanediol (EHD; CAS No. 94-96-2)は虫よけ剤であり工業用化合物である。その主要な曝露経路は経皮である。25 匹の妊娠期にある CD ラット群に対して、妊娠 6-15 日目に 6 h/day にわたり 1.0, 2.0 および 4.0 mL/kg/day の用量の EHD を希釈せずに皮膚へ投与した。同様のサイズのコントロール群には、脱イオン水を 4.0 mL/kg/day の割合で EHD 投与群と同様に皮膚へ投与した。4.0 mL/kg/day において、親動物の毒性が認められた。すなわち、統計学的に有意ではない体重増加量の減少および軽症の皮膚刺激性、統計学的に有意な肝臓重量の増加が認められた。最小の 1.0 および 2.0 mL/kg/day においては、軽症の皮膚刺激性、わずかではあるが統計学的に有意な肝臓/体重比の増加が認められた。4.0 mL/kg/day においては、内臓奇形(片側の尿管水腫)が 1 例にみられ、3 例における内臓変異の増加(無気肺、側脳室拡張、両側尿管拡張)、および 13 件の複数の部位における骨格変異が認められた。2.0 mL/kg/day では奇形

は認められなかったが、2例の内臓変異(側脳室拡張、両側尿管拡張)および1件の骨格変異(尾分節の縮小)の発生率が増加した。当該試験の条件下において、4.0 および 2.0 mL/kg/day の EHD は弱い発育毒性があると考えられ、また 1 mL/kg/day の EHD では発育毒性は認められなかった。¹⁶⁾ (Neeper-Bradley, 1994)

6 局所刺激性

1.2.1, 1.2.2, 2.1.1 及び 2.2.1 参照

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) SPEADM Special Publication of the Entomological Society of America 1978; 78-1: 52
- 2) PCOC Pesticide Chemicals Official Compendium, Association of the American Pesticide Control Officials, Inc 1966; -: 508
- 3) PEMNDP Pesticide Manual (The British Crop Protection Council, 20 Bridport Rd., Thornton Heath CR4 7QG, UK) 1968; 1: 208
- 4) JPETAB Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1948;93: 26
- 5) Christina, Ruden; Sven Ove Hansson How accurate are the European Union's classifications of chemical substances. Toxicology Letters 2003; 144: 159-172
- 6) Ballantyne, Bryan; Klonne, Dennis R.; Myers, Roy C.; Nachreiner, Donald J. The acute toxicity and primary irritancy of 2-ethyl-1,3-hexanediol. Veterinary and Human Toxicology 1985; 27(6): 491-5
- 7) Stenback, Frej; Shubik, Philippe. Lack of toxicity and carcinogenicity of some commonly used cutaneous agents. Toxicology and Applied Pharmacology 1974; 30(1): 7-13
- 8) Van Miller, JP; Losco, PE; Neptun, DA; Ballantyne, Bryan. Repeated exposure toxicity of 2-ethyl-1,3-hexanediol by cutaneous applications to the rat for 9 and 90 days. 1995; 37(1): 33-6
- 9) Slesinski, Ronald S.; Guzzie, P.J.; Putman, D.L.; Ballantyne, B. In vitro and in vivo evaluation of the genotoxic potential of 2-ethyl-1,3-hexanediol. Toxicology 1988; 53(2-3): 179-98
- 10) Neeper-Bradley, Teresa L.; Fisher, Louan C.; Butler, Bonnie L.; Ballantyne, Bryan. Evaluation of the developmental toxicity potential of 2-ethyl-1,3-hexanediol in the rat by

cutaneous application. Journal of Toxicology, Cutaneous and Ocular Toxicology
1994; 13(3): 203-14

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月13日	新規作成(検索式: Medline: 2-Ethyl-1,3-hexanediol/to, 2-Ethyl-1,3-hexanediol/ae, Toxnet (Toxline Special): 2-Ethyl- 1,3-hexanediol、Toxnet (HSDB): 2-Ethyl-1,3-hexanediol、 Toxnet (CHEMID plus): 2-Ethyl-1,3-hexanediol)

和名:エチルマルトール

英名:Ethylmaltol

No.:129

コード:102242

CAS 登録番号:4940-11-8

別名:エチルマルトール

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:

経口投与 適量

JECFA の評価:

ラットでの無毒性量は 0.4%(4000ppm)であり、200mg/kg bw に相当する。ヒトにおける 1 日許容摂取量(ADI)は 0-2mg/kg 体重 と推定されている。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	780mg/kg bw	Gralla et al., 1969 ¹⁾
ラット	経口	1150mg/kg bw	Gralla et al., 1969 ¹⁾
ヒナ鶏	経口	1270mg/kg bw	Gralla et al., 1969 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1 群雌雄各 10 匹のラットへエチルマルトール 0, 250, 500, 1000mg/kg bw の投与量に相当する濃度の飼料を 90 日間与えた。生存率、成長、臓器重量、血液、尿、組織肉眼所見、病理組織ともに異常は認められなかったが、250mg/kg の用量で貧血と黄疸がみられる個体が存在した。500 及び 1000mg/kg 投与量に相当する雌では体重のわずかな抑制が、また 250mg/kg に相当する群ではさらなる体重の減少がみられた。唯一の病理学的な異常は最も高い用量でみられ、特に蛋白が欠損した腎糸球体の拡張とボウマン空と腎尿細管の脱落が認められた。¹⁾ (Gralla et al., 1969)

2.1.2 25 匹の雌雄ラット 4 群へ 0,50,100,200mg/kg bw に相当するエチルマルトールを含む飼料を 2 年間与えたところ、成長率、飼料摂取量、尿分析、血液像については何ら異常は見られなかった。実験開始 1 年目に雌雄 5 匹ずつの動物を 2 年目に残りの動物を屠殺し、成長、組織重量、生存率、尿分析、血液像、臨床検査、癌原性、肉眼的及び組織病理検査に関して、対照群と比較したが違いは認められなかった。¹⁾ (Gralla et al., 1969).

2.2 イヌ

2.2.1 ビーグル犬にエチルマルトールを1日1回、0, 125, 250 and 500 mg/kg の各用量を90日間経口投与し続けた。死亡率、体重増加、血液像、尿分析、病理学的所見に異常はみられなかった。僅かな黄疸が高用量投与群で2例の血清中にみられたが、この色の変化は、エチルマルトールによって生成した鉄錯体による可能性もある。高用量投与群では、嘔吐する動物もいた。¹⁾ (Gralla et al., 1969).

2.2.2 これとは別に、2年間エチルマルトールを各群8匹で、1日1回0, 50, 100及び200 mg/kgの用量で経口投与し続けた。死亡率、体重、組織重量、血液像、尿分析、病理学的所見に異常はみられず、200 mg/kg投与群の雌2匹で胸骨骨髓の骨髓過形成がみられた。¹⁾ (Gralla et al., 1969).

3 遺伝毒性

該当文献なし

4 癌原性

該当文献なし

5 生殖発生毒性

該当文献なし

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) WHO Food Additive Series 6. Eighteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No.557
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v06je03.htm>

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月02日	新規作成

和名:エチレンカーボネート

英名:Ethylene Carbonate

No.: 130

コード: 109101

CAS 登録番号: 96-49-1

別名: Carbonic acid, cyclic ethylene ester (6Cl, 8Cl); Cyclic ethylene carbonate; Ethylene glycol carbonate; Glycol carbonate

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:

一般外用剤 10.5 mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	10 g/kg	UCDS, 1971 ¹⁾ , Lewis, 1996 ²⁾
ウサギ	経皮	> 3 g/kg	EPASR, 年代不明 ³⁾

2 反復投与毒性

該当文献なし

3 遺伝毒性

該当文献なし

4 癌原性

4.1 多岐にわたって使用されている 14 種類の化合物の経口投与による発癌性を検討するため、雌雄のチャールズリバーCD ラットを用いた試験を行った。本試験において、陽性コントロールである N-2-fluorenylacetamide に加えて、propane sulton, propylenimine および ethylenethiourea に発癌性が認められた。Avadex, bis(2-chloroethyl) ether, K bis(2-hydroxyethyl)dithiocarbamate, ethylene carbonate および semicarbazide-HCl には発癌性が認められなかった。Dithioovamide, glycerol α -monochlorohydrin および thiosemicarbazide については、毒性量である高用量を投与したにもかかわらず、それらの発癌性はやや不明瞭であった。NaN₃, Na bisulfide および vinylene carbonate を投与された動物の生存数は不適切であり、あるいは、最大の試験感受性を得るべく十分な高用

量の試験化合物が投与されなかった可能性が考えられた。しかし、本試験においてこれら3化合物に発癌性の徴候は認められなかった。⁴⁾ (Weisburger, 1981)

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

1, 3-Dioxolan-2-one (Ethylene carbonate, CAS # 96-49-1)の催奇形性を評価するために、0 (脱イオン水投与コントロール群)および 750, 1500, 3000 mg/kg/day の ethylene carbonate を、妊娠日 6 日目から 15 日目の 108 匹の SD ラット(1群 27 匹)へ経口投与した。投与過誤のため、1500 および 3000 mg/kg/day 投与群のラットがそれぞれ一匹ずつ死亡した。ethylene carbonate 投与による毒性所見として、750、1500 および 3000 mg/kg/day 投与群において流産、1500 mg/kg/day 投与群において血涙症、1500 および 3000 mg/kg/day 投与群において呼吸困難、3000 mg/kg/day 投与群において脱毛症、筋緊張度の低下、活動性の低下および呼吸困難が認められた。3000 mg/kg/day 投与群において、平均体重増加量が生物学的に有意に抑制されたが、摂餌量に影響は認められなかった。妊娠日 20 日目において、ラットは 1 匹当たり少なくとも 24 から 26 匹の胎子を妊娠しており、1 群当たり 337 から 382 匹の胎子になるが、胎児死亡率、妊娠動物数、着床部位数、生存胎子数、死亡胎子数、早期及び後期流産、黄体、胎子の性別比、着床前・後での喪失数および比率については、薬物投与群とコントロール群間に統計学的な有意差は認められなかった($p < 0.05$)。1500 および 3000 mg/kg/day 投与群雌性ラットの胎子平均体重は、コントロール群のそれと比較して有意に抑制された。3000 mg/kg/day 投与群雌性ラットの胎子において、外部組織、柔組織及び骨格における奇形はコントロール群のそれと比較して、統計学的に有意に 10%増加した。1500 および 3000 mg/kg/day 投与群雌性ラットの胎子において、コントロール群のそれと比較して特異的に第 1 から 4 分節までの胸骨の骨化が増加し、第 6 分節胸骨の骨化が減少し、それぞれ統計学的に有意であった。3000 mg/kg/day 投与群雌性ラットの胎子において、コントロール群のそれと比較して胸椎の二分化が増加し、統計学的に有意であった。また、3000 mg/kg/day 投与群雌性ラットの胎子において、コントロール群のそれと比較して腰椎の二分化も増加したが、統計学的に有意ではなかった。再調査は実施されていない。⁵⁾ (Texaco Inc, 1991)

6 局所刺激性

ウサギ 経皮 660 mg/kg 中等度の刺激作用 UCDS, 1971¹⁾

7 その他の毒性

7.1 毒性機序

7.1.1 エチレンカーボネートはエチレングリコールに代謝されて毒性を発揮するか否かについ

て、ラットを用いて以下の実験を行った。In vitro において、エチレンカーボネートは加水分解されない。給餌の際に、200 mg/kg の C^{14} で標識したエチレンカーボネート又は 141 mg/kg の C^{14} で標識したエチレングリコールを 344 匹の雄性 Fischer ラットへ投与した。In vivo において、上記の量のエチレンカーボネートをラットへ投与すると素早く代謝され、投与 3 時間後においてその 60% が呼気において CO_2 として、また 27% が尿中に検出された。上記の量のエチレングリコールをラットへ投与すると、投与 24 時間後においてその 90% が呼気または尿中に排泄された。エチレングリコールはエチレンカーボネートの代謝物として唯一検出された。上記の量のエチレンカーボネートをラットへ投与した後、エチレンカーボネートとエチレングリコールの C_{max} は、それぞれ $0.028 \mu\text{mol/g}$ および $2.3 \mu\text{mol/g}$ であった。エチレンカーボネートとエチレングリコールの $t_{1/2}$ は、それぞれ 0.25 h および 2 h であった。上記の量のエチレングリコールをラットへ投与した後、エチレングリコールの C_{max} は $1.1 \mu\text{mol/g}$ であり、 $t_{1/2}$ は、3 h であった。以上の結果より、in vivo においてエチレンカーボネートはエチレングリコールへ迅速に代謝されることが明らかとなった。エチレンカーボネートを経口投与した後に生じる全身性の毒性は、おそらくエチレングリコールへ変換されたために生じると考えられている。同僚による再調査が実施された。⁶⁾(Hanley et al, 1989)

8 ヒトにおける知見

8.1 健康に及ぼす作用:

吸入:

急性曝露時には、咽喉痛および咳を伴った呼吸器系の刺激症状を生じる可能性がある。当該化合物の濃縮蒸気をラットへ 8 時間曝露しても、死亡は認められなかった。慢性曝露時には、鼻、喉、肺に慢性的な刺激症状が生じる可能性がある。⁷⁾ (MSDS-OHS)

皮膚接触:

急性曝露時には、軽度の刺激症状を生じる可能性がある。ヒトに 40% の当該水溶液を皮膚へ急性曝露したときに、感作あるいは刺激症状は報告されていない。ウサギへ慢性曝露（反復投与）したときには、影響が認められなかった。⁷⁾ (MSDS-OHS)

眼球への接触:

ウサギへ急性曝露することにより、中等度の結膜刺激症状及びわずかな角膜障害が生じると報告されている。慢性曝露（反復あるいは長期曝露）したときには、結膜炎が生じる可能性がある。⁷⁾ (MSDS-OHS)

摂取:

急性曝露時には、腹痛、悪心、嘔吐、消化管刺激症状および下痢を生じる可能性がある。エチレンカーボネートはエチレングリコールに代謝さ

れて、中枢神経抑制、悪心、アシドーシス、腎不全、呼吸停止および心血管虚脱などの作用が生じる可能性がある。動物実験において、慢性曝露したときには、腎臓および肝臓に障害が生じたと報告されている。⁷⁾
(MSDS-OHS)

引用文献

- 1) UCDS: Union Carbide Data Sheet (Union carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817), 1971;7/21/1971
- 2) Lewis, R.J. Sax' s Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996 :1741
- 3) EPASR: United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances (U.S. Environmental Protection Agency, 401 M St., SW, Washington, DC 20460) History unknown
- 4) Weisburger, Elizabeth K. Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. Journal of the National Cancer Institute 1981; 67(1): 75-88
- 5) Texaco Inc; Developmental Toxicity Study in Rats with 1, 3-Dioxolan-2-one (Ethylene Carbonate) (Final Report) 1991;05/17/1991
- 6) Hanley, T.R. Jr. et al. Toxicology and Applied Pharmacology 1989; 100(1): 24-31
- 7) MSDS-OHS (Material Safety Data Sheets – Occupational Health Service Inc) ; Ethylene carbonate OHS09345, Section 11 Toxicological Information

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月13日	新規作成(検索式; Medline: ethylene carbonate、Toxnet (Toxline Special): ethylene carbonate、Toxnet (HSDB): ethylene carbonate、Toxnet (CHEMID plus): ethylene carbonate)