

和名:エチレングリコール

英名:Ethylene glycol

No.: 131

コード: 102265

CAS 登録番号: 107-21-1

別名: 1,2-Ethandiol (9CI); Glycol (6CI, 7CI); 1,2-Dihydroxyethane; 1,2-Ethylene glycol; 146AR; 2-Hydroxyethanol; Dowtherm SR 1; Ethylene alcohol; Ethylene dihydrate

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規
USP/NF EP FDA

最大使用量:

該当文献なし

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	5500 mg/kg	GISAAA 32(3), 31, 1967 ¹⁾
マウス	皮下	2700 mg/kg	VCVGK -, 139, 1984 ²⁾
マウス	腹腔内	1700 mg/kg	VCVGK -, 139, 1984 ²⁾
マウス	静脈内	300 mg/kg	VCVGK -, 139, 1984 ²⁾
ラット	経口	4700 mg/kg	VCVGK -, 139, 1984 ²⁾
ラット	皮下	2800 mg/kg	NPIRI 1, 49, 1974 ³⁾
ラット	腹腔内	5010 mg/kg	KRKRDT 9, 36, 1981 ⁴⁾
ラット	静脈内	3260 mg/kg	KRKRDT 9, 36, 1981 ⁴⁾
モルモット	経口	6600 mg/kg	JIHTAB 23, 259, 1941 ⁵⁾
ネコ	経口	2000 mg/kg	VCVGK -, 139, 1984 ²⁾
ウサギ	皮下	1.9500E+04 mg/kg	VCVGK -, 139, 1984 ²⁾
イヌ	経口	5500 mg/kg	RMVEAG 154, 137, 1978 ⁶⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス

投与経路	投与量	期間	所見	文献
経口	最低毒性量	13週間 持続的	肝臓:肝細胞壊死 尿管の変化	NTPTR NTP-TR-413,

	546 g/kg		体重減少と体重増加量の減少	1993 ⁷⁾
--	----------	--	---------------	--------------------

2.2 ラット

投与経路	投与量	期間	所見	文献
経口	最低毒性量 14 mL/kg	2週間 持続的	肝重量変化など 腎重量変化	JOUOD4 13, 13, 1991 ⁸⁾

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
細胞遺伝学的分析	ラット(経口投与)	1200 mg/kg	陽性	TGANAK 19, 436, 1985 ⁹⁾
染色体異常試験	マウスリンパ球	100 mmol/L	陽性	PAACA3 21, 74, 1980 ¹⁰⁾
DNA 阻害試験	ヒトリンパ球	320 mmol/L	陽性	PNASA6 79, 1171, 1982 ¹¹⁾

4 癌原性

該当文献なし

5 生殖発生毒性

動物種	投与経路	投与量	期間	所見	文献
ラット	経口	最低毒性量 8580 mg/kg	妊娠 6～15日 目	胚・胎児への影響 胎児毒性、骨格筋 発育異常	CHYCDW 20, 289, 1986 ¹²⁾
ラット	経口	最低毒性量 5.1948E+04 mg/kg	交配前の 雄に13週 間	父系への影響 辜丸、副辜丸、輸 精管の異常	WDZAEK 8, 12, 1994 ¹³⁾
ラット	経口	最低毒性量 3.3750E+04 mg/kg	妊娠 6～20日 目	受精への影響 同産群数 新生仔への影響 生育率、体重減少 特異的発育障害 中枢神経系、筋骨 格系	NTIS #PB88-2043 26/AS ¹⁴⁾

マウス	経口	最低毒性量 7500 mg/kg	妊娠 6～15日 目	胚・胎児への影響 胎児毒性、筋骨格 系異常	TXAPA9 81,113,1985 ¹⁵⁾
マウス	経口	最低毒性量 294 g/kg	交配前の 雌に15週 間	新生仔への影響 成長統計学(体重 増加量の減少)	NTIS #PB86177383 ¹⁷⁾
マウス	経口	最低毒性量 29.75 g/kg	交配前の 雄に7日 間/交配 前の雌に7 日間/妊娠 後の雌に 21日間	新生仔への影響 成長統計学(体重 増加量の減少)	NTIS #PB8424110 ¹⁶⁾
ウサギ	経口	最低毒性量 28 g/kg	妊娠6日 目～19日 目	受精率への影響 流産 新生仔への影響 死産	NTIS #PB91-2112 19 ¹⁸⁾

6 局所刺激性

動物	投与経路	投与量	曝露時間	影響	文献
ウサギ	経皮	555 mg	-	軽度	UCDS 7/21/1965 ¹⁹⁾
ウサギ	眼球	500 mg	24時間	軽度	85JCAE -, 205, 1986 ²⁰⁾
ウサギ	眼球	100 mg	1時間	軽度	NTIS LMF-69 ²¹⁾
ウサギ	眼球	1440 mg	6時間	中等度	BUYRAI 31, 25, 1977 ²²⁾

7 その他の毒性

該当文献なし

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

未知量のエチレングリコールを経口摂取し5時間後に昏睡状態の23歳男性が入院した。血中濃度は112.6mg/100mL。重篤な代謝性アシドーシスがみられ、処置を行うも27時間後に死亡した。²³⁾ (Hantson P et al, 2002)

8.2 その他

8.2.1 20例の被験者に対してエチレングリコールのエアゾルが暴露された。平均一日濃度

3.56–68.6mg/m³ を20–22hr/日、4週間専用のチャンバー内での暴露により、のどの刺激、頭痛が発現した。140mg/m³ では著しい上気道の刺激が見られ、203mg/m³ で発現する刺激と咳については忍容性に問題があると考えられた。血液及び尿中のエチレングリコール及び代謝物の測定値には、暴露されなかった対照群 14 例との間に有意差はみられなかった。²⁴⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001)

8.2.2 過量投与の摂取により、嘔気、嘔吐、腹痛、脱力、めまい、知覚脱失、けいれん、抑うつが発現が認められる可能性がある。直接接触により目、鼻、皮膚の刺激や、感作が惹起される可能性がある。²⁵⁾ (O'Neil, M.J.(ed.), 2001)

引用文献

- 1) GISAAA: *Gigiena I Sanitariya* 1967; 32(3): 31
- 2) VCVGK: Bandman et al., "Vrendnie chemicheskije veshestva, galogen I kislorod sodergashie organicheskie soedinenia" (Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances), *Chimica* 1994; -: 139
- 3) NPIRI: *Raw Material Data Handbook* (National Assoc. of Printing Ink Research Institute, Francis McDonald Sinclair Memorial Laboratory, Lehigh Univ., Bethlehem, PA 18015) 1974;1:49
- 4) KRKRDT: *Kriobiologiya i Kriomeditcina Cryobiology and Cryomedicine* 1981;9: 36
- 5) JIHTAB: *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology* 1941; 23: 259
- 6) RMVEAG: *Recueil de Medecine Veterinaire* (Masson Pub. USA, Inc., Year Book Medical Pub., 35 E. Wacker Dr., Chicago IL 60601) 1978;154: 137
- 7) NTPTR: *National Toxicology Program Technical Report Series* (Research Triangle Park, NC 27709) 1993; NTP-TR-413
- 8) JOUOD4: *Journal of UOEH* (University of Occupational and Environmental Health) (Univ. of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahata-nishi-ku, Kitakyushu 807, Japan) 1991;13:13
- 9) TGANAK : *Tsitologiya I genetika Cytology and Genetics.* 1985; 19: 436
- 10) PAACA3: *Proceedings of the American association for Cancer Research* (Waverly Press, 428 E. Preston St., Baltimore, MD 21202) 1980; 21: 74
- 11) PNASA6: *Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America* (National Academy of Sciences, Printing & Pub. Office, 2101 Constitution Ave., Washington, DC 20418) 1982; 79: 1171
- 12) CHYCDW: *Zhonghua Yufangyixue Zazhi Chinese Journal of Preventive Medicine* (China International Book Trading Corp., POB 2820, Beijing, Peop. Rep. China) 1986; 20: 289

- 13) WDZAEK: Weishehg Dulixue zazhi Journal of Health Toxicology (Weisheng Dulixue Zazhi Bianjibu, Dongdaqiao, Chaoyang Menwai, Beijing, Peop. Rep. China) 1994; 8: 12
- 14) NTIS: National Technical Information Service (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information #PB88-204326/AS
- 15) TXAPA9: Toxicology and Applied Pharmacology (Academic Press, Inc., 1 E. First St., Dulth, MN 55802) 1985; 81:113
- 16) NTIS: National Technical Information Service #PB84241108
- 17) NTIS: National Technical Information Service #PB86177383
- 18) NTIS: National Technical Information Service #PB91-211219
- 19) UCDS: Union Carbide Data sheet (Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817) 1965; 7: 21
- 20) 85JCAE: "Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky", Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986; -: 205
- 21) NTIS: National Technical Information Service LMF-69
- 22) BUYRAI: Bulletin of Parenteral Drug Association (Philadelphia, PA) 1977; 31: 25
- 23) Hantson P. et al. Am J Forensic Med Pathol. 2002; 23(2) : 159-61
- 24) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices for 2001. Cincinnati, OH. 2001: 6
- 25) O'Neil, M.J. (ed.). The Merck Index 13 Edition, 2001:675

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 glycol/to, Ethylene glycol/ae, Toxnet (HSDB): Ethylene glycol, Toxnet (CHEMID plus): Ethylene glycol)

和名: エチレンジアミン
 英名: Ethylenediamine
 No.: 137
 コード: 002042
 CAS No.: 107-15-3
 別名: 1,2-ethanediamine

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:

静脈内注射 30mg、皮下注射 30mg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	腹腔内	200 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
	皮下	424 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
ラット	経口	500 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
	腹腔内	76 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
	皮下	300 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
モルモット	経口	470 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
ウサギ	経皮	730 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾

2 反復投与毒性

2.1 ウサギにおいて、エチレンジアミンの反復投与により、出血及び気管支肺炎、腎炎、肝臓の変性を伴う肺浮腫が認められた。²⁾ (Clayton (ed.) 1993-1994)

2.2 エチレンジアミン含有飼料 (2.7 g/kg/day) を7日間、ラットもしくはマウスに供与した。体重増加量及び臓器重量の低下が高用量でみられた。ラットに混餌飼料を用いて 0.05, 0.25, 1.00 g/kg/day を3ヵ月間供与した結果、体重増加量の顕著な低下が高用量群の雌雄で認められた。投与期間中の死亡はみられなかった。用量依存的な肝臓の多形性及び軽度の肝細胞変性が認められた。¹⁰⁾ (Yang et al. 1983)

2.3 マウスを用いた90日間経口投与試験において、600 mg/kg 群では全例が死亡した。無毒性量は 100 mg/kg/day であった。より高い用量において、腎臓の障害が認められた。ラットでは、800 mg/kg 群で65%が死亡した。腎臓及び子宮への影響

が、600 及び 800 mg/kg 群で認められた。眼の変化（白内障、結膜炎、角膜の混濁、網膜の萎縮）が、ラットのすべての用量でみられた。¹⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991)

3 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	0.01-1 mg/plate (±S9)	陰性	Leung, 1994
	ネズミチフス菌 (TA7001, TA7002, TA7003, TA1537, TA98)	50-1000 µg/mL (-S9)	陰性	Gee, 1998
	ネズミチフス菌 (TA7004, TA7005, TA7006)	50-1000 µg/mL (-S9)	陽性	Gee, 1998
	ネズミチフス菌 (TA7006)	50-500 µg/mL (-S9)	陰性	Gee, 1998
優勢致死試験	ラット	? (交配前 23 週間投 与)	陰性	Slesinski RS, 1983 ⁸⁾

4 癌原性

- 4.1 Classification: D (ヒトのがん原性物質には分類されない) (IRIS, 2000)
- 4.2 C3H系雄性マウスに、1%エチレンジアミン水溶液の 25 µL を一生涯に相当する期間経皮投与した。がん原性を示唆する変化は認められなかった。⁴⁾ (Depass et al. 1984)

5 生殖発生毒性

- 5.1 CD-1系妊娠マウスにエチレンジアミンの 400 mg/kg を、妊娠 6～13 日に飲水に混じて供与した。出生児体重の低下がみられた。母動物への影響は認められなかった。⁶⁾ (Hardin et al, 1987)
- 5.2 妊娠ウサギ (NZW) の妊娠 6～19 日に、エチレンジアミン 0, 10, 40, 80 mg/kg を経口投与した。ウサギの器官形成期投与における無毒性量は 80 mg/kg 以上と考えられた。(NTO, 1993)

6 局所刺激性

- 6.1 エチレンジアミンの蒸気は眼、粘膜、気道に対する刺激性を示し、液体は皮膚腐食性及び角膜損傷の原因となる。ラットにおける蒸気 (484 ppm) の反復曝露に

より、脱毛、肺、腎臓、肝臓の損傷が発現し、225 及び 132 ppm においてもより軽度の発現が認められる。125 ppm の 37 時間曝露では、影響はみられなかった。ラットにおいて、300 mg/kg の腹腔内投与により尿細管障害及び蛋白尿が認められた。²⁾ (Clayton (ed.), 1981-1982)

- 6.2 エチレンジアミンの原液はウサギの皮膚において腐食性を示し、6～12 分で組織は完全に破壊された。10%濃度では中等度の、1%では軽度の刺激性を示し、0.1%では皮膚反応は認められなかった。¹⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991)

7 その他の毒性

7.1 感作性

- 7.1.1 Hartley 系アルビノモルモットを用いて EDTA Na もしくはエチレンジアミンのパッチテストを行った。エチレンジアミン投与動物において、感作性が確認された。(Henck JW et al. 1980)

- 7.1.2 モルモットを用いて、エチレンジアミン (EDA) の感作性を DNCB と比較した。EDA の感作能が認められた。経口投与による免疫寛容は、いずれの化合物においても誘導されなかった。⁵⁾ (Eriksen K, 1979)

8 ヒトにおける知見

該当資料なし

引用文献

- 1) American Conference of Government Industrial Hygienists, Inc. Documentation of the Threshold Limit Value and Biological Exposure Indices. 6th ed. Volume I, II, III. Cincinnati, OH: ACGIH, 1991. , p.603.
- 2) Clayton GD and Clayton FE (eds.): Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. volume 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 3rd ed. New York John Wiley Sons, 1981-1982., p3136.
- 3) Department of Health, Human service, National Institute of Environmental Health Sciences. National Toxicology Program; Developmental Toxicity Studies of ethylenediamine (CAS no. 107-15-3) in New Zealand White rabbits. NTP study no. TER92020. (March 1993). <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/pub-TT0.html> as of August 19, 2002.
- 4) Depass LR, Fowler EH, Tang RSH: Dermal oncogenicity studies on ethylenediamine in male C3H mice; Fundam Appl Toxicol 4(4):641-645, 1984.
- 5) Eriksen K: Contact Dermatitis 5(5): 293-296, 1979.
- 6) Hardin BD et al: Teratog Carcinog Mutagen 7: 29-48, 1987.

- 7) Lewis RJ (ed.): Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volume 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p.1947.
- 8) Slesinski RS et al.: Mutat Res 124(3-4): 299-314, 1983.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) on Ethylene diamine (107-15-3) Available form: <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris> on the substance file list as of March 15, 2000.
- 10) Yang RSH et al: Fundam Appl Toxicol 3(6): 512-520, 1983.

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-ethylenediamine)

和名: エリソルビン酸

No.: 147

英名: Erythorbic Acid

コード: 102189

CAS 登録番号: 89-65-6

別名: イソアスコルビン酸、アラボアスコルビン酸、Isoascorbic acid、D-Araboascorbic acid、D-Erythro-hex-2-enonic acid γ -lactone、INS 315

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規
 USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 52mg

GRAS (182.3041)

JECFA の評価:

各種の実験動物、微生物等における毒性試験等にもとづいて、一日許容摂取量(ADI)は特定しない(第 37 回会議 (1990))¹⁾。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	雄	経口	8,300mg/kg	Orahovats, 1957 ¹⁾
ラット	雄	経口	18,000mg/kg	Orahovats, 1957 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラット 36 週間反復投与試験: 1 群 10 匹の雄ラットに、エリソルビン酸を 1%若しくは 0%含む餌を 36 週間与えた。生育速度、死亡率は検体投与群と対照群間で差がなかった。種々臓器の肉眼及び顕微鏡検査の結果、エリソルビン酸投与による病変は認められなかった。¹⁾ (Fitzugh & Nelson, 1946)

2.1.2 ラット 2 年間反復投与試験: 1 群 10 匹のラットに、エリソルビン酸を 1%若しくは 0%含む餌を 2 年間与えた。生育速度、死亡率及び病理組織検査結果は、エリソルビン酸投与による異常は認められなかった。¹⁾ (Lehman et al, 1951)

2.1.3 ラット長期反復投与試験: 1 群 匹の F344 雄ラットに、エリソルビン酸を 5%若しくは

0%含む餌を 168 日間与えた。8, 16, 24 週に尿検査すると共に膀胱上皮を走査顕微鏡で調べた。エリソルビン酸投与群ラットの尿は投与日数の経過と共に pH が上昇し、濃度は低下した。しかし、肥厚など形態学上の変化は粘膜では認められなかった。²⁾ (Shibata et al., 1985)

2.2 モルモット¹⁾

(Williams & Hughes, 1972) 記載未了

2.3 イヌ

2.3.1 イヌ長期反復投与試験：一群雌雄それぞれ 2 匹のビーグル犬に、エリソルビン酸を経口で連日 1g 240 日間、若しくはクエン酸を経口で連日 5g 50 日間次いで 7.5g 190 日間与え、第三群は無添加の対照群とした。その結果、検体投与による毒性はいずれの群でも認められなかった。すなわち、血液生化学、血液学試験では、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、沈降速度、尿素体窒素、フィブリノーゲン、グルコース、総及び遊離体コレステロール、総たん白、アルブミン、グロブリン、無機体リン、アルカリフォスファターゼ、尿素 S.G.、pH、尿試験では尿中血液、糖、たん白において、検体投与に関連する変化はなかった。投与終了後全動物を解剖した。肉眼及び組織学的検査でも変化は認められなかった。¹⁾ (Orahovats, 1957)。なお、本試験報告は要約のみであった。

3 遺伝毒性¹⁾

試験系	菌株、動物	検体、濃度	結果
Ames	S. typhimurium	Erythorbic acid	
	TA 100	5-50mg/plate	weekly positive
	TA 92, TA 1532		negative
	TA 1537, TA 94, TA 98		

(他 多数あり、記載未了)

4 癌原性

文献報告なし。

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

マウス妊娠期催奇形性試験: CD-1 マウスにエリソルビン酸 0、10.3、47.6、221.9、若しくは 1030 mg/kg 体重を強制経口で妊娠 6 日から 15 日まで与えた。17 日目に帝王切開して胎児を取り出し着床数と母動物の尿性器異常を検査した。生存胎児数と胎児

体重を測定した後、胎児の外観を検査し異常の有無を調べた。次いで胎児を剖検して骨格及び軟組織(soft tissue, 内蔵?)異常を検査した。これら指標において処置群は対照群と有意な差を認めなかった。¹⁾ (Food and Drug Res. Labo., 1974)。

6 局所刺激性1)

文献報告なし。

7 その他の毒性

(7.1 Effect on bone mineralization)

(7.2 Collagen and elastin synthesis in vivo)

(7.3 Effect on bioavailability and toxicity of metals)

(7.4 Interactions between erythorbic acid ascorbic acid)

(7.5 Nitrosation in vivo)

8 ヒトにおける知見

8.1 組織中のアスコルビン酸がエリソルビン酸で置き換えられる可能性を検討する目的で、予め 500 mg のアスコルビン酸を 7 日間与えた健常人 5 人に 300 mg のエリソルビン酸を摂取させ、尿中のアスコルビン酸濃度を測定した。尿分析の結果エリソルビン酸はアスコルビン酸排泄に影響を与えず、組織のアスコルビン酸を有意に置換することはなかった。¹⁾ (Kadin & Osada, 1959)。

8.2 アスコルビン酸の代謝、状態(status)にエリソルビン酸が与える影響を健常な非妊娠の女性 11 人で検討した。被検者は代謝装置下、ビタミンCを除いた規定食を 54 日間摂った。24 日後に、エリソルビン酸 600mg/日の有り、なしの条件下、アスコルビン酸量を次第に増加させて摂取させた(30mg/日、60mg/日、90mg/日、それぞれ 10 日間)(以下、要約未了) (Sauberilich, et al, 1989)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.28 Erythorbic acid and its sodium salt
1991 (accessed: Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/>)
- 2) Shibata et al., J. Toxicol. Soc 1985; 10: 197-208

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月25日	

和名: エリソルビン酸ナトリウム

英名: Sodium Erythorbate

No.: 148

コード: 106658

CAS 登録番号(無水物): 6381-77-7

別名: イソアスコルビン酸ナトリウム, Sodium isoascorbate, Sodium salt of 2,3-didehydro-D-erythro-hexono-1,4-lactone

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規
 USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 180mg、一般外用剤 1mg/g

JECFA の評価:

各種の実験動物、微生物等における毒性試験等にもとづいて、一日許容摂取量(ADI)は特定しない。¹⁾(第37回会議, 1990)

1 単回投与毒性

該当文献なし。エリソルビン酸を参照。

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 マウス 10 週間反復投与試験: 1群 10 匹の 8 週令 B6C3F₁ 雌マウスに、エリソルビン酸ナトリウムを 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 若しくは 10% 含む飲水を 10 週間与えた。投与終了後全ての生存動物をと殺、解剖し主要内蔵臓器につき病理組織検査した。5% 雄群の平均体重増は対照群の 90% 以下であったが、同雌群は対象群より高く、最大許容量(MTD)は雄、雌それぞれ 2.5、5% であった。同最大許容量以上の濃度を与えた動物の臓器を組織学的に検査した結果、肝臓細胞の顕著な萎縮、脾臓リンパ節の顕著な萎縮と腎小管上皮の水疱が認められた。対象群及び MTD 若しくはそれ以下の濃度群動物ではこれら変化は認められなかった。なお、本試験では処理群の飲水中のナトリウムイオンに対する対照は設けられていない。¹⁾(1, Inai et al, 1989)

2.2 ラット

2.2.1 ラット 13 週間反復投与試験: 1群 10 匹の F344/DuCrj 雌雄ラットに、エリソルビン酸ナトリウムを 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 若しくは 10% 含む飲水を 13 週間与えた。10% 投与群動物

は全て飲水を摂ることなく、2-5週で死亡した。5%投与雄群動物の3匹、同雄群動物の1匹が投与開始後4日以内に死亡下。2.5%投与群動物は全て投与終了まで生残した。増体重は、飲水中2.5%投与群は雄で12%、雌で6%対照群より抑制された。¹⁾ (1, Abe et al, 1984)

3 遺伝毒性

試験系	菌株、動物	検体、濃度	結果
Ames	S. typhimurium TA 100, TA92	Sodium erythorbate 5-50mg/plate	陰性

(他 多数あり、記載未了)

4 長期毒性・癌原性

4.1 マウス

4.1.1 マウス長期毒性・癌原性試験: 1群 50 匹の B6C3F₁ 雄マウスに、エリソルビン酸ナトリウムを0, 1.25, 若しくは2.5%(MTD)含む飲水を、また、雌マウスには同上物質を0, 2.5, 若しくは5%(MTD)含む飲水を8週令から96週間与え、次いで通常の飲水を14週間与えた。試験動物は定期的に体重を測定し、飼育途中で死亡若しくは瀕死状態の動物は解剖した。飼育期間終了後全ての動物をと殺、解剖した。全ての内蔵及び腫瘍は重量を測定し、剖検及び組織学的検査を行った。検体投与群動物の平均体重は対照群と全般的に同等であったが、試験終了時点の体重は用量依存的に検体投与群で増加し、連動して心臓、肺、腎臓、及び脳の相対重量は低下した。肝臓、造血器官、肺、外皮組織を含め様々な部位で腫瘍が認められたが、頻度及び腫瘍原因で死亡に到る期間が、対照群に比べて投与群が有意に高い部位はなかった。エリソルビン酸ナトリウムはB6C3F₁ マウスへの経口投与で腫瘍誘発性はないものと結論される。¹⁾ (Inai et al, 1989)

4.2 ラット

4.2.1 ラット 104 週間反復投与試験: 雄、雌それぞれ1群 52 匹、50 匹の F344/DuCrj ラットに、エリソルビン酸ナトリウムを0, 1.25 若しくは2.5%含む飲水を8週令から104週間与え、次いで通常の飲水を8週間与え、飼育を終了した。全てのラットを剖検し、主要臓器、病変(詳細情報掲載なし)について病理組織検査した。2.5%投与群は両性とも40週から90週までの体重増が抑制され、対照群に比べての不足量は雄、第88週において8.5%、雌、第85週において15.5%であった。1.25%投与群では体重増の抑制はなかった。投与群における検体の総摂取量は、雄の1.25%、2.5%投与群においてそれぞれ217g/ラット、430g/ラット; 雌の1.25%、2.5%投与群においてそれぞれ206g/ラット、583g/ラットであった。試験期間生残動物数の割合は60%から82%、腫瘍を認めた動物の平均寿命は3群間で

同等であった:即ち、雄の対照群、1.25%、2.5%群でそれぞれ 117 週、114 週、111 週、雌ではそれぞれ 114 週、113 週、113 週であった。高用量群の 2 匹を除いて雄動物では、精巢の間質細胞腫が認められた(本ラット系統株に特徴)。雄動物における他の腫瘍の頻度は対照群、1.25%、2.5%群で、それぞれ 80%、69%、78%で、白血病、好クローム細胞腫、乳腺線維線腫、及び中皮腫(mesothelima)が 6 - 18%と、比較的多かった。雌動物における腫瘍頻度は対照群、1.25%、2.5%群で、それぞれ 94%、88%、78%であり、高投与群の頻度は対照群より有意に低く、腫瘍の種類は3群間で同様であった。投与に基因する腫瘍の誘発若しくは良性腫瘍から悪性腫瘍への変移(transformation)はなく、エリソルビン酸ナトリウムは F344 ラットで発がん性はない、と結論されている。¹⁾ (Abe et al,1984)

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 ラット妊娠期催奇形性試験: Wistar ラットにエリソルビン酸ナトリウムを 0、0.05%、0.5%、若しくは 5%含む餌を妊娠 7 日から 14 日まで与えた。妊娠 20 日目にそれぞれの群の母動物 5-7 匹をと殺し、胎児の催奇形性を調べた。外表異常を記録し、同腹胎児の半数について骨格異常を調べた。残りの半数胎児は Bouin 液で固定し、軟組織(soft tissue、内蔵?)異常を Wilson 法で調べた。別に、それぞれの群の 5 匹の母動物を分娩させ生存児数及び死産児数を記録した。同腹の小動物数は雄・雌それぞれ 4 匹に標準化し、新生児の生育を離乳まで 10 週間さらに飼育した。離乳後母動物をと殺し、着床残遺物数を数えた。妊娠中母動物の増体重の異常、毒性の兆候が認められた母動物はなかった。投与群と対照群間で、子宮内胎児死亡数、母動物当たりの生存胎児数、胎児性別比、胎児体重若しくは胎盤重量の有意差はなかった。投与母動物群からの新生児の外表、骨格、軟組織検査で催奇形性はなく、又、生後発達は正常であった。¹⁾ (Ema et al., 1985)

5.1.2 ラット妊娠期催奇形性試験: Wistar ラットにエリソルビン酸ナトリウムを 0、9.0、41.8、194 若しくは 900mg/kg 体重で妊娠 6 日から 10 日まで経口投与した。投与群と対照群間で着床率、出産生存児数に差はなく、又、外表、骨格及び軟組織の形態異常は認めなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Laboratories, 1974)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 Effect on bone mineralization

7.2 Collagen and elastin synthesis in vivo

- 7.3 Effect on bioavailability and toxicity of metals
- 7.4 Interactions between erythorbic acid ascorbic acid
- 7.5 Nitrosation in vivo
- 7.6 Tumor promotion

8 ヒトにおける知見
 該当文献なし。

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.28 Eryorbic acid and its sodium salt 1991
 (accessed: Oct. 2004 , <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月26日	新規作成

和名: 塩化アルミニウム

英名: Aluminium Chloride

No.: 151

コード: 100441

CAS 登録番号: 7446-70-0

別名: Aluminum Chloride, Pearsall, Trichloroaluminum, Aluminium Trichloride

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原基
 USP/NF(28/23) EP(5) FDA

最大使用量:

筋肉内注射 1.5mg、皮下注射 1.5mg

JECFA の評価:

アルミニウムの暫定週間耐容摂取量は 7.0mg/kg である。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	?	経口	3800mg/kg (770mgAl/kg)	Ondreicka et al.,1966 ¹⁾
ラット	?	経口	3700mg/kg	Spector,1956 ¹⁾
ラット	?	経口	1100mg/kg	Berlyne et al.,1972 ¹⁾
ラット	?	腹腔内	1500mg/kg	Berlyne et al.,1972 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラット 20 匹に塩化アルミニウムを毎日 3 カ月間腹腔内投与した。骨中にアルミニウムが蓄積した(163±9ppm 骨灰中)。それらは透析患者中に観察される量に匹敵し、約 8 週で骨軟化症に進んだ。投与終了後、軟骨内骨化は正常に復したが、増加した骨アルミニウムと骨軟化症は、49 日間持続した。⁴⁾ (Ellis et al.,1979)

2.1.2 アルミニウム経口投与後の血液形態学的パラメータの経時的・用量依存的変化を評価することを目的に研究を行った。雌性 Wistar ラットに塩化アルミニウム(100mgAl/kg)を 21 日間投与した。形態学的評価項目は赤血球(RBC)、ヘモグロビン(HGB)、ヘマトクリット(HCT)、血清鉄濃度(Fe)、MCH、MCHC、絶対補正網状赤血球数、白血球数、血小板数であり、3、7、14、21 日目に評価した。その結果、投与 1 週後にラット血中の RBC、HCT、HGB、Fe が減少した。血小板数の増加が他のパラメーターの変化に先

駆けて起こった。ラットへのアルミニウム経口投与は正球性貧血を引起すことが明らかになった。⁶⁾ (Chmielnicka et al.,1994)

- 2.1.3 4週齢の正常 Wistar Kyoto ラットを無作為にアルミニウム投与群と対照群に分割した。投与群は16週間毎日、1日量として4%塩化アルミニウム 0.3mlを腹腔内投与した。網膜は塩化アルミニウム投与開始 8、12、16 週後に透過型電子顕微鏡(TEM)とエネルギー分散型 X 線分析器(EDXA)で観察した。アルミニウム投与群では血清アルミニウム濃度が統計的に有意に増加した($P < 0.001$)。また注射開始 16 週後に網膜の顕著な病理学的変化:網膜色素上皮層の非薄化、視細胞の外節膜、内節膜及び核の消失、外網状層・内網状層、外顆粒層・内顆粒層の高密度の不規則顆粒、網膜色素上皮層と内顆粒層の間に残った細胞の高密度顆粒を認めた。EDXA では高密度不規則顆粒中にアルミニウムを認めた。腹腔内投与されたアルミニウムはラット網膜に集まり視細胞を破壊し網膜に有害であることが明らかになった。⁸⁾ (Lu et al.,2002)

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

- 5.1 マウスに塩化アルミニウム平均 19.3mgAl/kg/day を飲水として与え、3 世代観察した。第 1 世代仔では、生殖発生への有害作用あるいは肝臓、脾臓、腎臓への組織病理学的変化を示さなかった。血液学的にも変化は示されなかった。しかし、アルミニウム用量を 2 倍にすると第 2、3 世代仔では成長が遅れた。¹⁾ (Ondreicka et al.,1966)
- 5.2 BALB/C 雌マウス 40 匹に妊娠 7-16 日の間塩化アルミニウムを与え、母体、胎仔に対する毒性、組織蓄積を検討した。用量は腹腔内投与で 200mgAlCl₃/kg/day、経口投与で最高 300mg/kg/day であった。腹腔内投与では 200mgAlCl₃/kg/day で母動物が全例妊娠 10 日目に死亡、150mgAlCl₃/kg/day で肝臓アルミニウム含量が有意に上昇した。胎盤、胎仔中アルミニウム含量も有意に上昇したが用量反応性は明確でなかった。経口投与では母体肝臓中のアルミニウム含量、胎仔あるいは胎盤重量に影響を与えなかった。胎盤、胎仔中のアルミニウム含量はわずかに上昇したが、用量反応性は示さなかった。アルミニウム投与群の母体では用量に依存して胎仔吸収が増加し産仔数が低下した。¹⁾ (Cramer et al.,1986)
- 5.3 妊娠ラットへ塩化アルミニウムあるいは乳酸アルミニウムを妊娠第 1 日から第 21 日まで種々の用量で経口投与した。胎仔の致死率、体重増加、運動神経の成熟への影響を検討した。胎仔数に対する影響は認められなかったが、第 1 週に致死率が増大し、

その作用は乳酸アルミニウムより塩化アルミニウムが強かった。体重増加は一時的に遅延し回復したが、回復は胎仔数の減少に帰せられた。生存胎仔の運動神経の成熟の検討では、生後2週間重大な障害を示した。²⁾ (Bernuzzi et al.,1989)

- 5.4 雌ラットに分娩後12日間塩化アルミニウム(10mgAl/kg/day)を腹腔内投与した。摂食量減少とそれに伴う体重減少が観察された。出生後7日目より、薬物投与された雌親の仔らは成長遅延を示した。対照に比較して、投与1日目に雌親の母乳中にかなり高レベルのアルミニウムが認められた。更に血漿、肝臓、脾臓、腎臓のアルミニウムレベルも対照に比較して有意に高値を示した。他方、投与群、非投与群の雌親の仔らの同一組織ではアルミニウムレベルに相違はなかったアルミニウム投与による血漿珪素レベルの変化は母仔共に認められなかった。⁵⁾ (Muller et al.,1992)
- 5.5 若齢ラットに胃内挿管法により、塩化アルミニウム(100mgAl/kg/day)と乳酸アルミニウム(100と200mgAl/kg/day)を生後5~14日に投与した。この処置により体重が減少し、 α_1 グロブリンは増加したが、全タンパク及びアルブミンの血漿中濃度が減少した。平均体重の減少は摂食量低下、一時的栄養不足、肝臓の蛋白合成低下など種々の理由に帰せられる。 α_1 グロブリンの増加は炎症の進展を示す。⁷⁾ (Cherroret et al.,1995)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 マウス

- 7.1.1 マウスを用い、rota-rod treadmill上での熟練運動機能に対する塩化アルミニウムの影響を検討した。その結果、塩化アルミニウムはその投与期間に応じてマウスの運動協調性を障害した。⁹⁾ (Sahin et al.,1995)

7.2 ウサギ

- 7.2.1 ウサギに塩化アルミニウム、塩酸(対照群)の脳室内注射を行なった。また、無処置群も用意した。手術後6日目より4日間、条件刺激(音調)と無条件刺激(空気吹音)への瞬膜反射の古典的条件付け(1日100回)を行なった。無処置群、塩酸群では容易に条件付け応答を獲得した。一方、アルミニウム投与群では4日経っても条件付け応答を得られなかった。アルミニウム投与群での条件付けの破壊は、感覚あるいは運動過程の欠落、病気に帰せられなかった。神経病理学的分析により、広範囲の神経原繊維濃縮体の生成によることが示された。さらに神経原繊維変質の程度は条件付けの程度と有意な負の相関を示した。³⁾ (Pendlebury et al.,1988)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 ヨウ素デンプン法で片側分節性皮膚多汗症と診断された若齢女性(原因不明)にアル

コール性 20%塩化アルミニウム 6 水和物溶液(Drysol)をプラスチック製ラップを使用し適用した。反応は良好であったが、繰り返しの使用で汗疹(あせも)を生じた。¹⁰⁾

(Dworin et al.,1978)

- 8.2 アルミニウムに対する過敏性反応はかなり遅発性でアルミニウム含有制汗剤の連続使用や減感作療法・ワクチンのアルミニウムアジュバントによって起ることが報告されている。免疫療法を受けて、持続そう痒性皮下結節を生じた5人の患者を診るとその結節は、組織学的にはアルミニウムに対する遅延型過敏症と同様肉芽腫反応を呈していた。2%塩化アルミニウム水溶液でのパッチテストでは3人が陽性で、他の金属(ニッケル、コバルト)の陽性結果とよく相関していた。¹¹⁾ (Garcia-Patos et al.,1990)
- 8.3 1985年1月1日から1990年12月31日にDi-Te-Pol ワクチンで免疫された領域にかゆみ、皮下浸潤を起こした子供らがフィンチャンバーあるいは2%塩化アルミニウム水溶液でパッチテストを受けた。Di-Te-Pol ワクチンは水酸化アルミニウムを含む。アルミニウム接触アレルギーを起こしたのは32人(女20、男12)であった。3つのパッチテスト法の中最も高感度を示したのはフィンチャンバーで被覆された2%塩化アルミニウム水溶液での試験であった。したがって、アルミニウムアレルギーのある子供らはアルミニウムを含有しないワクチンで免疫接種すべきである。¹²⁾ (Hudklinikken et al.,1992)
- 8.4 通常のパッチテストでアルミニウムフィンチャンバーに反応した10歳男子は、更に塩化アルミニウム水溶液でのパッチテストで、アルミニウムに対する接触アレルギーと診断された。8歳の弟もアルミニウムフィンチャンバーに反応し、兄弟共に幼時より顔と四肢の落屑性皮膚疹を患っていた。¹³⁾ (Dwyer et al.,1993)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.24 Aluminium. (accessed; Sep. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je07.htm>)
- 2) Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Developmental alternations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology*. 1989; 40: 21-7
- 3) Pendlebury WW, Perl DP, Schwentker A, Pingree TM, Solomon PR. Aluminum-induced neurofibrillary degeneration disrupts acquisition of the rabbit's classically conditioned nictitating membrane response. *Behav. Neurosci.* 1988; 102:615-20
- 4) Ellis HA, McCarthy JA, Herrington J. Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium chloride. *J.Clin.Pathol.* 1979; 32: 832-44
- 5) Muller G, Hutin MF, Burnel D, Lehr PR. Aluminum transfer through milk in female rats intoxicated by aluminum chloride. *Biol.Trace Elem.Res.* 1992; 34: 79-87
- 6) Chmielnicka J, Nasiadek M, Pinkowski R, Paradowski M. Disturbances of morphological parameters in blood of rats orally exposed to aluminum chloride. *Biol.Trace Elem.Res.*