

ハムスター	経口(F)	8,700 mg/kg bw	
(8-day LD <sub>50</sub> 値)	経口(M)	7,400 mg/kg bw	Althoff et al., 1975 <sup>1)</sup>
ウサギ	経口	5,000-8,000 mg/kg bw(LD)	Folin & Herter, 1912 <sup>1)</sup>
イヌ	腹腔内	2,500 mg/kg bw(LD)	Becht, 1920 <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 1群雌雄10匹の離乳ラットに次に示す飼料を13週投与した。(1)対照群、(2)サッカリンナトリウム 20,000ppm(2%)、(3)o-sulfamoyl 安息香酸(o-SABA と略)20,000ppm(2%)、(4) o-カルボキシベンゼンスルホン酸アンモニウム(A-o-CBS と略)20,000ppm(2%)、(5) サッカリンナトリウム 100ppm(0.01%) + o-SABA450ppm (0.045%) + A-o-CBS A450ppm (0.045%)、(6) サッカリンナトリウム 500ppm (0.05%) + o-SABA2250ppm (0.225%) + A-o-CBS A2250ppm (0.225%)、(7) サッカリンナトリウム 2000ppm (0.2%) + o-SABA9000ppm (0.9%) + A-o-CBS A2250ppm (0.9%) (なお、A-o-CBS 及び o-SABA はサッカリンの加水分解物である。) 体重増加率、摂餌量は1週間毎に検査し、行動観察を行った。血液学的検査(RBC、総及び奇形白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット)、血液化学的検査(ブドウ糖、BUN、血清アルカリフォスターゼ、SGPT)、尿検査(アルブミン、ブドウ糖、顕微鏡観察項目、pH、比重)について、試験開始前、試験中間点、試験最終時点でそれぞれ検査した。全ての動物を検視し組織学的検査を行った。肝臓、腎臓、脾臓、生殖腺重量を測定し、体重に対する割合を算出した。これらの結果は全ての指標において、対照群及びサッカリン投与群の間で有意な差異は認められなかった。<sup>1)</sup>(Kennedy et al. 1976)

2.1.2 1群25匹(雄5匹、雌20匹)のラットにサッカリン0、1.0、10%を36週間、混餌投与した。同グループには一生涯サッカリンを0、0.1、1.0%投与した。第2の試験で、各群から雌1匹を選び交配させ、各同腹出産児から4匹の子ラットを選び、親と同じ濃度のサッカリン含有餌で一生涯飼育した。10%投与群では成長が抑制されたものの、低投与群における主要な臓器の組織学的検査結果には悪影響は認められなかった。<sup>1)</sup>(Fantus & Hektoen, 1923)

### 2.2 イヌ

2.2.1 雄、雌各1匹のイヌにサッカリン150mg/日を、18ヶ月間、混餌投与した。体重、妊娠、及びその他体機能に悪影響は認められなかった。胎児も正常に成育した。<sup>1)</sup>(Bonjean, 1922)

### 2.3 サル

2.3.1 1群雌雄3匹の rhesus monkeys にサッカリン0(対照群)、500mg/kg/日、及び1群雌雄2匹のサルに20、100mg/kg/日をそれぞれ6日間/週、76週間投与した。投与群では1匹、対照群では2匹のサルが実験終了前に死亡したが投与によるものではなかつ

た。試験期間中種々の機会に行った代謝試験において、大部分のサッカリンは速やかに代謝されないまま尿中に排泄された。病理学的検査及び成長、血液学的検査、臨床化学的検査結果はいずれもサッカリンの投与による有意な変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (McChesney et al., 1977)

2.3.2 1群 10匹のサルからなる2群にサッカリン 25mg/kg bwを経口投与した。1群は平均 122ヶ月間5回/週の頻度で投与し、他の群は同様に36ヶ月投与した。試験開始後、動物の死亡はなく、毒性或いは腫瘍の発生は認められなかった。<sup>2)</sup> (Andamson & Sieber, 1983)

### 3 遺伝毒性

#### 3.1 サッカリンの遺伝毒性試験結果まとめ<sup>3)</sup>

テスト系	対象	サッカリン濃度	結果	文献
Cell mutation/オウバイン抵抗性	人 R <sub>Sa</sub> 細胞	10-22.5mg/ml	陽性	Suzuki and Suzuki 1988
In vitro 染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞	8-16 mg/ml	陽性	Ashby and Ishidate 1986
In viro 染色体異常試験	ICR/Swiss 雄マウス	0, 0.5, 1.0, 1.5 g/kg bw/day, p.o. 24 週間	陽性	Prasad and Rai 1987
優性致死試験	ICR/Swiss 雌雄マウス	0, 1 及び 2 g/kg bw/12 時間×5, p.o.	陽性	Prasad and Rai 1986
昆虫による遺伝子毒性試験	ショウジョウバエ meiosis repair deficient	0.5, 5.0, 50mg を栄養素へ混入	陰性	Lamm et al. 1989

Ashby (1985) のレビューによると、サッカリンによる変異原性の誘発はサッカリンと DNA が相互にイオン対を共有するようなものではなく、測定に使用した濃度が高いためイオンバランスによるものではないかとしている。*In vitro*で見られる eukaryotic セルの損傷と *in vivo* 試験で見られる非常に弱い活性の断続は食塩の遺伝毒性プロファイル似たものと結論される。

サッカリンの異なった塩でも(8-16mg)チャイニーズハムスター肺細胞で同じような染色体異常誘発の活性を示しており(Ashby and Ishidate 1986)、このような活性は培地のイオン濃度及び浸透圧の変化が起因するとしている。マウスのリンパ細胞(Brusick 1986; Moor and Brock 1988)及び *Saccharomyces cerevisiae*(Parker and von Borster 1987)を用いたテストで、高濃度の食塩で突然変異及び染色体異常が生じることが証明されている。

3.2 種々のコートカラー遺伝子を持つヘテロ接合体マウスの胎児に、親マウスを通して 0.075、0.75、1.5、3.0、5.0 又は 7.5g/kg bw/日のサッカリンを、妊娠 8,9 又は 10 日目に強制投与し

子宮内暴露した。サッカリン投与マウスのカラスポットの発現率は対照区が  $0.9 (P=1 \times 10^{-6})$  であるのに対し、3.6%と多かったが、有意差は認められなかった。<sup>2)</sup> (Mahon & Dawson, 1982)

- 3.3 これに対し、Fahrig (1982) はサッカリン (Remsen-Fahlberg 法で製造したもので、OTS が 27ppm 残存している) を非突然変異物質に分類している。サッカリンを妊娠 10 日目に 1g/kg bw ip 投与した結果、701 匹の子動物中、遺伝子に基づく判断されるものは 1 スポットのみであった。1g/OTS kg 体重の影響 (経口投与) も 3 回繰り返してテストしたが、統計的に有意差が見られたのは 1 度だけであった。従って、OTS は突然変異物質であるかどうかはこの試験のみでは判断ができない。<sup>2)</sup> (Fahrig, 1982)

## 4 癌原性

### 4.1 マウス

- 4.1.1 1 群 50 匹の雌 Swiss マウスに 18 ヶ月、対照群 (2 群)、10% 砂糖、5% サッカリンをそれぞれ混餌投与した。実験開始 1 週間前に、半数のマウスには 0.2ml のポリエチレングリコールを胃へ強制投与し、残り同数のマウスにはベンゾ(a)ピレン 50  $\mu$ g を含有するポリエチレングリコールを同様に胃へ強制投与した。体重、生存率は対照群と比較し、有意差は全く認められなかった。ベンゾ(a)ピレンの投与は明らかに前胃上皮に neoplasm の発生率は高かったが、他の投与群ではこのような neoplasm に対し効果はなかった。全てのマウスについて、注意深く肉眼観察を行った結果、膀胱に neoplasm の発生は認められなかったが、顕微鏡観察は行わなかった。<sup>1)</sup> (Roe et al., 1970)

- 4.1.2 Bio-Research Consultants Inc. で 2 度行った実験で、1 群 8 週令の雌雄マウス 25 匹にサッカリン 0、10000 又は 50000ppm (0、1、5% に相応) を 24 ヶ月間、混餌投与した。各投与群に発生した膀胱腫瘍は次のとおりであった。対照群の雄: 19 匹中 1 匹、1% サッカリン投与群の雄: 1 度目の試験では 15 匹中 0、2 度目の試験では 15 匹中 0、5% サッカリン投与群の雄: 1 度目の試験では 15 匹中 1 匹、2 度目の試験では 19 匹中 2 匹であった。各投与群の雌マウスではいずれの群も膀胱腫瘍の発生はなかった。<sup>1)</sup> (Homburger, 1978)

- 4.1.3 1 群雌雄 50 匹の 30 日令マウスにサッカリン 0、0.2、1.0 又は 5.0% を 21 ヶ月間、混餌投与した。投与による悪影響は認められなかった。<sup>1)</sup> (Miyaji, 1974)

### 4.2 ハムスター

- 4.2.1 1 群雌雄 30 匹の 8 週令のマウスに、サッカリン 0、0.156、0.312、0.625、又は 1.25% を飲料水で生涯投与した。平均生存期間は 50-60 週であった。全体の腫瘍発生数は、対照群において 10.1% (168 匹中)、サッカリン投与群において 14.7% (299 匹中) で、腫瘍のタイプは対照群と同じものであった。又、尿管 neoplasm の発生は両群とも認められなかった。<sup>1)</sup> (Althoff et al., 1975)

### 4.3 ラット (1 世代投与試験)

- 4.3.1 サッカリンの 2 年間投与試験を最初に行い、対照群 (雄 7、雌 9 匹)、サッカリン 1.0% (雄

10、雌 10 匹)、5.0%(雄 9、雌 9 匹)混餌投与した。サッカリンの投与により、死亡率、血液学的検査、臓器重量(肝臓、腎臓、脾臓)には明らかな影響が認められなかった。唯一病理学的変化が認められたのは 5%投与群で 7 匹にリンパ肉腫が観察された点である。膀胱の組織学的検査は行わなかった。<sup>1)</sup> (Fitzhugh et al., 1951)

4.3.2 1 群雌雄 20 匹のラットからなる 5 群に、サッカリンを 2 年間、0、0.005、0.05、0.5 又は 5.0%を混餌投与した。更に、陽性対照群として、トリパンプルーの 1%水溶液を 2 週間に 1 度、1 年間、静注投与した。サッカリン 5%投与群並びにトリパンプルー投与群では対照群に比べ死亡率が高かった。また、0.05%投与群では、対照群よりも死亡率は低かった。 サッカリン 5%投与群の雌雄では、対照群に比べ摂餌量が多いにもかかわらず、成長遅延が観察された。5%投与群の雌 1 匹、雄 4 匹に膀胱結石が観察され、雄 1 匹では更に腎臓結石も認められた。結石が認められた雌ラットでは膀胱に移行性上皮乳頭腫が認められたが、5%投与群の結石を認めなかったその他の雌ラットにおいては、過形成、乳頭腫が観察された。全てのラットで線虫は認められなかった。<sup>1)</sup> (Lessel, 1967)

4.3.3 1 群 54 匹の 40 日令雄ラットにサッカリン 0、0.2、1.0 又は 5%を 28 ヶ月混餌投与した。サッカリン投与による腫瘍の発生は何ら認められなかった。<sup>1)</sup> (Miyaji, 1974)

4.3.4 Litton Bionetics で行われた試験で、1 群雌雄 26 匹のラットからなる 3 群に、サッカリン 0、1 又は 5%を 24 ヶ月混餌投与した。なお、試験は 2 度繰り返した。24 ヶ月時点における腫瘍の発生割合は、最初の試験の対照群で 45%及び雄で 60%、2 度目の試験で 80%、雌で 55%であった。このように対照群においても高い腫瘍発生率であるように、試験結果も幅広い変動があることを留意することが必要である。2 度目の試験で、サッカリン高投与群の雌ラットの膀胱に乳頭腫が認められたが、他のラットでは認められなかった。<sup>1)</sup> (NRC, 1974)

4.3.5 1 群 8 週令の雄ラット 25 匹からなる 3 群に、サッカリン 0、10000 又は 50000ppm(0、1 又は 5%に相応する。)を 24 ヶ月混餌投与した。試験は重複して行った。膀胱癌の発生は、最初の試験で、対照群:16 匹中 1 匹、1%サッカリン投与群:13 匹中 1 匹、2 度目の試験では 15 匹中 1 匹、5%サッカリン投与群:最初の試験では 12 匹中 1 匹、2 度目の試験では 14 匹中 0 であった。<sup>1)</sup> (Homburger, 1978)

## 5 生殖発生毒性

### 5.1 マウス

5.1.1 21 匹の妊娠マウスに 40-168 mg/kg bw/日のサッカリンを、3 度出産を行う期間を通じ投与したが、成長、同腹児数、出産時の生存児数については、砂糖を投与した対照群と比較し差は認められなかった。<sup>1)</sup> (Lehmann, 1929)

5.1.2 マウスによる催奇形性試験結果は陰性であった。<sup>1)</sup> (Tanaka, 1964; Lorke, 1969; Kroes et al., 1977)

### 5.2 ラット

5.2.1 Remsen-Fahlberg 法で製造したサッカリンを 0、0.05、0.5 又は 5%を 14 週間混餌投与した

後、各グループ毎の対で交配した。母ラットには交配期間、妊娠期間、授乳期間を通じ試験試料を投与した。分娩 5 日前に隔離し出産させ、出産後離乳するまで新生児と同居させた。新生児の生存数を 28 日間記録した。記録には親の確認、出産児数(総数、生存数、死亡数)、出生後 4、21 日目の生存数、28 日間生存児の体重が含まれる。

この結果は、サッカリンは交配能力、生存児数、生存児の体重増加率に影響を及ぼさなかった。サッカリンを投与した全ての群では、対照群に比較し同腹平均児数は少なく、平均生存出産児数も減少した。結果については統計的処理をしていないが、これらの低下に関しては投与グループ全体の傾向ではなく、各グループに極度に低下した1~2匹の結果が寄与しているものである。従って、これらの変化は通常の試験における変動内にあるものと推測される。生存及び死亡胎児の肉眼観察では異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (NAS, 1974)

5.2.2 ラットによる催奇形性試験結果は陰性であった。<sup>1)</sup> (Boug et al., 1967; Fritz & Hess, 1969; Lessel, 1970; Tayler & Friedman, 1974)

5.2.3 サッカリンを 0.3%含有する餌を妊娠期間中投与した。対照群の胎児の異常水晶体の発生頻率は 12.4%であったのに対し、サッカリンを投与した母親の胎児で 37.9%であった。<sup>1)</sup> (Lederer & Pottier-Arnould, 1973)

### 5.3 ウサギ

5.3.1 ウサギによる催奇形性試験結果は陰性であった。<sup>1)</sup> (Boug et al., 1967; Koltzsche, 1969; Lessel, 1970; Tanaka et al., 1974)

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

## 7 その他の毒性

7.1 尿成分及び膀胱上皮増殖に及ぼすサッカリンの影響<sup>3)</sup>

### 7.1.1 塩の種類

異なるサッカリンの塩(ナトリウム、カリウム、カルシウム及び酸)を 10 週間投与したところ、塩の種類により膀胱上皮における標識した<sup>[3H]</sup>-thymidine に異なる影響を与えることが判明した(Hasegawa & Cohen 1986)。ナトリウム塩の摂取が最も大きな影響をもつ標識指数(0.6 ± 0.2%)で、カリウム塩は有意差が認められたものの弱い影響(0.2 ± 0.1%)、カルシウム塩は殆ど対照群と変わらず(0.1 ± 0.1%)、酸(サッカリン)は対照群と同じ(0.06 ± 0.04%)となった。この場合、全ての実験区で尿中の遊離陰イオン(サッカリン)は同じ濃度になるよう投与している。ナトリウム、カリウム塩は尿量の増加をもたらし、pHも対照群に比較しやや高くなる。一方、カルシウム塩と酸では pH が低くなり、尿量には変化がみとめられなかった。これらの結果は、以下の試験でも確認されている。即ち、200 μmol/g の異なるサッカリンの塩類(ナトリウム塩として5%に相当)を含有する餌を10

週間投与した。ナトリウム塩及びカリウム塩を摂取したラットでは膀胱上皮細胞の過形成が認められたが、カルシウム塩及び酸を摂取した群では認められなかった。この影響は尿中のサッカリンの総量や尿中の濃度とは関連しない独立した現象である。<sup>3)</sup> (Anderson et al., 1988)。

サッカリン陰イオンの濃度が略同じにもかかわらず、オスラットの膀胱上皮細胞増殖の程度がナトリウム、カリウム、カルシウム及び酸の種類で異なることに関し、サッカリン分子の電子構造によるものか、核磁気共鳴スペクトロスコピーで調査した。その結果、水素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、炭酸、尿素の各イオン濃度に変化していることが観察された。これらのイオン濃度は、生理学的濃度の場合にはサッカリン分子の電子構造を変えることはない。<sup>3)</sup> (Williamson et al., 1987)

## 7.2 発癌プロモーター作用又はコカルシノーゲン作用

7.2.1 N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrososamin (BBN) 又は N-2fluorenylacetate (2-FAA) を4週間投与した後、サッカリン5%濃度又は0.05%フェノバルビタール含有飼料で32週間飼育した際の肝臓、腎臓腫瘍の発生を誘導、増加させるかどうか試験した。F344雄ラットに予め0.02%2-FAA又は0.01%BBN含有飲料水を投与した。その結果、0.02%2-FAA及び0.01%BBN共に肝臓、腎臓の発癌を誘導したが、サッカリン、フェノバルビタールのプロモーター作用は特定の臓器のみに認められた。<sup>2)</sup> (Nakanishi et al., 1982) 同様の結果はTsuda et al.も報告している。<sup>2)</sup> (Tsuda et al., 1983)

7.2.2 F344雄ラットに0.01%BBN含有飲料水を4週間与え、その後試験対象物質を投与した。サッカリンの用量相関の雌雄ラットで、BBN投与後32週間、サッカリン0、0.04、0.2、1.0及び5%を混餌投与した。ドーズレスポンスカーブからは0.2—5%投与区で過形成を増加させる結果が得られた。同様に臓器特異性も認められた。<sup>2)</sup> (Ito et al., 1983a)。同様の研究結果は他にも報告されている。<sup>2)</sup> (Nakanishi et al., 1982; Tsuda et al., 1983)

## 8 ヒトにおける知見

8.1 人で1.5-3.0 g/日のサッカリンを投与すると、しつこい金属性の甘味を感じるようになる (Carlson et al., 1923)。5-10 gの単回投与では十分に耐えられ、経口で100g投与しても何ら害は認められなかった。致命的ではないが急性の中毒症状及びアレルギー症状が観察された。<sup>1)</sup> (NAS-NRC, 1955)

8.2 これまで報告されているサッカリン摂取に伴う悪影響の基本的なものは次のとおりである。

(1) サッカリン1-1.5g/日を摂取した人で、弱い消化不良を認められた。<sup>1)</sup> (Herter & Folin 1911) サイクラメートとサッカリンを7g/日投与すると軟便が観察された。<sup>1)</sup> (Berryman et al., 1968) この投与量でサッカリンの摂取量は7g/日となった。他の研究報告ではサイクラメートのみを5-7g/日投与した場合に軟便が生じると報告している。

(2) アレルギー反応については、基本的には光毒性或いは光感受性の反応であるが、その発生頻度は低い。あるケースでは同時に摂取したサイクラメートに起因するとしている。

<sup>1)</sup> (Fujita et al., 1965; Stritzler & Samuels, 1956; Kingsley, 1966; Boros, 1965; Meisel, 1952; Gordon, 1972; Taub, 1972) また、ある研究者はスルフォニルウレアと光毒性皮膚反応を示す同種の医薬品で、交差感受性が起こるのではないかとしている。接触皮膚炎と光感受性又は光毒性反応に関しては、仕事上でサッカリンに接触する人では報告されていない。

<sup>1)</sup> (NAS, 1974)

### 8.3 疫学的データ

8.3.1 サッカリンの摂取と膀胱癌との関係に関する1983年迄に報告されている疫学的データをMorgan & Wongは再評価し、その結果を報告している。評価した報告の中には、新報告及びJECFA提出されなかった報告(Walker et al., 1982; Hoover & Hartge, 1982; Jensen & Kamby, 1982; Morrison et al, 1982; Nakajima et al; 1982)が含まれている。これらのデータの統計学的分析結果から、サッカリンの摂取による膀胱癌発生リスクの相関性は1.13以上で95%の信頼性で相関性が認められた。<sup>2)</sup> (Morgan & Wong 1985)

1985年以降も、サッカリン摂取による膀胱癌発生リスクの疫学データも報告されている。この中には検死標本を用い、人の膀胱組織切片について組織学的検査を行い、細胞中の異常核酸の存在、数等を調査した面白い研究もある。282名の患者から採取した総数6503枚の切片を調査したところ、膀胱上皮における変化とサッカリン使用との関連性は認められなかった。<sup>3)</sup> (Garfinkel 1999)

8.3.2 他の重要なデータとしては、先にサッカリンに関連したリスクは男性で増加(発生確率1.6)し、女性では増加しないとする報告を行ったグループ(Howe et al, 1977)が、最近行ったケースコントロール調査結果では、826名の組織学的に異なる膀胱癌患者について調査したところ、サッカリンを含む多数の人工甘味料の利用と膀胱癌との関連性は、男女共に認められなかったとしている。<sup>3)</sup> (Risch et al.,1988)

8.3.3 2種のケースコントロール研究結果がアメリカで報告されており、膀胱癌と人工甘味料の摂取との関連性はなかったと報告している。その1つの研究報告は、173名の膀胱癌患者を、人工甘味料の摂取量で2グループに分け、人工甘味料使用飲料やテーブルトップ用甘味料を生涯にわたり100倍以上使用していたグループとそれ以下のグループで調査しており(Piper et al.,1986)<sup>3)</sup>、他の研究は人工甘味料使用飲料を含めた溶液の摂取量を増加した場合の膀胱癌発生率増加の可能性を調査している。その結果は人工甘味料使用飲料の摂取量の増加と膀胱癌発生率の間には関連性が認められなかったとしている。<sup>3)</sup> (Slattery et al., 1988)

8.3.4 前記報告を含め、1983年迄に報告されている疫学的データの総合評価と同様、Morgan及びWongはそれ以降の疫学的データの評価を行っている。この結果は前回と略同様であり、15報告の評価結果によるとサッカリンの摂取と膀胱癌の発生には相関性が認められなかった。<sup>3)</sup> (Elcock & Morgan 1992)

### 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series 17 (1983)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je25.htm>
- 2) WHO Food Additive Series 19 (1985)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je11.htm>
- 3) WHO Food Additive Series 32 (1993)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je09.htm>

## 改定経歴

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



和名: サラシミツロウ

英名: White Beeswax

No.: 409

コード: 001617

CAS 登録番号:

別名: 白蠟(110532)、White Wax

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基・粧配規(1999) □外原規

■USP/NF(28/23)(White wax) ■EP(5) (White beeswax) □FDA

最大使用量:

経口投与 270mg、一般外用剤 550mg/g、舌下適用 100mg/g、直腸腔尿道適用 100mg、  
歯科外用及び口中用 47.4mg/g

■GRAS(184.1973)(Beeswax(yellow and white))

サラシミツロウはミツロウ(日局)を漂白したものである。White wax では該当文献なし。ミツロウ(Beeswax)として検索。

## 1 単回投与毒性(ミツロウ)

### 1.1 LD<sub>50</sub>

ラット	経口	>5 g/kg	Moore, 1984 <sup>1,2)</sup>
		5 g/kg で 10 例中 4 例死亡	
ラット	経口	>5 g/kg	Moore, 1984 <sup>2)</sup>
		0.3%濃度のコールドクリーム	
ラット	経口	>15 g/kg	Moore, 1984 <sup>2)</sup>
		6.4%濃度のリップスティック	
ラット	経口	>15 g/kg	Moore, 1984 <sup>2)</sup>
		13.0%濃度の洗顔用クリーム	

1.2 ニュージランド白色ウサギにミツロウをコーンオイルに 50%濃度に溶解して、健常皮膚、損傷皮膚それぞれ 5 羽づつに 2.0g/kg を 24 時間閉塞貼付し、14 日間観察した。その結果、死亡例はみられなかったが、白色ないし黄色の鼻汁、下痢、眼瞼下垂、時に瀕死状態が 4-14 日間認められた。Moore, 1984 <sup>2)</sup>

## 2 反復投与毒性

該当文献なし。

### 3 遺伝毒性 (Yellow domestic beeswax)

#### 3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0.033-10 mg/plate 直接法、代謝活性化法	陰性	Prival, 1991 <sup>3)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2	0.033-10 mg/plate 直接法、代謝活性化法	陰性	Prival, 1991 <sup>3)</sup>

### 4 癌原性

- 4.1 C34/He 未経産マウス雌 6 週齢にミツロウ、3-methylcholanthrene (MC) およびミツロウを含有する系を子宮頸部に移植して観察した。投与 2 週目には子宮頸管に上皮形成が認められた。MC とミツロウ群では、移植 4 週目に侵襲性の癌腫がみられたが、ミツロウ群では認められなかった。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 4.2 マウスにミツロウ、3-methylcholanthrene (MC) およびミツロウを含有する系を子宮頸部に移植して観察した。ミツロウ群では移植 4、5 週目に 35 匹中 1 匹に侵襲性の扁平上皮癌が認められた。MC およびミツロウ群では 58% に子宮頸部の腫瘍が認められた。Moore, 1984<sup>2)</sup>

### 5 生殖発生毒性

該当文献なし。

### 6 局所刺激性

- 6.1 ヘヤレスマウス、ブタの背部健常および損傷皮膚に 100% 濃度のミツロウを 24 時間閉塞貼付した結果、皮膚一次刺激性は認められなかった。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 6.2 ウサギ 9 羽にミツロウを鉱物油に 50% 濃度で 24 時間閉塞パッチを行い皮膚一次刺激性を検討した結果、24 時間目に刺激性インデックスが 0.50 で、極めて軽微な刺激物 (minimal irritation) とみなした。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 6.3 ウサギ 9 羽に 100% 濃度のミツロウを 24 時間閉塞パッチした結果、皮膚刺激性は認められなかった。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 6.4 ウサギ 9 羽にミツロウ 0.3% 含有するコールドクリームを背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した結果、貼付 24 および 72 時間目に刺激性インデックス 0.83 を示し、極めて軽微な刺激物 (minimal irritation) とみなした。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 6.5 ウサギ 9 羽にミツロウ 13% 含有する洗眼用クリーム 3 種を 24 時間閉塞貼付した結果、

刺激性インデックスはそれぞれ 0.78、1.55、0.33 を示し、軽度な刺激物(mildly irritation)とみなした。Moore, 1984<sup>2)</sup>

- 6.6 白色ウサギ 6 羽にミツロウを鉱物油に 50%濃度に溶解して、0.1 mL を Draize 法に従って点眼した。その結果、点眼 1 日目の最大刺激評点は 2.0 で、その後回復し、実質的に非刺激物(practically nonirritating)とみなした。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 6.7 白色ウサギにミツロウを鉱物油に 50%濃度に溶解して、0.1 mL を Draize 法に従って点眼した。その結果、刺激性は認められなかった。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 6.8 白色ウサギ 6 羽にミツロウを 0.3%含有するコールドクリーム 0.1mL を点眼した結果、点眼 1 日目は評点 1 を示し、軽度な刺激物(mild irritation)とみなされた。点眼 2 日目には眼粘膜刺激性は認められなかった。Moore, 1984<sup>2)</sup>

## 7 その他の毒性

該当文献なし。

## 8 ヒトにおける知見

- 8.1 被検者 20 名に 100% ミツロウ 0.5 g の閉塞パッチを上腕 24 時間行った結果、19 名に刺激性は認められなかった。1 名は刺激性インデックス 0.03 で軽度な刺激物(mild irritation)をみなされた。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 8.2 上記と同様な試験を 100%ミツロウで行った結果、20 名の被検者の刺激性インデックスは 0.03 で軽度な刺激物(mild irritation)と見積もられた。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 8.3 ミツロウ 6.4%含有するリップスティックを被検者 20 名に 24 時間パッチテストを実施した結果、刺激性は認められなかった。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 8.4 ミツロウ 13%含有する洗眼用クリーム 3 種を被検者 20 名に、1 種を 19 名に 24 時間パッチテストを行った結果、最初の 3 種のクリームは刺激性インデックスがそれぞれ、0.03、0.05、0.06 で非刺激性(nonirritating)とみなされた。4 番目のクリームでは刺激性は認められなかった。Moore, 1984<sup>2)</sup>
- 8.5 ミツロウ 3%含有するマスカラについて、Schwartz-Peck プロフェティック パッチテストを実施した。386 名に 48 時間閉塞パッチと開放パッチを行った。刺激性はパッチ除去後直ちに調べた。14 日間の休薬期間後、誘発のため閉塞・開放パッチを 48 時間行った。2 回目のパッチ除去し、刺激性を調べた後、紫外線(360 nm)を 1 分間 12 間隔で照射した。その結果、閉塞・開放パッチとも、刺激性・感作性は認められなかった。
- 8.6 ミツロウ 13%含有するコールドクリームについて、週 3 回 48 時間パッチを貼付して、21 日間の累積刺激性を調べた。その結果、パッチ貼付場所の刺激性は認められなかった。
- 8.7 ミツロウ 3%含有するマスカラについて、Shelanski and Shelanski 累積損傷皮膚パッチテストを実施した。閉塞パッチをそれぞれ 192 名の背部に 24 時間 10 回貼付した。2 週

間の間隔をあけて、48 時間の誘発パッチを行い、紫外線感作を実施した。その結果、1 名ではパッチ 7-10 回目に mild irritation がみられたが、紫外線照射による刺激性・感作性は認められなかった。これらのことから、マスカラには刺激性・感作性・光感作性はないとみなされた。

- 8.8 ミツロウ 6.4%含有するリップスティックについて、累積損傷皮膚パッチテストを用いて接触アレルギー性を調べた。200 名の腕あるいは上背部に 2-3 週間以上 10-15 回貼付した。10-14 日間の休止後、単回誘発パッチを実施した。その結果、リップスティックには感作性はないとみなされた。
- 8.9 ミツロウ 10.0%含有するマスカラについて、1595 名に累積損傷皮膚パッチテストを実施した結果、アレルギー反応は認められなかった。
- 8.10 ミツロウ 10.0%含有するマスカラについて、被検者 68 名を用いて光感作性を調べた。0.1mL/cm<sup>2</sup> の割合で 24 時間適用し刺激性を調べた後、300-370nm の 150W クォーツランプで 12 の距離から照射した。48 時間後に評点をつけ、6 回繰り返した。10 日間の休止後、誘発投与を 24 時間行った。
- 8.11 ミツロウの感作性を調べるため被検者 22 名を用いて調べた。ミツロウは 48 時間間隔で 5 回前腕に同じ場所に閉塞パッチを実施した。初回の閉塞パッチの場所には予め 5% ラウリル硫酸ナトリウム水性液を 24 時間前処置した。20-14 日間の休止後、誘発パッチを 48 時間行った。誘発前に 30 分間 2%ラウリル硫酸ナトリウム水性液を前処置した。その結果、ミツロウはアレルギー性変化を惹起させたいとみなされた。

#### 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.30 Beeswax. (accessed; Feb. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je11.htm>)
- 2) Moore AF. Final report on the safety assessment of Candelilla Wax, Carnauba Wax, Japan Wax, and Bees Wax. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 1-41
- 3) Prival MJ, simmon VF, Mortelmans KE, Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results, Mutation Research, 1991; 260: 321-329

#### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 02 月 28 日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : Beeswax) 新規作成(検索式;TOXNET: Beeswax) 新規作成(検索式;RTECS: Beeswax)

和名:サリチル酸エチレングリコール

英名:Ethyleneglycol Salicylate

No.:411

コード:102270

CAS 登録番号:87-28-5

別名:サリチル酸グリコール

収載公定書:

JP 薬添規 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 150 mg/g

以下、1-7については該当文献なし。

- 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

8.1 47歳男性で、骨軟骨症のため Dolo-Arthrosenex Gel®を塗布した結果、2週間後に投与部位に急性接触皮膚炎が発症した。8ヶ月後再度 Dolo-Arthrosenex Gel®を塗布したところ、再度急性接触皮膚炎が発症した。パッチテストを行った結果、Dolo-Arthrosenex Gel®(as is)および 0.1~10%のサリチル酸エチレングリコールで陽性となった。サリチル酸エチレングリコールで陽性部位についてバイオプシーを行い病理組織学的検査を行った結果、急性接触皮膚炎の特徴的な所見がみられた。<sup>1)</sup>(Boden, 1995)

#### 引用文献

- 1) Reichert C, Gall H. Contact dermatitis from hydroxyethyl salicylate. Contact dermatitis 1995;33:275-6

## 改訂履歴

版 No.	作成日	内 容
01		新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluation: Ethyleneglycol Salicylate, Medline/PubMed: Ethyleneglycol Salicylate, Toxnet-Toxicology & Environmental Health- Toxnet : 87-28-5

和名:酸化亜鉛

英名:Zinc Oxide

No.: 415

コード: 001281

CAS 登録番号:1314-13-2

別名:亜鉛華

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(26/21) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

皮下注射 0.192mg、一般外用剤 0.432g/g、その他の外用 250mg/g、殺虫剤

■GRAS(182.5991, 182.8991)

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>, LC<sub>50</sub>

マウス	吸入	2500 mg/cu.m	Takahashi, 1975 <sup>2)</sup>
ラット	気管内	>100 µg/rat	Hirano, 1989 <sup>3)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 モルモット

2.1.1 モルモットに酸化亜鉛末(直径 0.05 µm)を一日 3 時間、6 日間鼻から吸入させた。最終吸入投与後、1、24、48、72 時間目に肺の機能(換気能、肺力学、肺活量、一酸化炭素拡散量)を調べた。同時に肺重量、肺の液量、西洋わさびの呼吸性上皮透過度、剖検、病理組織学的検査を行った。その結果、肺機能は全て低下し、72 時間目まで元の状態に復することはなかった。ただ、吸入抵抗の増加、肺コンプライアンス、肺活量などは 72 時間目には正常範囲内の値を示した。西洋わさびの上皮透過度は、著変は認められなかった。気管上皮細胞核のラベルしたチミジンの取り込みは 48 時間目で増加した。Lam, 1985<sup>4)</sup>

2.1.2 モルモットに酸化亜鉛末(直径 0.05 µm)を 1 日 3 時間、12.1、5.9、2.3、0(対照)mg/m<sup>3</sup>を 1 日、2 日、3 日間鼻から吸入させた。その結果、12.1、5.8 mg/m<sup>3</sup>群では、肺洗浄液の蛋白、白血球、ACE 活性、アルカリホスファターゼ、酸性ホスファターゼ、LDH の増加が認められた。組織学的所見では、小葉中心性炎症が認められた。Conner, 1988<sup>5)</sup>

## 3 遺伝毒性

## 3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	0-100 µg/plate 直接法、代謝活 性化法	陰性	Yamaguchi, 1991 <sup>6)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	6-100 µL/plate 直接法、代謝活 性化法	陰性	Stea, 1994 <sup>7)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	10 g/L 直接法、代謝活 性化法	陰性	Sawai, 1995 <sup>8)</sup>

## 4 癌原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

5.1 妊娠ラットに酸化亜鉛を0.5%、0.2%の濃度で飼料に混入して、妊娠1-22日、授乳14日まで与えた。標準飼料には亜鉛は9 ppm含有していた。0.5%群では、出生児の体重増加抑制がみられたが、解剖学的な異常は認められなかったが、死産児は増加した。また、0.2%群では出生児体重が対照群と比較して増加した。亜鉛含量はいずれの投与群も対照群と比べて増加し、用量に相関していた。Ketcheson, 1969 <sup>9)</sup>

以下、6-8については該当文献なし。

## 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) WHO Food Additive Series : Zinc Oxide. (accessed; Nov. 2004, <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0208.htm>)
- 2) Takahashi A, Problems of hygiene maintenance for food coming into contact with rubber and plastics products, Nippon Gomu Kyokaishi, 1975; 48: 93-105
- 3) Hirano S, Higo S, Tsukamoto N, Kobayashi E, Suzuki KT, Metabolic behavior and pulmonary toxicity of zic oxide instilled into rat lung, Eisei Kagaku, 1989; 35: P-19
- 4) Lam HF, conner MW, rogers AE, Fitzgerald S, Amdur MO, functional and morphologic changes in the lungs of guinea pigs exposed to freshly generated ultrafine zinc oxide,



Toxicol. Appl. Pharmacol., 1985; 78: 29-38

- 5) Conner MW, Flood WH, Rogers AE, Lung injury in guinea pigs caused by multiple exposures to ultrafine zinc oxide: Changes in pulmonary lavage fluid, J. Toxicol. Environ. Health, 1988; 25: 57-69
- 6) Yamaguchi T, Yamauchi A, Yamazaki H, Kakiuchi Y, Mutagenicity of rubber additives in tire, Eisei kagaku, 1991; 37: 6-13
- 7) Stea S, Savarino L, Ciapetti G, Cenni E, Stea S, Trotta, Mutagenic potential of root canal sealers: Evaluation through Ames testing, J. Biomed. Mater. Res., 1994, 28: 319-328
- 8) Sawai J, Saito I, Kanou F, Igarashi H, Hashimoto A, Kokugan T, Shimizu M, Mutagenicity test of ceramic powder which have growth inhibitory effect on bacteria, J. Chem. Eng. Jpn, 1995; 28: 352-354
- 9) Ketcheson MR, Barron GP, Cox DH, Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron and copper content of the postnatal rat, J. Nutrition, 1969; 98: 303-311

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 02 月 28 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Zinc oxide, 1314-13-2) 新規作成(検索式; TOXNET: Zinc oxide, 1314-13-2) 新規作成(検索式; RTECS: Zinc oxide, 1314-13-2)

和名 :ジイソプロパノールアミン

英名 :Diisopropanolamine

No.:424

コード:101860

CAS 登録番号:110-97-4

別名:1.1'-Iminodi-2-propanol, DIPA、ICSC—No.:0493

#### 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 50mg/g

#### JECFA の評価:

評価されていない。<sup>1)</sup>

### 1 単回投与毒性

#### 1.1 LD<sub>50</sub>

マウス 経口投与 6,720 mg/Kg <sup>2)</sup> (anonymous.)

### 2 反復投与毒性

#### 2.1 ラット

2.1.1 有意な血管透過性亢進抑制作用、背部皮膚浮腫抑制作用。<sup>3)</sup> (Guseinov, 1990)

#### 2.2 マウス

2.2.1 外用剤として塗布した場合、尿中排泄されるものの脂肪組織以外に最大 25%が吸収されることが示されている。静脈投与においては、24 時間以内に約 90%が尿中排泄される。2 週間 600 mg/kgのジイソプロパノールアミン(DIPA)を含む飲料水を摂取させたところにも異常も見られなかった。<sup>3)</sup> (Preussmann and Stewart, 1984)

### 3 遺伝毒性

3.1 慢性毒性として、2 週間 600 mg/kgのジイソプロパノールアミン(DIPA)を含む飲料水を摂取させたところなんの異常も見られなかった。またサルモネラ、コレラ菌マイクロソーム試験においてもなんら変異原性を示さなかった。しかしながら、DIPAは、マウス・ラット・モルモット・ウサギにとっては、発癌物質のひとつであるといわれる。<sup>3)</sup> (Preussmann and Stewart, 1984)

#### 4 癌原性

4.1 N-nitrosamine(BHP)及び Na-亜硝酸 0, 0.150, 3.0%の投与によって内因性の発癌物質を励起させたマウスにて試験を行った。Wister-ラット雄は、94 週の間飲料水に 0.015、0.3%Na-亜硝酸 或いは、1% BHPA を与え続けた。尿サンプルを採取し 24・34・80 週後に代謝物の分析を行った結果、BHPA は、検出されなかった。また、Na-亜硝酸だけの投与マウスにも検出されなかった。BHPA プラス 0.15、0.3%Na-亜硝酸塩があると鼻腔・肺・食道・肝臓・膀胱の腫瘍をマウスで検出した。最も高い発生率は BHPA プラス 0.3%Na-亜硝酸 58 及び 74%含有のマウスで肺・鼻腔に発生していた。これらの腫瘍は他の動物では検出されなかった。副腎・精子産生細胞の腫瘍の褐色細胞種の発生は、すべてのグループで 検出された。BHP を飲料水として使用しているグループ Na-亜硝酸プラス BHP がマウスの内因性の発癌物質を励起したと結論づけられる。また、マウスの鼻腔・肺にできた癌細胞は、外因性 Na-亜硝酸で BHP を与えられたものとして比較できるので、環境中のニトロ化合物のアミン内部から発生するニトロ化は、人の癌の進行のための重要な危険要素の一つであると言える。化合物合成過程で、N-nitrosoamine(DHP)及び(THPA)を合成しグルタチオン変換酵素を胎盤上での 3つの Propanolamine を用いて内因性の肝臓癌発生についてマウスを持って調査した。Wister-マウス雄を 6 つのグループにし、第 1G をコントロールとした。G2、G3 は それぞれ 0.15、0.3%の  $\text{NaNO}_2$  を与した。また G4 は 1% DHPA、G6、G5 は、それぞれ 0.15、0.3% $\text{NaNO}_2$  と 1%DHPA を与えた。試験パート 2 では 2%THPA の代わりに 1%DHPA を代用した。<sup>2)</sup> (Yamamoto et al., 1989)

#### 5 生殖発生毒性

該当文献無し

#### 6 局所刺激性

6.1 Isopropanolamine と混在している Diisopropanolamine、Triisopropanolamine、Isopropanolamine は、1%濃度の化粧品、乳化剤・中和剤として使用している。この状況で毒性試験を行った。経口投与のマウス・モルモットでは無害で、Triisopropanolamine は、二つの亜急性経口投与試験では、ネズミには比較的無害だった。ウサギにとっては、やや刺激的で肌の色に影響を与えた。また、100%での試験の場合には、ウサギの目には激しい刺激物となった。1%含有では、人のアレルギー性の接触皮膚炎または、光接触性皮膚炎を起こさなかった。<sup>4)</sup> (anonymous, 1987)

#### 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<sup>1)</sup> 灼熱感、胃痙攣、ショック・虚脱感・一時の大量吸入時において中枢神経系麻酔作用
- 8.1 吸入<sup>1)</sup> 咽頭痛、咳、灼熱感、息切れ、息苦しさ、中枢神経系麻酔作用
- 8.2 皮膚<sup>1)</sup> 痛み、発赤、水胞、皮膚熱傷
- 8.3 眼<sup>1)</sup> 痛み、発赤、重度の熱傷
- 8.4 ジイソプロパノールアミン(DIPA)のパッチテスト 外用剤系として塗布及び UVA/UVB による光アレルギー試験を実施した。結果、アレルギー性の光反応を起こさなかった。しかしいくつかの日射試験の比較では、1% DIPA 含有では、苛立ちを起こしているケースが観察された。<sup>2)</sup> (Preussmann and Stewart, 1978)

## 引用文献

- 1) ICSCNo.0493,1997
- 2) Carcinogenesis,Vol.10, No.9,pages 1607-1611, 26reference, 1989
- 3) Gigiene Truda Profeeeional' nye Zabodovaniya Vol.3, pages75-82, 1969
- 4) Toxikolog ische Bewertyng Heidelberg ,Berufs genossenschaft der chemishen Industrie Vol:178 (1991) 12p
- 5) J.Am Coll Toxicol Vol:6, 1(1987) pp53-76
- 6) NIOSH/00133213

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月11日	新規作成(検索式 Toxnet; Toxline special, Diisopropanolamine /ae·to、(MEDLINE/PubMed; Diethanolamine/ae/to; ICSC, Diisopropanolamine)、(MEDLINE/PubMed; Diisopropanolamine Departments of Oncology Pathology, Cancer Center, Nara Medical College, Japan)

：

：