

和名:ジエタノールアミン

英名:Diethanolamine

No.: 425

コード: 101808

CAS 登録番号: 111-42-2

別名: DEA、2,2'-Iminodiethanol、2,2'-Dihydroxydiethylamine、Bis(hydroxyethyl)amine、

EC 番号: 603-071-00-1、

EU 分類(記号=Xn「R: 22-378-41-48/22、S: 2-26-36/37/39-46」)

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(27/22) EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 12mg、一般外用剤 19mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	3,300 mg/Kg ¹⁾
マウス	経口	3,300 mg/Kg ²⁾
マウス	経皮	11,900 mg/Kg ¹⁾
マウス	腹腔内	2,300 mg/Kg ²⁾
ラット	経口	620 μL ¹⁾
ラット	経口	710 μL ²⁾
ウサギ	経口	7,640 μL ¹⁾
ウサギ	経皮	1,190 μL/Kg ¹⁾
ウサギ	皮下注	2,200 mg/Kg ²⁾
ウサギ	皮下注	3,300 mg/Kg ²⁾
ウサギ	皮膚	50 mg/Kg/24h 中程度の炎症 ²⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 皮膚炎の検証として、2年間 コントロール・50・100 mg/kgで、雄の F344/N マウスにやし油 産生 Diethanolamin 濃縮物の発癌性は、なんら証拠も発見されなかった。⁴⁾ (NTP, research Triangle Park, NC.)

2.1.2 10匹のマウスをひとつのグループとして、1回/day/13週間 Diethanolamine(DEA)を経口

投与にて感作させた。投与濃度は、0.630、1250、5000、10000、(ppm)の(DEA)を与えた。外用の塗布では、研究では、0.37,5.75,150,300,600 mg/ml/day/dos で、13 週間塗布した。生化学的見地及び病理学見地からの結果から、先ず外用としての使用は、雌雄のマウスでの肝臓重量増加、及びその交配子についても同様に見られた。原因としては、漿液 alanine-aminotransferase 及び sorbitol-脱水素酵素の増加に関係があったと考えられる。腎重量増加については、ネフローゼに関係していた。腎小管の壊死は、夭折マウスでのみ観察された。心臓重量増加については、雌の 2600ppm 投与群で、多く観察された。心臓の筋細胞の微小構造の退歩は、このレベル以下の投与群の雌雄のマウスで見られた。心筋の退歩については、生き残った検体よりもより高い濃度群のマウスで早く死亡した検体に多く観察された。下顎腺の細胞学的な変化は、3つの最も高い濃度群の雌雄のグループで観察された。局所への外用剤塗布試験においては、皮膚角化増殖及び表皮肥厚症についての研究がなされ、潰瘍化及び炎症は、雌雄の二つの濃度の高いグループで観察された。また、交配子においては、肝細胞の変化による肝臓重量の変化が見られた。しかしながら目につくほどの悪影響を持つものではなかった。320 mg/kg投与の雌雄のマウスについては、比較的に多方面から毒性の研究がなされた。Diethanolamine がマウスの複数の器官に対して有害で毒性があると結論付けた。⁵⁾(Melnick RL et al., 1994)

2.1.3 室温 14°Cにて皮膚炎コントロールを起こさせた後に経口投与したマウスと経口投与とI.V.の試験後に皮膚炎コントロールの元に Diethanolamine を最大 8 週間1回/day 反復投与、及び 一回のみの投与として(各々7つのmg/kgを強制投与 GAVAG の実施)の結果、経口投与でも十分に吸収されたものの、尿中排泄が、非常に緩慢であった。ある組、特に、肝臓・腎臓に高い蓄積性が観察された。数週間の反復経口投与並びに薬剤の半減期が 1 週間経った後でのみ、生物学的蓄積性が定常状態として認められた。Diethanolamine は、228 mg/kgの外用剤でマウス(3-16%/24hr)では、肌の色を通してゆっくりと吸収されていた。8~80 mg/Kg に及ぶと皮膚炎を起こしているマウスでは、肌の色が変色して直ちに吸収された。(25-60%)48hr でした。⁶⁾(MATHEWS JM et al., 1997)

2.1.4 Nitrosodiethanolamine は、工業的な切削油、及び多くの化粧品の基剤として使用されており その分、人への感作がかなり多い N-nitroso 化合物である。化合物をおよそ 6 時間飲料させた水に 3900-31250ppm 順にマウスに投与されました。マウスの剖検時には、すべてのマウスに Nitrosodiethanolamine がかなりの発癌物質であることを示唆していました。より濃度の高い投与群では、肝細胞質癌を呈していた。⁷⁾(Frederick, et al., 1980)

2.1.5 皮膚炎の毒性を雌雄各 10 匹のマウスでの慢性毒性は、0,80, 160, 320, 630, 1250 mg/kg 投与で 13 週間 Diethanolamine を毎日外用剤として塗布した。死亡例は、1250 mg/kg雄 2 匹、雌 4 匹で観察された。高濃度投与の雄では、本質的に体重が減少(-24.5%)だった。臨床的症状では、2 つの高濃度グループでの外用としての塗布では、皮膚炎による奇立ち、皮膚の肥厚性、変色、及び肌の色の濃厚化が観察された。P<0.05 の漿液 alanine aminotransferase レベル(1250 mg/kg雌、320 mg/kg以上の雄漿液 sorbitol 脱水素酵素(320

mg/kg以上 雄)、及び漿液胆汁塩(630 mg/kg雌)への集中が見られ、結果 漿液アルブミン・レベルを増加させた。(すべての雌、160・320・630 mg/kgの雄)さらに全体の漿液蛋白質レベル(全てのマウス)を増加させた。全体の検死の結果、投与濃度が最も高いグループのマウスでは、外被のある肌の色の傷害を起こさせた。相対的($p < 0.05$)な器官重量が増加する。肝臓(全ての雌、160 mg/kg以上の雄)及び腎臓(630・1250 mg/kg雌、160 mg/kg以上の雄)、心臓(最も高濃度の雌雄)、肺(最も高濃度の雌)などで、すべて増加した。微細構造物の組織病理学試験では、皮膚;表皮の潰瘍化、及び壊死(160 mg/kg以上の雌雄)肝臓;細胞学的変異(すべての雄、160 mg/kg以上の雌)脾臓;リンパ様の消耗 (320 mg/kg以上の雄)1250 mg/kgの雌)胸腺・リンパ腺・腎臓の小管細胞の壊死(630 mg/kg、1250 mg/kg)副腎皮質;出血(630・1250 mg/kg雌、1250 mg/kg雄)唾液腺;穏やかな形成不全心臓;心筋細胞の穏やかな退歩などが観察された。⁸⁾(EPA/OTS;Doc#86-890001040)

2.2 ウサギ

2.2.1 Diethanolamine の皮膚炎における掻痒感に関する試験を行った。六羽の雄ウサギに4時間直接皮膚に感作させた。この状況下においての評価は、1・24・43・69時間後及び5・6・8・10日後まで行った。緩やかな皮膚のかぶれは、0.78 の中間の紅斑スコア及び0.89 の中間の浮腫スコアとして検証した。⁹⁾(EPA/OTS:Doc.#86-890000435)

3 遺伝毒性

3.1 変異原性試験として 餌中に Triethanolamine を与えられ続けた雌のマウス「A」において悪性腫瘍の増加について、Triethanolamine の変異原性及び DNA 調査のためにサルモネラ・チフス菌、大腸菌等の試験系の中では、変異原性及びチャイニーズハムスターによる細胞の染色体異常の試験では、それぞれの次世代における染色体の異常発生の頻度並びに変化等を観察しました。結果、4 つの試験系で DNA のダメージ誘導、遺伝子変化、染色体の異常性、あるいは細胞内の染色系及び細胞の変形が Triethanolamine にあるであることを示しませんでした。また、Diethanolamine と Triethanolamine もハムスター胎仔細胞の変化を誘導しませんでした。¹⁰⁾(Inoue et al., 1982)

4 癌原性

4.1 マウスに発癌性の活動の証拠があった。(Research Trianglen st., Research Triangle Park,NC.Center for Life Sciences and Toxicology.)

4.2 Diethanolamine 及び alkanolamine は、マウスの肝癌誘発物質である。肝臓腫瘍反応について Diethanolamine で培養した細胞を Choline 定常性動的平衡を変えたか否かを判定するために CHO 細胞が、Diethanolamine(0-1000 μ g/ml)を含むハムスターの F-12 メディアで培養した。さらに(33P)リンレーベルリン脂質中に鬱血が見られた。(LEHMAN-Mckeeman LD et al., 1999)

5 生殖発生毒性

- 5.1 triac (triiodothyroacetic acid の Diethanolamine 塩)は、12 匹の妊娠している雌マウスへの筋肉注射によって観察し、これらをコントロール、および他の 3 つのグループに分けた。それぞれ、濃度の異なる triac を投与した。それらの交配子において Triac 投与の結果は、子供の心臓部に組織形態学的な影響が出ているのを観察した。組織学的な試験で検証されたものの軽い肥厚症だった。しかし、微細構造物での心筋の筋原繊維においては、乱雑を呈し、肥厚性の心筋症に似た症状だった。その他、濃度の高いグループでは、甲状腺の機能不全による心臓病の疑いがあるものと似ていました。⁹⁾ (Olsen EG et al.,1977)

6 局所刺激性¹⁾²⁾

ウサギ:	皮膚	50 mg/Kg/24hr 中程度の炎症
ヒト:	皮膚	皮膚炎(炎症・潰瘍化)
	眼	炎症

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 TLV: 2 mg/m³(TWA; 0.46ppm(ACGIH:20002))¹⁾²⁾
TLV: 3ppm; 13 mg/ml.(TWA)(ACGIH1990-1991)⁹⁾
- 8.2 急激に大量に吸引することによって、中枢系麻酔作用を受ける。²⁾
- 8.3 皮膚刺激性試験: 人への皮膚刺激性(掻痒感による苛立ち)を検討するために、ボランティアによる反復投与、HT-Patch 試験を行った。試験物質は、以下の 6 種類であった。1%苛性ソーダ、10%酢酸水、20%ナトリウムラウリル硫酸塩(SLS)、25%水-cetyl-trimethy 塩化アンモウニウム(CTAC)、99%Diethanolamine 香水グレード limonene(33%溶液)であった。4 時間後、それぞれの HT Patch Test での上腕部における浮腫・漿液の浸出などを確認したことによりなんらかの形で真皮に作用したものと考えられる。感作時間 4 時間を予備試験ととらえ、Patch 除去時間を 0, 1, 24, 48, 72 時間後の状況では、主として苛性ソーダ、及び SLS で陽性反応が最大、また、Limonene ではすべての投与群にて、陽性反応を示した。酢酸、CTAC, Diethanolamine では一般に低かった。¹³⁾ (York M. , 1995)
- 8.4 スウェーデンのイェーラボリーの企業において、切削作業についている男性についての調査結果である。死亡率及び発癌率が同都市内において、一般民衆と比較した場合、1950~1966 の間の調査においては、特定の粉を挽いている 556 人の男性から選抜して行った。これらの中で 1966~1978 の間に使用された切削用潤滑油に Triethanolamine、Diethanolamine, monoethanolamin といった、Na-NO₂塩及び amine が発見された者の 219 人で行った。これらの中で、最低 10 年の潜伏期間を考慮して観察した結果、1966~

1983 を通しての労働者の死亡率は、癌登録者からの死亡記録者が得られた。が、癌と予想されたかなりの患者の多くの死亡のケースは、都市の人口利率に有意義をもたなかった。¹⁴⁾ (Jarvholm B. et. al. ,1990)

- 8.5 Diethanolamine を直接感作させる環境下において短期的影響では目の腐蝕性を観察し、結果、目・肌の色の变化・化学薬品的火傷・長期的影響においては、肌は過敏症をきたし、皮膚炎様となった。また、喘息をも引き起こしていた。¹⁵⁾ (anonymous)

引用文献

- 1) 化学物質安全管理データブック(大島 輝夫 監修)化学工業日報社(2000)MSDS[化学物質安全性データシート]用語集(厚生省生活衛生局企画課監修)化学工業日報社(1995)
- 2) NIOSH, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, Aug.2000. 通産省広報、昭和51年5月28日
- 3) TSCATS/403942, NTIS/OTS0520483, Jan.2003
- 4) Govt Report Announcements & Index(GRA&I), Issue 10,2001
- 5) Journal of Applied Toxicology, Vol.14, No.1, P11-19, 25 references, 1994
- 6) xenbiotica; 27(7).1997.
- 7) Nature; 288(5791; 1980)
- 8) TSCATS/403642, NTIS/OTS0520183
- 9) (Lancet, 1977 Jul 30;)
- 10) Govt Report Announcements (GRA&I), issue 21, 2001
- 11) MUTAT RES; 101(4).1982; HEEP/83/02716
- 12) (Biochemical and biophysical research communications; 262(3).1999)
- 13) (H.Ewake.T.Vol.14, No.9; 729-734, 16 reference, 1995)
- 14) (British Journal of Industrial Medicine, Vol.43, No.8, pages 563-565, 11 references, 1986)
- 15) Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Edicions y Publicacions correlaguna73, 28027

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、Diethanolamine/ae,to)、(MEDLINE/PubMed:Diethanolamine/ae or to)

和名：自己乳化型モノステアリン酸グリセリン

英名：Glyceryl Monostearate, Selfemulsifying

No.: 438

コード: 102543

CAS 登録番号: 11099-07-3

別名: ニッコール MGS-150(108483)、ニッコール MGS-ASE(104541)、クチナ KD16(109707)、
Glyceryl Monostearate SE(INCI コード)、GMSE、2,2'-Oxibis(1-chloroburoban),1-Chloro
(2methylbenzene)、MALEX-SMS-50SE

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:

一般外用剤 234mg/g

自己乳化型モノステアリン酸グリセリンとしては該当文献無し。モノステアリン酸グリセリンを参照。

- 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	2005年01月11日	新規作成 (検索式 Toxnet; Toxline special, Monostearate Glycerine /ae or to, MEDLINE/PubMed; Monostearate Glycerine /ae or to)

和名:ジステアリン酸ポリエチレングリコール

英名:Polyethyleneglycol Distearate

No.: 442

コード: 105295

CAS 登録番号:9005-08-7

別名:ジステアリン酸ポリエチレングリコール (6000) (108627), ジステアリン酸ポリエチレングリコール (140E.O.) (109393), ニッコール CDS-400 (104533)

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規(1991)
USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 15mg/g

PEG distearate の毒性試験成績は単回投与毒性のみである。そのため、PEG monostearate とステアリン酸の毒性を記載する。遺伝毒性とがん原性試験は PEG のみも記載した。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス 静脈内 220 mg/kg Hopper, 1949¹⁾
carbowax 1000 distearate

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラットに PEG-8 stearate を 4%、PEG-100 stearate を 2%濃度に飼料に混入して、2年間投与した。その結果、3世代まで投与に起因した障害は認められなかった。Elder, 1983²⁾

2.1.2 ラットにステアリン酸を 3000 ppm の濃度で飼料に混入して 30週間与えた。その結果、摂餌量の減少、重度の肺炎、死亡例の増加が認められた。Elder, 1987²⁾

2.2 ハムスター

2.2.1 ハムスターに PEG monostearate を飼料に 5-15%濃度に混入して、28-39週間投与した結果、死亡例、慢性下痢、精巣萎縮、腎臓の肥大、膀胱壁の肥厚、肝臓・盲腸・脾臓のヘモジデリン沈着、盲腸膨大、腎症が認められた。Elder, 1983²⁾

3 遺伝毒性

3.1 PEG

試験	試験系	濃度	結果	文献
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスタ ー由来細胞	PEG-8 1%	陰性	Andersen, 1993 ²⁾
UDS	肝細胞	PEG-8 0.1%	陽性	Andersen, 1993 ²⁾
リンフォーマ forward mutation assay	リンフォーマ	PEG-150 150 g/L	陰性	Andersen, 1993 ²⁾

3.2 ステアリン酸

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	50 µg/mL 直接法、代謝 活性化法	陰性	Elder, 1987 ²⁾
異数性誘発		500 µg/mL	陰性	Elder, 1987 ²⁾

4 癌原性

- 4.1 PEG-8 を溶媒対照としたマウスの皮下に 1 年間投与した試験で、催腫瘍性は認められなかった。Andersen, 1993²⁾
- 4.2 ステアリン酸をラットに 0.3%あるいは 50g/kg/day 皮下投与した試験で、催腫瘍性は認められなかった。Elder, 1987²⁾

5 生殖発生毒性

- 5.1 ラットに 10-20% PEG-8 stearate、PEG-40 stearate を飼料に混入して世代試験を実施した結果、母親の授乳放置により、1腹あたりの新生児生存数の低下がみられた。20%群では、F3 世代で、乳汁分泌の不足による離乳児体重の低下、哺乳時期の死亡率の増加、生殖能の低下が認められた。5%濃度では成績に異常はみられなかった。Elder, 1983²⁾

6 局所刺激性

- 6.1 ウサギを用いて 100 %濃度の PEG-2, -6, -8, -12, -20, -32, -40, -150 stearate の皮膚一次刺激性試験を実施した。その結果、非刺激物 (nonirritating) とみなされた。Elder, 1983²⁾
- 6.2 ウサギを用いて市販のステアリン酸 35-65%濃度の皮膚一次刺激性を調べた。その結果、浮腫、軽度・中等度な紅斑は認められなかった。Elder, 1987²⁾
- 6.3 モルモットを用いて PEG-2 stearate の感作性を調べた。0.1%懸濁液を Landsteiner and Jacobs 法に従って、実施した結果、感作性は認められなかった。同様に、PEG-8 および-40 stearate も感作性はみられなかった。Elder, 1983²⁾
- 6.4 ステアリン酸を 1.0%含有する化粧品 2 種のマキシミゼーション試験を実施した結果、

誘発後軽度な反応がみられた。これは、軽度でグレード 1 の感作性と考えられた。
Elder, 1987²⁾

- 6.5 モルモットを用いたステアリン酸を 2.8%含有する化粧水の光感作性試験では、光アレルギー性は認められなかった。Elder, 1987²⁾

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 PEG Stearate を含有する製品を用いて、刺激性、感作性、光毒性、光感作性を調べたが、いずれも陰性であった。Elder, 1983²⁾
- 8.2 25% PEG-2 Stearate 水性液の皮膚刺激性・感作性を調べるため、168 名に反復損傷皮膚パッチテスト(RIPT)を行った結果、陰性であった。Elder, 1983²⁾
- 8.3 上記と同様な方法で、PEG-2 Stearate の光感作性、光毒性を 28 名について調べた結果、いずれも陰性であった。Elder, 1983²⁾
- 8.4 PEG-100 Stearate 原液を 48 時間パッチで 2 回、被検者 10 名に行った結果、反応は認められなかった。また、PEG-100 Stearate を 1-3%含有するスキン・コンディショナーを被検者 188 名で反復損傷皮膚パッチテストを実施した結果、同様に反応は認められなかった。Elder, 1983²⁾
- 8.5 ステアリン酸を鉱物油で 40%濃度に溶解して、一次・累積刺激試験を実施した結果、陰性であった。Elder, 1987²⁾

引用文献

- 1) Hopper SS, Hulpieu HR, Cole VV, Some toxicological properties of surface-active agents. J. Am. Pharm. Assoc. 1949; 38: 428-432
- 2) Lanigan R.S. Finale report on the safety assessment of PEG-2, -3, -4, -6, -8, -9, -12, -20, -32, -50, -75, -120, -150, and -175 distearate. Int. J. Toxicol. 1999; 18: 51-59

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 04 月 05 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : 9005-08-7) 新規作成(検索式; TOXNET: 9005-08-7) 新規作成(検索式; RTECS: 9005-08-7)

和名:L-システイン

英名:L-Cysteine

No.:443

コード:003614

CAS 登録番号:52-90-4

別名:2-アミノ-3-メルカプトプロピオン酸

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:

静脈内注射 8mg

■GRAS(184.1271)

1 単回投与

1.1 LD₅₀

マウス	腹腔	>1,400mg/k	症状:感覚鈍化、運動失調、呼吸低下 ¹⁾
マウス	静脈	>1,250mg/kg ²⁾	
マウス	経口	>660mg/kg ³⁾	
マウス	皮下	>1,360mg/kg	症状:感覚鈍化、運動失調、呼吸低下 ¹⁾
ラット	腹腔	>1,620mg/k	症状:感覚鈍化、運動失調、呼吸低下 ¹⁾
ラット	静脈	>1,140mg/kg ⁴⁾	
ラット	経口	>1,890mg/kg	症状:感覚鈍化、運動失調、呼吸低下 ⁵⁾
ラット	皮下	>1,550mg/kg	症状:感覚鈍化、運動失調、呼吸低下 ¹⁾

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 変異現性

細胞遺伝学分析 ハムスター卵巣 1 mmol/L⁶⁾

DNA 損傷 脳細胞 6 mg/kg⁷⁾

DNA 損傷 脳細胞以外の細胞 0.5 mmol/L/hr⁷⁾

DNA 阻害 ラット肝臓 1 mmol/L⁸⁾

不定期 DNA 合成 ヒト繊維芽細胞 1 mmol/L⁶⁾

微生物での変異 大腸菌 25 mmol/plate (-enzymatic activation step)⁹⁾

- 微生物での変異 大腸菌 5 mg/plate (+enzymatic activation step) ¹⁰⁾
微生物での変異 その他の微生物 25 mmol/plate (-enzymatic activation step) ⁹⁾
微生物での変異 *Salmonella typhimurium* 30 μ mol/plate (+enzymatic activation step) ¹¹⁾
微生物での変異 *Salmonella typhimurium* 8 μ mol/plate (-enzymatic activation step) ¹²⁾
小核テスト ヒト繊維芽細胞 50 mg/L ¹³⁾
姉妹染色分体交換試験 ハムスター卵巣 100 μ mol/L ¹⁴⁾
姉妹染色分体交換試験 ヒトリンパ球 10 mg/L ¹⁵⁾

4 生殖への影響

4.1 マウス

- 経口 3,600 mg/kg (妊娠 7-12 日) 新生児に影響: 身体 ¹⁶⁾
経口 27,600 mg/kg (prior to copulation 23 日) 母体への影響: 月経周期の変化、疾病 ¹⁷⁾
経口 6 mg/kg (雄 30 日) 私生児に影響: 身体 ¹⁾

4.2 ラット

- 腹腔 LPTD 100mg/kg(妊娠 12 日) 父親への影響: 前立腺、精囊、カウパー線、副線 ¹⁸⁾

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

- TDL₀ マウス 経口 90 gm/kg/30 day 連続 肺、胸郭、呼吸 内分泌 ¹⁾
TDL₀ マウス 経口 150 gm/kg/30 day 連続 行動: 発作/発作限度、筋低下 ¹⁾
TDL₀ マウス 経口 308 gm/kg/26 week 連続 心臓、肺、胸郭、呼吸 ¹⁾

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

Dangerous Properties of Industrial Materials Report. 3(1),14,1983

引用文献

- 1) Oyo Yakuri. Pharmacometrics., 7,1251,1973

- 2) Yakugaku Zasshi. Journal of Pharmacy., 89,1138,1969
- 3) Archives of Toxicology., 41,79,1978
- 4) Journal of the American College of Toxicology., 12,113,1993
- 5) Agents and Actions, 4,125,1974
- 6) Cancer Letters, 5,199,1978
- 7) Toxicological Sciences, 73,416,2003
- 8) Archives of Biochemistry and Biophysics., 166,400,1975
- 9) Biologicheskii Zhurnal Armenii. Biological Journal of Armenia., 32,1146,1979
- 10) Mutation Research., 446,205,1999
- 11) Mutation Research., 224,89,1989
- 12) Biochemical Pharmacology., 34,3725,1985
- 13) Toxicological Sciences, 58,102,2000
- 14) Mutation Research., 68,351,1979
- 15) Mutation Research., 372,75,1996
- 16) Toho Igakkai Zasshi. Journal of Medical Society of Toho University.,24,667,1977
- 17) Endocrinology, 69,331,1961
- 18) Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.,139,62,1972

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月01日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations: cystein;RTECS: cystein) JECFA に記載無し。TOXLINE:5128、MEDLINE、RTECS

和名:脂肪酸エステルポリオキシエチレン誘導体

英名:Polyoxyethylene Derivatives of Fatty Acid Esters

No.: 450

コード:120325

CAS 登録番号:

別名:デュファゾール X

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:

経口投与 適量

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	2005 年 02 月 28 日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : Polyoxyethylene Derivatives of Fatty Acid Esters, Fatty Acid Esters)、新規作成(検索式;TOXNET:Polyoxyethylene Derivatives of Fatty Acid Esters, Fatty Acid Ester)、新規作成(検索式;RTECS: Polyoxyethylene Derivatives of Fatty Acid Esters, Fatty Acid Ester)

和名: N, N-ジメチルアセトアミド

英名: N, N-Dimethylacetamide

No.: 452

コード: 120039

CAS登録番号: 127-19-5

別名: N, N-ジメチルアセタミド

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: 静脈内注射 300mg

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

改訂履歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月11日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs&Evaluations: Dimethylacetamide、MEDLINE/PubMed: Dimethylacetamide)

和名:重質無水ケイ酸

英名:Heavy Anhydrous Silicic Acid

No.: 463

コード: 108592

CAS 登録番号:

別名:

収載公定書:

■JP(14)(軽質無水ケイ酸) □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:

経口投与 6mg

重質無水ケイ酸についての文献がないため以下、ケイ酸について記載する。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	>5 g/kg	Kimmerle, 1968 ¹⁾
マウス	静脈内	5.4 mg/30g	Glomme, 1958 ²⁾

LD

以下、2-5については該当文献なし。

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

6.1 ウサギ 6 羽を用いて、ケイ酸の眼粘膜刺激性を 10 施設でそれぞれ Draize 法で調べた。24 時間目の角膜混濁の評点は 7 施設でゼロであったが、残り 3 施設では、0.42, 0.03, 0.04 と軽度であった。虹彩炎はいずれの施設も認めなかった。結膜の紅斑の評点は平均 1.46 を示した。結膜の分泌物は平均 0.65 であった。Francis, 1973 ³⁾

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 2 名にケイ酸末 50 mg を 50 mL 液で与えた。尿中で軽暖が重合するのを防ぐために 20 分間隔で更に液体を与えなければならなかった。Baumann, 1960¹⁾
- 8.2 胃炎あるいは腸炎の患者に非晶質ケイ酸を 12%濃度で 60-100 g を 3-4 週間経口投与した。その結果、有害事象は認められなかった。尿中には 1/1000 量のケイ酸の排泄がみられた。Sarre, 1953¹⁾

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No. 5 : Silicic acid (accessed; Mar. 2005,
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46aje60.htm>,
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je04.htm>)
- 2) Glomme J, Holmquist C-E, Swensson A, Studies on the toxicity of silicic acid, AMA Arch. Indust. Health, 1958; 17: 204-209
- 3) Marzulli FN, Ruggles DI, Rabbit eye irritation test: collaborative study, J. Assoc. Official Analyst. Chem., 1973; 56: 905-914

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 : Heavy anhydrous silicic acid, anhydrous silicic acid, silicic acid)、新規作成(検索式; TOXNET : Heavy anhydrous silicic acid, anhydrous silicic acid, silicic acid)、新規作成(検索式; RTECS: Heavy anhydrous silicic acid, anhydrous silicic acid, silicic acid)

和名: ショウキョウ油

英名: Ginger Oil

No.: 472

コード: 106541

CAS 登録番号:

別名: ジンジャー油

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 2.9mg

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

改訂履歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 01 月 11 日	新規作成 (検索式: JECFA-Monographs&Evaluations: Ginger Oil、MEDLINE/PubMed: Ginger Oil)

和名：硝酸カリウム

No.: 473

英名：Potassium Nitrate

コード：001332

CAS 登録番号：7757-79-1

別名：

収載公定書：

JP 薬添規 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP(4) FDA

最大使用量：

殺虫剤

JECFA の評価：

ADI(1日許容摂取量)； 0-3.7 mg/kg bw(硝酸イオンとして)(1995年、第44回)²⁾

JECFAでは、第6回の評価結果に基づき、ADI 0-5 mg/kg bw (硝酸ナトリウムとして)に設定した。第44回 JECFA(1995年)において、これまで提出された安全性データに基づき再評価し、人では摂取した硝酸塩が亜硝酸塩に容易に分解されることから、亜硝酸塩も併せて考慮すべきとされ、亜硝酸塩の安全性、硝酸塩から亜硝酸塩への転換率も評価され、これらの評価結果に基づき ADI 0-3.7 mg/kg bw(硝酸イオンとして)(硝酸ナトリウムとして表現する場合は、0-5 mg/kg bw)を継続することにした。

無影響量(NOEL)； ラットで 370mg/kg bw/日(亜硝酸イオンとして)(飲料水で投与)

1 単回投与試験

1.1 ヤギ

1.1.1 1群 1.5-2.0才の山羊5頭に硝酸カリウムを1.3 g/kg bw(この量は0.66 g/kg bwに等しい量である。)を投与し、急性毒性を調査した。一部で食欲不振、軽度のうつ病、筋肉の震え、協調不能、呼吸困難、可視的な粘膜の褐色化が投与2時間後から観察され、最終的には唾液流涎及び結腸痙攣を起こし、横臥位になった。不可逆性の症状が5.8時間後に現れた時点で、動物をと殺し、検査のための臓器及び組織を採取した。血液学的並びに生化学的変化としてヘモグロビンの減少とメトヘモグロビンの著しい増加、プラズマ、尿及び脳脊髄中の硝酸及び亜硝酸塩濃度の上昇及び血中ブドウ糖の上昇が認められ、併せて胃液中のアンモニア性窒素の有意な上昇、血清中のコレステロール、尿素性窒素、クレア

チニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の有意な増加も認められた。血液、プラズマ、尿、脳脊髄液、胃液、体液のジフェニルアミンブルーテストでは毒性ピーク時に最もよく着色した。

硝酸塩の真の毒性を反映するものとして、脳脊髄液中の亜硝酸塩量が信頼性の高い指標になると思われる。組織病理学的検査結果は腎臓(上皮組織の変性を伴った尿管の変化)、肝臓(充血を伴う変性や局所的な出血、中心静脈の空洞拡大)、腸(粘膜の変性した絨毛及び粘膜への単核細胞の浸潤)、肺(肺胞の充血及び出血)、心臓(心筋並びに心筋内膜に出血を伴った変化)、リンパ節(リンパ球の減少)、膀胱(リンパ球で浸潤された lamina propria)にそれぞれ変化が認められた。急性毒性症状を呈した時点の心電図は顕著な頻脈を示していた。¹⁾ (Mondal & Pandey, 1999; Mondal et al., 1999a, 2000)

2 反復投与試験

2.1 ラット

2.1.1 1群雌雄 10 匹のラットからなる 6 群に、4 週間、硝酸カリウムをそれぞれ 0、1、2、3、4 及び 6%又は硝酸ナトリウム 5%を混餌投与した。これらは硝酸カリウムとして 0、500、1000、1500、2000 及び 3000 mg./kg bw/日に、又硝酸ナトリウムとして 2500 mg./kg bw/日にそれぞれ相当する。飼料は 2 種類用意し、1つは穀類をベースにしたもの、他の1つは半精製飼料(semi-purified)を用いた。硝酸カリウムを 3%投与した群の雌ラットではメトヘモグロビン濃度が僅かに上昇し、雄ラットでは腎の相対重量に増加が認められた。1%投与では影響はなく、2 種類の飼料間においても主要な差異は認められなかった。²⁾ (Til et al., 1985)

2.2 ウサギ

2.2.1 1群雄ウサギ 6 匹からなる 4 群に、硝酸カリウムを 0、200、400、600mg/kg/日をゼラチンカプセルに入れ、4 週間 pulse 投与した。硝酸カリウムを投与した全てのウサギに、2 週間以内に硝酸塩投与による毒性症状が認められ、体重の有意な差、頻脈、多尿、虚弱体質が観察された。²⁾ (Nighat et al., 1981)

2.3 ヤギ

2.3.1 1群 1.5-2.0 才の山羊 5 頭に硝酸カリウムを 0 又は 4 mg/kg bw/日、32 日間投与した。この量は硝酸イオンとして 2.4 mg/kg bw に等しい量である。投与後 22 日目から、一部の動物で食欲不振及び dullness が観察された以外は正常であった。血液学的及び生化学的変化としてヘモグロビン濃度の減少、メトヘモグロビンの増加、プラズマ、尿中の硝酸及び亜硝酸塩濃度の上昇、血清中の尿素性窒素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の増加が認められた。形態学的な変化としては、投与後 32 日目にと殺した 2 例で、内臓器官に軽度の変性、充血や出血等が観察された。これらの症状は硝酸塩を長期に摂取しても、蓄積性を持つものではないと結論している。¹⁾ (Mondal et al., 1999b)

3 遺伝毒性

3.1 ハムスター細胞を用いた *in vitro* による染色体異常試験結果では、硝酸ナトリウムは突然変異性を示したが、硝酸カリウムは陰性であった。食塩と塩化カリウムを同じ試験方法で比較すると、食塩は高濃度で陽性であった(Ishidate et al., 1984)。この理由は染色体と濃度の上昇したナトリウムイオンとの相互作用の結果、染色体の異常が生じるのではないかと思われる。²⁾ (Ashby, 1981)。

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 モルモット

5.1.1 硝酸カリウム 0(4 匹)、300(6 匹)、2500(3 匹)、10000(3 匹)及び 30000(3 匹)mg/L を含む飲料水を 143-204 日の間モルモットに投与した。この量は硝酸カリウムとしてそれぞれ 0、12、102、507 及び 1130 mg/kg bw/日に相当する。30000 mg/L 投与群では交配行動が高度に弱まり、妊娠動物数が大幅に減少した。硝酸カリウムの他の濃度を投与した群のモルモットでは全てが妊娠に、妊娠率に差がなかった。全ての投与群で、体重の増加率、飼料、飲料水摂取量に異常はなく、顕微鏡観察の結果も生殖臓器における異常は認められなかった。²⁾ (Sleight & Atallah, 1968)

5.2 ヒツジ

5.2.1 1 群 23-24 頭の羊(年齢 3.5-4.0 歳)に硝酸カリウムを混餌投与した。予備試験で、20 mg/kg (硝酸イオンとして 11 mg/kg に相当)の硝酸カリウムを投与すると、発情するヒツジの数が相当数の割合(32%)で減少した($p < 0.05$)。餌中の硝酸塩の濃度が 0.5、1.5、5 及び 10 mg/kg bw/日(硝酸イオンとして 0.27、0.54、2.7 及び 5.4 mg/kg bw に相当する。)で 48 日間投与した際には、性周期の行動に異常は認められなかったが、妊娠及び出産率は対照群よりも相当(5 mg/kg bw/日投与区で 36%、10 mg/kg bw/日投与区で 33%)低かった。¹⁾ (Nestorova et al., 1997)

5.3 ウシ

5.3.1 1 群 8 頭の妊娠後期(分娩前 46 日)のウシ(異種交配牛)に、硝酸塩含量の 高い乾燥オート麦を与え、92 日間観察した。餌中の硝酸カリウム含有量が 1.4%迄は、管理された条件のもとでは流産は見られなかったが、この濃度によるウシの体重減少は硝酸カリウムによるものと思われる。²⁾ (Hixon et al., 1992)

5.3.2 1 群 5 頭の 16-18 ヶ月令の雄牛(feeder bull)に硝酸カリウム又は対照餌を投与した。