

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

8.1.1 21歳の男性が10-14日間 isomytal と誤ってチメロサール粉末を 0.2g/日、合計 2.0-2.8g を服用した。その結果、消火器症状が出現し、神経症状(高度の運動失調、構音障害、錐体路症状)、軽度な視野狭窄がみられた。病初には一過性のタンパク尿、軽度な血尿、円柱尿も認められた。毛髪、血液中に高濃度の水銀が検出されたことからアルキル水銀中毒である。東儀, 1966⁸⁾

8.1.2 44歳男性はチメロサール 83 mg/kg 服用した。その結果、胃炎、腎不全、皮膚炎、歯肉炎、精神錯乱、昏睡、多発性神経障害、呼吸不全を発症した。Pfab, 1996⁹⁾

8.2 その他

8.2.1 18ヵ月齢白人女性の中耳炎治療に merthilate 水性液(0.1%チメロサール、0.14%ほう酸ナトリウム)を用い 4週間洗浄(合計 1.2L)した結果、水銀中毒症状が認められた。Royans, 1984¹⁰⁾

引用文献

- 1) 岩本多喜男、三浦祐晶、藤村一、数種有機水銀化合物の抗真菌薬としての応用、日薬理誌, 1962; 58: 235-240
- 2) Sweet DV, editor. Registry of toxic effects of chemical substances. Cincinnati: US Department of Health; 1987
- 3) Mason MM, Cate CC, Baker J, Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines, Clinical Toxicology, 1971; 4: 185-204
- 4) Zeiger E, Anderson B, Haorth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals, Environ. Mol. Mutagen, 1987; 9: 1-110
- 5) Kiffe M, christen P, Arni P, Characterization of cytotoxic and genotoxic effects of different compounds in CHO K5 cells with the comet assay (single-cell gel electrophoresis assay), Mutation Research, 2003; 537: 151-168
- 6) Lynch AM, Parry JM, the cytochalasin-B micronucleus/kinetochore assay in vitro: Studies with 10 suspected aneugens, Mutation Research, 1993; 287: 71-86
- 7) Westphal GA, Asgari S, Schulz TG, Bunger J, Muller M, Hallier E, Thimerosal induces micronuclei in the cytochalasin B block micronucleus test with human lymphocytes, Arch. Toxicol., 2003; 77: 50-55
- 8) Gasset AR, Itoi M, Ishii Y, Ramer RM, Teratogenicities of ophthalmic drugs II. Teratogenicities and tissue accumulation of thimerosal, Arch. Ophthalmol., 19075; 93: 52-55
- 9) 東儀英夫、矢崎義雄、吉野佳一、茂在敏司、塚越 広、マーゾニン(Sodium

Ethylmercurithiosalicylate)の誤飲によるエチル水銀の1症例, Clinical neurology, 1966; 6: 697-701

- 10) Pfab R, Muckter H, Roeder G, Zilker T, Clinical course of severe poisoning with thimerosal, Clinical Toxicology, 1996; 34: 453-460
- 11) Rohyans J, Walson PD, Wood GA, McDonald WA, Mercury toxicity following merthilate ear irrigations, J. Pediatrics, 1984; 104: 311-313

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 : 54-64-8) 新規作成(検索式; TOXNET: 54-64-8) 新規作成(検索式; RTECS: 54-64-8)

和名：沈降炭酸カルシウム

英名：Precipitated Calcium Carbonate

No.: 616

コード：001394

CAS 登録番号：471-34-1

別名：ホワイトン-F、コロカルソー

収載公定書：

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7)(炭酸カルシウム) ■粧原基・粧配規(1999)
(軽質・重質炭酸カルシウム) □外原規
■USP/NF(28/23)(Calcium carbonate) ■EP(5)(Calcium carbonate) ■FDA

最大使用量：

経口投与 2.16g、一般外用剤 99.5mg/g、その他の外用 240mg/g

■GRAS(184.1191)(Calcium carbonate)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット 経口 6.45 g/kg Sweet, 1987²⁾

2 反復投与毒性

該当文献なし。

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 TA97, TA102	0.01-1 mg/plate 直接法、代謝活 性化法	陰性	Fujita, 1987 ³⁾

4 癌原性

4.1 MNNGで惹起した胃・十二指腸腫瘍への炭酸カルシウムの影響をWistarラット雄で調べた。MNNGは飲水に混入(100 mg/L)して20週間与えた。炭酸カルシウムは餌に混入して与えた。1群は無処置対照(標準餌)、2群は10%NaCl、3群は10%NaClおよび1.5%炭酸カルシウム、4群は10%NaClおよび7.5%炭酸カルシウム、5群は7.5%炭酸カルシウムとした。その後、20週間は標準餌を与えた。40週目の腺胃の腫瘍発現は1群15%、5群16%で差がみられなかった。2群、3群、4群の発現率はそれぞれ59%、63%、43%であった。従って、炭酸カルシウムは胃・十二指腸腫瘍における抗がん作用はないとみなされ

た。Komatsu, 1991⁴⁾

- 4.2 コール酸で惹起した結腸腫瘍への炭酸カルシウムの影響をF344ラットで調べた。コール酸0.5%を34週間混餌投与して腺腫を惹起させた。その後、炭酸カルシム(カルシウムとして2%)を51週間混餌投与した。バイオマーカーとして、ODC(colon mucosal ornithine decarboxylate)、PKC(colon mucosal protein kinase C)を2、5、15、30、40週目に測定した。その結果、炭酸カルシウム群はコール酸惹起腫瘍後標準飼料を与えた群と比較して、生存率は高く、腫瘍の頻度、ODC濃度も低かった。従って、コール酸により惹起された結腸腫瘍はカルシウムにより抑制されるとみなされた。Pence, 1995⁵⁾

以下、5-8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

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series Calcium Carbonate(accessed; Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1193.htm>)
- 2) Sweet DV, editor. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, Cincinnati, US Department of Health, 1987
- 3) Fujita H, Sasaki M, Mutagenicity test of food additives with Salmonella typhimurium TA97 and TA102 (II), 1987; 38: 423-430
- 4) Komatsu S, Masuda T, Hisamichi S, Effect of calcium on rat gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine, Tohoku J. Exp. Med., 1991; 165: 291-297
- 5) Pence BC, Dunn DM, Zhao C, Landers M, Wargovich MJ, Chemopreventive effects of calcium but not aspirin supplementation in cholic acid-promoted colon carcinogenesis: correlation with intermediate endpoints, Carcinogenesis, 1995; 16: 757-765

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 : Calcium carbonate, 471-34-1) 新規作成(検索式; TOXNET: Calcium carbonate, 1-34-1) 新規作成(検索式; RTECS: Calcium carbonate, 471-34-1)

和名： デソキシコール酸ナトリウム

英名： Sodium Desoxycholate

No.: 627

コード： 106646

CAS 登録番号 302-95-4

別名： 3,12-dihydroxycholanic acid; 3 α , 12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic-acid,
Deoxycholate Sodium

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： 皮内注射 0.82mg、静脈内注射 41mg、脊髄腔内注射 0.82mg

JECFA の評価：

経口投与においては強い苦味のため、使用量に制限あり。通常の胆汁分泌の5%の変動は胆汁酸塩 75mg (1.25mg/kg/day) に相当する。この量は正常な胆汁酸代謝に影響を与えない。1日当たりの許容摂取量(ADI) は 0-1.25mg/kg。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット 静注 15mg/kg ¹⁾ (Gillert, 1926)

1.2 経口投与での毒性は低い。高用量(用量不明)でサポニンと同じ効果：粘膜刺激、溶血、心臓にジギタリス様効果、中枢神経作用を発生する可能性あり。閉塞性黄疸がみられることもある。¹⁾ (van Itallie et al., 1961)

2 反復投与毒性

2.1 報告なし。健康ヒトでも約 1g かそれ以上の胆汁酸塩を生涯循環しているので、実験の必要なしとされる。自然の胆汁酸塩の近い構成の物質であることを確かめる適切な specification が必要。²⁾

3 遺伝毒性

3.1 *Aspergillus Nidulans* の異型接合子 8 種類を、デソキシコール酸ナトリウム (0, 32, 64, 96, 128, 160 mg/100ml) を加えた培地で培養したところ、96 mg/100ml から対照と比較

して有意に染色体異数が発生した。⁴⁾(Assinder SJ et al. 1982)

- 3.2 B. Subtilis H17 (Wild type, Rec+) と M45(Rec-)を培養し、0.1, 1, 10mg/disc の濃度でデソキシコール酸を加えたる紙円盤を置く Rec assay を行った。デソキシコール酸は細菌に対する毒性を示したが、Rec+と Rec-がほぼ同じ結果を示したことから変異原性を持たないと考えられた。⁵⁾ (Yamada et al., 1993)

4 癌原性

4.1 ラット

- 4.1.1 雌ラットにプロモーターとしてデソキシコール酸ナトリウムと、癌原性物質として N-methyl-N'-nitro-N-Nitrosoguanidine を経直腸投与した結果、直腸に腫瘍が発生した。³⁾ (Reddy et al., 1976)

- 4.1.2 雄の Wister ラットにプロモーターとしてデソキシコール酸ナトリウムを 0.2%飼料に混入して 28 週間、癌原性物質として N-methyl-N-amylnitrosamine を 0.003%飲水に混入して最初の 8 週間投与し、残り 20 週は水道水を与えた結果、食道に carcinoma および papilloma が発生した³⁾ (Ohta et.al.1976)

- 4.1.3 雄の Wister ラットに最初の 8 週は通常の飼料を、続く 20 週はプロモーターとしてデソキシコール酸ナトリウムを 0.2%飼料に混入して投与した。同時に癌原性物質として N-methyl-N-amylnitrosamine を 0.003%飲水に混入して最初の 8 週間投与し、残り 20 週は水道水を与えた結果、食道に papilloma が発生した³⁾ (Ohta et al., 1976)

- 4.1.4 雄の Wister ラットに最初の 8 週にプロモーターとしてデソキシコール酸ナトリウムを 0.2%飼料に混入して投与しは続く 20 週は通常の飼料を与えた。同時に癌原性物質として N-methyl-N-amylnitrosamine を 0.003%飲水に混入して最初の 8 週間投与し、残り 20 週は水道水を与えた結果、食道に papilloma が発生した³⁾ (Ohta et al., 1976)

5 生殖発生毒性

- 5.1 胎齢 10.5 日のラット胎仔を 0.5mM デソキシコール酸ナトリウム存在下で 48 時間培養したところ、器官形成異常(主に大脳半球や心臓)や発達遅延がみられた。0.1mM ではこれらの変化はみられなかった。また、5 μ g または 5mM のデソキシコール酸ナトリウムを胎齢 10.5 日のラット胎児に経羊膜投与したところ、胎仔の再吸収、形成異常が増加し、死産が増加した。出生した胎仔の体重は正常に比べて減少し、肝臓に瀰漫性に出血が見られた。⁶⁾ (Zimber et al., 1988)

6 局所刺激性

該当文献なし

7 その他毒性

該当文献なし

8 ヒトにおける知見

- 8.1 250-750mg、1日 3 回ヒトに経口投与。胆管閉塞と重篤な肝炎を考慮すべきである。
¹⁾(Martindale, 1972)
- 8.2 胆汁酸塩分泌障害の 5 歳児に 11 ヶ月、一日あたり 2g 経口投与を継続した結果、脂肪の吸収は改善され、患者の状態を悪化させる作用は出なかった。¹⁾ (Ross et al., 1955)
- 8.3 400mg 経口 TID で 6 人患者に投与したところ、6 人中 4 人に食欲の減少がみられた。
¹⁾(Bray,et.al 1968)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.292 Cholic and desoxycholic acid and their salts
(accessed; Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je36.htm>)
- 2) WHO Food Additive Series No.047 Cholic acid, desoxy-(and Na salt)
(accessed; Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj21.htm>)
- 3) Toxnet-Chemical carcinogenesis-Deoxycholic acid sodium salt
(accessed; Dec. 2004, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/download.txt>)
- 4) Assinder SJ, Ypshall A. Mitotic aneuploidy induced by sodium deoxycholate in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.* 1982; 93: 101-8
- 5) Yamada K , Lim BO, Nonaka M, Sugano M.. Measurements of mutagenic and antimutagenic activities of bile acids by Rec-assay. *Biosci Biotechnol Biochem* 1993; 57: 599-602
- 6) Zimber A, Yadin S, Zusman I. The effects of secondary bile acid on rat embryos in vitro and in vivo. *Telatology* 1988; 38: 31A

改訂履歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 01 月 28 日	新規作成(検索式 JECFA-Monographs & evaluations : Desoxycholic acid, ToxNet- Sodium Desoxycholate)

和名: デヒドロ酢酸

英名: Dehydroacetic Acid

No.: 630

コード: 101702

CAS 登録番号: 520-45-6

別名: 3-アセト-6-メチル-2-ピロノン、3-Acetyl-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione、
2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexanoic acid δ -lactone、Methylacetopyronone

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 1mg

下記内容については、デヒドロ酢酸及びそのナトリウム塩を含む。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット 経口 1000mg/kg ¹⁾(Merck Index. 1996)

ラット 経口 570mg/kg ナトリウム塩として ¹⁾(Merck Index. 1996)

1.2 イヌにデヒドロ酢酸 400mg/kg に相当するナトリウム塩を経口投与したところ、数時間後に失調、嘔吐などの症状がみられ、72 時間後には死亡した。²⁾(Seevers, et al. 1950)

1.3 イヌにデヒドロ酢酸をナトリウム塩で 160mg/kg 経静脈投与したところ無症状であった。240mg/kg でも死亡は認められなかった。300mg/kg で呼吸性アルカローシスを認める個体があったが、72 時間後には回復した。400mg/kg で死亡する個体が出現した。²⁾(Seevers, et al. 1950)

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 デヒドロ酢酸のナトリウム塩を、120-330mg/kg/day、3 または 7 日間経口投与されたマウスの肝臓において、肝細胞における脂肪滴の増加が小葉中心性ないしは中間帯にみられた。肝細胞における滑面小胞体の増加は殆ど認められなかった。酵素誘導はごくわずかに認められた。¹⁾(Kanai et al 1981)

2.2 ラット

2.2.1 デヒドロ酢酸を 0.3g/kg、34 日間混餌投与されたラットには体重減少が認められた。¹⁾(Spencer, 1982)

3 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰試験	サルモネラ菌、TA98, TA100,TA1573,TA1538	8mg/plate	陰性	Inveresk Research International, 1977 ¹⁾

4 癌原性

4.1 デヒドロ酢酸を 0.1g/kg、2 年間間混餌投与されたラットに薬物による影響は認められなかった¹⁾ (Spencer, 1982)

5 生殖発生毒性

5.1 妊娠マウスに 50, 100, 200mg/kg/day を妊娠 6 日～15 日の間経口投与した。高用量群に胎児の死亡率の増加と体重減少が認められた。全ての群で第 14 肋骨に異常が認められた個体があったが、対照と比較して有意な差は認められなかった。⁴⁾ (Shinobara, 1980)

6 局所刺激性

6.1 酢酸ブチルカルビトールに 10%のデヒドロ酢酸を溶解させ、耳介内側と毛刈りした腹部に、週 5 日 1 日 1 回で 4 週にわたり塗布した(腹部は塗布後綿布によって保護)ところ、刺激性は認められなかった。³⁾ (Adams et al., 1941)

7 その他毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 ヒトで腎臓障害、高用量で嘔吐、運動失調、痙攣を起こすことがある。¹⁾ (Merck Index 1976)

8.2 皮膚に対する刺激性はないとされる。デヒドロ酢酸を 0.01g/kg/day で 150 日間経皮投与されたヒトにおいて肉眼的に悪化作用は認められなかった。¹⁾ (Merck Index 1976)

引用文献

- 1) Toxnet-- Hazardous Substances Data Bank (HSDB) —Dehydroacetic acid (accessed; Dec. 2004, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/download.txt>)
- 2) Seevers MH, Shideman FE, Woods LA, Weeks JR, Kruse WT. Dehydroacetic acid (DHA). II General pharmacology and mechanism of action. J. Pharmacol Exp Ther. 1950; 99: 69-83

- 3) Adams EM, Irish DO, Spencer HC, Rowe VK. The response of rabbit skin to compounds reported to have caused acneiform dermatitis. *Indust. Med.* 1941; 10(2); 1-4
- 4) Shinobara S. Effect of sodium dehydroacetate (DHA-Na) orally administered to pregnant mice on the pregnancy and their fetuses. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1980; 27: 91-7

改訂履歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 01 月 28 日	新規作成(検索式: JECFA-dehydroacetic acid, PubMed-dehydroacetic acid, ToxNet-dehydroacetic acid)

和名:デヒドロ酢酸ナトリウム

英名:Sodium Dehydroacetate

No. :631

コード:006604

別名:3-アセト-6-メチル-2-ピロノンナトリウム塩

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添(7) 粧原基・粧配基(1999) 外原基
USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 600mg、一般外用剤 3mg/g、眼科用剤 0.5mg/mL、耳鼻科用剤 0.5mg/mL、
殺虫剤 300mg/g

下記内容についてはデヒドロ酢酸の項を参照。

- 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28日	新規作成(検索式: JECFA-dehydroacetic acid, PubMed-dehydroacetic acid, ToxNet-dehydroacetic acid)

和名:天然ケイ酸アルミニウム

英名:Natural Aluminum Silicate

No.: 634

コード: 001239

CAS 登録番号:

別名:酸性白土

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 □EP □FDA

最大使用量:

経口投与 400mg

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 SD系ラット雌雄にケイ酸アルミニウムを1.3g/kgとなるよう飼料に混入して4週間与えた。その結果、臨床検査、剖検、病理組織学的検査成績に変化は認められなかった。

2.2 イヌ

2.2.1 ビーグル犬雌雄にケイ酸アルミニウムを1.2 g/kg/day(雄6匹、雌7匹)を4週間与え、諸検査(体重、尿、血液、臓器重量、病理組織)を実施した。その結果、シリコン化合物でみられる腎障害は観察されなかった。

以下、3-8については該当文献なし。

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

引用文献

- 1) NewbernePM, Wilson RB, Renal damage associated with silicon compounds in dogs,

Proc. N. A. S., 1970; 65: 872-875

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 : Natural Aluminum Silicate, 1335-30-4) 新規作成(検索式; TOXNET: Natural Aluminum Silicate, 1335-30-4) 新規作成(検索式; RTECS : Natural Aluminum Silicate, 1335-30-4)

和名：トコフェロール

英名：Tocopherol

No.: 655

コード：001439

CAS 登録番号：59-02-9

別名：ビタミン E、*dl*- α -トコフェロール(101966)

収載公定書：

■JP(14) 口薬添規 口局外規 ■食添(7) 口粧原基・粧配規 口外原規

■USP/NF(27/22) ■EP(4) ■FDA

最大使用量::

経口投与 6mg、一般外用剤 1mg/g、直腸腔尿道適用 4mg

■GRAS(184.1890) (182.8890)

JECFA の評価:

ADI(1日許容摂取量)は「0.15-2mg/kg」と評価されている。¹⁾(1986 年)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

<コハク酸 *d*- α -トコフィリルポリエチレングリコール>

ラット 雄 経口 >7000 mg/kg¹⁾

雌 経口 >7000 mg/kg¹⁾

<*d*- α -コハク酸トコフェロール>

ラット 雄 経口 >7000 mg/kg¹⁾

雌 経口 >7000 mg/kg¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ニワトリ

2.1.1 白色レグホン種のニワトリに酢酸 *dl*- α -トコフェロールを 1kg 当たり 220-2200IU 含有する飼料を 3-8 週間与えた。甲状腺の機能低下が 220IU 群、骨格筋ミトコンドリアの呼吸率低下、成長率低下、プロロンビン時間の延長、網赤血球増加及びヘマトクリット値減少が 2200IU 群に認められた。プロロンビン時間の延長はビタミン K 注射により改善された。¹⁾ (March et al., 1973)

2.2 マウス

2.2.1 マウスを用いた 2 ヶ月間の反復経口投与試験の最大耐量は 50g/kg であった。¹⁾ (Demole, 1939)

2.3 ラット

- 2.3.1 ラットを用いた 2 ヶ月間の反復経口投与試験の最大耐量は 4g/kg であった。¹⁾
(Demole, 1939)
- 2.3.2 α -トコフェロール 100mg を 19 週間投与したラットにリン代謝の亢進が認められたが、
10mg 投与では認められなかった。¹⁾ (Weissburger & Harris, 1943)
- 2.3.3 約 50mg のビタミン E を週 1 回経口投与したラットに脂肪肝、動脈弁付着部及び大動
脈内膜壁に膠原線維の増殖を伴う内膜硬化が認められた。¹⁾ (Marxs et al., 1947)
- 2.3.4 α -トコフェロールの高用量を投与したラットに肝コレステロール値の上昇及び組織脂
肪酸組成の変動が認められた。¹⁾ (Alfin-Slater et al., 1972)
- 2.3.5 F344 ラットに酢酸 dl- α -トコフェロールを 1kg 当たり 500mg 含有する飼料を 39 日間
与えたが、肝トリグリセリド値に影響を及ぼさなかった。しかし、35 又は 39 日間の 20%エ
タノール飲水投与との併用は肝トリグリセリド値を増加させ、脂肪肝の発生を増強させ
た。¹⁾ (Levander et al., 1973)
- 2.3.6 離乳期ラットに酢酸 d- α -トコフェロールを 1kg 当たり 35(普通食、対照)、875、1750、
3500 又は 35000mg 含有する飼料を 13 週間与えた。最高投与群に顕著な摂餌量低下
及び GPT 活性上昇が認められたが、875 及び 1750mg 群には有害作用は見られなかつ
た。¹⁾ (Dysmsza & Park, 1975)
- 2.3.7 1 群雌雄各 30 匹の CD 系ラットにコハク酸 d- α -トコフィリルポリエチレングリコール 0、
0.002、0.2 又は 21%含有食を 90 日間与えた。体重増加、摂餌量、血液検査、血液化学
検査、臓器重量及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Krasavage &
Terhaar, 1977)
- 2.3.8 離乳期ラットにビタミン E を 1kg 当たり 0、25、250、2500、10000 又は 25000IU 含有
する飼料を 8 又は 16 ヶ月間与えた。体重増加遅延、ALP 活性上昇及び骨の灰分含量
低下が 10000 及び 25000 IU 群に認められた。病理組織学的検査は実施されていない。
¹⁾ (Yang & Desai, 1977)
- 2.3.9 SD 系ラットに d- α -トコフェロールとブチル化ヒドロキシトルエンを併用で 7 日間の混
餌投与又は腹腔内投与した。トコフェロールの血中濃度上昇作用、プロトロンビン時間
及び部分トロンボプラスチン時間の延長作用は混餌投与群の方が強かった。²⁾
(Takahashi et al., 1990)

3 遺伝毒性

- 3.1 dl- α -トコフェロールは 7, 12-ジメチルベンツ(a)アントラセンによる培養白血球の染色
体切断率を低下させた。¹⁾ (Shamberger et al., 1973)
- 3.2 dl- α -トコフェロールは *S. typhimurium* の 5 菌株を用いた試験において、マロンアルデ
ヒド及び β プロピオラクトンのフレームシフト変異誘発を顕著に抑制した。¹⁾
(Shamberger et al., 1979)

- 3.3 サルモネラを用いた in vivo 及び in vitro の変異原性試験において、 α -トコフェロールは N-ニトロソ-N-メチルウレアで誘発される変異を抑制した。³⁾ (Kalinina et al., 1979)

4 癌原性

4.1 マウス

- 4.1.1 マウスにおいて、ビタミン E 欠乏食よりも α -トコフェロール 2mg 隔日投与の方がジベンゾアントラセン誘発の肺腫瘍発生率が高く、皮膚腫瘍誘発率も高いことが報告されている(Telford, 1949)。最近の研究では、ビタミン E は 7,12-ジメチルベンツアントラセン及びクロトン油で誘発される皮膚腫瘍の発生率を抑制することが報告されている。¹⁾ (Shamberger & Rudolph, 1966; Shamberger, 1972; Slaga & Bracken, 1977).

4.2 ラット

- 4.2.1 小麦胚芽から抽出されたトコフェロールの高用量投与によりラットに肉腫が発生することが初期的な研究で報告されたが、再現性はなかった。¹⁾ (Dingemans & van Eck, 1939 Evans & Emerson, 1939)
- 4.2.2 1群雌雄各 60 匹の CD 系ラットに体重 1kg 当たり酢酸 dl- α -トコフェロール 500、1000 又は 2000mg を含有する飼料を与え、52 週間の反復投与試験(1 群 10 匹)及び 104 週間の癌原性試験(1 群 50 匹)を実施した。試験途中で低プロトロンビン血症が認められたため、対照群を含む全群にビタミン K を飼料に補充した。成長率及び生存率には被験物質の影響が認められなかった。血清肝酵素活性の上昇及び肝臓マクロファージの集簇が被験物質投与群に認められた。乳腺線維腺腫の発生率と投与量との間に逆相関が観察されたが、癌原性を示唆する腫瘍発生率の変化はなかった。¹⁾ (Wheldon et al., 1983)

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

- 5.1.1 ICR 系マウスに妊娠 7 日から 11 日まで d- α -トコフェロール 591mg を強制経口投与した。被験物質投与群では 91 胎児中の 1 例に奇形(脳ヘルニア、開眼及び小顎症)が認められたが、無処置及び生理食塩液対照群のそれぞれ 177、117 胎児に奇形は見られなかった。¹⁾ (Book et al., 1974)

5.2 ラット

- 5.2.1 コハク酸 d- α -トコフィリルポリエチレングリコール 0、0.002、0.2 又は 2%含有食を雌雄の CD 系ラットに与え、投与開始後 112 及び 175 日に交配させ F₁ 世代第 1 及び第 2 産児を作出した。親動物は投与開始後 265 日まで混餌投与を継続した。被験物質を投与された親ラットの繁殖能及び哺育能に異常は認められず、血液検査及び臨床化学検査にも異常は見られなかった。¹⁾ (Krasavage & Terhaar, 1977)
- 5.2.2 1群 15 匹の CD 系ラットに妊娠 6 日から 16 日まで d- α -トコフィリルポリエチレングリ

コール 0、0.002、0.2 又は 2%含有食を与えた。受胎率、胎児の外形及び骨格の検査に被験物質投与群と対照群との間に差は認められなかった。¹⁾ (Krasavage & Terhaar, 1977)

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 皮疹及び胃腸管刺激が小麦抽出ビタミン E 補充の初期的研究において報告されているが、 α -トコフェロールに起因するか否かは不明である。¹⁾ (Shute, 1938)
- 8.2 成人に対する数ヶ月投与において α -トコフェロール 1g の忍容性は良好で、短期投与では 1g 以上でも有害作用は認められていない。 α -トコフェロール又はその酢酸塩 20-600mg は有害作用を伴わずに臨床使用されている。¹⁾ (Finkler, 1949; McLaren, 1949; Sebrell & Harris, 1954)
- 8.3 比較的少量の α -トコフェロール服用による胃部不快感などが文献的に報告されているが、 α -トコフェロールに含有される脂肪物質又は心理的因子が関与していると考えられる。¹⁾ (Sebrell & Harris, 1954)
- 8.4 ビタミン E の副作用として重篤な脱力感及び倦怠感が健常成人に報告されている (Cohen, 1973a, b)。これらの副作用は二重盲検臨床試験でも α -トコフェロール 720mg を投与した 2 名の健常人に報告されており (Briggs, 1974; Briggs & Briggs, 1974)、その内の 1 名は血清クレアチンキナーゼ活性の上昇及びクレアチン尿中排泄の増加を伴っていた。高用量のビタミン E を服用した若い成人男性に無症候性のクレアチン尿症が報告されている。¹⁾ (Hillman, 1957).
- 8.5 小児の鉄欠乏性貧血に対する鉄剤治療にビタミン E サプリメントを併用すると、治療効果が顕著に低下することが報告されている。¹⁾ (Melhorne & Gross, 1969).
- 8.6 α -トコフェロール 1000mg を 3 ヶ月間投与した晩発性皮膚ポルフィリン症患者の 24 時間尿にアンドロステロン、エチオコラノロン、デヒドロエピアンドロステロンの顕著な増加及びプレグナンジオールの減少が認められた。¹⁾ (Pinelli et al., 1972).
- 8.7 ビタミン E のクリーム塗布又はスプレーにアレルギー反応を呈する一部の患者は α -トコフェロールに対するパッチテストに陽性を示すことが報告されている。¹⁾ (Brodkin & Bleiberg, 1965; Minkin et al., 1973; Aeling et al., 1973)
- 8.8 55 歳の患者がプロトロンビン時間の延長と斑状出血のため来院した。患者はワルファリン及びクロフィブラートによる治療を受けており、更に最高 1200IU のビタミン E 製剤

を2ヶ月間自己服用していた。ビタミンE服用中止により、プロトロンビン時間の異常は改善した。¹⁾ (Corrigan & Marcus, 1974)

- 8.9 α -トコフェロール 300mg を投与した平均 72 歳の男性患者集団(52 名)にコレステロール値の上昇が報告されているが(Dahl, 1974)、300mg を投与した若い健常男性の小集団には同様の変化は認められなかった。¹⁾ (Briggs, 1974; Briggs & Briggs, 1974).

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.21 Tocopherol. 1986 (accessed Oct. 2004
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je05.htm>
- 2) Takahashi O, Ichikawa H, Sasaki M. Hemorrhagic toxicity of d-alpha-tocopherol in the rat. Toxicology. 1990 Aug;63(2):157-65.
- 3) Kalinina LM, Sardarly GM, Alekperov UK Antimutagenic effect of alpha-tocopherol on the gene mutation frequency in Salmonella Genetika. 1979; 15(10) : 1880-2.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年10月27日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Tocopherol、MEDLINE/PubMed : tocopherol Field: Title, Limits: only items with abstracts, Toxicology 497件

和名:トリスプロパノールアミン

英名:Triisopropanolamine

No.:664

コード:107458

CAS登録番号:122-20-3

別名:

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添規 粧原基・粧配規(1999) 外原規
USP/NF(26/21) EP(4) FDA

最大使用量:

一般外用剤 18mg/g

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01月21日	新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations, Medline/PubMed, Toxonet : Triisopropanolamine)

和名:トリエタノールアミン

英名:Triethanolamine

No.:665

コード:001416

CAS 登録番号:102-71-6

別名:Trolamine

収載公定書

JP 薬添規(2003) 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 30mg、一般外用剤 40mg/g、舌下適用 3mg/g、殺虫剤 0.2mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット 経口 2.34 g/kg Knaak, 1997¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 24 週間、ラットに 1600 mg/kg まで増量した時に肝臓と腎臓に限定して、組織病理学的変化がみられた。肝臓の境界に、もうろうとした隆起と時折、脂質的変化がみられた。また F-344 ラットに 2 年間の飲水による投与(オスで 525~1100 mg/kg、メスで 910~1970 mg/kg)で、体及び腎臓が萎縮した。しかし B6C3F1 メスでは診られなかった。癌性のものはいずれもみられなかった。¹⁾ (Knaak et al., 1997)

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