

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) Knaak JB, Leung HW, Stott WT, Busch J, Bilsky J. Toxicology of mono-, di-, and triethanolamine. Occidental Chemical Corp. Niagara Falls, NY 14302, USA. 1997

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 : Triethanolamine)

和名:トリカプリリン

英名:Tricaprilin(JAN)、Tricaprylin

No.: 670

コード: 107427

CAS 登録番号:538-23-8

別名:トリカプリル酸グリセリン、三カプリル酸グリセリン、Caprylic Acid, 1,2,3-Propanetriyl Ester、Glyceryl Tricaprylate、Trioctanoin (RIFM)、Captex 8000、Dub TG8、Estol 1803、Hest TC、Trivent OC-G

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規(1991)
USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 900mg

1 単回投与毒性

1.1 LD50

マウス	経口	34.2 g/kg (雄)、29.6 g/kg (雌)	(Ohta et al., 1970) ¹⁾
ラット	経口	34.2 g/kg (雄)、33.3 g/kg (雌)	(Ohta et al., 1970) ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 4~5週齢のWistar系雌雄ラットに、各群10匹を用いて、Tricaprilin(TC)を10mL/kg、5mL/kg、2mL/kgの用量で4週間連続経口投与を行った。途中死亡例は10mL/kg群で雌雄各2匹、5mL/kg群で雄2匹、雌1匹がみられた。血液検査では、10mL/kg群雌で、白血球が増加し、2mL/kg群雄で、赤血球の減少がみられた。血液生化学検査では、10mL/kg群雌で尿素窒素、GPTの減少、5mL/kg群雌で尿素窒素の減少、2mL/kg群雄でグルコースの増加およびGOTの減少がみられた。臓器重量は10mL/kg群雄および5mL/kg群雄で心臓、脾臓、腎臓、精巣が、2mL/kg群雄では心臓、精巣が対照群に比べ減少した。剖検所見では、死亡例において、やや著明な肺炎がみられた。病理所見では、肝細胞の核濃縮(5mL/kg群雄で1例)、腎臓の軽度小円形細胞浸潤(10mL/kg群雄で1例、対照群雌で1例)、心臓間質での細胞浸潤(5mL/kg群雌雄各1例、対照群雄1例)、肺胞性貪食細胞の増加、肺胞壁のうっ血、脾臓の軽度うっ血、髄外造血(各群多数例)が認められた。その他一般状態、発育状況、尿検査において対照群との間に差は認められなかった。¹⁾(Ohta et al., 1970)

2.1.2 Wistar 系ラット、4~5 週齢を用い、Tricaprilin (TC) を 10mL/kg、2mL/kg、対照群として蒸留水 10mL/kg、大豆油 10mL/kg を、6 ヶ月間連続経口投与した。

一般状態、発育状態に変化は認められなかった。実験途中の死亡例は、2mL/kg 群で 1 例、10mL/kg 群で 3 例、大豆油群 4 例であった。尿、血液、血清検査で、蒸留水群と比較して、蛋白量の増加(大豆油群)、GPT 減少(大豆油群)、GOT 減少(10mL/kg 群)がみられ、大豆油群と比較して、尿素窒素の減少(2mL/kg 群)、尿素窒素蛋白の減少(10mL/kg 群)がみられた。臓器重量は、蒸留水群と比較して、心臓(大豆油群)、肝臓および腎臓(2mL/kg 群)、副腎(10mL/kg 群)が増加した。大豆油群と TC 群に差は見られなかった。剖検・病理検査では、糸球体の膨化、糸球体基底膜の肥厚、心筋の硝子様変性、胸部大動脈の外膜における炎症細胞浸潤が、TC 群、大豆油群ともに認められた。¹⁾ (Ohta et al., 1970)

3 遺伝毒性

3.1 *Salmonella typhimurium* の TA1535 では S9+で陽性。TA97、TA98、TA100 は S9 の有無に関わらず陰性。²⁾ (NTP, 1994)

4 癌原性

4.1 ラット

4.1.1 雄の F344/N ラットを用いて、Tricaprilin (TC) 2.5、5、10mL/kg を週 5 日、2 年間連続経口投与した。2 年間生存率は対照群に比べ低く(対照群、31/50; 2.5 mL/kg、30/50; 5mL/kg、31/50; 10mL/kg、23/53)、瀕死状態や死亡は TC の毒性によるものだと考えられる。病理検査では、膵臓の外分泌腺過形成や腺腫(対照群、2.5 mL/kg 群、5 mL/kg 群、10mL/kg 群順に、過形成 : 8/49、9/49、18/49、28/50; 腺腫 : 2/49、6/49、13/49、18/50)が用量依存的にみられた。また、前胃の増殖病変発現率(基底細胞過形成 : 4/50、7/50、12/49、21/52; 扁平上皮乳頭腫 : 0/50、0/50、3/50、10/53)も用量依存的にみられた。神経障害は、10mL/kg 群で減少し、重症度も用量依存的に軽減した(頻度[重症度]: 46/50[2.0]、42/50[1.5]、45/50[1.7]、27/49[0.9])。単核細胞白血病の出現頻度は、10mL/kg 群で減少した(23/50、28/50、22/50、9/53)。²⁾ (NTP, 1994)

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

5.1.1 生後 4~8 週齢の ICR-JCL 系マウスに妊娠 7~12 日の 6 日間連続経口投与を実施。投与量は、Tricaprilin (TC) を 10mL/kg、2mL/kg、対照群として生理食塩水 10mL/kg、大豆油 10mL/kg とした。妊娠 18 日目に、放血殺後、子宮および子宮内胎児を観察し、総着床数、生胎児数、吸収胚数、死胎児数を調べた。生胎児は、性別、外形異常の有無、体重測定後、骨格透明標本を作製し、骨格異常の有無を観察した。

母体体重増加、一般症状、総着床数、胎児重量は、対照群と比べ、著明な差はみられなかった。外形異常は、口蓋裂(2mL/kg 群 1 例、10mL/kg 群 2 例、生食群 1 例)、内反足(2mL/kg 群 3 例、10mL/kg 群 4 例、生食群 1 例、大豆油群 4 例)が認められた。また、骨格異常は、頸椎癒合(10mL/kg 群 1 例)、肋骨癒合(2mL/kg 群 2 例)が認められた。¹⁾(Ohta et al., 1970)

5.2. ウサギ

5.2.1 体重 2.5~3.8kg の日本白色ウサギを使用した。投与量は Tricaprilin(TC)を 3mL/kg とし、対照群として生理食塩水 3mL/kg、大豆油 3mL/kg とした。妊娠母体への投与は、妊娠 7~16 日の 10 日間連続経口投与を行った。妊娠 29 日目に、放血殺後、総着床数、生胎児数、吸収胚数、死胎児数を調べた。生胎児は、性別、外形異常の有無、体重測定後、骨格透明標本を作製し、骨格異常の有無を観察した。

母体体重増加、一般症状、総着床数、生胎児数、胎児重量は対照群と比べ、著明な差はみられなかった。外形異常および骨格異常は、認められなかった。¹⁾(Ohta et al., 1970)

以下、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) Ohta K; Matsuoka Y; Ichikawa Y; Yamamoto K.. Toxicity, Teratogenicity and Pharmacology of Tricaprylin. Oyo Yakuri(Pharmacometrics)1970 Apr; 4: 871-82
- 2) National Toxicology Program . NTP Comparative Toxicology Studies of Corn Oil, Safflower Oil, and Tricaprylin (CAS Nos. 8001-30-7, 8001-23-8, and 538-23-8) in Male F344/N Rats as Vehicles for Gavage. Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser., 1994 Apr; 4216: 1-314

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 0 2 月 25 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Tricaprilin、538-23-8、Medline/PubMed : 538-23-8、TOXNET : 538-23-8、NIOSH : 538-23-8 and RTECS)

和名:トリステアリン酸ソルビタン

英名:Sorbitan Tristearate

No.: 673

コード:106823

CAS 登録番号:26658-19-5

別名:

収載公定書:

JP 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:

一般外用剤 40mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット 経口 >15.9 g/kg CTFA, 1981¹⁾
CMC に 0.5%濃度

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 ウサギを用いて、トリステアリン酸ソルビタンの皮膚刺激性を Draize 法に従って調べた。30%トリステアリン酸ソルビタンを剃毛した皮膚に 24 時間閉塞パッチを行い、24, 72 時間目に評点をつけた。その結果、皮膚一時刺激インデックスはゼロで刺激性はないとみなされた。Treon, 1963¹⁾

6.2 ウサギを用いて、トリステアリン酸ソルビタンの眼粘膜刺激性を Draize 法に従って調べた。30%トリステアリン酸ソルビタン 0.1 mL をウサギ 9 羽の右眼に点眼した。点眼 20 秒後に3羽については、20 mL の水で洗眼した。点眼1, 24, 48, 72, 96 時間目に評点をつけた結果、洗眼、非洗眼群いずれも刺激性はみられなかった。Treon, 1963¹⁾

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 トリステアリン酸ソルビタン原液を被検者 201 名に, 40%水性液を被検者 10 名に閉塞パッチ(Schwartz Prophetic Patch 法)を行った。その結果、いずれの例も皮膚刺激性は認められなかった。

引用文献

- 1) Cathers LE, Final report on the safety assessment of sorbitan stearate, sorbitan laurate, sorbitan sesquioleate, sorbitan oleate, sorbitan tristearate, sorbitan palmitate, and sorbitan trioleate. J. Am. Coll. Toxicol. 1985; 4: 65-121

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 : 26658-19-5) 新規作成(検索式;TOXNET:26658-19-5) 新規作成(検索式;RTECS:26658-19-5)

和名:トロメタモール

英名:Trometamol

No.:677

コード:107480

CAS登録番号:77-86-1

別名:トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、Tromethamine

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(1997) 食添 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF(27/22)(Tromethamine) EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 72mg、筋肉内注射 2.44mg、皮下注射 2.4mg、動脈内注射 29mg、脊椎腔内注射 121 μ g、皮内注射 2.54 μ g、眼科用剤 20mg/mL

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03月24日	新規作成

和名:ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート

英名:Sodium Formaldehydesulfoxylate

No.:680

コード:110284

CAS登録番号:6035-47-8

別名:オキシメタンスルホン酸ナトリウム(109678)、ソジウムホルムアルデヒドスルホキシレート(111080)、ロンガリット

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(27/22) EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 16mg、筋肉内注射 16mg、脊椎腔内注射 1.25mg、その他の注射 1.25mg、
眼科用剤 0.25mg、耳鼻科用剤 1.5mg

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 : Sodium formaldehyde-sulfoxylate, Sodium oxymethanesulfonate)

和名： 二酸化ケイ素

No.: 686

英名： Silicon Dioxide

コード： 106564

CAS 登録番号:7632-00-0

別名： シリカゲル、無水ケイ酸(100549)、二酸化シリコン(106574)

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(5) FDA

最大使用量:

経口投与 152mg

JECFA の評価:

ADI(1日許容摂取量)は規定されていない。(1985年、第29回)²⁾

二酸化ケイ素は、1969年JECFAで評価され、ADIが設定されたが、その後1973年に再評価され、「二酸化ケイ素」及び「ケイ酸アルミニウム」、「ケイ酸カルシウム」、「アルミノケイ酸ナトリウム」のグループADIとして、“not Limited”とされた。その後1985年にケイ酸アルミニウムカルシウムが評価され、このグループADIに含まれると共にADI “not specified”に変更された。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット 経口 3.16 mg/kg bw Elsea, 1958¹⁾

1.2 マウスのLD₅₀は、>5g(微粉碎したケイ酸)であった。¹⁾ (Kimmerle, 1968)

1.3 ウサギに3mgのケイ素(シリコーン)を投与した結果、48時間、結膜嚢に弱い炎症の発生が観察された。¹⁾ (Elsea, 1958a)

1.4 二酸化ケイ素の人に対する推定致死量は、経口投与の場合15g/kg bw以上である。大量投与した場合に軟便を生じるかどうかについては疑問の余地がある。¹⁾ (Anon., 1964)

2 反復投与毒性

2.1 ラット

- 2.1.1 50mgの無定形二酸化ケイ素を3ヶ月間ラットに経口投与したが、何ら異常所見は認められなかった。但し、実験の詳細は明らかにされていない。¹⁾ (Malten & Zielhuis, 1964)
- 2.1.2 1群雄ラット10匹からなる4群に、それぞれ0%、0.2%、1.0%、2.5%の割合で微粉碎したシリカゲルを28日間、混餌投与した。死亡率、肉眼による剖検結果に異常は認められなかった。2.5%投与群では有意に体重増加率の減少をきたし、1.0%投与群では有意差は認められなかったものの、体重増加減少の傾向が認められた。他の観察項目では異常が認められなかった。¹⁾ (Keller, 1958)
- 2.1.3 50mg/日の無定形二酸化ケイ素(無水 SiO₂ 99.8%)を雌雄各15匹のラットに3ヶ月間、胃管投与した。体重増加率及び死亡率に異常は認められなかった。臓器の病理検査結果は対照群に比較し異常は認められなかった。¹⁾ (Kuschinsky, 1955)
- 2.1.4 1群雌雄各15匹のラットからなる5群に、それぞれ0%、1.0%、3.0%、5.0%のシリカ(二酸化ケイ素)を90日間混餌投与した。陽性対照群として化粧品用タルクを3%濃度含む餌を給餌した。生存期間中、体重、飼料摂取量等の二酸化ケイ素に起因すると思われる全身的な悪影響は認められなかった。5.0%濃度の二酸化ケイ素を含有する餌を摂取した群の腎臓、肝臓、脾臓、血液及び尿には二酸化ケイ素の蓄積は認められなかった。病理検査結果は二酸化ケイ素に起因すると思われる所見は認められなかった。¹⁾ (Eisea, 1958b)。
- 2.1.5 雌雄各20匹のラットに500mg/kg/日のシリカを6ヶ月間投与した。同時に、同匹数を対照群とした。飼育4.5ヶ月後に各群から5匹を選び交配させた。その結果、死亡率、体重増加率、血液学的検査(ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数)、繁殖結果に悪影響は認められなかった。シリカ投与群の胃、腸、すい臓、肝臓及び腎臓の組織病理学的検査結果は対照群に比べ異常は認められなかった。胎児数、出産時の胎児重量、器官の形態学的発達に異常は認められなかった。¹⁾ (Leuschner, 1963)
- 2.1.6 前記(Leuschner, 1963)と同様の実験で、無定形 SiO₂ ポリマーの疎水性製剤(表面で silanol group の幾つかが、dimethyl-dichlorosilane と反応したもので、SiO₂ 含量が98.5%以上含有)でも同様の結果が得られた。¹⁾ (Leuschner, 1965)
- 2.1.7 前記化合物(無定形 SiO₂ ポリマーの疎水性製剤、Leuschner, 1965)を一群雌雄各5匹からなる4群にそれぞれ、0、500、1000、2000mg/kg bwを5週間投与した。更に、最大投与群には実験開始14日後に4,000、28日後に8,000、42日後に16,000mg/kg bwに投与量をそれぞれ増加した。投与量を16gに増加した時、全ての動物で体重減少を起し、そのうち4匹は死亡した。投与量を8,000 mg/kg bwに増量した群では、増量7日後に正常な体重増加が見られなくなった。1,000 mg/kg bw 投与群の10匹中2匹のラットに肝臓上皮組織に僅かな変化が認められた。高投与群では肝臓上皮の萎縮、

好塩基性組織の退行、グリコーゲン含量の低下等が観察された。各群共、腎臓を含むその他の臓器の組織病理学的検査結果は対照群と比較し有意な変化は認められなかった。¹⁾ (Leuschner, 1964)

2.1.8 雌雄各 15 匹のラットからなる各群に、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムのいずれかのケイ素化合物を 4 週間投与した。同量を犬にも投与した(犬の項を参照)。ケイ酸カルシウム及びケイ酸ナトリウムを摂取した数匹に、断続的に多飲、多尿、軟便が見られたのが唯一の臨床所見であった。ケイ素化合物に起因する損傷、はいずれ群のラットにも認められなかった。¹⁾ (Newberne & Wilson, 1970)

2.1.9 実験開始時の体重が 70g の Wister ラット雌雄各 20 匹に、2 年間無定形二酸化ケイ素 (SiO₂ 含量 98.3%以上) 含有合成飼料(ペレット)を投与した。一日 100mg/kg bw の摂取量を維持するため、ペレット中の二酸化ケイ素含有量を定期的に調整した。2 年後の生存率は 100%であった。行動、臨床所見、体重増加等に異常は認められなかった。病理検査結果も対照群に比較し差がなかった。発がん性につながる証拠も得られなかった。¹⁾ (引用先不明)

2.2 ウサギ

2.2.1 1 群雌雄各 2 匹のウサギからなる 2 群に、二酸化ケイ素を 5g/kg/日、10 g/kg/日を、無添加対照群には 0.5%メチルセルロース溶液を、陽性対照群には化粧品用タルクを 10 g/kg/日をそれぞれ投与した。投与回数は 5 回/1 週間の割合で 3 週間投与した。その結果、二酸化ケイ素に起因する体重、行動及び血液、尿、脾臓、肝臓、腎臓中のケイ素濃度等の全身的な毒性症状は認められなかった。主要臓器、皮膚の肉眼的、顕微鏡的所見にも異常は見られなかった。¹⁾ (Elsea, 1958c)

2.3 イヌ

2.3.1 1 群雌雄各 6-9 匹からなる生後 6 ヶ月のビーグル犬に、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムを二酸化ケイ素として最終的に 0.8g/kg/日になるように調整した餌をそれぞれ 4 週間投与した。ケイ酸ナトリウム及びケイ酸マグネシウムを摂取した群の数匹に多飲、多尿症状が観察された。又、ケイ酸ナトリウム及びケイ酸マグネシウムを摂取した群では全ての犬に特徴的な腎損傷が認められたが、他のケイ素化合物では認められなかった。¹⁾ (Newberne & Wilson, 1970)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原生

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 無定形二酸化ケイ素を一日 100mg/kg bwラットに経口投与し、2 世代生殖毒性試験を行った。親世代(雄1匹、雌 5 匹)から子 5 匹ずつを選抜し、第1世代は合計 25 匹を用い試験を行った。半年後、第1世代の雄 1 匹に対し雌 5 匹を交配させ、第二世代 21 匹を選抜した。奇形その他悪影響は一切観察されなかった。¹⁾ (Mosinger, 1969)

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 2 名のボランティアに 50mg のケイ酸単量体水溶液 50 cm³を単回投与しても特に問題はなかった。投与量が増加すると、尿中のケイ酸のポリマー化を防止するために、さらに水溶液を増やすか、或いは 20 分間隔で投与することが必要であった。¹⁾ (Baumann, 1960)

ボランティアに 2.5g のポリマー化した無定形二酸化ケイ素を単回投与しても、尿中の SiO₂ 排泄量は増加しなかった。このことは同化合物が吸収されにくいことを意味する。¹⁾ (Langendorf, 1966)

8.2 通常食の場合、男性 5 名の一日平均 SiO₂ 排泄量は 16.2mg であった。この数値は容易に変化し、食事の SiO₂ 量により異なる。健康人で Mg₂Si₅O₈·nH₂O を経口から摂取した際、ケイ素の尿中排泄量が増加した。¹⁾ (Page et al., 1941)

8.3 胃炎或いは腸炎を患う患者に、12%濃度の無定形ケイ酸を 60-100g/日、3~4 週間投与したが、何ら悪影響は認められなかった。投与した物質の千分の 1 が尿中に排泄された。¹⁾ (Sarre, 1953)

8.4 2 名のボランティアに、50mg のケイ酸単量体を含む水溶液 50 cm³を投与した後、単位時間当たりの腎臓からの排泄量と尿中排泄量を比較した結果、その関連性は認められなかった。摂取後 1-2 時間後に排泄量はピークになったが、高濃度でも 700 μg SiO₂/cm³程度であった。ケイ酸はモリブデンと反応した形で存在していた。ケイ酸は 100-150 γ SiO₂/cm³以上の濃度になるとポリマー化することが知られている。ポリマー化する速度は pH 及び濃度に依存する。この実験はポリマー化したケイ酸によってたん白の沈殿が生じ尿道の損傷を

排除すべく計画したもので、もし、 $700 \mu\text{gSiO}_2/\text{cm}^3$ 程度の濃度で長時間、例えば 2 時間、尿を保持すると、ケイ酸単量体は総 SiO_2 濃度以下になった。この事実はポリマー化が起きていることが推察される。¹⁾ (Baumann, 1960)

- 8.5 12 名のボランティアに 2.5g のポリマー化した無定形二酸化ケイ素(99.8% SiO_2 濃度、乾燥物)を単回経口投与したところ、統計的有意差は認められないが、僅かに尿中二酸化ケイ素濃度が増加した。¹⁾ (Langendorf et al., 1966)。
- 8.6 ヒトの観察によると肺疾患、慢性病、特に子供の成長遅延等の種々の疾病はケイ素の欠乏症と関連することが示唆される。¹⁾ (Monseaux, 1973)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.5 Silicon dioxide and certain silicates (1973)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je04.htm>
- 2) WHO Technical Report Series 733, 1986

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：乳酸

英名：Lactic Acid

No：689

コード：001468

CAS 登録番号：(局方 50-21-5;DL 体 598-82-3、D 体 10326-41-7、L 体 79-33-4【Merk INDEX】)

別名：2-Hydroxypropanoic acid

収載公定書：

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7) □粧原基・粧配規 □外原規

■USP/NF(27/22) ■EP(4) ■FDA

最大使用量：

経口投与 480mg、静脈内注射 120mg、筋肉内注射 36mg、皮下注射 34mg、一般外用剤 100mg/g

■GRAS(184.1061)

JECFA の評価 (1973 年, 第 17 回)：

ヒトの ADI(1 日摂取許容量)：“Not Limited(制限せず)”

香料として使用する時、現在の摂取量では、安全性に関する懸念はない。

[成人の最大耐容量：1530 mg/kg 体重¹⁾ (Nazario, 1952)]

下記データには乳酸塩を含む。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット	腹腔内投与(乳酸ナトリウム)	2000	Rhône-Poulenc, 1965 ¹⁾
	経口投与(乳酸)	3730	Smyth <i>et al.</i> , 1941 ¹⁾
モルモット	経口投与	1810	Smyth <i>et al.</i> , 1941 ¹⁾
マウス	経口投与	4875	Fitzhugh, 1945 ¹⁾

1.2 マウス, ラット

- 1.2.1 ラットに 2000~4000 mg/kg 体重を皮下投与しても、死亡しなかったと報告されている。マウスに 2000~4000 mg/kg 体重を皮下投与したところ、アルカローシス発現の有無に関わらず、死亡した¹⁾ (Fürth & Engel, 1930)。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

- 2.1.1 ラット 2 匹の群に乳酸ナトリウム 1000、2000 mg/kg 体重(乳酸として)を 14~16 日間連日投与した。試験の結果、蓄積作用は認められなかった¹⁾ (Fürth & Engel, 1930)。

2.2 イヌ

- 2.2.1 イヌ 2 匹に、乳酸 600~1600 mg/kg を 2.5 ヶ月間に 42 回経口投与しても、有害な影響は認められなかった¹⁾ (Faust, 1910)。

2.3 トリ

- 2.3.1 10%乳酸を与えると、炭水化物、蛋白質、または脂肪含量の高い飼料によって発生する B1 欠乏症と類似する多発神経炎性クライゼ (polyneuritic crises) を引き起こすと報告された¹⁾ (Lecoq, 1936)。

3 遺伝毒性

3.1 復帰突然変異試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA97, 98, 100, 104 を用いた復帰突然変異原性試験において、0.5-2.0 μ l/プレート の用量で、代謝活性化の有無にかかわらず、陰性であった²⁾ (Al-Ani & Al-Lami, 1988)。

3.1 染色体異常試験

CHO K1 細胞(チャイニーズハムスター卵巣細胞)を用いた染色体異常試験において、900-1400 μ g/ml の用量で、代謝活性化の有無にかかわらず、陽性であった²⁾ (Morita, 1990)。

4 癌原性

- 4.1 Fishcer344 ラットに乳酸カルシウム 0、2.5、5%を 2 年間混餌投与した。これらはそれぞれ 0、2500、5000 mg/kg 体重/日に相当する。有害事象は認められず、いずれの器官および組織においても用量に相関した腫瘍の有意な増加はみられなかった。また、血液学および血液生化学パラメータにおいても投与に関連した変化は認めなかった²⁾ (Maekawa *et al*, 1991)。

5 生殖発生毒性

報告なし

6 局所刺激性

報告なし

7 その他の毒性

報告なし

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

8.1.1 ヒトに対して、33%乳酸 100 ml を事故により十二指腸内投与したところ、12 時間以内に死亡した¹⁾ (Leschke, 1932)。

8.2 その他

8.2.1 満期産の新生児 40 名に 0.4%D,L-乳酸を含む市販の栄養製剤を与えた。生後 2 週～4 週の体重増加率に影響は認められなかった¹⁾ (Jacobs & Christian, 1957)。

8.2.2 生後 3ヶ月までの 10 日間に、健康な乳児に対して、0.4～0.5%D,L-乳酸によって酸性化した調乳を与えた。尿の酸度が滴定可能な程度の増加を示し、尿 pH が低下した。「乳含量の高い」試験食(4/5 乳混合物)を与えた乳児の尿への酸排泄量は、乳含量の低い試験食を与えた乳児の 2 倍となり、約 33%がアシドーシスを発現した。臨床的には、体重増加率の抑制、摂餌量の低下が認められた。酸性化した試験食から「甘いミルク」の試験食に切り替えたところ、認められた影響は急速に改善した¹⁾ (Droese & Stolley, 1962)。

8.2.3 0.35%D,L-乳酸を、生後 10 日～20 日の健康な乳児に与えたところ、L(+)-乳酸の尿排泄量は 3 倍、D(-)-乳酸の尿排泄量は 12 倍に増加した。試験食から乳酸を除いたところ、尿に排泄される乳酸濃度は正常に戻った。試験に使用したラセミ体混合物の組成は L(+)-乳酸 80%および D(-)-乳酸 20%であったことから、幼若な満期産児にとって、D(-)-乳酸の代謝は L(+)-乳酸よりも困難であると考えられる。乳酸の尿排泄量はいずれの型でも増加したことから、幼若な乳児は、乳酸含有率 0.35%の食事に対応した速度では、乳酸を利用できないことが明らかになった。多数の乳児は乳酸に耐受性がなかった。そのような乳児には、急速な体重減少、頻繁な下痢、血漿重炭酸濃度の低下、尿への有機酸排泄量の増加が認められた。試験食から乳酸を除くと、このようなすべての影響は改善した¹⁾ (Droese & Stolley, 1965)。

8.2.4 ヒトは何世紀もの間、D,L-乳酸を含有する果物、サワーミルク、その他の発酵食品を摂取しているが、有害な影響はまったく認められていない¹⁾。

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No. 5 Lactic acid and its ammonium, calcium, potassium and sodium,1974 (accessed ; Feb. 2005,

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je86.htm>)

- 2) WHO Food Additive Series No. 48 Aliphatic Acyclic Diols, Triols, and Related Substances, 2002 (accessed ; Feb. 2005,

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je16.htm>)

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:乳糖

英名:Lactose

No.:695

コード:001472

CAS登録番号:63-42-3(無水物)

別名:Lactose Monohydrate、*ダイラクトース*、*ダブルトース*、*メグレラクトース*、*Pharmatose*、*FAST-FLO*

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(27/22) ■EP(4) ■FDA

最大使用量:

経口投与 適量、静脈内注射 1250mg、筋肉内注射 40mg、皮下注射 75mg、動脈内注射 180mg、皮内注射 0.5mg、舌下適用 756mg、直腸腔尿道適用 1136mg、歯科外用及び口中用 500mg

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03月25日	新規作成

和名:濃塩化ベンザルコニウム液 50

英名: Benzalkonium Chloride Concentrated Solution 50

No.: 698

コード: 111212

CAS 登録番号:

別名:

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 EP FDA

最大使用量:

眼科用剤 0.2 μ l/mL

該当文献なし。塩化ベンザルコニウムを参照。

- 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03月25日	新規作成

和名:ノニル酸ワニリルアミド

英名:4-Hydroxy-3-methoxybenzyl Nonylic Acid Amide

No.: 701

成分コード: 007801

別名:ノナン酸バニリルアミド(502108)、N-バニリルノナンアミド、N-[(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]ノナンアミド

CAS登録番号: 2444-46-4

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 ²⁾(CITE: 21CFR172.515: Nonanoic acid; pelargonic acid.)

最大使用量:

GRAS()

なお、2004年のCOT報告には「In the USA it has been given GRAS (Generally Regarded as Safe) status by the FDA as a food flavour.」と記載されているが、不明である。

³⁾(COT/04/6、2004)。しかし、JECFA65/CDは7-16 June 2005の会議資料として毒性データ「Toxicological Data relevant to the toxicological evaluations of the substances on the agenda including the results of studies: metabolism and pharmacokinetic studies; 2. short-term toxicity, long-term toxicity/carcinogenicity, reproductive toxicity, and developmental toxicity studies in animals and genotoxicity studies; 3. epidemiological studies; and 4. special studies designed to investigate specific effects, such as the mechanism of toxicity, immune responses, or macromolecular binding」を募集し、さらに8頁の表 Group 7: Aliphatic and aromatic amines and amides の21番「Name: Nonanoyl 4-hydroxy-3-methoxybenzylamide. CAS No. 2444-46-4. FEMA No. 2787 22」には、GRAS番号の記載はない。⁴⁾(JECFA65/CD, 2005)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀ ³⁾(COT, 2002)

種	経路	LD ₅₀		参照
		mg/kg	mg/L	
マウス	腹腔内	8		⁵⁾ Janusz HM,1993
ラット	腹腔内	90		⁶⁾ EMEA,1998
	経口	5,110		
	吸入		>3.6	⁷⁾ Confarma AG,1996
ウサギ	皮膚	10,000		⁶⁾ EMEA,1998