

た。結果:CC 群、PR 群及び IF 群におけるフィチン酸塩 1 日摂取量(micromol/日)は 6-8 月齢の幼児では 124、48 及び 26 であり、また 9-11 月齢の幼児では 189、36 及び 62 であった。Hb が<110g/L であった幼児の割合は試験開始時と 12 ヶ月目ではそれぞれ 28%と 15%と減少し、血清フェリチン濃度が<12microg/L であったそれらは 9%と 18%と増加し、亜鉛血清濃度が<10.7micromol/L であったそれらは 22%と 27%であった。介入の後に、CC 群と PR 群との間には、鉄と亜鉛状態に差異は見られなかった。しかしながら、Hb において CC 群での 117g/L に比して PR 群での 120g/L が有意に高く(P=0.012)、貧血の発現は PR 群の 13%が IF 群の 23%より低かった(P=0.06)。このことは両群間における毎日の鉄摂取量の違いから説明できる。結論:離乳食の穀類からフィチン酸含有量を大幅に減少させても、スウェーデン人の幼児において鉄と亜鉛状態に長期の影響を及ぼさなかった。²³⁾ (Lind et al., 2003)

8.4 尿性状への影響

8.4.1 結石症状があるカルシウムシュウ酸塩結石患者におけるフィチン酸塩尿中濃度を健康な人のそれと比較した。フィチン酸尿中濃度は結石患者ではかなり低かった。もしカルシウム塩の結晶を抑制する能力欠損がカルシウム結石形成に関連する重要な要素であると考えられるなら、フィチン酸塩の排泄量が低いことはこのタイプの腎結石発生の重要な危険因子であるかもしれない。また、食物からのフィチン酸塩が尿中へのフィチン酸塩排泄影響も調べた。明確に、フィチン酸塩を含まない食事の維持は約36時間後にフィチン酸塩尿中排泄を 50%減少させた。これは食事由来の尿中フィチン酸塩がカルシウム塩の結晶化を抑制すること及び腎結石形成予防に、重要であることを明らかにした。²⁴⁾ (Grases et al., 2000)

引用文献

- 1) Fujitani T, Yoneyama M, Kabashima J, Hosokawa N, Ichikawa H. Acute toxicity of phytic acid and sodium phytate in mice. *Kenkyu Nenpo-Tokyo-toristu Eisei Kenkyusho* 1987; 38: 368-370. (in Japanese)
http://www.ffcr.or.jp/Zaidan/mhwinfo.nsf/98a5d7b766af9bfb492565a10020c601/7db23e5c8a68da0f49256a46001d4c37?OpenDocument#_q221n844388886o0gge9h13iv
- 2) Ichikawa H, Ohishi S, Takahashi O, Kobayashi H, Yuzawa K, Hosokawa N, Hashimoto T. Acute oral toxicities of phytic acid and sodium phytate in rats. *Kenkyu Nenpo-Tokyo-toristu Eisei Kenkyusho* 1987; 38: 371-376.(in Japanese)
http://www.ffcr.or.jp/Zaidan/mhwinfo.nsf/98a5d7b766af9bfb492565a10020c601/7db23e5c8a68da0f49256a46001d4c37?OpenDocument#_q221n844388886o0gge9h13iv
- 3) Hiasa Y, Kitahori Y, Morimoto J, Konishi N, Nakaoka S, Nishioka H. Carcinogenicity study in rats of phytic acid 'Daiichi', a natural food additive, *Food Chem. Toxicol.* 30(2), 117-125, 1992. PMID: 1555793
- 4) Takaba K, Hirose M, Yoshida Y, Kimura J, Ito N, Shirai T. Effects of n-tritriacontane-16, 18-dione, curcumin, chlorophyllin, dihydroguaiaretic acid, tannic acid and phytic acid on the initiation stage in a rat multi-organ carcinogenesis model. *Cancer Lett.* 1997; 26;113(1-2):39-46. PMID: 9065799
- 5) Hirose M, Ozaki K, Takaba K, Fukushima S, Shirai T, Ito N. Modifying effects of the naturally occurring antioxidants gamma-oryzanol, phytic acid, tannic acid and n-tritriacontane-16, 18-dione in a rat wide-spectrum organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis.* 1991; 12(10):1917-21. PMID: 1657429
- 6) Shigihara S, Hasegawa H, Kobayashi T, Takahashi Y. Time correlation of hair zinc,

- serum zinc and weight in rats supplied including food additives (polyphosphoric acid and phytic acids). *Biryoku Kinzoku Taisya* 1984; 12, 95-105. (in Japanese)
- 7) Yasukata J, Shigihara S, Ichikawa M, Tomita H. The influence of food additives on zinc concentration in organs of rats. *Biryoku Kinzoku Taisya* 1985; 133, 13-22. (in Japanese)
 - 8) 林 裕造. 報道関係資料 - 既存添加物の安全性評価に関する調査研究(平成8年度調査)既存添加物の安全性評価に関する調査研究(平成8年度調査) 別添1. 1996年 http://www.ffcr.or.jp/_492565a9002172b7.nsf/0/7db23e5c8a68da0f49256a46001d4c37?OpenDocument&Highlight=2_q221n844388886o0gge9h13iv
 - 9) 石館基、祖父江俊雄、吉川邦衛. 食品添加物の変異原性試験成績(その2)、変異原と毒性. 1981; 4(6)、80-89.
 - 10) Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol.* 1984; 22(8):623-36. PMID: 6381265
 - 11) 石館基、瀧澤行雄、坂部美雄、石崎陸雄、渡辺重信、館 正知、竹本和夫. 食品添加物の変異原性試験成績(その9). 1988;トキシコロジーフォーラム、11(6)、663-669. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~OZ5yf7:199>
 - 12) 石崎陸雄、上野清一、小山田則孝、久保田かほる、野田正男. 天然食品添加物のDNA損傷(その3). 1985; 26、523-527. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~OZ5yf7:200>
 - 13) Hirose M, Fukushima S, Imaida K, Ito N, Shirai T. Modifying effects of phytic acid and gamma-oryzanol on the promotion stage of rat carcinogenesis. *Anticancer Res.* 1999; 19(5A):3665-70. PMID: 10625936
 - 14) Ogata A, Ando H, Kubo Y, Sasaki M, Hosokawa N. Tetratological studies of phytic acid in ICR mice. *Tokyo Toritu Eisei Kenkyuusho Nempo* 1987; 38, 377-381. (in Japanese) <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~LlkHo3:3>
 - 15) 松本信雄ら: 1987 昭和 62 年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、フィチン酸の催奇形性に関する研究(厚生省委託研究)、東京慈恵会医科大学。In: 林 裕造. 報道関係資料 - 既存添加物の安全性評価に関する調査研究(平成8年度調査)既存添加物の安全性評価に関する調査研究(平成8年度調査) 別添1. http://www.ffcr.or.jp/_492565a9002172b7.nsf/0/7db23e5c8a68da0f49256a46001d4c37?OpenDocument&Highlight=2_q221n844388886o0gge9h13iv
 - 16) The Physical and Theoretical Chemistry Laboratory Oxford University Chemical and Other Safety Information. MSDS (Material Safety Data Sheet) Information. Safety (MSDS) data for phytic acid 40% aqueous solution. Apache/1.3.27 Server at physchem.ox.ac.uk Port 80. Last updated on December 15, 2003. http://physchem.ox.ac.uk/MSDS/PH/phytic_acid_solution.html
 - 17) Grases F, Simonet BM, March JG, Prieto RM. Inositol hexakisphosphate in urine: the relationship between oral intake and urinary excretion. *BJU Int* 2000; 85:138-142. PMID: 10619962
 - 18) Grases F, Simonet BM, Vucenik I, Perello J, Prieto RM, Shamsuddin AM. Effects of exogenous inositol hexakisphosphate (InsP(6)) on the levels of InsP(6) and of inositol trisphosphate (InsP(3)) in malignant cells, tissues and biological fluids. *Life Sci.* 2002; 16;71(13):1535-46. PMID: 12127908
 - 19) Sakamoto K, Vucenik I, Shamsuddin AM. [3H]phytic acid (inositol hexaphosphate) is

- absorbed and distributed to various tissues in rats. *J Nutr.* 1993; 123(4):713-20. PMID: 8463873
- 20) Grases F, Simonet BM, Vucenik I, Prieto RM, Costa-Bauza A, March JG, Shamsuddin AM. Absorption and excretion of orally administered inositol hexaphosphate (IP(6) or phytate) in humans. *Biofactors.* 2001; 15(1):53-61. PMID: 11673644
- 21) Kwun IS, Kwon CS. Dietary molar ratios of phytate:zinc and millimolar ratios of phytate x calcium:zinc in South Koreans. *Biol Trace Elem Res.* 2000; 75(1-3):29-41. PMID: 11051594
- 22) Bialostosky K, et al. 89. Phytic acid intake in milligrams by sex, age, and race/ethnicity: United States, 1988-94. 90. Phytic acid intake in milligrams by sex, age, and income level: United States, 1988-94. In: *Dietary intake of macronutrients micronutrients and other dietary constituents: United States 1988-94.* National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2002; 11(245) 96-97. http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_245.pdf
- 23) Lind T, Lonnerdal B, Persson LA, Stenlund H, Tennefors C, Hernell O. Effects of weaning cereals with different phytate contents on hemoglobin, iron stores, and serum zinc: a randomized intervention in infants from 6 to 12 mo of age. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jul;78(1):168-75. PMID: 12816787
- 24) Grases F, March JG, Prieto RM, Simonet BM, Costa-Bauza A, Garcia-Raja A, Conte A. Urinary phytate in calcium oxalate stone formers and healthy people—dietary effects on phytate excretion. *Scand J Urol Nephrol.* 2000; 34(3):162-4. PMID: 10961468
- 25) Manary MJ, Hotz C, Krebs NF, Gibson RS, Westcott JE, Broadhead RL, Hambidge KM. Zinc homeostasis in Malawian children consuming a high-phytate, maize-based diet. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jun;75(6):1057-61. PMID: 12036813 [PubMed - indexed for MEDLINE]

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年01月25日	新規作成(検索式): 検索語: ①フィチン酸、②Phytic acid、③CAS No. 83-86-3、④ Inositol hexaphosphate、 ⑤ IP6、⑥ InsP 6 検索式: 1) JECFA: 非収載。2) Medline/PubMed: あり、引用文献に PMID を付記。3) Toxnet: 米国と日本の文献があった。4) Google: 1) - 3) で検索できなかった分野を検索、引用文献にインターネットアドレスを付記。5) 孫引き。

和名:フェニルエチルアルコール

英名:Phenylethyl Alcohol

No.: 777

コード: 105151

CAS 登録番号: 60-12-8

別名:フェネチルアルコール、 β -フェニルエチルアルコール、Benzyl carbinol、Benzylmethanol、1-Phenyl-2-ethanol、 β -phenetyl alcohol、 β -P.E.A.、2-Phenethyl alcohol、2-Phenylethanol

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(28/23) EP FDA

最大使用量:

眼科用剤 0.5mg/g

JECFA の評価:

評価は終了していない。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	?	経口	800 mg/kg	Fassett, 1963 ¹⁾
マウス	雄、雌	胃内強制	2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhmanina, 1974 ¹⁾
ラット	?	経口	1800 mg/kg	Rumyantsev et al., 1987 ¹⁾
ラット	?	経口	1500 mg/kg	Moreno, 1982 ¹⁾
ラット	雄、雌	経口	1800 mg/kg	Jenner et al., 1964 ¹⁾
ラット	雄、雌	経口	2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhmanina, 1974 ¹⁾
ラット	雄	経口	1700 mg/kg	Mallory et al., 1982 ¹⁾
モルモット	?	経口	400 mg/kg	Fassett, 1963 ¹⁾
モルモット	雄、雌	経口	2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhmanina, 1974 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群雌雄各20匹のWistar系ラットにフェニルエチルアルコール(0.12%)、エチルアルコ

ール(6%)、酢酸エチル(0.004%)、イソアミルアルコール(0.12%)、イソブチルアルコール(0.2%)及び酢酸(0.2%)の混合液又は水道水を 56 週間投与した。体重、アルコール脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、肝臓蛋白及び肝重量の検査ならびに病理組織学検査(肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺)を実施した。混合液は検討した指標に影響を及ぼさなかった。¹⁾ (Johannsen & Purchase et al., 1969)

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	3 mmol/plate	陰性	Florin et al. 1980 ¹⁾
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ球	詳細不明	陰性	Norppa & Vaino, 1983 ¹⁾

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 妊娠 6 日から 15 日まで Long-Evans 系ラットにフェニルエチルアルコールを 4.3、43 又は 430mg/kg を強制経口投与した。被験物質投与群全体の出生児の平均体重及び出生児数は対照群より有意に小さかったが、変動は用量に依存していなかった。事実、中間投与群の出生時の平均体重は対照群より重かった。高投与群の一腹の平均出生児数は他群より多かった。胎児致死率は中間投与群 18%、低投与群 10%であったが、高投与群には致死作用は認められなかった。奇形発生率に明らかな用量依存性(高投与群 100%、中間投与群 93%、低投与群 50%)が認められた。奇形は主に眼球の変化、神経管欠損、水腎症及び四肢欠損であった(Mankes et al., 1983)¹⁾。Long-Evans 系妊娠ラットに 0.02%のフェニルエチルアルコールを経口投与した同じ著者の続報(Mankes et al., 1984, 1985)¹⁾において、胎児体重の低下及び胎児致死作用が全用量に認められており、これらの報告は一貫性がない。

5.1.2 ヒトの常用濃度の 8000 倍を超えるフェニルエチルアルコール投与したラットを用いた試験に催奇形作用は認められなかった。交尾後 6 日から 15 日まで未経産 SD 系ラットに 1 日投与量が 50, 150 又は 500mg/kg となる様にフェニルエチルアルコールを封入したマイクロカプセルを含有する飼料を与えた。母獣への影響は高投与群で最初の 2 日間にわずかな体重減少が認められた。胎児への影響は少なく、対照群 3 胎児、中投与

群 2 胎児に奇形が認められたが、奇形のタイプは対照群と被験物質投与群で同様であった。高投与群の胎児においてのみ化骨遅延の発生率上昇が観察されたが、母体の体重増加障害による可能性が考えられた。骨格変異、早期産児数、胎児致死率、着床数、一腹当りの胎児重量、胎児の平均体重及び性比に対照群と被験物質投与群の間に差はなかった。¹⁾ (Burdock et al., 1987)

5.1.3 妊娠 6 日から 15 日まで SD 系ラットにマイクロカプセルに封入したフェニルエチルアルコールを 0, 1000, 3000 又は 10000ppm を含有する飼料を与えた。交尾 20 日後に屠殺し、摘出胎児を検査した。実際のフェニルエチルアルコール投与量は 83、270 及び 800mg/kg であった。最高投与群では母獣の体重増加に明らかな障害が認められたが、胎児に及ぼす影響は化骨遅延が認められたが以外に殆どなかった。低用量の 2 群では、母獣にフェニルエチルアルコールによる症状は認められず、胎児の発育及び形態に影響は観察されなかった。¹⁾ (Bottomley et al., 1987)

5.1.4 妊娠 6 日から 15 日まで SD 系ラットに、140, 440 又は 1400mg/kg に相当するフェニルエチルアルコールを皮膚塗布した。ラットを妊娠 20 日に屠殺し、摘出胎児を検査した。高投与群に母体毒性(致死作用、摂餌量及び体重増加の抑制)及び胎児毒性(胚吸収、流産、一腹胎児数の減少、胎児体重の低下、外形及び骨格の奇形、化骨遅延)が認められ、中間投与量の近傍に母体毒性の閾値があると考えられた。低投与群では一腹胎児数に異常は認められなかったが、胎児の形態学的変化(頸肋、胸郭椎骨不整)の発生率が対照群よりわずかに高値であり、ラットにおける発生毒性の閾値を 140mg/kg とみなした。¹⁾

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 雄ラットにフェニルエチルアルコール 51mg/kg を 4 ヶ月間強制経口投与した。投与 40 日後にコリンエステラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの活性上昇、チオール基含量増加、血清蛋白量低下(7.2g/100mL)が認められた。チオール基含量及びコリンエステラーゼ活性への影響は投与後 140 日まで認められた。¹⁾ (Zaitsev & Rakhmanina, 1974)

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series No.50 Phenylethyl Alcohol, Aldehyde, Acid and Related

Acetals and Esters and Related Substances. (accessed; Feb. 2005,
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je11.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月10日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Phenethyl alcohol)

和名：フェノールレッド

英名：Phenol Red

No.: 781

コード: 105136

CAS 登録番号: 143-74-8

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

皮下注射 0.02mg

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：フェロシアン化カリウム

No.782

英名：Potassium Ferrocyanide

コード：105500

CAS 登録番号：13943-58-3

別名：ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム三水和物、黄血塩

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 FDA

最大使用量：

一般外用剤 0.5mg/g

JECFA の評価：

ADI(1日許容摂取量)：0-0.025 mg/kg bw (フェロシアン化ナトリウムとして)(1974 年、第 18 回)¹⁾

無影響量(NOEL)：ラット 0.05%混餌(25mg/kg に相当)(フェロシアン化ナトリウム)¹⁾

以下のデータには、フェロシアン化ナトリウムをも含む。

1 単回投与試験

1.1 LD50

ラット 経口 1600～3200 mg/kg bw Fasset, 1958¹⁾

2 反復投与試験

2.1 ラット

2.1.1 1群雌雄各 10 匹のラットからなる 4 群に、13 週間、フェロシアン化ナトリウムをそれぞれ 0、0.05、0.5 及び 5.0%を混餌投与した。体重増加率、摂餌量は 5.0%投与群を除き正常であったが、5.0%投与群では僅かな減少が観察された。また、5.0%投与群においては、ヘマトクリット値及びヘモグロビン値が低かった。5.0%投与群の雌雄及び 0.5%投与群の雌ラットにおいては腎重量の増加が認められ、5.0%投与群の雄ラットでは副腎、雌ラットでは下垂体重量がそれぞれ増加しているのが観察された。0.5%投与群では腎臓に僅かな尿細管損傷が認められた。5%群においては、この傾向は更に明瞭に認められ、併せて顆粒化及び石灰化も観察された。¹⁾ (Oser, 1959)

2.2 イヌ

2.2.1 1群雌雄各 4 匹のビーグル犬からなる 4 群に、フェロシアン化ナトリウムを 0、10、100、

1000 ppmを 13 週間混餌投与した。外観、行動、体重変化、体調、血液学的検査、生化学的検査、尿検査並びに病理組織学的検査結果は、全く異常が認められなかった。フェロシアン化ナトリウムに起因すると思われる影響は認められない。¹⁾ (Morgaridge, 1981)

3 遺伝毒性²⁾

- 3.1 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1537、TA1538 を用いた復帰突然変異試験において、フェロシアン化ナトリウムは 2.5 mg/プレート迄の用量で、代謝活性系の有無に係わらず、変異原性を示さなかった。
- 3.2 *E. coli* PQ35 及び PQ37 を用いた SOS chromotest (*E. coli*において、DNA 損傷後に誘導される細菌遺伝子 *sfIA* を比色法により測定する方法) では、フェロシアン化カリウムは 3 mM の用量において、代謝活性系の有無に係わらず、変異原性を示さなかった。
- 3.3 フェロシアン化カリウムについて、0.05M 濃度で Rec アッセイを実施した結果、陰性であった。
- 3.4 この他、被検物質の塩の種類は不明であるが、人リンパ球を用いた *in vitro* による染色体異常試験、マウスリンフォーマを用いた *in vitro* 突然変異試験において、いずれも陰性であったとの報告がある。

4 癌原性²⁾

- 4.1 Wister 系ラットにフェロシアン化ナトリウムを 0、0.005、0.05、0.5%の用量で、104~107 週間混餌投与した試験において、0.5%投与群の雌で僅かではあるが有意な体重減少が認められた。また、0.5%投与群の雌雄で、投与開始から 9ヶ月間、摂水量の増加が観察された。尿検査においては本剤投与群において進行性のタンパク尿が認められたが、対照群においても同様の変化が観察された。病理組織学的検査においては、0.5%投与群で子宮内ポリープ、精巣の繊維素形成及び皮質肥大が対照群に比較し高頻度に認められた。その他、生存率、血液学的検査及び臓器重量等においては、本剤投与に起因する変化は観察されなかった。発がん性は認められなかった。

5 生殖発生毒性²⁾

- 5.1 妊娠ラットに、フェロシアン化カリウムエアロゾルを 0.036、0.14、0.63 mg/m³ の用量で妊娠期間中継続的に吸入投与した試験において、0.63 mg/m³ 投与群の母体で体重増加抑制(27.5%)が観察され、明らかな病理組織学的変化が、脳、子宮及び胎盤で認められた。0.14 mg/m³ 投与群の母体では、これらの影響は高投与群に比べ軽度であった。胎児においては、体重減少、体長(頭殿長)の短縮が観察された。0.036 mg/m³ 投与群では、フェロシアン化カリウム投与に起因する変化は認められなかった。

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 ヒトにフェロシアン化ナトリウムを0.55-6.2gの用量で静脈内投与したところ、フェロシアン化物は尿素同様に、約40%の再吸収率で排泄された。過剰のフェロシアン化物を投与された被検者では、多数の顆粒円柱、白血球、上皮細胞、まれではあるが赤血球を伴った重度のアルブミン尿が見られたが、これらの変化は2週間以内に消失した。9日から14ヶ月齢の乳児に、0.1%フェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した試験では、フェロシアン化ナトリウムは乳児の尿細管で再吸収されることが示唆された。フェロシアン化ナトリウム投与による乳児の腎臓への影響は認められなかった。¹⁾ (Calcagno et al., 1955)
- 8.2 健常人45名、糸球体腎炎、高血圧、アミロイド症患者70名を含む115名を対象に5%フェロシアン化ナトリウム溶液10mlを投与した結果、成人においては毒性所見は認められず、乳児では0.0077g/kgが許容された。投与量の25%が80分以内に排泄され、残りはその後90分以内に糸球体ろ過され排泄された。患者は健常人に比較し、排泄速度の遅延が認められた。¹⁾ (Forero & Koch, 1942)
- 8.3 F59-ラベルフェロシアン化物を、肝臓及び腎臓障害を持つ患者を含む9名の被験者に、30-50mgの用量で静脈内投与した。健常人では投与量の約80%(68-87%)の放射能が24~48時間に回収された。採取された糞、唾液、胃液に有意な放射能は検出されなかった。健常人における半減期(T_{1/2})は135分であり、腎障害患者では消失速度が遅延した。血漿アルブミンとフェロシアン化物の結合がin vivoで認められた。¹⁾ (Kleeman & Epstein, 1956)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series 6 (Calcium, Potassium and Sodium Ferrocyanide)(1974)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v06je41.htm>
- 2) 薬事食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告(薬食審第0725001号、平成14年7月25日) JAFAN 22(3)、122-131

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:1,3-ブチレングリコール

英名:1,3-Butylene Glycol

No.: 793

コード: 100040

CAS 登録番号:107-88-0

別名: β -ブチレングリコール、 β -Butylene Glycol、Butane-1,3-diol、1,3-Butanediol

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 450mg/g、その他外用剤 50mg/g

JECFA の評価:

1 日許容摂取量(ADI)は 0-4mg/kg と推定されている。

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 イヌ

2.1.1 1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬(7-8 週齢)に体重 1kg 当り 1,3-ブチレングリコールを 0、3、6、9 又は 12g/kg 含有する飼料を 13 週間与えた。9 及び 12g/kg 群に有意な体重増加抑制、てんかん様発作が、12g/kg 群に軽度のケトン尿症が認められた。血清化学検査で遊離脂肪酸、 β -ヒドロキシブチレート及び乳酸の増加が用量反応性を示して認められたが、12g/kg 群にのみ有意差が観察された。腎機能、肝機能、病理解剖及び病理組織の各検査に異常は認められなかった。6g/kg 群では血小板の増加が認められた以外に被験物質に起因する異常は認められず、無毒性量(no toxic-effect dose level)を 6mg/kg とみなした。¹⁾ (Reuzel et al., 1978)

2.1.2 1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬に 1,3-ブチレングリコール 0、0.5、1 又は 3%含有食を 2 年間与えた。摂餌量、一般行動、体重増加、血液検査及び病理組織学的検査に被験物質投与群と対照群の間に差は見られず、3%混餌条件下から換算される投与量(750mg/kg)を毒性変化が認められない上限とみなした。¹⁾ (Scale & Paynter, 1967)

2.2 ウシ

2.2.1 1 群 7 匹のホルスタイン種の泌乳牛に 1,3-ブチレングリコール含有食又は高脂肪食

を与えた。1,3-ブチレングリコールの 4%混餌群では一般行動及び血糖値に異常は認められなかったが、混餌量を5%にすると血液中のケトン値上昇が認められた。1群12匹の未経産の生育牛に1,3-ブチレングリコール5、10、15又は20%含有食を1週間与えた結果、行動過多、神経過敏、排尿過多、筋肉の振せん及び強直性痙攣が認められた。子ウシに1,3-ブチレングリコール10%含有食を5日間与えた結果、上記の異常症状は認められなかったが、血液中及び尿中のケトン体の増加が観察された。¹⁾ (Young, 1975)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

- 4.1 1群雌雄各30匹のSD系離乳期ラットに1,3-ブチレングリコール0、1、3又は10%含有食を2年間与えた。体重増加、摂餌量、血液検査、病理組織学的検査に被験物質投与群と対照群の間に差は見られず、10%混餌条件下から換算される投与量を毒性変化が認められない上限とみなした。¹⁾ (Scala & Paynter, 1967)

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

- 7.1 ストレプトゾチン誘発糖尿病ラット(Crj:CD系)に1,3-ブチレングリコール13.5又は27%を含有する高脂肪食を30-31日間与えた。13.5群では肝臓中のコレステロールの上昇が、27%群では β -ヒドロキシブチレート、アセトアセテート及びインスリンの上昇ならびに血糖の低下が認められた。¹⁾ (Mackerer et al. 1975)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 デンプンのカロリー相当量を1,3-ブチレングリコールで置き換えて投与した栄養試験において、以下の結果が得られている。男女各12名に15g(総エネルギー摂取量の5%相当量)の1,3-ブチレングリコールを与えた結果、負の窒素出納及び血糖の低下が認められた。1,3-ブチレングリコール摂取により空腹時に血清インスリン及び成長ホルモンの上昇が認められた。男女各10名に総エネルギー摂取量の10%相当量の1,3-ブチレングリコールを5日間摂取後の空腹時及び糖負荷時に耐糖能を検査した結果、異常は認められなかった。¹⁾ (Tobin et al. 1975)

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series No.14 Butane-1,3-diol. (accessed; Feb. 2005,
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je03.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月10日	新規作成(検索式: JECFA-Monographs & Evaluations : BUTANE-1,3-DIOL)

和名:ブドウ糖

英名:Glucose

No.:795

コード:001540

CAS 登録番号:77029-61-9(monohydrate)

別名:Dextrose

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(4) FDA

最大使用量:

経口投与 27.5g、静脈内注射 8g、筋肉内注射 380mg、皮下注射 300mg、皮内注射 0.18mg、歯科注射 0.5mg、局所麻酔注射 2.25g、経皮 1.38g、直腸腔尿道適用 224mg、眼科用剤 2mg/g、歯科外用及び口中用 4.8mg

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：フマル酸

英名：Fumaric Acid

No.: 800

コード：102419

CAS 登録番号：110-17-8

別名：Trans-butenedioic acid, Trans-1,2-ethylenedicarboxylic acid

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(1997)

USP/NF(27/22) EP(4) FDA

最大使用量：

経口投与 50mg、殺虫剤

JECFA の評価：

評価に際し、イヌを用いた2年間試験、ラットを用いた試験の1.2,1.38%含有食(600,690mg/kg相当)及びヒトの報告の500mg(10mg/kg)における毒性発現を考慮する必要がある。1日の許容摂取量(ADI)は0-6mg/kg、暫定的な許容上限摂取量は6-10mg/kgと推定される。

以下のデータには、フマル酸ナトリウム及びフマル酸二ナトリウムを含む。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口 (フマル酸ナトリウム)	約 8000mg/kg	Levey et al., 1946 ¹⁾
ウサギ	経口 (フマル酸二ナトリウム)	約 3600mg/kg	Locke et al., 1942 ¹⁾
		4800mg/kg	Weiss et al., 1923 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群14匹の離乳ラットに0.01又は1.0%のフマル酸含有食及び1.38%フマル酸ナトリウム含有食を1又は2年間与えた。体重、ヘモグロビン、血液像に異常は認められなかった。組織レベルでの骨カルシウムバランスならびに肝臓、腎臓、脾臓及び胃の組織学的検査においても異常は見られなかった。¹⁾(Levey et al., 1946)

2.2 ウサギ

2.2.1 1群5匹のウサギに50-500mg/kgのフマル酸ナトリウムを10-32日間、2-3日毎に静脈内投与した。血中非タンパク性窒素、クレアチニンに異常は認められなかった。フ

エノールスルホンフタレイン排泄試験、腎臓及び肝臓の組織学的検査にも異常は見られなかった。¹⁾ (Bodansky et al., 1942)

2.2.2 14匹のウサギに体重 1kg 当たり 320-2080mg のフマル酸ナトリウムを含有する食餌を 28 日間与えた。別の 6 匹のウサギに体重 1kg 当たり 2880-3680mg 含有する食餌を 14 日間与えた。前者の試験では死亡例は認められなかったが、後者の試験では 3 例死亡した。2 匹のウサギに体重 1kg 当たり 640 mg 含有する食餌を 36 日間与えた。体重、血液、血中非タンパク性窒素、クレアチニン及び組織学的検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Locke et al., 1942)

2.2.3 6匹のウサギに 60mg/kg のフマル酸ナトリウムを 17-29 週間、週 2 回腹腔内投与した。ヒアルロニダーゼ濃度の低下を伴う甲状腺の腫脹及びうっ血、精巣萎縮が認められた。¹⁾ (Arai & Suchiro, 1953)

2.2.4 9匹の雄ウサギにフマル酸ナトリウム 60mg/kg を 150 日間、隔日に腹腔内投与した。血清中のエストロゲン及び性腺刺激ホルモンの活性上昇が認められた。組織学的検査では全例に進行性の精巣萎縮、下垂体嫌色素性細胞の増加が見られた。¹⁾ (Arai et al., 1955)

2.2.5 1 群 15 匹のウサギに 0 又は 6.9%フマル酸ナトリウム(5%フマル酸相当)含有食を 15 日間与えた。体重、摂餌量、死亡率、血液、血糖、血中非タンパク性窒素、尿、臓器重量及び精巣を含む臓器の組織学的検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Packman et al., 1963)

2.3 イヌ

2.3.1 1 群 6 匹の若齢イヌに 0, 1, 3 又は 5%のフマル酸ナトリウム含有食を 2 年間与えた。体重、発育、血液、血糖、血液尿素、臓器重量、肉眼的検査及び主要臓器組織の組織学的検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Harrisson & Abbott, 1962)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

4.1 1 群雌雄各 12 匹のラットにフマル酸 0, 0.1, 0.5, 0.8 又は 1.2%含有食を 2 年間与えた。体重、摂餌量に異常は認められなかった。別試験として、12 匹の雄ラットに 0, 0.5, 1.0 又は 1.5%含有食を 2 年間与えた。最高容量群に死亡率の僅かな上昇及び軽度の精巣萎縮が認められた以外には、臓器重量、主要臓器の肉眼的及び組織学的所見ならびに腫瘍発現率に有意な群間差は認められなかった。¹⁾ (Fitzhugh & Nelson, 1947)

5 生殖発生毒性

5.1 1群8匹のモルモットに0,1又は10%のフマル酸含有食を与える次世代試験を実施した。1年間投与した親世代動物の体重には異常は認められなかった。4匹の交配動物から得た第2世代出産仔に親世代動物と同様濃度のフマル酸含有食を与えた。妊娠率、保育率、出産仔の体重に異常は認められなかった。¹⁾(Levey et al., 1946)

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 29-91歳の成人75人にフマル酸500mgを1年間投与した。ヘモグロビン、赤血球、白血球、血中非タンパク性窒素、クレアチニンに異常は認められなかった。プロモスルホンフタレイン及びフェノールスルホンフタレインの排泄試験にも異常は認められなかった。¹⁾(Levey et al., 1946)

8.2 フマル酸は乾癬治療薬として使用されているが、消化管、皮膚及び血液に対する副作用以外に一過性の腎障害を示すことがある。フマル酸(420mg、1日2回)を乾癬治療の目的で5年間投与されている38歳の女性患者が倦怠・疲労感を訴えた。臨床検査で重篤な近位尿細管障害が確認された。直ちに服用を中止したが、低リン血症、糖尿及び蛋白尿の持続が認められた。²⁾(Raschka et al. 1999)

引用文献

1) WHO Food Additive No.40A,B,C Fumaric acid. 1989 (accessed ; Aug. 2004
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj41.htm>)

2) Raschka C, Koch HJ Longterm treatment of psoriasis using fumaric acid preparations can be associated with severe proximal tubular damage. Hum Exp Toxicol. 1999; 18:738-9

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年08月17日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Fumaric acid、MEDLINE/PubMed : "fumaric acid" AND ("adverse effects" OR toxicity)、Toxnet : "fumaric acid" AND ("adverse effects" OR toxicity)

和名：フマル酸一ナトリウム
英名：Monosodium Fumarate
No.：801
コード：104325
CAS 登録番号：141-53-7
別名：フマル酸ナトリウム

収載公定書：

JP 薬添規 局外規(1997) 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 600mg

JECFA の評価：

ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。¹⁾(第35回会議、1989年)

以下のデータにはフマル酸二ナトリウムも含む。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口 (フマル酸ナトリウム)	約 8000mg/kg	Levey et al., 1946 ¹⁾
ウサギ	経口 (フマル酸二ナトリウム)	約 3600mg/kg	Locke et al., 1942 ¹⁾
		4800mg/kg	Weiss et al., 1923 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群14匹の離乳ラットに0.01又は1.0%のフマル酸含有食及び1.38%フマル酸ナトリウム含有食を1又は2年間与えた。体重、ヘモグロビン、血液像に異常は認められなかった。組織レベルでの骨カルシウムバランスならびに肝臓、腎臓、脾臓及び胃の組織学的検査においても異常は見られなかった。¹⁾(Levey et al., 1946)

2.2 ウサギ

2.2.1 1群5匹のウサギに50-500mg/kgのフマル酸一ナトリウムを2-3日毎に静脈内投与し、10-32日間反復投与試験を実施した。血中非タンパク性窒素、クレアチニンに異常は認められなかった。フェノールスルホンフタレイン排泄試験、腎臓及び肝臓の組織学的検査にも異常は見られなかった¹⁾(Bodansky et al., 1942)。

- 2.2.2 14匹のウサギに体重 1kg 当たり 320-2080mg のフマル酸二ナトリウムを含有する食餌を 28 日間与えた。別の 6 匹のウサギに体重 1kg 当たり 2880-3680mg 含有する食餌を 14 日間与えた。前者の試験では死亡例は認められなかったが、後者の試験では 3 例死亡した。2 匹のウサギに体重 1kg 当たり 640 mg 含有する食餌を 36 日間与えた。体重、血液、血中非タンパク性窒素、クレアチニン及び組織学的検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Locke et al., 1942)
- 2.2.3 9匹の雄ウサギにフマル酸一ナトリウム 60mg/kg を隔日に腹腔内投与し、150 日間反復投与試験を実施した。血清中のエストロゲン及び性腺刺激ホルモンの活性上昇が認められた。組織学的検査では全例に進行性の精巣萎縮、下垂体嫌色素性細胞の増加が見られた¹⁾ (Arai et al., 1955)。
- 2.2.4 6匹のウサギに 60mg/kg のフマル酸一ナトリウムを週 2 回腹腔内投与し、17-29 週間反復投与試験を実施した。ヒアルロニダーゼ濃度の低下を伴う甲状腺の腫脹及びうっ血、精巣萎縮が認められた¹⁾ (Arai & Suchiro, 1953)。
- 2.2.5 1 群 15 匹のウサギに 0 又は 6.9% フマル酸一ナトリウム (5% フマル酸相当) 含有食を与え、15 日間反復投与試験を実施した。体重、摂餌量、死亡率、血液、血糖、血中非タンパク性窒素、尿、臓器重量及び精巣を含む臓器の組織学的検査に異常は認められなかった¹⁾ (Packman et al., 1963)。

2.2 イヌ

- 2.2.1 1 群 6 匹の若齢イヌに 0, 1, 3 又は 5% のフマル酸一ナトリウム含有食を与え、2 年間反復投与試験を実施した。体重、発育、血液、血糖、血液尿素、臓器重量、肉眼的検査及び主要臓器組織の組織学的検査に異常は認められなかった¹⁾ (Harrisson & Abbott, 1962)。

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。

7 その他の毒性