

和名:ミリスチン酸イソプロピル

英名: Isopropyl Myristate

No.: 948

コード: 009100

CAS 登録番号: 110-27-0

別名: IPM, イソプロピルミリスレート, Isopropylis myristas, Tetradecanoic acid 1-methylethyl ester

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(5) FDA

最大使用量:

一般外用剤 450mg/g, 経皮 12mg/g, 舌下適用 100mg/g, 直腸腔尿道適用 50mg/g, その他の外用 44 μ g, 殺虫剤

JECFA の評価:

香料添加剤として使用した場合の現状の摂取量では, 安全性に関する懸念はない。1 日許容摂取量 (ADI) は推定できず規定していない。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	49.7mg/kg	Lewis, 1996 ¹⁾
マウス	腹腔	> 100mL/Kg	Platcow, 1954 ²⁾
ラット	経口	> 16mL/kg	Anonymous, 1982 ³⁾
ウサギ	経皮	5g/kg	Lewis, 1996 ¹⁾

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

3.1 突然変異試験

3.1.1 ミリスチン酸イソプロピルの遺伝毒性をサルモネラ 5 菌株 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) を用いた *salmonella*/microsome assay (エームス試験) により評価した。代謝活性化の有無に関わらず 50mcg/plate での遺伝毒性は陰性であった。⁴⁾ (Blevins *et al.*, 1982)

4 がん原性

4.1 マウス

4.1.1 1群50例の7週齢雌性 Swiss マウスの刈毛した背部に 10, 50 あるいは 100%ミリスチン酸イソプロピル 0.02mL を週 2 回, 動物が斃死するまでの 10-110 週間滴下した。10 及び 50%ミリスチン酸イソプロピル群の各 1 例の背部皮膚, 10%群の 1 例の腹部皮膚, 50%群の 1 例の眼瞼に腫瘍がみられた。しかし, 腫瘍の発生頻度は無処置群 (n=150) あるいは溶媒群 (アセトン, n=50) と有意差はみられなかった。⁵⁾ (Stenbäck *et al.*, 1974)

4.1.2 50%ミリスチン酸イソプロピル (溶媒: イソプロピルアルコール) は, 0.15%ベンゾ[a]ピレンのマウス皮膚に対する発がん作用を有意に増強した。³⁾ (Anonymous, 1982)

4.2 ウサギ

4.2.1 1群5例の8週齢ニュージーランドホワイト種ウサギの左耳介内側に 10, 50 あるいは 100%ミリスチン酸イソプロピル 0.02mL を 160 週間塗布した。反復塗布による生存率の低下あるいは局所変化はみられず, また適用部位を含めた各組織に腫瘍は認められなかった。⁶⁾ (Stenbäck, 1977)

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

6.1 マウス

6.1.1 雄性白色マウスを用いて皮膚刺激性試験を実施した。週1回の休薬を設け 28 日間刈毛した背部皮膚に 100%ミリスチン酸イソプロピルを閉鎖塗布 (1.5×1.5 インチ) し, 塗布部位の肉眼的観察をするとともに塗布開始 1, 2, 3, 4 週目, 塗布期間終了後 1, 2 週目に各 2 例の塗布部位の皮膚を剥離し, 病理組織学的検査を実施した。その結果, ミリスチン酸イソプロピルの皮膚刺激性が認められ, 肉眼的には紅斑が発現し, その後苔癬化し皮膚亀裂が生じた。組織学的には, 表皮肥厚, 錯角化, 角化症, 巣状腐食, 巣状出血がみられた。なお, 塗布部位の変化は塗布期間中に回復する傾向が窺われた。⁷⁾ (Fitzgerald *et al.*, 1968)。

6.2 ウサギ

6.2.1 ニュージーランドホワイト種ウサギを用いて皮膚刺激性試験を実施した。刈毛した背部皮膚に 100%ミリスチン酸イソプロピル原液を 1 日 2 回 2 週間閉鎖塗布 (2×3 インチ) し, 塗布開始 1, 2 週目, 塗布期間終了後 1, 2 週目に各 1 例の塗布部位の皮膚を剥離し, 塗布部位の肉眼的観察をするとともに病理組織学的検査を実施した。その結果, マウスと同様の刺激性が認められた。塗布部位の変化は休薬により経時的に回復した。⁷⁾ (Fitzgerald *et al.*, 1968)

6.2.2 10 例のニュージーランドホワイト種ウサギを用いて皮膚刺激性試験を実施した。刈

毛した背部皮膚(4カ所/匹)にエタノールで調製した 100-2%ミリスチン酸イソプロピル 85, 23, 6.3, 1.7mg/cm²(8カ所/用量)を24時間間隔で1-5日間, 23時間閉鎖塗布(20×20mm)し, 適用部位の紅斑と浮腫の程度を FHSA(Draize)スケールで評価した。1.7mg/cm² 群では明確な紅斑, 6.3mg/cm² 群では中等度の紅斑, 85, 23mg/cm² 群では中等度-重度の紅斑がみられた。⁸⁾ (Campbell *et al.*, 1981)

6.2.3 刈毛したウサギ 42 例の背部皮膚に 100%ミリスチン酸イソプロピルを 3 日間塗布(2×2 インチ)した。塗布部位では浮腫, 重篤な紅斑, 鱗屑がみられた。³⁾ (Anonymous, 1982)

6.2.4 5例の白色ウサギの腹部皮内にミリスチン酸イソプロピル0.3mL投与したが, 刺激性はみられなかった。³⁾ (Anonymous, 1982)

6.3 モルモット

6.3.1 腹部を刈毛したモルモット 3 例を体温に調節したミリスチン酸イソプロピル 0.5%分散液に1日4時間, 3日連続腋窩部まで浸漬した。最終浸漬2日後に腹部皮膚の変化を10段階にスコア化した(10:正常, 1:最も重篤な皮膚反応)。各動物の反応はスコア-8-7で, 中等度の鱗屑, 軽度のふけがみられた。³⁾ (Anonymous, 1982)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

7.1.1 雄性モルモットを用い, 0.1%ミリスチン酸イソプロピル懸濁液の皮内投与による皮膚感作性試験を行った。ミリスチン酸イソプロピルに感作性はみられなかった。³⁾ (Anonymous, 1982)

8 ヒトにおける知見

8.1 刺激性

8.1.1 皮膚刺激性:12名の健常成人男子を用いて皮膚刺激性試験を実施した。背部皮膚(4カ所/匹)にエタノールで調製した 100-2%ミリスチン酸イソプロピル 85, 23, 6.3, 1.7mg/cm²を24時間間隔で1-4日間, 23時間閉鎖塗布(20×20mm)し, 適用部位の紅斑と浮腫の程度を FHSA(Draize)スケールで評価した。何れの群においても軽微な紅斑がみられた。⁸⁾ (Campbell *et al.*, 1981)

8.1.2 皮膚一次刺激性:100%ミリスチン酸イソプロピルを15名に24時間閉塞塗布したが, 刺激性はみられなかった。³⁾ (Anonymous, 1982)

8.1.3 皮膚一次刺激性:ワセリンで調製した20%ミリスチン酸イソプロピルを48時間閉塞塗布したが, 刺激性はみられなかった。³⁾ (Anonymous, 1982)

8.1.4 皮膚累積刺激性:100%ミリスチン酸イソプロピルを25名に21日間連日塗布した。ミリスチン酸イソプロピルに軽微な刺激性がみられたが, その程度はベビーオイルより弱いものであった。³⁾ (Anonymous, 1982)

8.2 感作性

- 8.2.1 感作性:Kligman Maximization 法によりワセリンで調製した 20%ミリスチン酸イソプロピルの感作性を 25 名で評価したが, 感作性はみられなかった。³⁾ (Anonymous, 1982)
- 8.2.2 感作性:ワセリンで調製した 20%ミリスチン酸イソプロピル(8117 名)あるいは 10%ミリスチン酸イソプロピル(4554 名)をパッチテストで評価した。何れの群においても 8 名(20%ミリスチン酸イソプロピル群:0.099%, 10%ミリスチン酸イソプロピル群:0.18%)で陽性反応がみられた。⁹⁾ (Uter, 2004)

引用文献

- 1) Lewis R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold. 1996: 1990
- 2) Platcow EL, Voss E. A study of the adaptability of isopropyl myristate for use as a vehicle for parenteral injections. J. Am. Pharm. Assn. 1954; 43: 690-92
- 3) Anonymous. Final report on the safety assessment of myristyl myristate and isopropyl myristate. J. Am. Coll. Toxicol. 1982; 1: 55-80
- 4) Blevins RD, Taylor DE. Mutagenicity screening of twenty-five cosmetic ingredients with the salmonella/microsome test. J. Environ. Sci. Health. 1982; A17: 217-39
- 5) Stenbäck F, Shubik P. Local of toxicity and carcinogenicity of some commonly used cutaneous agents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974; 30: 7-13
- 6) Stenbäck F. Local and systemic effects of commonly used cutaneous agents: Lifetime studies of 16 compounds in mice and rabbits. Acta. Pharmacol. et Toxicol. 1977; 41: 417-31
- 7) Fitzgerald JE, Kurtz SM, Schardein JL, Kaump DH. Cutaneous and parenteral studies with vehicles containing isopropyl myristate and peanut oil. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1968; 13: 448-53
- 8) Campbell RL, Bruce RD. Comparative dermatotoxicology. I. Direct comparison of rabbit and human primary skin irritation responses to isopropylmyristate. Toxicol Appl Pharmacol. 1981; 59: 555-63
- 9) Uter W, Schnuch A, Geier J, Lessmann H. Isopropyl myristate recommended for aimed rather than routine patch testing. Contact Dermatitis. 2004; 50: 242-44

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004 年 10 月 01 日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : isopropyl myristate , MEDLINE/PubMed : “isopropyl myristate“/to OR ae)

和名:無水ケイ酸水和物

英名:Anhydrous Silicic Acid Hydrate

No.:960

コード:111419

CAS 登録番号:

別名:

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 180mg

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	2004年12月01日	新規作成。検索式 (Toxnet : anhydrous silicic acid hydrate、MEDLINE/PubMed : silicic acid hydrate)

和名:メグルミン

英名:Meglumine

No.:973

コード:002431

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(27/22) ■EP(4) ■FDA

最大使用量:

静脈内注射 15.4g

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	2004年12月01日	新規作成。検索式(Toxnet : meglumine、MEDLINE/PubMed : meglumine/to)

和名:メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

英名:Magnesium Aluminometasilicate

No.:979

コード:103929

CAS 登録番号:

別名:ノイシリン(007800)、ネオアルミン S

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 1.05g、一般外用剤 13.8mg/g、直腸膣尿道適用 63.2mg、歯科外用及び口中用 3mg/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	2004年12月01日	新規作成。検索式(MEDLINE/PubMed : magnesium aluminometasilicate)

和名:メタスルホ安息香酸ナトリウム

英名:Sodium Metasulfobenzoate

No.:980

コード:106690

CAS 登録番号:

別名:

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 0.2mg, 筋肉内注射 0.2mg, その他の注射 0.5mg

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 がん原性
- 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	2004年10月06日	新規作成(検索式:JECFA-Monographs & Evaluations : sodium metasulfobenzoate, MEDLINE/PubMed : sodium metasulfobenzoate)

和名:メタノール

英名:Methanol

No.:981

コード:104129

CAS 登録番号:67-56-1

別名:メチルアルコール, カルビノール, Methyl Alcohol, Carbinol, Columbian spirit
Methylated spirit(s), Methyl hydroxide, Monohydroxymethane, Pyroxylic spirit, Wood alcohol, Wood naphtha, Wood spirit

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:

一般外用剤 878mg/g, 殺虫剤

JECFA の評価:

残留メタノール量を深刻な毒性を示さない程度にするために、メタノールの使用は GMP に
よって規制するべきである。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	6.2 g/kg	Kimura <i>et al.</i> , 1971 ¹⁾
		9.1 g/kg	Welch <i>et al.</i> , 1943 ²⁾
		12.9 g/kg	Deichmann, 1948 ³⁾
		13.0 g/kg	Smyth <i>et al.</i> , 1941 ⁴⁾
	腹腔	237 mmole/kg	Tichy <i>et al.</i> , 1985 ⁵⁾
	静脈	66.5 mmole/kg	Tichy <i>et al.</i> , 1985 ⁵⁾
マウス	経口	0.420 g/kg	Smyth <i>et al.</i> , 1941 ⁴⁾
		7.3-10.0 g/kg	Smith <i>et al.</i> , 1982 ⁶⁾
	腹腔	10.5-11.0 g/kg	Gilger <i>et al.</i> , 1952 ⁷⁾
	腹腔	336 mmole/kg	Tichy <i>et al.</i> , 1985 ⁵⁾
	静脈	147 mmole/kg	Tichy <i>et al.</i> , 1985 ⁵⁾
ハムスター	腹腔	267 mmole/kg	Tichy <i>et al.</i> , 1985 ⁵⁾
イヌ	経口	8.0 g/kg	Gilger <i>et al.</i> , 1955 ⁸⁾
ブタオザル	腹腔	3-4 g/kg	Clay <i>et al.</i> , 1975 ⁹⁾

1.2 最小致死量

ラット	経口	9.5 g/kg	Gilger <i>et al.</i> , 1955 ⁸⁾
ウサギ	経口	7.0 g/kg	Gilger <i>et al.</i> , 1955 ⁸⁾
アカゲザル	経口	3 g/kg	Gilger <i>et al.</i> , 1955 ⁸⁾
		7.0 g/kg	Cooper <i>et al.</i> , 1961 ¹⁰⁾

1.3 吸入毒性

	暴露濃度	暴露時間	中毒症状	転帰		
マウス	72600ppm	54 hr	昏迷	死亡	Weese, 1928 ¹¹⁾	
	72600ppm	28 hr	昏迷	死亡		
	54000ppm	54 hr	昏迷	死亡		
	48000ppm	24 hr	昏迷	生存		
	10000ppm	230 hr	運動失調	生存		
	152800ppm	94 min	昏迷			Mashbitz <i>et al.</i> , 1936 ¹²⁾
	101600ppm	91 min	昏迷			
	91700ppm	95 min	昏迷			
	76400ppm	89 min	昏迷	全死亡率 45%		
	61100ppm	134 min	昏迷			
45800ppm	153 min	昏迷				
30600ppm	190 min	昏迷				
ラット	60 000ppm	2.5 hr	昏迷, 痙攣	生存	Loewy <i>et al.</i> , 1914 ¹³⁾	
	22500ppm	8 hr	昏迷	生存		
	13000ppm	24 hr	不活発	生存		
	8800ppm	8 hr	嗜眠	生存		
	4800ppm	8 hr	異常なし	生存		
イヌ	32000ppm	8 hr	不活発, 強調運動障害	生存		
	3000ppm	8 hr	異常なし	生存		
	13700ppm	4 hr	異常なし	生存		
	2000ppm	24 hr	異常なし	生存		

- 1.4 雌性白色ラット(n=8)に 99.8%メタノールを 16mL/kg まで単回経口投与した。投与後 24 時間の LD₅₀ は 12.25mL/kg であった。メタノール中毒の臨床症状は、酩酊徴候から歩行障害, 呼吸抑制, 昏睡へと進展し, 投与翌日以降に心肺不全で死亡した。胃粘膜の剖検および病理組織学的検査では血管拡張を伴う慢性の鬱血がみられたが, 肉眼的には出血および潰瘍は認められなかった。¹⁴⁾ (Youssef *et al.*, 1992)
- 1.5 アカゲザルにメタノールを単回経口投与した結果, 最小致死用量は 2-3g/kg であった。毒性症状はヒトと類似していた。最初に軽度の中枢抑制が 1-2 時間発現し, その後約 12 時間は症状に変化がみられないまま衰弱が進行し, 昏睡となり, 約 20-30 時

間後に死亡した。致死量投与群では 24 時間以内に全例(n=4)が重篤なアシドーシスになった。2 例では瞳孔散大, 瞳孔反射消失および網膜変化を含んだヒトで観察されるメタノール弱視の特徴的な症状が観察された。また, 1 例では視神経円板充血と網膜浮腫が認められた。⁸⁾ (Gilger *et al.*, 1955)

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 マウスを 48000ppm のメタノールに 1 日 3.5-4 時間, 総暴露時間が 24 時間になるまで暴露した。動物は昏迷状態にあるものの, 死亡例はみられなかった。一方, 54 時間, 54000ppm 暴露時では, 昏睡に陥った。¹⁷⁾ (Pavlenko, 1972)

2.1.2 B₆C₃F₁ マウス(雌雄各 n=30)を 10, 100, 1000ppm のメタノールに 12 カ月間暴露した。無毒性量は 100ppm であった。1000ppm 群の雄(暴露開始 6 カ月後)および雌(暴露開始 9 カ月後)で体重増加がみられた。また, 体重増加に伴う雌雄の肝細胞脂肪変性の発生率とその程度がより顕著であった。臨床検査ではメタノールに起因する変化はみられなかった。¹⁹⁾ (Kato, 1989)

2.2 ラット

2.2.1 雌雄 SD ラットを 500, 2000, 5000ppm のメタノールに 1 日 5 時間, 週 5 日, 4 週間暴露した。上気道刺激性に起因すると考えられる眼脂および鼻汁の増加が認められたが, 臓器重量, 体重, 病理組織学的検査, 眼科学的検査ではメタノール暴露に起因した変化はみられなかった。¹⁵⁾ (Andrews *et al.*, 1987)

2.2.2 雄性 SD ラットを 200, 2000, 10000ppm のメタノールに 1 日 6 時間, 週 5 日, 6 週間暴露し, 肺組織の変化について検査した。何れの用量においても肺の変化を示唆する所見はみられなかった。¹⁶⁾ (White *et al.*, 1983)

2.2.3 ラットを 0.022mg/L のメタノールに 1 日 4 時間, 6 カ月間暴露すると同時に, 0.7mg/kg のメタノールを連日経口投与した。その結果, 血液像, 酸化-還元プロセス, 肝機能に変化がみられた。¹⁷⁾ (Pavlenko, 1972)

2.2.4 F344 ラット(雌雄各 n=20)を 10, 100, 1000ppm のメタノールに 12 カ月間暴露した。無毒性量は 100ppm であった。1000ppm 群の雌雄ラットでわずかな体重増加抑制, 雌ラットの肝臓および脾臓の相対重量の増加がみられた。臨床検査ではメタノールに起因する変化はみられなかった。¹⁸⁾ (NEDO, 1987)

2.3 イヌ

2.3.1 雄性イヌ(n=2)を 10000ppm のメタノールに 8 時間毎に約 3 分間, 連日 100 日暴露した。しかし, 一般状態に変化はみられず, 眼毒性も認められなかった。²⁰⁾ (Sayers *et al.*, 1944)

2.4 サル

- 2.4.1 雌雄カニクイザル(雌雄各 n=3)を 650, 2600, 6500ppm のメタノールに 1 日 6 時間, 週 5 日, 4 週間暴露したが, 上気道刺激性による症状変化はみられなかった。理組織学的検査あるいは眼科学的検査でによっても眼に変化はみられなかった。¹⁵⁾ (Andrews *et al.*, 1987)
- 2.4.2 雌性カニクイザル(n=8)を 13, 130, 1300mg/mm³ のメタノールに 1 日 22 時間, 最高 29 カ月間暴露した。神経系において反応性アストログリアの過形成がみられたが, 体重, 血液学的検査, 病理組織学的検査では用量依存性のある変化はみられなかった。反応性アストログリアの過形成は暴露濃度, 暴露時間と相関しておらず, また可逆性の変化であった。²¹⁾ (NEDO, 1987)

3 遺伝毒性

3.1 突然変異試験

- 3.1.1 メタノールの遺伝毒性をサルモネラ 5 菌株 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)を用いたエームス試験により評価した。代謝活性化の有無に関わらず遺伝毒性は陰性であった。²²⁾ (Simmon *et al.*, 1977)

3.2 染色体異常試験

- 3.2.1 CHL 細胞をメタノール 0.1%で 8 日間処理したが, 姉妹染色体交換は認められなかった。²³⁾ (Obe *et al.*, 1977)

3.3 小核試験

- 3.3.1 マウスに 800, 4000ppm のメタノールを 5 日間暴露したが, 血球での小核発現率の増加はみられなかった。また, 肺細胞の姉妹染色体交換, 染色体異常, 小核, および精母細胞のシナプトネマ構造異常の増加もみられなかった。²⁴⁾ (Campbell *et al.*, 1991)
- 3.3.2 マウスにメタノールを 1g/kg 経口投与した結果, 染色体異常(特に異数性, 姉妹染色体交換)および小核を有した多染性赤血球の増加が認められた。²⁵⁾ (Pereira *et al.*, 1982)

4 がん原性

4.1 マウス

- 4.1.1 8 週齢の雌性マウス 4 系統 (BALB/c, Sencar, CD-1, Swiss, 各 n=20)の除毛した背部にメタノール 0.025mL を週 2 回, 50 週間塗布したが, 皮膚での腫瘍が 1 例に認められたのみであった。²⁶⁾ (Lijinsky *et al.*, 1991)

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

- 5.1.1 CD-1 マウス妊娠 6-15 日に 1000, 2000, 5000, 7500, 10000, 15000ppm のメタノールを 1 日 7 時間暴露した。5000ppm 以上の暴露では, 外脳症および口蓋裂の発生率

が増加した。胎仔吸収を含んだ胚/胎仔の死亡は 7500ppm 以上、胎仔重量の減少は 1000ppm 以上でみられた。頸椎の用量相関的な増加は 2000ppm 以上でみられた。母動物に対する無毒性量は 7500ppm、発生毒性に対する無毒性量は 1000ppm であった。³²⁾ (Rogers *et al.*, 1993)

- 5.1.2 CD-1 マウス妊娠 7-9 日(神経胚形成期)に 15000ppm のメタノールを 1 日 6 時間暴露した。その結果、妊娠 17 日の胎仔において頭部神経管領域の欠損が認められた。頭蓋および顔面の骨格における多数の骨の減退あるいは欠損に関連した閉鎖不全(主に脳脱症)、および眼球異常(早期眼瞼開裂、白内障、網膜嚢)が胎仔の 15% でみられた。³³⁾ (Bolon *et al.*, 1994)

5.2 ラット

- 5.2.1 SD ラットを 200, 2000, 10000ppm のメタノールに 1 日 8 時間、週 5 日暴露した。200ppm への 2 および 6 週間暴露、2000ppm への 6 週間暴露により循環血中のフリーテストステロンの有意な減少がみられた。10000ppm への 6 週間暴露では黄体形成ホルモンの有意な変化がみられた。なお、卵胞刺激ホルモンへの影響は何れの群においてもみられなかった。²⁷⁾ (Cameron *et al.*, 1984)

- 5.2.2 SD ラットを 200ppm のメタノールに 1 日 6 時間、1 日あるいは 1 週間暴露した。1 日暴露ではテストステロンの有意な減少がみられたが、1 週間暴露では影響がみられなかった。²⁸⁾ (Cameron *et al.*, 1985)

- 5.2.3 妊娠 SD ラットを用いて評価した。妊娠 1-19 日に 5000, 10000ppm、あるいは妊娠 7-15 日に 20000ppm のメタノールを 1 日 7 時間暴露した。胎仔重量の減少と催奇形性の増加に用量相関がみられた。20000ppm 暴露では、痕跡状過剰肋骨および膀胱あるいは心血管欠損がみられた。²⁹⁾ (Nelson *et al.*, 1985)

- 5.2.4 Long-Evans ラット妊娠 10 日にメタノールを 1.3, 2.6, 5.2mL/kg 単回経口投与した。その結果、出生仔の体重減少、精巣停留、眼球異常(眼球突出、眼球欠損)等の用量相関を伴った催奇形性がみられた。母動物への影響は最高用量群での体重減少のみであった。³⁰⁾ (Youssef *et al.*, 1991)

- 5.2.5 SD ラット妊娠 7-17 日に 200, 1000, 5000ppm のメタノールを 1 日 22 時間暴露した。母動物に毒性がみられた 5000ppm 暴露では、病理組織学的異常はみられないものの出生仔の脳、甲状腺、胸腺重量の有意な減少が認められた。胎仔に対する無毒性量は 1000ppm であった。^{18, 19)} (NEDO, 1987; Katoh, 1989)

- 5.2.6 Long-Evans ラット妊娠 7-19 日に 15000ppm のメタノールを 1 日 7 時間暴露した。その結果、妊娠 8-10 日の母動物および 1-3 日齢の出生仔の体重減少がみられた。しかし、出生仔の自発運動量、感覚機能試験、T-迷宮、回避学習試験、生殖能には影響が認められなかった。³¹⁾ (Stanton *et al.*, 1995)

5.3 *In vitro*(胚培養)

- 5.3.1 CD-1 マウスの全胚では 0-8mg/mL, SD ラットの全胚では 0-16mg/mL のメタノール

存在下で 24 時間培養した。ラット胚ではメタノール暴露後 24 時間さらに培養した。両胚で体節数, 頭長, 発育スコアの用量相関的な低下がみられた。³⁴⁾ (Andrews *et al.*, 1995)

- 5.3.2 CD-1 マウス胚の口蓋を 0-20mg/mL のメタノール存在下で 6, 12, 24, 96 時間無血清培養した。暴露濃度あるいは暴露時間に相関して正中上皮の完全消あるいは口蓋裂の状態が増加した。総蛋白量に影響を及ぼさない濃度のメタノール暴露においても, DNA 量の減少はみられた。³⁵⁾ (Abbott *et al.*, 1994)

6 局所刺激性

6.1 ウサギ

- 6.1.1 ニュージーランドホワイト種ウサギを用いて OECD 試験ガイドラインに準じ眼粘膜刺激性試験を行った。結膜囊下部にメタノール 0.1mL を適用後 1, 4, 24, 48, 72 時間に, ドレイズスコアにより結膜炎, 結膜水腫, 虹彩炎, 角膜混濁の平均スコアを算出し, メタノールの眼粘膜刺激性を評価した。その結果, メタノールが結膜炎を引き起こすことが明らかとなった。³⁶⁾ (Jacobs, 1990)。

7 その他の毒性

- 7.1 46.6ppm のメタノールに 6 カ月間暴露したウサギの網膜光受容細胞とミュラー線維で超微細構造の変化がみられた。³⁷⁾ (Vendilo *et al.*, 1971)
- 7.2 F344 ラットをメタノール 10000ppm に 6 時間暴露した。その 24 時間後に四塩化炭素 0.075mL/Kg 経口投与し, 四塩化炭素投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 7, 15, 30, 61 日に肝毒性を評価した。メタノールを暴露しない場合の四塩化炭素の肝毒性は 0.5-1 日で最も顕著で, 病理組織学的には微小な小葉中心性壊死および軽度の小葉中心性退行性変化であった。この変化は 3 日には回復した。メタノールを暴露した場合, 肝毒性は 1-1.5 日で最も顕著で, 中等度の小葉中心性壊死と中等度ないしは顕著な退行性変化がみられた。7 日には主に慢性炎症と小葉中心性の線維化がみられ, 30 日に回復した。1-1.5 日の AST, ALT は, メタノール暴露群では四塩化炭素単独群の 113-166 倍の高値を示し, 7-15 日まで有意に高いものであった。³⁸⁾ (Simmons *et al.*, 1995)

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

- 8.1.1 純メタノール 60-600mL を服用した 28 人は急性代謝性アシドーシス, 重篤な視覚障害, 急性膵炎等の急性メタノール中毒のために 8-36 時間以内に入院し, 入院後 72 時間以内に 4 人が死亡した。回復した 24 人中 16 人は後遺症がみられなかったが, 6 人は両側性視覚障害がみられ, 2 人は視覚障害のほかに言語障害がみられた。^{39, 40)} (Dethlefs *et al.*, 1978; Naraqi *et al.*, 1979)

- 8.1.2 経皮的にメタノールを吸収した小児 48 人のうち 30 人に重篤な呼吸抑制がみられ、14 人は昏睡に陥った。11 人は発作に襲われ、7 人は無尿あるいは重篤な乏尿を示し、12 人が死亡した。⁴¹⁾ (Giminez *et al.*, 1968)
- 8.1.3 メタノールを飲用した男性は、頭痛、意識障害、頸部硬直、瞳孔拡張、乳頭水腫、腹痛、嘔吐、重篤な代謝性アシドーシスを呈した。飲用後 2 日に腹膜透析および炭酸水素ナトリウム療法を行った。飲用後 3 日の CT 検査では両側果核および大脳皮質の壊死・出血がみられ、22 日の検査ではさらに変化は拡大した。⁴²⁾ (Hsieh *et al.*, 1992)

引用文献

- 1) Kimura ET, Ebert DM, Dodge PW. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1971; 19: 699-704
- 2) Welch H, Slocum GG. Toxicity of methanol. *J Lab Chem Med.* 1943; 28: 1440-1445
- 3) Deichmann WB. Methanol. *J Ind Hyg Toxicol.* 1948; 30: 373-76
- 4) Smyth HF, Seaton J, Fischer L. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol.* 1941; 23: 259-68
- 5) Tichy M, Trcka V, Roth Z, Krivucova M. QSAR analysis and data extrapolation among mammals in a series of aliphatic alcohols. *Environ Health Perspect.* 1985; 61: 321-28
- 6) Smith EN, Taylor RT. Acute toxicity of methanol in the folate-deficient acatalasemic mouse. *Toxicology.* 1982; 25: 271-87
- 7) Gilger AP, Potts AM, Johnson JV. Studies on the visual toxicity of methanol: II. The effect of parenterally administered substances on the systemic toxicity of methyl alcohol. *Am J Ophthalmol.* 1952; 35(Part 2): 113-26
- 8) Gilger AP, Potts AM. Studies on the visual toxicity of methanol: V. The role of acidosis in experimental methanol poisoning. *Am J Ophthalmol.* 1955; 39: 63-86
- 9) Clay KL, Murphy RC, Watkins WD. Experimental methanol toxicity in the primate: analysis of metabolic acidosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1975; 34: 49-61
- 10) Cooper JR, Felig P. The biochemistry of methanol poisoning: II. Metabolic acidosis in the monkey. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1961; 3: 202-9
- 11) Weese H. Vergleichende untersuchungen uber die wirksamkeit und giftigkeit der dampfe niederer aliphatischer alkohole. *Arch Exptl Pathol Pharmacol.* 1928; 135: 118-30
- 12) Mashbitz LM, Sklianskaya RM, Urieva FI. The relative toxicity of acetone, methyl alcohol and their mixtures: II. Their action on white mice. *J Ind Hyg Toxicol.* 1936; 18: 117-22
- 13) Loewy A, von der Heide R. The uptake of methyl alcohol by inhalation. *Biochem Ztg.* 1914; 65: 230-52

- 14) Youssef AF, Madkour K, Cox C, Weiss B. Comparative lethality of methanol, ethanol and mixtures in female rats. *J Appl Toxicol.* 1992; 12: 193-97
- 15) Andrews LS, Clary JJ, Terrill JB, Bolte HF. Subchronic inhalation toxicity of methanol. *J Toxicol Environ Health.* 1987; 20: 117-24
- 16) White LR, Martinsen ABL, Nilsen OG. Biochemical and cytological studies of rat lung after inhalation of methanol vapour. *Toxicol Lett.* 1983; 17: 1-5
- 17) Pavlenko SM. Certain common traits in the action of industrial non-electrolyte poisons entering the body simultaneously with the water and air. *Gig I Sanit.* 1972; 37: 40-45
- 18) NEDO. Toxicological research of methanol as a fuel for power station: Summary report on tests with monkeys, rats and mice. Tokyo, Japan, New Energy Development Organization. 1987; pp 1-296
- 19) Katoh M. New Energy Development Organization data. Presented at the Methanol Vapors and Health Effects Workshop: What we know and what we need to know - Summary Report. Washington, DC, ILSI Risk Science Institute/US Environmental Protection Agency/Health Effects Institute/American Petroleum Institute. 1987; p A-7.
- 20) Sayers RR, Yant WP, Schrenk HH, Chornyak J, Pearce SJ, Patty FA, Linn JG. Methanol poisoning: II. Exposure of dogs for brief periods eight times daily to high concentrations of high methanol vapor in air. *J Ind Hyg Toxicol.* 1944; 26: 255-59
- 21) NEDO. Toxicological research of methanol as a fuel for power station: Summary report on tests with monkeys, rats and mice. Tokyo, Japan, New Energy Development Organization. 1982
- 22) Ivers B, Hawkins S, Schulz G ed. (1990) Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, 5th ed. Weinheim, Germany, VCH-Verlag 1990; vol 16A: pp 465-486
- 23) Obe G, Ristow H. Acetaldehyde, but not ethanol induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells in vitro. *Mutat Res.* 1977; 56: 211-13
- 24) Campbell JA, Howard DR, Backer LC, Allen JW. Evidence that methanol inhalation does not induce chromosome damage in mice. *Mutat Res.* 1991; 260: 257-64
- 25) Pereira MA, Chang LW, McMillan L, Ward JB, Legator MS. Battery of short-term tests in laboratory animals to corroborate the detection of human population exposures to genotoxic chemicals. *Environ Mutagen.* 1982; 4: 317
- 26) Lijinsky W, Thomas BJ, Kovatch RM. Differences in skin carcinogenesis by methyl nitroso urea between mice of several strains. *Cancer Lett.* 1991; 61: 1-5
- 27) Cameron AM, Nilsen OG, Haug E, & Eik-Nes KB. Circulating concentrations of testosterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in male rats after

- inhalation of methanol. *Arch Toxicol.* 1984; 7(Suppl): 441-43
- 28) Cameron AM, Zahlsen K, Haug E, Nilsen OG, & Eik-Nes KB. Circulating steroids in male rats following inhalation of n-alcohols. *Arch Toxicol.* 1985; 8(Suppl): 422-24
- 29) Nelson BK, Brightwell WS, MacKenzie DR, Khan A, Burg JR, Weigel WW, Goad PT. Teratological assessment of methanol and ethanol at high inhalation levels in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1985; 5: 727-36
- 30) Youssef AF, Baggs RB, Weiss B, & Miller RK. Methanol teratogenicity in pregnant Long-Evans rats. *Teratology.* 1991; 43: 467
- 31) Stanton ME, Crofton KM, Gray LE, Gordon CJ, Boyes WK, Mole ML, Peele DB, Bushnell PS. Assessment of offspring development and behaviour following gestational exposure to inhaled methanol in the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 1995; 28: 100-10
- 32) Rogers JM, Mole ML, Chernoff N, Barbee BD, Turner CI, Logsdon TR, Kavlock RJ. The developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse, with quantitative dose-response modeling for estimation of benchmark doses. *Teratology.* 1993; 47: 175-88
- 33) Bolon B, Welsch F, & Morgan KT. Methanol induced neural tube defects in mice: pathogenesis during neurulation. *Teratology.* 1994; 49: 497-517
- 34) Andrews JE, Ebron-McCoy M, Logsdon TR, Mole LM, Kavlock RJ, Rogers JM. Developmental toxicity of methanol in whole embryo culture: A comparative study with mouse and rat embryos. *Toxicology.* 1993; 81: 205-15
- 35) Abbott BD, Logsdon TR, Wilke TS. Effects of methanol on embryonic mouse palate in serum-free organ culture. *Teratology.* 1994; 49: 122-34
- 36) Jacobs GA. OECD eye irritation tests on three alcohols: Acute toxicity data. *J Am Coll Toxicol.* 1990; 1: 56-57
- 37) Vendilo MV, Egorov YL, Feldman NG. The effects of methanol and of some higher alcohols on the retina of the eyes (an electronmicroscope investigation). *Gig Tr Prof Zabol.* 1971; 15: 17-21
- 38) Simmons JE, McDonald A, Seely JC & Sey YM. Potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity by inhaled methanol: Time course of recovery. *J Toxicol Environ Health.* 1995; 46: 203-16
- 39) Dethlefs R, Naraqi S. Ocular manifestations and complications of acute methyl alcohol intoxication. *Med J Aust.* 1978; 2: 483-85
- 40) Naraqi S, Dethlefs RF, Slobodnuik RA, Sairere JS. An outbreak of acute methyl alcohol intoxication. *Aust NZ J Med.* 1979; 9: 65-68
- 41) Gimenez ER, Vallejo NE, Roy E, Lis M, Izurieta EM, Rossi S, Capuccio M.

- Percutaneous alcohol intoxication. Clin Toxicol. 1968; 1: 39-48
- 42) Hsieh FY, Leu TM, Chia LG. Bilateral putaminal necrosis caused by methanol poisoning: A case report. Chin Med J. 1992; 49: 283-88

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年10月01日	新規作成(検索式 ; JECFA-Monographs & Evaluations : methanol OR methyl alcohol, MEDLINE/PubMed : methanol OR "methyl alcohol" OR MeOH/to)

和名:メタンスルホン酸

英名:Methanesulfonic Acid

No.: 984

コード: 104128

CAS 登録番号: 75-75-2

別名:

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:

筋肉内注射 適量、皮下注射 適量

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	2004年09月02日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : Methanesulfonic Acid/to)

和名:メチルイソブチルケトン

英名:Methyl Isobutyl Ketone

No.:987

コード:104165

CAS登録番号:108-10-1

別名:イソプロピルアセトン、ヘキソン、Isopropyl Acetone , MIBK

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:

一般外用剤 300mg/g

- 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 急性毒性

感覚閾値に関する試験では、Silvermanら(1946年)がボランティアの男女12例に対して、さまざまな濃度のMIBKへの曝露を15分間実施した。15分間という時間は、嗅覚疲労および粘膜刺激の増大または低下について、正確な観察を可能にするものであった。感覚反応の限界は、 410 mg/m^3 (100 ppm)であった。被験者の大半は、 820 mg/m^3 (200 ppm)で不快臭を感じ、その蒸気は、眼を刺激した。臭気閾値(1.64 mg/m^3) (Ruth、1986年)が低く、刺激作用を示すことから、高濃度の場合に注意が促される。粘性が低いため、MIBKを飲み込んだ場合には、肺内にも吸引されて化学性肺炎が生じることがある。¹⁾ (Panson & Winek、1980)

8.2 短期曝露

410 mg/m^3 (100 ppm)のMIBKに曝露した労働者は、頭痛および悪心か、または呼吸刺激のいずれかを訴えた(Elkins、1959年)。耐性については、就業日には獲得されるが、週末にかけて消失すると言われた。曝露が 82 mg/m^3 (20 ppm)に低下すると、愁訴は大半が消失した。ヒトボランティアを対象としたHjelmら(1990年)の試験(第6.3項を参照)では、