

濃度 10~200 mg/m<sup>3</sup>(2.4~48.8 ppm)の MIBK に 2 時間曝露すると、CNS 症状(頭痛および/または眩暈および/または悪心)が報告された。反応時間課題の成績または暗算テストに関しては、曝露による有意な影響は認められなかった。

### 8.3 眼刺激および呼吸刺激

濃度 820 mg/m<sup>3</sup>(200 ppm)の MIBK に 15 分間曝露すると、ヒトボランティア 12 例において眼刺激が認められた(Silverman ら、1946 年)。未希釈の MIBK が眼に入ると有痛性の刺激が生じることがある(Shell、1957 年)。410 mg/m<sup>3</sup>(100 ppm)の MIBK に曝露した労働者のグループは、気道刺激を訴えたが、82 mg/m<sup>3</sup>(20 ppm)では、愁訴は認められなかった(Elkins、1959 年)。ヒトボランティアを対象とした Hjelm ら(1990 年)の試験(第 6.3 項参照)では、10、100 および 200 mg/m<sup>3</sup>(2.4、24.4 および 48.8 ppm)の濃度に 2 時間曝露すると、特に鼻咽頭に刺激が認められることが報告された。

### 8.4 長期曝露

1 日あたり最大 2050 mg/m<sup>3</sup>(500 ppm)の MIBK に 20~30 分間曝露し、就業日の残りの大半を 328 mg/m<sup>3</sup>(80 ppm)に曝露した労働者では、労働者 19 例の中で半数を上回る者が脱力感、食欲不振、頭痛、眼刺激、胃痛、悪心、嘔吐および咽頭炎を訴えた。少数の労働者が不眠症、傾眠、胸やけ、腸管痛および多少のふらつきを経験した。4 例では、肝がわずかに腫大し、6 例には、非特異性大腸炎が認められた。臨床化学検査では、いずれの労働者においても異常は判明しなかった。5 年後に作業環境等が大いに改善され、MIBK の最大濃度は 410~430 mg/m<sup>3</sup>(100~105 ppm)となり、総濃度が 205 mg/m<sup>3</sup>(50 ppm)となった。小数の労働者が依然として消化管系および中枢神経系の症状を訴え、2 例ではわずかな肝腫大が持続していたが、このほかの症状は消失した。<sup>2)</sup>(Armeli et al、1968)

### 8.5 胎盤通過

MIBK は、患者 11 例からの母体血および臍帯血において検出された。<sup>3)</sup>(Dowty et al、1976)

### 8.6 神経毒性

神経毒性物質をはじめとする MIBK などの炭化水素溶剤を明らかに含有するスプレー用塗料またはラッカーシンナーへの曝露により、末梢ニューロパシーの散発例が数例報告されている。<sup>4)5)</sup>(OH & Kim、1976; AUBUNCHON et al、1979)

### 8.7 その他

#### 8.7.1 環境に対する作用の評価

MIBK が環境中に残存する可能性はないと思われる。土壌および水から徐々に揮発すると思われ、淡水および海水中で容易に生分解される。大気中では、MIBK は、水酸基ラジカルによって分解されると推定され、半減期は約 14 時間である。また、MIBK は、生物濃縮されないと考えられ、微生物、魚類、藻類および水生無脊椎動物に対する毒性が低い。MIBK が環境中の生物に対して毒性を引き起こす可能性のある濃度になるのは、環境中に廃棄物が偶発的に漏出した場合または不適切に廃棄された場合に限られる。

## 8.7.2 ヒトに対する健康リスクの評価

一般母集団は、低濃度の MIBK に曝露している。食物中および飲料水などの飲料中において、ごくわずかな量が検出されている(焼き菓子、10.9 mg/kg; 冷凍乳製品、11.5 mg/kg; ゼラチン、デザート類、10.9 mg/kg; 飲料、10.2 mg/kg)。一般母集団の曝露については、2つの国で最大環境大気濃度が 0.1~0.2 mg/m<sup>3</sup> の範囲内と規定されている。

職業曝露は、特にラッカー、塗料および抽出溶剤の生産および使用において発生する。主な侵入経路は、吸入によるものである。臭気閾値(1.64 mg/m<sup>3</sup>)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。10~410 mg/m<sup>3</sup>(2.4~100 ppm)の濃度に曝露すると、眼、鼻または咽頭のいずれかに知覚可能な刺激が生じ、820 mg/m<sup>3</sup>(200 ppm)では、不快感が生じた。10~410 mg/m<sup>3</sup>(2.4~100 ppm)の濃度では、このほか頭痛、悪心、眩暈などの症状が生じた。最大200 mg/m<sup>3</sup>(50 ppm)の濃度に2時間曝露しても、簡単な反応時間課題または暗算テストに対する有意な影響は認められなかった。

1日あたり2050 mg/m<sup>3</sup>(500 ppm)のMIBKに20~30分間曝露し、就業日の残りの大半を328 mg/m<sup>3</sup>(80 ppm)に曝露している労働者を対象とした長期職業曝露に関する1件の報告では、労働者19例のうち半数を超える者が脱力感、食欲不振、頭痛、眼刺激、胃痛、悪心、嘔吐および咽頭炎を訴えた。少数の労働者が不眠症、傾眠および多少のふらつきを経験した。4例では、肝がわずかに腫大し、6例では、非特異性大腸炎がみられた。5年後、作業環境等が大いに改善され、最大濃度は、以前の濃度の約1/5に低下した。少数の労働者が依然として眼および上気道の刺激のほか、消化管系および中枢神経系の症状を訴えた。MIBKによる長時間の皮膚接触は、皮膚の刺激および剥離を引き起こした。

動物試験では、経口経路および吸入経路によるMIBKの急性全身毒性は低い。90日試験では、SDラットに用量50、250または1000 mg/kg 体重/日のMIBKを胃管栄養法により投与した。最大用量群では、嗜眠がみられ、雄では体重増加の低下がみられた。このグループでは、ネフロパシーがみられ、相対腎重量の増大および肝腫大が認められた。250 mg/kg/日を摂食したラットでも相対腎重量が増大し、雄ラットにのみわずかな肝腫大が報告された。いずれの投与量でも、肝またはその他の組織に組織病理学的な病変は、認められなかった。NOELは、50 mg/kg/日であると結論づけられた。ラットおよびマウスを用いた90日間の吸入試験では、最大4100 mg/m<sup>3</sup>(1000 ppm)の濃度で致死的な毒性を示す徴候は、全く認められなかった。しかし、肝および腎において化合物に関連した可逆的な形態学的変化が報告された。4100 mg/m<sup>3</sup>の濃度で中枢神経系の抑制を示す証拠が認められた。MIBKは(1025 mg/m<sup>3</sup>(250 ppm)を上回る量で)、肝重量を増大させ、肝ミクロソーム代謝を誘導することが可能であった。このことから、ハロアルカンの毒性の増悪およびn-ヘキサンの神経毒性の相乗作用が理解できると思われる。マウス、ラット、イヌおよびサルを用いた90日試験では、雄ラットにのみ腎の近位尿細管に硝子滴が発生した(硝子滴毒性尿細管ネフローゼ)。雄ラットにみるこの作用は可逆性であり、ヒトに対して意義のあるものかどうかは疑わしい。MIBKは、*in vitro*でマウス肝のアルコールデヒドロゲナーゼ活

性を低下させる。このほか、ビリルビンによるかよらないかに関わらず、マンガンの胆汁うっ滞作用を増強することが判明した。

妊娠 6～15 日目に濃度 1230、4100 または 12300 mg/m<sup>3</sup> (300、1000 または 3000 ppm) の MIBK を吸入曝露し、21 日目 (ラット) または 18 日目 (マウス) に屠殺されたラットおよびマウスでは、いずれの種でも最大濃度で著明な母体毒性が観察された。この濃度は、胎児毒性 (胎児重量の低下および骨形成の遅延) をもたらしたが、胚毒性も催奇形性も示さなかった。4100 mg/m<sup>3</sup> および 1230 mg/m<sup>3</sup> では、母体毒性は認められず、胚毒性、胎児毒性および催奇形性を示す証拠も認められなかった。

MIBK は、代謝活性化を伴う場合も伴わない場合も、いずれも細菌試験系 (ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) および大腸菌 (*Escherichia coli*)) において、遺伝子突然変異を誘発しなかった。酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) の有糸分裂遺伝子変換に対する試験 (代謝活性化を伴う場合と伴わない場合の両者) および培養哺乳類細胞 (マウスリンフォーマ) を用いた遺伝子突然変異試験においても、陰性の結果が得られた。ラット初代肝細胞における不定期 DNA 合成ならびにラット培養肝細胞 (RL4) における染色体構造損傷に対する *in vitro* アッセイにおいて陰性であり、さらに、*in vivo* のマウス小核試験で陰性であった。以上のデータから、MIBK が遺伝毒性を示さないことが明らかになっている。

#### 引用文献

- 1) Panson & Winek, Aspiration toxicity of Ketones. Clin. Toxicol. , 1980; 17: 271-317
- 2) Armeli ,G.,LINARI,F.,&MARTORANO,G. [Clinical and haematochemical examination in workers exposed to the action of a higer ketone (MIBK) repeated after 5 years.] Lav.Um., 1968; 20: 418-424
- 3) Dowty B.J, LASETER, J.L .,& STORER,J. The transplacental constituents. Pediatr. Res., 1976; 10: 696-701
- 4) OH ,S.J.& Kim, J.M. Giant axonal swelling in “Huffer’ s” neuropathy. Arch.Neurol., 1976; 33: 583-586
- 5) AUBUNCHON ,J.,ROBINS,H.I.,& VISESKUL,C. peripheral neuropathy after exposure to methyl isobutyl ketone in spray paint. Lancet, August 1979; 18: 363-364

#### 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 : Methyl Isobutyl Ketone)

和名:メチルエチルケトン

英名:Methyl Ethyl Ketone

No.: 988

コード: 104160

CAS 登録番号:78-93-3

別名:ブタン、Butanone, MEK

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 適量、舌下適用 0.35mL/mL

- 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
- 7.1 吸入毒性

メチルエチルケトン(MEK)は、広く用いられている工業用溶媒であり、ヒトに対して相当な曝露がみられている。MEK がげっ歯類に発生毒性を引き起こす可能性を評価する目的で、妊娠 6～15 日目の Swiss(CD-1)マウスに、0、400、1000 または 3000 ppm の MEK 蒸気を 7 時間/日曝露させる投与群とした。各群の内訳は、それぞれ雌約 30 匹とした。3000 ppm 群で、投与に関連した統計的に有意な相対肝重量の増大がわずかにみられたものの、上記の濃度での MEK 曝露では、妊娠マウスに明らかな母体毒性はみられなかった。3000ppm 群では、平均胎児重量の低下という形の軽度の発生毒性が認められた。対照群値からの相対的な低下は、雌雄いずれも同じであったが、この低下は雄に対してのみに統計的に有意であった。MEK に曝露したマウスの中では、胎児吸収の発生数の増大も吸収を伴う同腹仔数の増大もみられなかった。いずれの単体奇形発生率の有意な増大もみられなかったが、同時に実施した対照群にも同時期の諸試験の対照にも観察されなかった数種類の奇形(口蓋裂、肋骨癒合、椎骨欠損および合指症)が、低い発生率で認められた。このほか、発達変異である胸椎のずれの発生率増大に対する有意傾向がみられた。以上をまとめると、本試験で用いられた吸入濃度では、妊娠 Swiss

(CD-1)マウスは、MEKの毒性作用に対して比較的低い感受性を示した。  
ただし、その出産仔は、3000ppmの曝露濃度で発生毒性の有意な徴候を示した。<sup>1)</sup>  
(Schwetz BA, Mast TJ, Weigel RJ, Dill JA, Morrissey RE. 1991)

## 8 ヒトにおける知見

### 引用文献

- 1) Fundam Appl Toxicol. 1991 May; 16(4): 742-8.

### 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; MEDLINE/PubMed : Methyl Ethyl Ketone)

和名:2-メルカプトベンズイミダゾール

英名:2-Mercaptobenzimidazole

No.: 1001

コード: 100111

CAS 登録番号: 583-39-1

別名:メルカプトベンズイミダゾール

収載公定書:

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

最大使用量:

一般外用剤 6.2mg/g

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

ラット	経口	1230 mg/kg	BG Chemie, 2000 <sup>1)</sup>
マウス	経口	750 mg/kg	BG Chemie, 2000 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	200 mg/kg	BG Chemie, 2000 <sup>1)</sup>
マウス	静脈内	180 mg/kg	BG Chemie, 2000 <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 1群雌雄各10匹のWistarラットに2-メルカプトベンズイミダゾール2、10、50 mg/kgを摂取するようにコーン油に混合して28日間反復強制経口投与した。50 mg/kg投与群で体重増加抑制および摂餌量減少が認められ、白血球数とヘモグロビンの減少、尿素窒素、コレステロール、リン脂質、 $\gamma$ -GTP活性、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比の増加が認められた。また、剖検所見として、50 mg/kg投与群で顕著な甲状腺肥大が認められた。また、統計学的に有意な変化ではなかったものの、2 mg/kg投与群から用量依存的に胸腺重量の減少が認められた。無影響量は2 mg/kg未満であった。<sup>2)</sup> (Kawasaki, 1998)

2.1.2 1群雌雄各5匹のF344/Nラットに6.3、12.5、25.0、50.0、100.0 mg/m<sup>3</sup>の2-メルカプトベンズイミダゾールを6 hr/day、5 day/weekの条件で2週間反復吸入暴露させた。6.3 mg/m<sup>3</sup>の暴露から濃度依存的に体重増加抑制、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成、副腎皮質の脂肪変性および下垂体の萎縮が認められた。無影響量は6.3 mg/m<sup>3</sup>未満であった。<sup>3)</sup> (Charles, 1991)

2.1.3 1群雌雄各10匹のF344/Nラットに3.1、6.2、12.5、25.0、50.0 mg/m<sup>3</sup>の2-メルカプトベ

ンズイミダゾールを 6 hr/day、5 day/week の条件で 13 週間反復吸入暴露させた。

3.1 mg/m<sup>3</sup> 暴露群で、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成が認められた。また、3.1 mg/m<sup>3</sup> 以上の暴露群で、濃度依存的に下垂体細胞質の空胞化、副腎皮質壊死、リンパ球欠乏、胸腺萎縮、肝細胞肥大、腎臓石灰化、尿細管萎縮、骨髓内の造血細胞数減少等の病理組織学的変化が認められた。6.2 mg/m<sup>3</sup> 以上の暴露群で甲状腺重量増加と甲状腺濾胞上皮細胞の過形成、肝臓重量増加を伴う胸腺重量の減少が認められた。12.5 mg/m<sup>3</sup> 以上の暴露群でトリヨードチロニン、チロキシンの分泌の減少が認められた。

25.0 mg/m<sup>3</sup> 以上の暴露群で円背位、自発運動の抑制、体重増加抑制、ならびに GPT・GOT・ALP・ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性と、BUN、コレステロールの増加、遊離脂肪酸の減少が認められた。無影響量は 3.1 mg/m<sup>3</sup> 未満であった。<sup>3)</sup> (Charles, 1991)

### 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 TA100, TA1535, TA98 (-S9)	33-3333 µg/plate	陰性	Zeiger, 1987 <sup>4)</sup>
	サルモネラ菌 TA97 (-S9)	3.3-200 µg/plate	陰性	Zeiger, 1987 <sup>4)</sup>
	サルモネラ菌 TA97, TA98, TA100, TA1535 (+S9)	100-6666 µg/plate	陰性	Zeiger, 1987 <sup>4)</sup>
	サルモネラ菌 TA97 (+S9)	10-667 µg/plate	陰性	Zeiger, 1987 <sup>4)</sup>
	サルモネラ菌 TA98 (+S9)	100-10000 µg/plate	陰性	Zeiger, 1987 <sup>4)</sup>
マウス リンフォー マ	ラット白血病 (+S9) 細胞 L5178Y (-S9) チャイニーズハムスター 細胞 V79 (±S9)	12.5-500 µg/mL 0.156-300 µg/mL 100 µg/mL	陰性 陰性 陰性	BG Chemie, 2000 <sup>1)</sup> BG Chemie, 2000 <sup>1)</sup>

### 4 癌原性

該当文献なし。

### 5 生殖発生毒性

#### 5.1 催奇形性試験

5.1.1 1 群各 20 匹の Wistar 雌ラットに 2-メルカプトベンズイミダゾール 3.3、10、30 mg/kg を摂取するようにオリーブオイルに混合して、妊娠 7 日から 17 日に連日強制経口投与した。別途、妊娠 7-10 日、11-14 日、15-17 日に 60 mg/kg を投与する群をそれぞれ 17、16、16 匹ずつ設けた。3.3 mg/kg 以上の投与で母動物の胸腺重量減少、10 mg/kg 以上

の投与で胎児体重減少、尿管蛇行や腎盂拡張などの内臓変異および骨化遅延(骨格変異)がみられ、30 mg/kg の投与で骨格変異として短小過剰肋骨がみられた。60 mg/kg の投与では、主に妊娠 7-10 日投与群で短小過剰肋骨がみられ、主に妊娠 15-17 日投与群で尿管蛇行、腎盂拡張などの変異が見られた。妊娠 11-14 日投与群では、母動物 16 匹中のうち 5 匹が死亡し、胎児検査において、側脳室の拡張、口蓋裂などの内臓異常がみられた。よって、60 mg/kg が催奇形性用量で、かつ母動物に対する致死量であると判断した。<sup>5)</sup> (Yamano, 1995)

#### 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

該当文献なし。

#### 引用文献

- 1) BG Chemie 2-mercaptobenzimidazol Toxicol Eval 2000; 218: 1-43
- 2) Kawasaki Y. et al. Toxicity study of a rubber antioxidant, 2-mercaptobenzimidazole, by repeated oral administration to rats J Toxicol Sci 1998; 23: 53-68
- 3) Charles L. et al. Prechronic inhalation toxicity studies of 2-mercaptobenzimidazole (2-MBI) in F344/N rats Fundam Appl Toxicol 1991; 16: 161-171
- 4) Zeiger E. et al. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals Environ Mol Mutagen 1987; 9: 1-110
- 5) Yamano T. et al. The adverse effects of oral 2-mercaptobenzimidazole on pregnant rats and their fetuses Fundam Appl Toxicol 1995; 25: 218-223

#### 改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2005年01月21日	新規作成(検索式; Medline (Pubmed) - 2-mercaptobenzimidazole Limits by Human, Toxicology, TOXNET: 2-mercaptobenzimidazole)



和名:モノエタノールアミン

英名:Monoethanolamine

No.: 1009

コード: 104313

CAS 登録番号:141-43-5

別名:エタノールアミン(102223)、 $\beta$ -アミノエチルアルコール、2-Aminoethanol、2-Hydroxyethylamine、Ethanolamine

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配基 外原規(1991)  
USP/NF(28/23) EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 2.3mg、一般外用剤 25mg/g、眼科用剤 10.2mg/g

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

ラット雄	経口	1.2-2.5 g/kg	CIR, 1983 <sup>1)</sup> , BIBRA, 1993 <sup>2)</sup> , UCC, 1988 <sup>3)</sup>
ラット雌	経口	1.1-2.7 g/kg	CIR, 1983 <sup>1)</sup> , BIBRA, 1993 <sup>2)</sup> , UCC, 1988 <sup>3)</sup>
ラット	混餌	2.740 g/kg	Smyth, 1951 <sup>4)</sup>
マウス	経口	0.7-15.0 g/kg	CIR, 1983 <sup>1)</sup> , BIBRA, 1993 <sup>2)</sup> , UCC, 1988 <sup>3)</sup>
ウサギ	経口	1.0-2.9 g/kg	CIR, 1983 <sup>1)</sup> , BIBRA, 1993 <sup>2)</sup> , UCC, 1988 <sup>3)</sup>
ウサギ	経皮	1.0-2.5 g/kg	CIR, 1983 <sup>1)</sup> , BIBRA, 1993 <sup>2)</sup> , UCC, 1988 <sup>3)</sup>
モルモット	経口	0.6 g/kg	CIR, 1983 <sup>1)</sup> , BIBRA, 1993 <sup>2)</sup> , UCC, 1988 <sup>3)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 1群各10匹のラットにモノエタノールアミン 160-2670 mg/kg 相当(詳細な用量設定は記載がなかったため不明)を摂取するよう飼料に混合して30日間投与した。640mg/kg以上の投与で、肝臓または腎臓の器官重量の変化がみられた。1280 mg/kg以上の投与で死亡例があり、病理組織学的所見が肝臓・腎臓・脾臓または精巢のいずれか認められた(詳細は引用論文中に記載がなかったため不明)。無影響量は320 mg/kgであった。<sup>4)</sup>(Smyth, 1951)

2.1.2 雌雄各20匹の4-5週齢CFWラットにモノエタノールアミン5ppmを24hr/day、7day/weekの条件で40日間吸入暴露させたところ、外表の脱毛のみが認められた。

1群45匹の8週齢CFW雌ラットに12ppmを24hr/day、7day/weekの条件で90日

間吸入暴露させたところ、活動性の減少に続いて嗜眠がみられた。対照群に比較して体重増加が10%抑制され、摂水量が40%増加した。

同じく、66 ppmを上記条件で30日間吸入暴露させたところ、死亡例がみられた。一般状態では活動性の増加、摂水量増加および呼吸深大がみられ、後に活動性の消失が認められた。さらに、外表の各所に脱毛や黒色痂皮の形成がみられ、投与期間の経過と共に潰瘍の形成が認められた。途中死亡例を含めた病理組織学的変化として、肝臓では散在性の脂肪変性がみられ、肺においては、散在的な肺炎および間質のリンパ球集簇がみられた。

以上より、最小毒性濃度は5 ppmと考えられた。<sup>5)</sup> (Weeks, 1960)

## 2.2 モルモット

2.2.1 6週齢の雄Hartley系モルモット22匹にモノエタノールアミン15 ppmを24 hr/day、7 day/weekの条件で90日間吸入暴露させたところ、活動性の減少に続いて嗜眠がみられた。対照群に比較して体重増加が10%抑制され、摂水量が40%増加した。

6週齢の雄Hartley系モルモット30匹にモノエタノールアミン蒸気75 ppmを24 hr/day、7 day/weekの条件で24日間吸入暴露させたところ、死亡例があり、一般状態では活動性の増加、摂水量増加および呼吸深大がみられ、後に活動性の消失が認められた。さらに、外表の各所に脱毛や黒色痂皮の形成がみられ、投与期間の経過と共に潰瘍の形成が認められた。途中死亡例を含めた病理組織学的変化として、肝臓における散在性の脂肪変性、腎尿細管上皮の腫脹や肺におけるリンパ球浸潤がみられた。骨髄では赤芽球数および顆粒球数の増加が見られ、精巣においては精子形成の低下がみられた。無影響量に関する記載はなかった。<sup>5)</sup> (Weeks, 1960)

## 2.3 イヌ

2.3.1 1群各3匹の雄ビーグル犬にモノエタノールアミン3 ppmを24 hr/day、7 day/weekの条件で60日間吸入暴露させたところ、活動性の軽度な減少、体重減少、脱毛および痂皮形成がみられた。

同じく12または26 ppmを上記条件で90日間吸入暴露させたところ、活動性の減少、軽度の振戦、脱毛および痂皮形成が認められた。

同じく102 ppmを上記条件で30日間吸入暴露させたところ、投与25日に1例が死亡した。一般状態として、嘔吐や活動性の増加として不穏および攻撃性がみられた後、不活発、振戦や軟便がみられ、外表面の各所に痂皮や潰瘍形成が認められた。途中死亡例を含めた病理組織学的所見は、102 ppm暴露群でのみ認められ、肝臓では中心静脈の鬱血と肝実質細胞で細胞質内の空胞形成がみられた。脾臓では、マルピーギ小体内のリンパ球の枯渇や赤脾髄内の赤血球数の減少がみられた。腎臓においては、タンパク尿排泄を示唆するガラス滴が尿細管にみられ、近位尿細管局部上皮の腫脹が認められた。精巣においては、精子形成の低下がみられた。肺においては全体に鬱血がみられ、限局的な肺胞の出血が認められた。また、死亡例では気管支炎を伴う肺炎が認め

られた。無影響量に関する記載はなかった。<sup>5)</sup> (Weeks, 1960)

### 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 TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	125-4000 μg/plate	陰性	Dean, 1985 <sup>6)</sup>
復帰変異	サルモネラ菌 TA1535, TA100	濃度記載なし	陰性	Hedenstedt, 1978 <sup>7)</sup>
復帰変異	サルモネラ菌(詳細不明)	濃度不明	「弱い」 <sup>a)</sup> 変異原性	Arutyunyan, 1987 <sup>8)</sup>
復帰変異	大腸菌 WP <sub>2</sub> , WP <sub>2</sub> uvrA	濃度記載なし	陰性	Dean, 1985 <sup>6)</sup>
復帰変異	酵母 Saccharomyces cerevisiae JD1	濃度記載なし	陰性	Dean, 1985 <sup>6)</sup>
形質転換	ハムスター胚細胞	25-500 μg/mL	陰性	Inoue, 1982 <sup>9)</sup>
染色体異常	ラット肝細胞	濃度記載なし	陰性	Dean, 1985 <sup>6)</sup>
染色体異常	ヒトリンパ球(詳細不明), フタマタタンポポ属種子 由来細胞(詳細不明)	濃度不明	「弱い」 <sup>a)</sup> 陽性	Arutyunyan, 1987 <sup>8)</sup>

a) ロシア語記載の文献報告であったため、英文抄録のみを参照したことから詳細不明

### 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 1群 40 匹の Wistar 妊娠ラットにモノエタノールアミン 0、40、120、450 mg/kg を蒸留水に溶解して、妊娠 6 日から妊娠 15 日まで連日強制経口投与した。450 mg/kg 投与群で母動物に摂餌量低下(妊娠 6-8 日、妊娠 17-20 日)、体重減少(妊娠 15、17、20 日)、および体重増加抑制(妊娠 15-20 日、妊娠 0-20 日)がみられた。胎児検査で投与に関連した所見はみられず、出生児にも異常はみられなかった。母動物に対する無影響量は 120 mg/kg で、胎児および出生児に対する無影響量は 450 mg/kg であった。<sup>10)</sup> (Hellwig, 1997)

5.1.2 1群 10 匹(対照群のみ 34 匹)の Long-Evans ラットにモノエタノールアミン 0、50、300、

500 mg/kg を蒸留水に溶解して、妊娠 6 日から妊娠 15 日まで連日強制経口投与した。500 mg/kg 投与群で、興奮および自発運動量の減少、続いて嗜眠と反応性低下が認められたが、投与後 1 時間以内に回復した。<sup>11)</sup> (Mankes, 1986)

Mankes らの胎児データの処理方法は一般的なものと異なるため、Knaak らは、胎児データを標準的な集計単位である「腹単位」で集計し、一般的な分類に基づいて各所見に対する「異常/変異」の判定を行った。その結果、胎児毒性を示す集計結果は得られなかったことから、モノエタノールアミンは胎児毒性を有さないものと判断した。<sup>12)</sup> (Knaak, 1997)

5.1.3 1 群 30-45 匹の CD 系妊娠ラットにモノエタノールアミン 0、10、25、75、225 mg/kg 相当を、妊娠 6 日から妊娠 15 日まで連日 6 hr/day の条件で経皮暴露した。225 mg/kg の暴露で、母動物にモノエタノールアミンによる皮膚刺激性および体重増加抑制がみられた。胎児においては何ら毒性がみられなかった。母動物に対する無影響量は 75mg/kg であり、胎児および出生児に対する無影響量は 225 mg/kg と結論された。<sup>13)</sup> (Liberacki, 1996)

## 5.2 ウサギ

5.2.1 1 群 15 匹のニュージーランドホワイト系妊娠ウサギにモノエタノールアミン 0、10、25、75mg/kg 相当を、妊娠 6 日から妊娠 18 日まで連日 6 hr/day の条件で経皮暴露した。25 および 75 mg/kg の暴露で、母動物にモノエタノールアミンによる皮膚刺激性がみられた。75 mg/kg の暴露で統計学的有意ではないものの体重増加抑制がみられた。胎児においては何ら毒性がみられなかった。母動物に対する無影響量は 10 mg/kg であり、胎児および出生児に対する無影響量は 75 mg/kg と結論された。<sup>13)</sup> (Liberacki, 1996)

## 6 局所刺激性

6.1 ウサギにモノエタノールアミンを 0.005 mL 点眼し、24 時間後に点眼眼を観察したところ、1%液では重篤な障害性はみられなかった。5%または 100%液の点眼では、角膜上皮障害が角膜全体の 75%までを覆う程度の重篤な障害性が認められた。<sup>14)</sup> (Carpenter, 1946)

## 7 その他の毒性

該当文献なし。

## 8 ヒトにおける知見

8.1 46 歳のアトピーの既往のない男性が両手の湿疹で来院した。患者が働いていない時は、数週で湿疹は回復する。職業性接触皮膚炎を疑い、切削液を 0.1、1、10%水溶液に調整し、パッチテストを実施したところ、20 分後は全濃度陰性、1 日後は 10%水溶液が陽性、2 日後は 1、10%水溶液が陽性、3 日後は全濃度陽性であった。切削液に含まれる 8 成分のパッチテストを実施し、1%モノエタノールアミン、6%オレイルアルコール水溶液が陽性で

あった。残り 5 成分とエタノールは陰性であった。同じプロトコールで健常人ボランティア 10 名によるパッチテストを実施したところ、オレイルアルコールは全員陰性であったが、モノエタノールアミンは 10 名中 1 名で 2 日後、3 日後に弱い陽性反応が見られた。<sup>15)</sup> (Patrick, 1995)

- 8.2 65 歳男性が 3.3%のモノエタノールアミンと数種の低毒性の成分を含むアルカリ性洗剤 (pH 11.7)を約 600mL 自殺目的で摂取した。数回息が詰まるような症状を伴った嘔吐があり、摂取 95 分後に救急センターに搬送された。入院時、患者は喘息の既往はなかったが、肺からの喘鳴を伴う呼吸困難を訴えた。患者は腐食性食道炎と喘息の診断をされ、アルカリ性洗剤の吸引をされた。呼吸機能は悪化し続け、人工呼吸が必要とされた。その後の検査より、急性呼吸窮迫症候群と診断された。その後、急性呼吸窮迫症候群が進行し、入院 4 日目に死亡した。<sup>16)</sup> (Kamijo, 2004)

#### 引用文献

- 1) Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel Final report on the safety assesment of triethanolamine, diethanolamine and monoethanolamine. Cosmetic Fragrance Ingredient Review J Am Coll Toxicol 1983; 2: 183-235
- 2) BIBRA Ethanolamine toxicity profile, 2nd edition British Industrial Biological Research Association Carshalton Survey, U.K. 1993
- 3) UCC (Union Carbide Corporation) Monoethanolamine: Acute toxicity and primary irritancy studies. Project 51-86 Union Carbide Corporation Bushy Run Research Center, Export, PA, 1988
- 4) Smyth H. F. Range finding Toxicology data: List IV A.M.A Arch Ind Hyg Occup Med 1951; 4: 119-122
- 5) Weeks M. H. et al. The effect of continuous exposure of animals to ethanolamine vapor Am Ind Hyg Assoc J 1960; 21: 374-381
- 6) Dean D. J. et al. Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. Mutat Res 1985; 153: 55-77
- 7) Hedenstedt A. Mutagenicity screening of industrial chemicals: seven aliphatic amines and one amide tested in the salmonella/microsomal assay (abstract) Mutat Res 1978; 53: 198-199
- 8) Arutyunyan R. M. et al. Tsitol Genet 1987, 21: 450-454
- 9) Inoue K. et al. Mutagenicity tests and in vitro transformation assays on triethanol amine Mutat Res 1982; 101: 305-313
- 10) Hellwig J. et al. Evaluation of the pre-, peri-, and postnatal toxicity of monoethanolamine in rats following repeated oral administration during organogenesis Fundam Appl Toxicol 1997; 40: 158-162

- 11) Mankes R. F. Studies on the embryopathic effects of ethanolamine in Long-Evans rats; preferential embryopathy in pups contiguous with male siblings in utero Teratog Carcinog Mutagen 1986; 6: 403-417
- 12) Knaak J. B. et al. Toxicology of mono-, di- and triethanolamine Rev Environ Contam Toxicol 1997; 149: 1-86
- 13) Liberacki A. B. et al. Evaluation of the developmental toxicity of dermally applied monoethanolamine in rats and rabbits Fundam Appl Toxicol 1996; 31: 117-123
- 14) Carpenter C. P. et al. Chemical burns of the rabbit cornea Am J Ophthalmol 1946; 29: 1363-1372
- 15) Patrick K. Occupational allergic contact dermatitis from oleyl alcohol and monoethanolamine in a metalworking fluid Contact Dermatitis 1995; 33: 273
- 16) Kamijo Y. et al. Acute respiratory distress syndrome following asthma-like symptoms from massive ingestion of a monoethanolamine-containing detergent Vet Human Toxicol 2004; 46: 79-80

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月21日	新規作成(検索式; Medline (Pubmed) - "monoethanolamine" Limits by Animal and Human, Toxicology, Toxnet HSDB - "monoethanolamine")

和名:モノステアリン酸グリセリン

英名:Glyceryl Monostearate

No.: 1017

コード: 002359

CAS 登録番号:31566-31-1

別名:Monostearin、glycerol stearate、glycerol monostearate、 $\alpha$ -monostearin、*Tegin*、*Zerol*、*GMS*、*Abracol* (variougrades)、*Cerasynt* (various grades)、*Cithral* (various grades)、*Empilan* (various grades)、*imwitor* (various grades)、*Myverol*、*ニツコール MGS-A(104540)*

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7)(グリセリン脂肪酸エステル) □粧原基・粧配規  
□外原規

■USP/NF(27/22) ■EP(4)(Glycerol monostearate) ■FDA

最大使用量:

経口投与 1.28g、一般外用剤 200mg/g、舌下適用 80mg/g、直腸腔尿道適用 4g

■GRAS(184.1324)

以下、1-2については該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性

### 3 遺伝毒性

25 種類の化粧品原料(50  $\mu$ g)の変異原性をヒスチジン要求性サルモネラ菌を使用して spot test(遮光下、2 日間 37°C)により調べた結果、モノステアリン酸グリセリン(glyceryl stearate)には変異原性はなかった。<sup>1)</sup> (Blevins & Taylor, 1982)

以下、4-7については該当文献なし。

- 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 湿疹を煩った約 1200 名の患者に 8 つの乳化剤含有ワセリン軟膏の 24 時間閉塞塗布での皮膚への影響が調べられた。そのなかで、モノステアリン酸グリセリン(glycelrol

monostearate)20%含有ワセリン軟膏においてはアレルギー反応は 0 例であったが、皮膚への毒性は 2 名(0.2%)に認められた。<sup>2)</sup>(Matti et al., 1976)

- 8.2 ボディローションの長期使用による皮膚炎を発症した 30 歳女性において、その成分に含有されるモノステアリン酸グリセリン(glycelrol monostearate)の 20%含有ワセリンを使ったパッチテストで塗布後 48 及び 72 時間において陽性であった。<sup>3)</sup>(Anton et al., 1988)

#### 引用文献

- 1) R.D. Blevins and D.E. Taylor. Mutagenicity screening of twenty-five cosmetic ingredients with the salmonella/microsome test. J. Environ. Sci. Health. 1982. A17(2). 217-239.
- 2) Matti H, Merja K and Veikko P. Contact sensitivity to emulsifiers. Contact Dermatitis. 1976. 2. 201-204.
- 3) Anton C. de Groot, Harrie L.M. van der Meeren and J. Willem Weyland. Cosmetic allergy from stearic acid and glyceryl stearate. Contact Dermatitis. 1988. 19. 77-78.

#### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 02 月 18 日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : glyceryl monostearate、RTECS : 31566-31-1、Medline/PubMed : 31566-31-1[rn]、TOXNET : glyceryl Mono-stearate)



和名:モノラウリン酸ポリエチレングリコール

英名:Polyethylene glycol monolaurate

No.: 1027

コード: 109914

CAS 登録番号: 9004-81-3

別名:ラウリン酸ポリエチレングリコール、モノラウリンポリエチレングリコール(10E.O.)(109915)、ポリエチレングリコールモノラウレート(105298)、ポリエチレングリコールモノラウレート(10E.O.)(108979)、ポリエチレングリコールラウレート(105297)、Polyethylene glycol laurate,

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 80mg/g

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	>25g/kg	Hopper, 1949 <sup>1)</sup>
マウス	静注	500mg/kg	Hopper, 1949 <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 13 匹の Sprague-Dawley 雄ラットに 25%モノラウリン酸ポリエチレングリコール(4.0 g/body 相当)を餌に混合して 59 日間反復経口投与したところ、死亡が 1 例みられ、一般状態で下痢が認められた。剖検で数例の直腸に血塊が認められ、3 例に膀胱結石が認められた。<sup>2)</sup> (Harris, 1951)

2.1.2 雄 14 匹、雌 16 匹の Sprague-Dawley ラットに 25%モノラウリン酸ポリエチレングリコールを餌に混合して 70 日間反復経口投与した(3.2 g/body 相当、最初の 10 日間で 5%から 10、15、25%と段階的に濃度を上げた)。一般状態で下痢が認められた。剖検および病理組織学的検査において、消化管(胃腸)粘膜に刺激性を示す所見があったが、壊死には至っていなかった。腎皮質部の尿細管の変性が認められたが、腎臓の脂質染色は陰性だった。脾臓に単球やマクロファージ由来と推察される巨細胞が高頻度に認められ、単球やマクロファージの過剰増殖も認められた。<sup>2)</sup> (Harris, 1951)

2.1.3 1 群雌雄各 12 匹の Osborne-Mendel albino ラットに 2、5、10、25%モノラウリン酸ポリエチレングリコールを餌に混合して 2 年間反復経口投与した(用量は記載がないため不

明)。全投与群において、死亡率に影響はなく、一般状態にも異常はなかった。投与 26 週および 52 週目において、25%モノラウリン酸ポリエチレングリコールの投与により、体重増加抑制が認められた。剖検において、肝嚢胞および盲腸の肥大が全投与群に認められた。10%および 25%モノラウリン酸ポリエチレングリコール投与群に腹部に軽度の炎症を伴う扁平上皮の軽度な過形成が認められた。25%モノラウリン酸ポリエチレングリコール投与群に胃粘膜の過形成が認められた。無影響量に関する記載はなかった。<sup>3)</sup> (Fitzhugh, 1960)

### 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

6.1 ウサギ(例数不明)に 1%モノラウリン酸ポリエチレングリコール(pH=7.6)を点眼した。点眼 5 分、10 分、1 時間および 24 時間後の観察で眼刺激性はみられなかった。<sup>1)</sup> (Hopper, 1949)

### 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) Hopper S. S. et al. Some toxicological properties of surface-active agents J Am Pharm Assn 1949; 38: 428-432
- 2) Harris R. S. et al. Nutritional and pathological effects of sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylene monolaurate, and polyoxyethylene monostearate when fed to rats Arc Biochem Biophys 1951; 34: 249-258
- 3) Fitzhugh O. G. et al. Oral toxicities of lauric acid and certain lauric acid derivatives

Toxicol Appl Pharmacol 1960; 2: 59-67

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月21日	新規作成(検索式; Medline (Pubmed) - "polyethylene glycol laurate" Limits by Human, Toxicology, TOXNET ; polyethylene glycol laurate)

和名:モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビット

英名:Polyoxyethylene Sorbitol Monolaurate

No.:1028

コード:111817

CAS 登録番号:

別名:ポリオキシエチレンソルビットモノラウリン酸エステル

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 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、Toxnet : polyoxyethylene sorbitol monolaurate)