

月以内に行われた患者は 72%であった(53 名中 37 名)。²⁾ (Beierlein et al., 2005)

引用文献

- 1) Bierlein W, Scheule AM, Antoniadis G, Braun C, Schosser R. An immediate, allergic skin reaction to aprotinin after reexposure to fibrin sealant. *Transfusion* 2000; 40(3): 302-5
- 2) Berlein W, Scheule AM, Dietrich W, Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79(2): 741-8

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005 年 10 月 04 日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed : aprotinin/to, aprotinin/ae、Toxnet ; aprotinin)

和名:イオウ

英名:Sulfur

No.:83

コード:500029

CAS 登録番号:7704-34-9

別名:硫黄(001051)

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(28/23)(Precipitated Sulfur) □EP □FDA

最大使用量:

経口投与 40mg、一般外用剤 43.8mg/g

下記、1-8について文献を絞りきれず、該当文献の有無不明。

- 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10月12日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed、Toxnet : sulfur/to, sulfur/ae)

和名:イソステアリルアルコール

英名:Isostearyl Alcohol

No.:86

コード:108522

CAS 登録番号:27458-93-1

別名:

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規(1991)

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 30mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	>20.0g/kg	Egan & Portwood, 1974 ¹⁾
ラット	経口	>15.0g/kg	CTFA 1978 ¹⁾
			27.0%含有口紅製品を投与
ラット	経口	>15.0g/kg	CTFA 1978 ¹⁾
			25.0%含有口紅製品を投与

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 皮膚刺激性試験

6.1.1 雌性アルビノウサギ 9 例の剃毛背部に 25.0%イソステアリルアルコール含有口紅製品 0.1ml を 24 時間閉塞パッチ法にて適用し、皮膚刺激性試験を実施した。結果はわずかに認められる程度の紅斑 7 例、軽度紅斑 1 例、紅斑なし 1 例で、刺激指数= 0.50 であった。¹⁾(CTFA, 1978)

6.1.2 上記 6.1.1 と同プロトコールにおける 25.0%イソステアリルアルコール含有口紅製品の皮膚刺激性試験では、わずかに認められる程度の紅斑 6 例、軽度紅斑 3 例を認めた。

¹⁾ (CTFA, 1978)

- 6.1.3 上記 6.1.1 と同プロトコールにおける 27.0%イソステアリルアルコール含有口紅製品の皮膚刺激性試験では、わずかに認められる程度の紅斑 7 例、軽度紅斑 1 例、紅斑なし 1 例を認めた。¹⁾(CTFA, 1978)
- 6.1.4 ニュージーランド系白色ウサギ 6 例(雌雄各 3)の背部に 5.0%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤 0.5ml を 24 時間閉塞パッチ適用ドレーズ法にて適用し、皮膚刺激性試験を実施した。製品は皮膚軽度刺激性と結論された。¹⁾(CTFA, 1976)
- 6.2 眼刺激性試験
- 6.2.1 雌雄ニュージーランド系アルビノウサギ 6 例の眼に 27.0%イソステアリルアルコール含有口紅製品 0.1ml を適用し、7 日後までドレーズスコア(0-110)を評価した。第 1 日は平均スコア 5 であったが、第 4 日で眼刺激症状は消失し、製品は軽度刺激性と考えられた。¹⁾(CTFA, 1978)
- 6.2.2 上記 6.2.1 と同プロトコールにおける 25.0%イソステアリルアルコール含有口紅 2 製品の眼刺激性試験 2 事例では、第 1 日に平均スコア 2 と 1、第 3 日で眼刺激症状は消失し、2 製品は最小刺激性と考えられた。¹⁾(CTFA, 1978)
- 6.2.3 雌雄ニュージーランド系アルビノウサギ 5 例の片眼に 10.0%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤を 6 インチの距離から 1 秒スプレーし、7 日後までドレーズスコア(0-110)を評価した。1 時間後で角膜刺激性スコア 5(1 例)、結膜刺激性スコア 10-12(5 例)、虹彩刺激性スコア 5(4 例)であったが、4 日後に症状は全て消失した。¹⁾(CTFA, 1976)
- 6.2.4 上記 6.2.3 と同様の方法にて、雌雄アルビノウサギ 6 例の眼に 5.0%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤 0.1ml を適用し、14 日後までドレーズスコアを評価した。第 1 日では角膜刺激性が認められ(平均スコア 6.7)、第 14 日(平均スコア 2.5)まで持続した。虹彩刺激性は 1 時間で認められた(平均スコア 0.8)が、23 時間後では消失した。結膜刺激性も 1 時間で認められたが、第 14 日では消失した。この製品は中等度眼刺激性と結論された。¹⁾(CTFA, 1976)

7 その他の毒性

7.1 皮膚感作性試験

- 7.1.1 アルビノモルモット(Hartley系、300-350g)を用いた皮膚感作性試験を Magnusson-Kligman の Maximization 法に準じて行った。5.0%イソステアリルアルコール 0.05 ml 含有のプロピレングリコールおよび 5.0%イソステアリルアルコール含有完全フロイントアジュバントの 50.0% 溶解液をそれぞれ 20 例のモルモットの上背剃毛部に皮内投与し、48 時間閉塞パッチ法を適用した(誘導期間)。用量設定期間、100.0%イソステアリルアルコールを誘発部位に適用する補助期間を経た後、5.0%イソステアリルアルコール含有ワセリン 0.5ml を閉塞パッチ法にて 24 時間側腹部に適用するチャレンジを行った。24-48 時間後の紅斑を 1-5 の評点で評価し、いずれの例にも感作性を認めなかった。¹⁾

(CTFA, 1979)

同様のプロトコルによる他の試験においても、同じ結果が報告されている。¹⁾(CTFA, 1979)

7.1.2 アルビノモルモット 10 例 (体重約 300g) を用いた感作試験を行った。5.0% イソステアリルアルコールの制汗スプレー剤 4% エタノール溶液 (イソステアリルアルコール有効濃度 0.2%) 0.1ml を半閉塞法により、各モルモット背部の剃毛部および剃毛擦過部の 2 箇所 に 1 日 1 回 9 日間適用した。2 週間後にチャレンジし、24-48 時間後のそれぞれの部位の刺激性を評価した結果、いずれの例にも感作性を認めなかった。¹⁾(CTFA, 1979)

8 ヒトにおける知見

8.1 19 名の男女被験者 (18-65 才) で 25.0% イソステアリルアルコール含有ワセリンを用いて皮膚刺激性を試験した。本被検物質 0.1ml を前腕部に適用し、24 または 48 時間後に除去し (パッチ適用についての記載なし)、反応をスコア化 (0.5-4.0) した結果、いずれの例にも皮膚刺激性は認められなかった (刺激性指数 = 0.05)。¹⁾ (CTFA, 1978)

8.2 上記 8.2.1 と同プロトコルにて 25.0、27.0、28.0% イソステアリルアルコール含有口紅 3 製品が試験されたが、皮膚刺激性は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

8.2.3 フィリップスらの方法により 11 名の被験者 (21-60 才) 背部に 5.0% イソステアリルアルコール含有制汗剤 0.4ml を閉塞パッチ適用し、24 時間後除去した。除去 30 分後適用部をスコア化し、同部位に新しいパッチを適用した。この操作を 21 日間反復して行い、21 日累積スコア 49.60 (スケール 0-60) を得て、重度皮膚刺激性と分類した。¹⁾(CTFA, 1976)

8.2.4 12 名の男性被験者 (21-60 才以上) で 25% イソステアリルアルコール含有 95.0% イソプロピルアルコール 0.5ml 浸漬パッチを用いて皮膚刺激性と感作性を試験した。パッチは上腕に適用し、24 時間放置して同部位に再適用することを 9 日間反復した (誘導期間)。この後 2 週間目に同部位にチャレンジし、反応をスコア化した。誘導期間に 3 例でわずかな紅斑を認めたが、チャレンジによる感作性は認められなかった。¹⁾(CLINTEST, INC. 1967)

8.2.5 148 名の男女被験者 (21-60 才) で 5.0% イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤 (通常の 10 倍量の香料含有) の 0.4ml 閉塞パッチを用いて感作性を試験した。パッチは上腕適用、24 時間放置してスコア評価後次のパッチを適用した。本誘導は 3 日/週・3 週間行い、1 回目および 9 回目のパッチ適用でそれぞれ 27、63 例が軽度紅斑~紅斑、浮腫、丘疹を示した。チャレンジおよび再チャレンジを同部位および近接部で行ったところ、65-83 例が軽度紅斑から高度反応を示した。過剰量の香料が感作を惹起したと結論した。¹⁾(CTFA, 1976)

8.2.6 上記 8.2.5 項と同一プロトコルにて 5.0% イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤およびその成分の感作性を 148 名の男女被験者で試験した。再チャレンジは制汗剤あるいはその特定成分不含の検体および 5.0% イソステアリルアルコールにて行った。感作性を 4 例 (制汗剤)、2 例 (香料を含まない制汗剤)、1 例 (香料またはイソステアリルア

ルアルコールを含まない制汗剤)、4 例(5.0%イソステアリルアルコール)に認め、最も高度の反応はイソステアリルアルコールを含んでいる場合に認められた。制汗剤の感作性はイソステアリルアルコール含量によるものではないかと考えられた。¹⁾ (CTFA, 1977)

8.2.7 148 名の健康男女被験者で 5%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤(通常より高濃度の香料含有)の閉塞パッチを用いてドレーズ累積刺激・感作試験にて感作性を 3 週間(3 回/週)試験した。反応例 10 例について 2 カ月後製品で再チャレンジを行った結果 6 例が陽性を示した。6 例中 4 例に再チャレンジ 6 週後に 5%イソステアリルアルコール(溶媒エタノール)で再々チャレンジを行った結果全例で感作性を示した。また、別の 60 名の健康男女被験者に対して同一プロトコールで同制汗剤の閉塞パッチを用いて標準ドレーズ法にて感作性試験を実施した。反応例 5 例に対して 5%イソステアリルアルコール(溶媒エタノール)を再チャレンジし、1 例で感作性が認められた。²⁾ (Aust et al., 1980)

引用文献

- 1) Final report on the safety assessment of cetearyl alcohol, cetyl alcohol, isostearylalcohol, myristyl alcohol, and behenyl alcohol. J. Am. Coll. Toxicol. 1988; 7: 359-413
- 2) Aust L B, & Maibach H I, Incidence of human skin sensitization to isostearyl alcohol in two separate groups of panelists. Contact Dermatitis 1980; 6: 269-271

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 10 月 19 日	新規作成(検索式 ; PubMed : ISOSTEARYL ALCOHOL, TOXLINE : ISOSTEARYL ALCOHOL)

和名:イソステアリン酸

英名:Isostearic Acid

No.:88

コード:103139

CAS 登録番号:57-11-4

別名:

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基(1999)・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 60mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット 経口 32-64ml/kg CTFA, 1970¹⁾

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 皮膚刺激性試験

ウサギにおけるドレーズ皮膚パッチ試験法により皮膚刺激性が評価されている。各試験プロトコールは 0.5ml 試料を適用し、24 時間閉塞パッチを用い、ドレーズスコア (0-8) により評価した。イソステアリン酸含有製品では最小～中等度刺激性を示したが、製品中の他の成分によるものと思われた。

6.1.1 イソステアリン酸を 6 例のウサギに適用して、評点 0.63、最小刺激性であった。¹⁾ (CTFA, 1968)

6.1.2 イソステアリン酸を 6 例のウサギに適用して、評点 0.3、一過性最小刺激性であった。¹⁾ (BIORESEARCH, 1980)

6.1.3 15%イソステアリン酸含有コーンオイルを 6 例のウサギに適用して、評点 0.0、刺激性の徴候は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)

6.1.4 35%イソステアリン酸含有製品を 9 例のウサギに適用して、評点 1.89、中等度刺激性

であった。¹⁾ (CTFA, 1979)

6.1.5 4%イソステアリン酸含有製品 2 種をそれぞれ 9 例のウサギに適用して、各評点 0.39、0.06 で、共に最小刺激性とされた。¹⁾ (CTFA, 1978, 1979)

6.1.6 製品の水溶液(1.25%イソステアリン酸含有)を 9 例のウサギに適用して、評点 0.0、刺激性の徴候は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1979)

6.2 眼刺激性

ウサギにおけるドレーズ法またはその変法により眼刺激性が評価されている。各試験プロトコールは 0.1ml 試料を片方の眼の結膜嚢に適用して無洗浄、非適用側眼を対照とし、ドレーズ眼刺激性評点(0-110)を 7 日後まで評価した。

6.2.1 3 例のウサギでイソステアリン酸を適用し、1 時間後に一過性結膜刺激性を認めたが、24 時間で症状は消失した。¹⁾ (CTFA, 1980)

6.2.2 6 例のウサギでイソステアリン酸を適用し、24 時間後に評点 0.3 を認めたが、48 時間では症状は消失し、一過性最小結膜刺激性であった。¹⁾ (BIORESEARCH, 1980)

6.2.3 それぞれ 35%、4%、4%、2%イソステアリン酸含有スキנקレンザー、顔料、マスカラ(同一動物 2 試験)、メーキャップファンデーションを 6、6、6(同一動物で繰り返し 1 回)、3 例のウサギで試験し、イソステアリン酸のみの場合より強い刺激性を認めた。¹⁾ (CTFA, 1978, 1979)

7 その他の毒性

7.1 光毒性

100%イソステアリン酸 200mg をガーゼパッチにてニュージーランド系ウサギ(例数、性別記載なし)の背部左右 2ヶ所に 2 時間適用し、次いで右方の暴露部に 320-450nm 不可視光を 5×10^7 エルグ/cm² 照射した。陽性対照オクソラレンとの比較から、イソステアリン酸は光照射なしで軽度刺激性、光照射で中等度刺激性とされたが、照射、非照射間で有意な差はなかった。¹⁾ (FOOD AND DRUG RESEARCH LABS, 1980)

7.2 面皰誘発作用

9 例のウサギ右耳内側無毛部に 2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン 1ml を 5 日/週・計 20 回適用し、毛孔拡張、角質肥厚について肉眼観察し、最終的にバイオプシー標本で組織学的に対照(左耳)と比較した。その結果、本製品は高度面皰誘発性で、かつ刺激性であった。¹⁾ (Consumer Product Testing, 1980, Maibach, 1980)

イソステアリン酸不含製品を 6 例のウサギで試験したところ、刺激性であったが面皰誘発性は認められなかった。¹⁾ (Willigan, 1980)

7.3 関節炎誘発作用

ラットを用いたマイコバクテリアと各種オイルの組み合わせによる多発性関節炎の誘発試験において、*M. Tuberculosis* とイソステアリン酸による関節炎の誘発作用が認められている。²⁾ (Whitehouse, 1982)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 100 例のヒト(性別、年齢記載なし)でイソステアリン酸の単回傷害閉塞パッチ試験を行い、刺激性「陰性」の結果を得た。¹⁾(CTFA, 1980)
- 8.2 18-104 例のヒトで 0.2-4%イソステアリン酸含有の顔料、マスカラ、スキנקレンザー、メーキャップファンデーションで同様に試験し、最小刺激性のものもあったが、イソステアリン酸以外の成分によるものと思われた。¹⁾(CTFA,1978,1979, 1980)
- 8.3 2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品で 1.2-5.0mg のイソステアリン酸相当量を 10 例のヒト背部に 48 時間閉塞適用し、刺激性を認めなかった。¹⁾(CTFA, 1980)
- 8.4 35%イソステアリン酸含有スキנקレンザーを 19 例の女性片頬に適用(第 1 日:1 回、第 2-4 日:2 回)し、反対側の頬(石鹼浄化)を対照とした試験では全例不快感なし、3 例に軽度~中等度の乾燥感で、対照石鹼と同様であった。¹⁾(CTFA, 1979)
- 8.5 2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品 0.2g を 19 例のヒト背部で 24 時間半閉塞パッチを用いて 15 回適用計 21 日間反復傷害法にて試験した。累積刺激性指数は 0.87(評点範囲 0-84)で、臨床的意義はないとされた。¹⁾(Concordia Research Labs, 1980)
- 8.6 10%イソステアリン酸含有鉱物油を 103 例のヒト背部で反復傷害半閉塞パッチ法にて試験した。パッチは 48 または 72 時間適用を 10 回反復し、2 週間の無試験期間の後再チャレンジした。平均累積刺激性指数は 0.243 ± 0.068 、対照鉱物油では 0.177 ± 0.042 、陽性対照プロピレングリコールでは 0.388 ± 0.071 であり、イソステアリン酸誘発感作性による皮膚反応はないとされた。¹⁾(CTFA, 1982)
- 8.7 35%イソステアリン酸含有鉱物油 0.1ml を 168 例のヒト(女性 115、男性 53)背部で反復傷害パッチ法にて試験した。パッチは 48 時間適用し、週 3 回計 3 週間反復し、3 週間の無試験の後同様のチャレンジを行った。チャレンジは非適用部でも行った。イソステアリン酸は刺激剤ではなく、感作剤でもないとされた。¹⁾(FDRL, 1982)
- 8.8 2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品 200mg(5mg イソステアリン酸相当量)をコーカサス系女性 235 例の背部で 21 日反復傷害パッチ法にて試験した。パッチは 48 時間適用を 10 回反復し、2 週間の無処置期間後に同様の 48 時間暴露を行った。誘導期間中に反応なし、また感作性は極低度、あるいはなしとされた。¹⁾(Concordia Research Labs, 1980)
- 8.9 2.85%イソステアリン酸含有マスカラ製品をヒト 98 例で反復傷害パッチ法にて試験した。パッチ適用は 10 回、2 週間にわたって反復し、その 10-14 日後チャレンジを行った。誘導期間中 1 例に皮膚刺激性を認めた。チャレンジ期間に皮膚反応は認めず、感作性はなしとされた。¹⁾(CTFA, 1980)
- 8.10 光毒性および光感作作用
8.7 における 168 例のヒトでの 35%イソステアリン酸含有鉱物油に対する試験後、ラン

ダムに選択した 28 例中 19 例の前腕に UVA(4.4 μ W/cm²)、9 例に UVA+UVB(平均紅斑線量 2 回)を照射した。一過性の反応は認められたが、イソステアリン酸に光感作作用はないと結論された。¹⁾(FDRL, 1982)

引用文献

- 1) Final report on the safety assessment of Isostearic Acid. J. Am. Coll. Toxicol. 1983; 2: 61-74
- 2) Rat polyarthritis: induction with adjuvants constituted with *mycobacteria* (and oils) from the environment. J. Rheumatol. 1982; 9: 494-501

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 10 月 24 日	新規作成(検索式 ; PubMed : ISOSTEARIC ACID, TOXLINE : ISOSTEARIC ACID)

和名:イソステアリン酸ヘキサデシル

英名:Hexadecyl Isostearate

No.:89

コード:111545

CAS 登録番号:52006-45-8

別名:ヘキサデシルイソステアレート, イソステアリン酸イソセチル

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規(1991)(イソステアリン酸イソセチル) USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 150mg/g

検索不能。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌毒性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激毒性
- 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10月28日	新規作成(検索式 ; PubMed : Hexadecyl Isostearate TOXNET : Hexadecyl Isostearate)

和名： 2-エチルヘキサン酸セチル

英名： Cetyl 2-Ethylhexanoate

No.： 126

コード： 122113

CAS 登録番号： 59130-69-7

別名： イソオクタン酸セチル、オクタン酸セチル

収載公定書：

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規 (1991)

USP/NF EP FDA

最大使用量： 一般外用剤 30 mg/g

検索不能

- 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

引用文献：

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 12 月 22 日	JECFA-Monographs & Evaluations: Cetyl 2-ethylhexanoate, Cetyl octanate, Cetyl isooctanate、 MEDLINE/PubMed: Cetyl 2-ethylhexanoate, Cetyl octanate, Cetyl isooctanate

和名:エーテル

英名:Ether

No.:142

コード:001085

CAS 登録番号:60-29-7

別名:ジエチルエーテル、Diethyl ether、Ethyl ether

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(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

一般外用剤 0.1mL/mL

以下、1-4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
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性

5.1 (C57B1/C34)F1 マウスを用い、麻酔剤曝露後の副精巢精子細胞の異常有無を Wyrobek and Bruceの精子形態アッセイ法により調べた。検討した麻酔剤は亜酸化窒素、ジエチルエーテル、クロロホルム、トリクロロエチレン、ハロタン、メキシフルラン、エンフルラン、イソフルランで、いずれも各2濃度で計20時間(4hr/day x 5days)曝露した28日後に、副精巢精子細胞を形態学的に観察した。クロロホルム、トリクロロエチレン、エンフルラン曝露では対照に比し異常精子細胞%の有意な上昇が認められた。これらのデータは、全身麻酔薬曝露後の生殖細胞の試験は生殖発生毒性、遺伝毒性を研究する上で有用である。¹⁾(Land et al., 1981)

5.2 SD系ラットを用い、母獣をエチルエーテル、クロロホルム、テルペンチン(マツヤニ)又はシンナーに曝露した後出産した胎仔について、出生後24、48及び72時間後に身体測定及び小脳の形態発生を観察した。その結果、①シンナー又はテルペンチン曝露母体から生まれた仔の死亡率は夫々20、59%であった。②体重、大きさ、頭部直径を指標とした母獣の子宮内における成長遅延はクロロホルム曝露群に見られた。③小脳の成熟遅延はシンナー、テルペンチン曝露群で見られた。④プルキンエ細胞数の有意な減少はエチルエーテル、クロロホルム曝露群に見られた。シンナー、テルペンチン曝露では影響はより少なかった。²⁾(Garcia-Estrada et al., 1990)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 中枢系に対する作用

7.1.1 動物に有機溶媒を急性的に吸入させると中枢神経抑制剤(バルビツレート、アルコール)に類似した神経行動学的影響が見られる。マウスを用い、3種類の有機溶媒(1,1,1-トリクロロエタン(TCE)、エーテル、フルロチル)について、行動の質的及び量的評価を行う21個の測定からなるワンセットの機能観察(FOB、functional observational battery)を実施した。TCEとエーテルはエタノールを腹腔内投与した時と類似したパターンが得られた。この抑制プロファイルは姿勢の変化、覚醒の低下、歩行障害、前肢握力低下、開脚着地、共同性随意運動障害等を含む。フルロチルも用量に関連した作用が見られたが、抑制性溶媒とは異なり筋肉緊張、前肢握力、開脚着地等の平衡機能又は接触反応、尾はさみ反応を含む感覚及び運動の反応には影響は見られなかった。フルロチルでは、数匹のマウスにおいて手で触れることにより痙攣を惹起した。これらの有機溶媒吸入による急性症状の回復は速やかであり、動物を曝露室から隔離して数分以内に回復した。以上の結果は、これらの溶媒を曝露した際の可逆的影響プロファイルは中枢抑制剤やアルコールのプロファイルに類似する。また、FOBはこれらの溶媒のプロファイルの明確化及び比較に有用である。³⁾ (Bowen et al., 1996)

7.1.2 マウスにトルエン(1,000-4,000ppm)、ベンゼン(1,000-4,000ppm)、1,1-トリクロロエタン(TCE、2,000-12,000ppm)、ジエチルエーテル(10,000-30,000ppm)、またはフルロチル(200-600ppm)を曝露した。30分間曝露させた後、不安条件防御試験(CDB, anxiety paradigm conditioned defensive burying test)またはホットプレート試験(hot plate test)を行った。フルロチル以外の溶媒では不安解消様行動が見られ、その強さはトルエン>ベンゼン>TCE>ジエチルエーテルであった。ホットプレート試験では痛み受容作用の増強がトルエン、TCEで、減弱作用がフルロチルで見られ、ベンゼン、ジエチルエーテルでは効果なかった。⁴⁾ (Paez-Martinez et al., 2003)

7.2 内分泌系に対する作用

7.2.1 ラットを用い、正常及び性腺摘除後テストステロン又はエストラジオール投与したラットのエーテルストレスに対する視床下部—下垂体—副腎皮質系の反応を検討した。エーテルストレス負荷及び無負荷20、40分後に血中のACTH(向副腎皮質性ホルモン)及びコルチコステロン、下垂体前葉のACTH、副腎のコルチコステロンを測定した。エーテルストレスにより血中ACTH及びコルチコステロンは上昇し、副腎のコルチコステロンも上昇する。しかし、下垂体ACTHはストレス無負荷に比し著しく減少した。この反応は雄よりも雌で顕著であった。睪丸を摘除後テストステロンを処置したラットではエーテルストレスに対する血中ACTH及びコルチコステロン反応は正常な雄と同様であった。一方、卵巣を摘除した

雌では正常雄と同様の反応を示したが、エストラジオール投与により正常雌と同様な反応を示した。このようにエーテルストレスに対する雌ラットの下垂体—副腎皮質系への過剰反応はエストラジオールの刺激効果によるものである。⁵⁾ (Lesniewska et al., 1990)

7.2.2 ジエチルエーテルは種々の行動的影響を有し、ストレスホルモンを刺激するがそれらを惹起する濃度については余り注目されていない。成熟したNIH雄マウスを用い、エーテルを 1,000–30,000ppmの吸入室で吸入させて行動及び神経内分泌反応を調べた。ミルク提示FI-60 秒間スケジュールで反応を維持した時、1,000ppm、30 分間の吸入では行動への影響は最小であった。3,000–10,000ppmでは反応回数は 2 倍に上昇したが、それ以上の濃度では反応は殆ど完全に消失した。5 分間の吸入では同様の濃度で 30 分間吸入の時よりも小さい濃度依存性の影響が見られた。幼若マウスで同様な濃度範囲でジエチルエーテルを吸入させた結果、血中ACTH及びコルチコステロンの濃度は吸入時間及び吸入濃度依存的な上昇が認められた。10,000ppm、5 分間の吸入ではACTHは 25.95pg/mLから 310.5pg/mLへと上昇し、コルチコステロンには影響なかった。30,000ppm、30 分間吸入ではコルチコステロンは 70ng/mLから 418ng/mLへ、ACTHは 19.13pg/mLから 80.5pg/mLへ濃度依存的に上昇した。30 分間吸入による影響は 10,000ppm、5 分間吸入の時ほど大きくはなかった。⁶⁾ (Glowa, 1993)

7.2.3 新生仔脳の性分化時に吸入したエチルエーテルの、雄ラットの成熟後の繁殖性及び性行動に対する影響を検討した。雄性ラットの生誕直後にエーテルを吸入させたところ、成熟時の体重、精巣重量、血中テストステロンには影響は見られなかったが繁殖性に変化が認められた。即ち、精子細胞及び精子数の減少、副精巣尾部の精子通過時間の増加並びに精子産生量の低下が見られた。性行動は低下し、去勢した雄にエストロゲン投与した際に見られるホモ様行動が見られた。恐らく、エーテルは性分化時のテストステロンのピークを遅らせるか低下させ、それが視床下部を介する雄化を変化させるものと思われる。この結果は、胎仔脳の性分化の臨界期である分娩前後にエーテルに曝露すると内分泌に異常を来し、雄ラットの繁殖性や性行動に長期間の影響が見られ、中枢神経系の不完全な雄化を介した内分泌障害を示唆する。⁷⁾ (Arena and Pereira, 2002)

7.3 循環系に対する作用

7.3.1 18匹のSD系雄性ラットを用い、エーテル麻酔前、麻酔下手術適応時及び麻酔終了後20分、1 時間、3 時間後に心拍出量、血流分布を測定した。エーテル麻酔により動脈圧は低下し、心臓インデックスは上昇、末梢抵抗は低下した。その後残余効果として動脈圧は徐々に上昇し、末梢抵抗も上昇した。麻酔終了 1 時間後には心臓インデックスは正常に回復した。脳及び心臓への血流は、エーテル麻酔中に増加し 1 時間後には有意であった。腎、脾、小腸等他臓器では麻酔中に血流は減少し、少なくとも 20 分間は持続した。⁸⁾ (Stanek et al., 1988)

7.4 その他に対する作用

7.4.1 麻酔剤であるジエチルエーテルの血中グルコース、インシュリン及び脂質に対する影

響を絶食下のWistar系ラットで検討した。ジエチルエーテルはストレス、カテコラミン及びグルココルチコイドの遊離放出のみならず組織のグルコース利用の低下の結果として血中グルコースを有意に上昇させた。しかし、トリグリセリド、コレステロール及びリン脂質には有意な変化は見られなかった。高血糖状態になってもインシュリンの上昇も見られなかったが、ケトン尿、アシドーシス及び炭酸イオンの増加が見られた。これらのラットにインシュリンを投与すると高血糖は是正された。以上の知見はエーテル麻酔下では膵臓のインシュリン分泌促進刺激としてのグルコースを認識する能力を欠いていることを示唆している。⁹⁾ (Perez-Llamas et al., 1992)

7.4.2 ラットをエーテル麻酔すると一過性の高アンモニア血症を呈する。血中アンモニアの上昇は四塩化炭素障害ラットやインドメサシン投与ラットで最も顕著であるが、フェノバルビタール投与ラットでは見られなかった。以上の結果は、肝におけるエーテル代謝とアンモニア代謝の相互作用を示唆する。¹⁰⁾ (Watanabe and Kuwabara, 1994)

8 ヒトにおける知見

8.1 使用過誤

8.1.1 36歳の女性でエーテルを静脈内に自己注射し急性呼吸器苦痛症候群(ARDS)の典型的な症状を示した。血液動態では左室圧低下を伴った正常な血流パターンが見られたが、背腹のレントゲン写真では播種性且つ両側性の肺浮腫が認められた。進展した症状から呼吸器を保護するために酸化窒素の吸入、抗炎症ステロイド投与が選択的治療法となる。¹¹⁾ (Lambermont et al., 1998)

8.2 その他

8.2.1 エーテル膀胱炎の4例目の症例報告。Foreyカテーテルバルーンの溶解にエーテルを使用した後膀胱炎を発症した。障害の程度は、正常な排尿を維持するために小腸膀胱形成術を必要とする程度であった。Foreyカテーテルバルーンのエーテルによる溶解は機械的な崩壊による方法にとって替えるべきである。¹²⁾ (Gattegno et al., 1988)

引用文献

- 1) Land PC, Owen EL, Linde HW. Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology*. 1981; 54(1): 53-6
- 2) Garcia-Estrada J, Navarro-Ruiz A, Banuelos-Pineda J, Gomez V, Albarran-Rodriguez E, Garzon P. Inhalation of organic solvents during the last third of pregnancy in Sprague-Dawley rats, Somatometric and cerebellar consequences in newborn animals. *Arch. Invest. Med.*, 1990; 21(4): 311-7
- 3) Bowen SE, Wiley JL, Evans EB, Tokarz ME, Balster RL. Functional observational battery comparing effects of ethanol, 1,1,1-trichloroethane, ether, and flurothyl. *Neurotoxicol.*

- Teratol., 1996; 18(5): 577-85
- 4) Paez-Martinez N, Cruz SL, Lopez-Rubalcava C. Comparative study of the effects of toluene, benzene, 1,1,1-trichloroethane, diethyl ether, and flurothyl on anxiety and nociception in mice. *Toxicol Appl. Pharmacol.*, 2003; 193(1): 9-16
 - 5) Lesniewska B, Miskowiak B, Nowak M, Malendowicz LK. Sex differences in adreno-cortical structure and function. XXVII. The effect of ether stress on ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized, and testosterone- or estradiol-replaced rats. *Res. Exp. Med(Berl)*. 1990; 190(2): 95-103
 - 6) Glowa JR. Behavioral and neuroendocrine effects of diethyl ether exposure in the mouse. *Neurotoxicol. Teratol.* 1993; 15(4): 215-21
 - 7) Arena AC, Pereira OC. Neonatal inhalatory anesthetic exposure: reproductive changes in male rats. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 2002; 123(4): 633-40
 - 8) Stanek KA, Davis MHJr, Coleman TG. Residual effects of ether anesthesia on whole-body hemodynamics and organ blood flows in the rat. *J. Pharmacol. Methods.* 1988; 20(2): 95-101
 - 9) Perez-Llamas F, Zamora S, Rosique MJ, Sastre JF. Effects of inhalation of ethyl-ether on glycemia and on some variables of intermediate metabolism in rats. *Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys.* 1992; 100(5): 335-7
 - 10) Watanabe A, Kuwabara Y. Hyperammonemia induced in rats by inhalation anesthesia with ether. *Res. Exp. Med(Berl)*. 1994; 194(3): 157-64
 - 11) Lambermont B, Dubois C, Fraipont V, Radoux L, D'Orio V. Near fatal respiratory distress following massive ether intravenous injection. *Intensive Care Med.* 1998; 24(6): 624-5, Comment in : *ibid.* 1999; 25(3): 337-8
 - 12) Gattegno b, Michel F, Thibault P. A serious complication of vesical ether instillation: ether cystitis. *J. Urol.* 1988; 139(2): 357-8, Comment in: *ibid.* 1989; 142(1): 141

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年10月12日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed、Toxnet : diethyl ether/to, diethyl ether/ae)

和名：エリスリトール

英名：Erythritol

No.: 146

コード：120316

CAS 登録番号：149-32-6

別名：エリスロール、Erythrol

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(5) □FDA

最大使用量：

経口投与 5 g

■GRAS(GRN000076)

JECFA の評価：

甘味料としての1日許容摂取量(ADI)は、規定できない。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	?	腹腔内	7000 - 9000 mg/kg	Beck et al., 1936 ¹⁾
マウス	?	腹腔内	約 8000 - 9000 mg/kg	Beck et al., 1938 ¹⁾
ラット	?	経口	> 18000mg/kg	Beck et al., 1938 ¹⁾
ラット	雄	静脈内	6600 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット	雌	静脈内	9600 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット	雄	皮下	>16000 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット	雌	皮下	>16000 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット	雄	経口	13100 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット	雌	経口	13500 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
イヌ	雄	経口	>5000 mg/kg	Ozeki et al., 1988 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 1群各10匹の雌雄CD-1マウスにエリスリトールの7.5、15および30 g/kg/day相当量を13週間混飼投与した。15および30 g/kg/dayでは、雌雄とも摂水量、尿量、尿中蛋白排泄量およびマーカー酵素が増加し、30 g/kg/dayでは、雄で体重減少、雌で腎重量の増加、雌雄とも盲腸重量の増加がみられた。しかしながら、これらの変化は生理的な変動

範囲内であり、毒性変化ではないと思われた。無影響量は7.5g/kg/dayであった。¹⁾(Til et al., 1992, 1996)

2.2 ラット

2.2.1 1群各6匹の雌Wistarラットにエリスリトールの5および10 g/kg/day相当量を28日間混餌投与した。5 g/kg/day以上で尿量の増加が、10 g/kg/day群では一過性的下痢、摂水量の増加、盲腸重量の増加および血清中のトリグリセロール量の減少が認められた。最小影響量は5 g/kg/dayであり、無毒性量は求められなかった。¹⁾(Oku & Noda, 1990)

2.2.2 1群各10匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールの、雄では5.4および11 g/kg/day相当量を、雌では5および9.9 g/kg/day相当量を28日間混餌投与した。低用量および高用量とも雄では、腎重量の増加、雌では盲腸および脾臓重量の増加がみられ、高用量では雄で盲腸重量の増加、雌で腎重量の増加が、また雌雄とも血漿アルカリフォスファターゼの上昇がみられた。最小影響量は5 g/kg/dayであり、無毒性量は求められなかった。¹⁾(Til & Wijnands, 1991; Til & Modderman, 1996)

2.2.3 1群各12匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールの0、1、2、4および8 g/kg/dayを13週間経口投与した。さらに0、4および8 g/kg/day投与では、1群各6匹の雌雄ラットに4週間の回復期間を設定した。4 g/kg/day群では、雄では血漿中Naの減少、腎重量の増加および副腎の類洞拡張が、雌では血中尿素窒素の増加が、また雌雄とも下痢および/または軟便、尿中のNaおよびCl排泄量の増加がみられた。8 g/kg/day群では下痢とともに、自発運動の減少、摂水量の増加、血漿中のNaおよびCl濃度の減少、血中尿素窒素の増加、尿量、尿中のNa、KおよびClの排泄量増加、腎および副腎重量の増加および尿管の拡張がみられた。雄の腎重量増加を除いて、これらの所見には回復性が認められた。無影響量は2 g/kg/dayであった。¹⁾(Yamamoto et al., 1989)

2.2.4 1群各15匹の雄Wistarラットにエリスリトールの0、2.5、5および10 g/kg/day相当量を13週間混餌投与した。10 g/kg/dayでは尿量、摂水量、尿中NAG、血清アルカリフォスファターゼおよび盲腸重量の増加がみられた。無影響量は5 g/kg/dayであった。¹⁾(Til et al., 1991, 1996)

2.2.5 1群各22匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールの0、1、1.73および3 g/kg/dayを180日間静脈内投与した。さらに、1 g/kg/day群を除いて各群6匹のラットに4週間の回復期間を設定した。1.73g/kg以上の用量で、雄では体重および血清Kの減少、雌では血中尿素窒素の増加が、また雌雄ともに摂水量、尿量、網赤血球、副腎および腎重量の増加がみられた。回復期間終了時には、雄の高用量で体重増加抑制がみられ、雌の中間および高用量で尿量増加が継続していた。無影響量は1 g/kg/dayであった。¹⁾(Kamata et al., 1990a)

2.3 イヌ

2.3.1 1群各3匹の雌雄ビーグルにエリスリトールの0、1.25、2.5および5 g/kg/dayを13週間経口投与した。さらに0、2.5および5 g/kg/dayでは、1群各2匹の雌雄に4週間

の回復期間を設定した。雌雄とも 2.5 および 5 g/kg/day群において、嘔吐、下痢および/または軟便、摂水量の増加、胸腺の萎縮がみられた。また 5 g/kg/dayでは、尿量増加、尿潜血および腎臓の病理組織学的変化がみられた。症状、生化学検査および尿パラメータは、4 週間の回復期間で消失したが、胸腺の萎縮および腎臓の異常は回復しなかった。無影響量は、1.25 g/kg/dayであった。¹⁾ (Yamaguchi et al., 1990)

2.3.2 1 群各 4 匹の雌雄ビーグルにエリスリトールの 0、1、2.2 および 5 g/kg/dayを 180 日間静脈内投与した。さらに 0、2.2 および 5 g/kg/day投与では、1 群各 2 匹の雌雄に 4 週間の回復期間を設定した。雄では 1 g/kg/dayで摂水量の増加、雌で血中尿素窒素の増加および嘔吐がみられた。高用量群では、雄で尿中Cl増加およびK減少、前立腺間質の繊維化および腺房上皮の萎縮が、雌雄で嘔吐、摂水量および尿量の増加、膀胱出血による赤色尿、尿中Na増加がみられた。無影響量は求められなかった。¹⁾ (Kamata, 1990b)

2.3.3 1 群各 4 匹の雌雄ビーグルにエリスリトールの 0、0.7、1.7 および 3.8 g/kg/day相当量を 53 週間混餌投与した。3.8 g/kg/day群で雌雄とも摂水量および尿量の増加がみられたことから、無影響量は 1.7 g/kg/dayであった。¹⁾ (Dean & Jackson, 1992; Dean et al., 1996)

3 遺伝毒性

指標	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	ネズミチフス菌 TA98、 TA100、TA1535、 TA1337 および TA1538	370-30000 μg/plate	陰性	Blijleven, 1990 ¹⁾
復帰変異	ネズミチフス菌 TA98、 TA100 および TA1337 大腸菌 WP2uvrA	15.8-5000 μg/plate	陰性	Kawamura et al., 1996 ¹⁾
染色体異常	チャイニーズ・ハムスター 由来 CHL/IU	1.25-10 mmol/L	陰性	Nakatsuru et al., 1988 ¹⁾ Kawamura et al., 1996 ¹⁾

4 がん原性

4.1 ラット

4.1.1 1 群各 20 匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールを雄で 0、0.46、1.4 および 5 g/kg/day相当量、雌で 0、0.54、1.7 および 7.5 g/kg/day相当量を 78 週間混餌投与した。高用量群で飲水量の増加、血漿アルカリフォスファターゼの上昇、尿量および尿中Ca排泄の増加が認められた。無影響量は 1.4 g/kg/dayであった。¹⁾ (Til & van Nesselrooij, 1994)

4.1.2 1 群各 50 匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールを雄で 0、0.86、2.2 および 4.6 g/kg/day相当量、雌で 0、1、2.6 および 5.4 g/kg/day相当量を 104 週間混餌投与した。最高用量でもがん原性は認められなかった。中用量以上で、雄では尿量の増加、また雌