

ラット	間歇吸入	200 mg/m ³ /5 時間/28 週	¹⁾ (MSDS, 2005), ²⁾ (RTECS, 2004)
ウサギ	間歇吸入	200 mg/m ³ /5 時間/28 週	²⁾ (RTECS, 2004)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 アルミニウムおよび酸化アルミニウムの肺に対する影響を、英国内の飛行機プロペラ研磨作業員において血液検査と胸部X線検査により調査した。作業員の口周辺部における大気中のアルミニウム平均濃度は3~5 mg/m³ であり、作業員から3 m離れた大気中にアルミニウム粉塵は認めなかったが、酸化アルミニウムは0.1 mg/m³ 濃度で常存していた。研磨機および艶出し機周辺の大気中酸化アルミニウム濃度は、それぞれ、0.24 および 2.7 mg/m³ であり、研磨作業員の 97 名のうち、27 名は咳、そして 10 名は浅い呼吸を訴えた。病歴の問診では、研磨作業員と他の工場従事者との間に有意な差は見られず、また血球数においても両者に明らかな違いは見られなかったが、アルミニウム作業従事者に多形核白血球の傾向を示した。X線検査では 92 名中、7名の肺周辺部に陰影を認めた。これらの結果より、アルミニウムおよび酸化アルミニウムに気管、気管支または肺に何らかの病変を生じさせるようなエビデンスは得られていない。³⁾ (Hunter et al., 1944)
- 8.2 酸化アルミニウム(アルミナ)と関連した肺疾患について、実験的および疫学的なデータが総説された。1958 年以来各種アルミナ製品の製造に従事した 1109 名の調査では、過度な塵埃濃度で暴露した非喫煙作業員において酸素供給能がわずかではあるが有意に減少していたこと以外は、肺線維症や塵肺症に対し否定的な結果であった。また、製陶作業員におけるアルミナ被爆に関する別の調査においても、塵肺症や他の慢性呼吸器系疾患に関連したエビデンスは得られていない。その他の調査を含めた最終結論として、著者は、特殊な試験を除き、アルミナの肺繊維原性は極めて低いとしている。⁴⁾ (Dinman, 1988)
- 8.3 酸化アルミニウムの研磨や旋盤に従事する1000名の作業員について調査された。かれらの被爆期間の平均は25年である。酸化アルミニウムに被爆した作業員のうち、9名に間質性線維症を示唆する知見が報告された。さらに3名は組織生検され、3例に蜂巣状の間質性線維が見られた。1例には珪肺症や石綿沈着症に見られるシリカ線維やアスベスト線維が見られたが、アスベスト小体やシリコン結節が存在しないことより、線維症は別の原因が示唆された。酸化アルミニウムおよびアルミニウム合金のようなアルミニウムが、自然値を超えてかなりの量が出現していた。これらの作業員では通常被爆により疾病を発症させる恐れがあり、混合型の塵埃線維症が想定されたとき、酸化アルミニウムは最も可能性があると著者らは示唆している。⁵⁾ (Jederlinic et al., 1990)
- 8.4 酸化アルミニウムに被爆した作業員の肺において鉍物濃度が分析された。対象者は男性5名(26-72才)であり、以前にアルミニウム産業に従事し、職業性と考えられる肺機能障害または肺線維症と評価されていた。かれらのうち4名は少なくとも4年以前にアルミニウム含有物からの被爆が終り、残り1名は6カ月前にアルミニウム被爆を終了していた。3名は気管支肺泡洗浄(BAL)処置が施され、ほかの2名は肺実質組織が生検された。B

AL洗浄液と生検検体は、エネルギー分散型X線分光器を備えた透過型電子顕微鏡により、アルミニウムと他の塵埃粒子が解析された。さらに洗浄液と肺組織標本は、アスベスト小体について光学式顕微鏡により解析されたが、アスベスト小体は認められないか、または有意な基準値に達していなかった。肺組織標本では非繊維性鉱物粒子が約 $(6.4-8.5) \times 10^9$ /gの高濃度で認められ、粒子中にアルミニウムを40-56%含有していた。またBAL洗浄液中にアルミニウム線維が $3 \times 10^2 - 2.1 \times 10^4$ /mL認められた。アルミニウム線維はかなり短く、そして薄く、長さは5ミクロン以下で平均長は1-2ミクロンであり、アスペクト比(縦×横)は 8.6×25.6 であった。線維はアルミニウムからのみ構成され、他の元素は検出されなかった。この調査から、以前にアルミニウム産業に従事していた作業者の肺にはアルミニウム線維が有意に保持されることが判明した。さらに追求して、線維の原因を確認し、起こりうる健康への影響を立証することが必要である。⁶⁾ (Voisin et al., 1996)

引用文献

- 1) MSDS-OHS: OHS00950 (2005.6.16)
- 2) RTECS: BD1200000 (2004.11)
- 3) Hunter D, Milton R, Perry KMA, Thompson DR Effect of Aluminium and Alumina on the Lung in Grinders of Duralumin Aeroplane Propellers. Brit. J. Ind. Med. 1944; 1(3): 159-164
- 4) Dinman BD Alumina-Related Pulmonary Disease. J. Occupational Med. 1988; 30(4): 328-335
- 5) Jederlinic PJ, Abraham JL, Churg A, Himmelstein JS, Gaensler EA Pulmonary Fibrosis in Aluminium Oxide Workers. Investigation of Nine Workers, with Pathologic Examination and Microanalysis in Three of Them. Am. Rev. Respir. Disease 1990; 142(5): 1179-1184
- 6) Voisin C, Fisecki F, Buclez B, Didier A, Couste B, Bastien F, Brochard P, Pairon J-C Mineralogical Analysis of the Respiratory Tract in Aluminium Oxide-exposed Workers. Eur. Respir. J. 1996; 9(9): 1874-1879

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月16日	新規作成(検索式; JECFA, Medline : aluminium oxide、CA, RTECS, MSDS : 1344-28-1)

和名:合成ケイ酸アルミニウム

英名:Synthetic Aluminum Silicate

No.:358

コード:001238

CAS 登録番号:12141-46-7

別名:

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基(1999)・粧配規 □外原規
□USP/NF □EP □FDA

最大使用量:

経口投与 1.8g, 一般外用剤 120mg/g, 舌下適用 200mg, 歯科外用及び口中用 30mg

1 単回投与毒性

1.1 ラット

1.1.1 1群10匹のHarlan-Wisterラットに32g/kgのSodium aluminosilicateを単回経口投与した。体重に影響はなく、病理組織学的変化も認められなかった。³⁾(Mellon Institute, 1974)

1.1.2 5匹のラットに1, 5及び10mgのケイ酸アルミニウムを気管内点滴投与した。炎症反応として、終末細気管支周囲を中心としたリンパ球及び上皮様巨大細胞の顕著な増加が認められた。初期線維化像も認められた。10mgまで用量依存的に反応は増大した。気管支肺胞洗浄液中にはマクロファージ、好中球及びリンパ球数の順に細胞が認められた。¹⁾(Lemaire et al, 1989)

1.1.3 雌雄ラット(24匹/群)にケイ酸アルミニウムを20mg胸腔内投与した。対照群には生理食塩水を投与した。ほぼすべての動物で、限局性の慢性胸膜炎及び線維化がわずかな癒着とともに認められた。心膜の癒着と中皮の増殖が認められた。一部(3/67例)に悪性中皮腫を発症した個体が認められた。²⁾(Pigott and Ishmael, 1992)

1.2 ウサギ

1.2.1 ウサギ(2-3kg, 1匹/群)に1, 5, 16, 32g/kgのSodium aluminosilicateを胃内投与した。その結果、投与1あるいは2時間後、胃内壁はわずかに白色化及び中等度の浮腫が認められたが、病理組織学的所見は認められなかった。³⁾(Mellon Institute, 1974)

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群雌雄各10匹のラットにSodium aluminosilicateを1, 3, 10%になるよう飼料に混入し30日間投与した。Sodium aluminosilicate投与群では、摂水量、尿量とそのpHが増加し、尿の比

重及び体重減少が認められた。高、中用量群では、雌雄少数例に間質性腎炎、わずかな膀胱の変性(移行上皮肥厚, 粗大黄色膿疱)が認められが、低用量群ではほとんど認められなかった。³⁾(Mellon Institute, 1974)

2.2 イヌ

2.2.1 1群雌雄各3匹のイヌにSodium aluminosilicateを1, 3, 10%になるよう飼料に混入し30日間投与した。Sodium aluminosilicate投与群では、摂水量, 尿量とそのpHが増加し, 尿の比重及び体重減少が認められた。高用量群では、雌の腎重量の減少, 雌雄の白血球数及び尿素窒素の増加, 単球数の増加及び好酸球数の減少(高及び中用量群), 体重の減少が認められた。低用量群ではこれらの変化はわずかであった。³⁾(Mellon Institute, 1974)

以下、3-8については該当文献なし。

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

引用文献

- 1) Lamaire I, Dionne PG, Nadeau D, Dunnigan J. Rat lung reactivity to natural and man-made fibrous silicates following short-term exposure. Environ Res 1989; 48: 193-210.
- 2) Pigott GH, Ishmael J. The effect of intrapleural injections of aluminium and aluminium silicate (ceramic fibers). Int Exp Pathol 1992; 73: 17-46.
- 3) Mellon Institute. Molecular sieves in powder, pellet and crystal form, single peroral doses to rats and rabbits. Report 34-65. Prepared for Union Carbide Corporation. Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, PA. 5 pp.

改訂履歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年12月12日	新規作成(検索式; JECFA - Monographs & Evaluation : Aluminum)

和名:合成ケイ酸マグネシウムナトリウム

英名: Synthetic Sodium Magnesium Silicate

No.: 360

コード: 120037

CAS 登録番号: 53320-86-8

別名: ラポナイト XLG

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)(合成ケイ酸ナトリウム・マグネシウム) USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 10 mg/g、直腸腔尿道適用 90mg

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 ウサギ

2.1.1 1 群雌雄各 5 匹の日本白色種ウサギに、ラポナイト XLG 45, 600 mg にハードファットを配合し真珠状に造粒した坐剤を 1 日 1 回 28 日間直腸内投与した。対照群にはハードファットのみ造粒した坐剤を投与した。ラポナイト XLG 45 mg 群および 600 mg 群では、雌雄とも、一般状態と投与部位の観察、体重、血液学検査、剖検所見、器官重量および病理組織学的所見において、対照群と同様に、ラポナイト XLG 投与に起因する変化は認められていない。ウサギの直腸内反復投与による無影響量は、600 mg/animal と考えられる。¹⁾(永露 ほか、1991)

以下、3-8 については該当文献なし。

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

引用文献

1) 永露博昭, 上月裕一, 田中千晶, 松本浩子, 平間伸一, 吉原久美, 柳 雅史 ほか

ラポナイト XLG (CMS) 坐剤のウサギにおける反復投与毒性試験

薬理と治療 1991; 19(4):1441-1454

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年11月30日	新規作成(検索式; JECFA, Medline : Sodium Magnesium Silicate, CA, MSDS-OHS, RTECS : 53320-86-8)

和名:コハク化ゼラチン

英名:Succinylated Gelatin

No.: 371

コード: 122104

CAS 登録番号:39340-57-3

別名:コハク酸ゼラチン、ゼライス、ニツピ^o

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:

経口投与 1.2 g

以下、1-7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

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

8.1 6名の健康男性被験者にコハク化ゼラチンを 330 mL注入したあと、腎機能検査および尿蛋白排泄が測定された。本剤の注入により、血圧と糸球体濾過への影響は小さいが、腎血流量および免疫グロブリンやアルブミンの尿排泄には影響した。そのために低分子量蛋白質の β 2-ミクログロブリンおよび α 1-ミクログロブリンの尿中排泄は増加した。 β -NAGの尿排泄は変わらないことより、尿細管細胞への損傷はないと思われ、この作用は尿細管における蛋白質の再吸収を競合的に抑制することに起因すると思われた。¹⁾ (ten Dam et al., 2001)

8.2 48才の男性に冠動脈バイパス手術が施行された。そのさい代用血漿としてコハク化ゼラチンが注入され、さらに麻酔導入後に突然血圧が低下して(100/50 → 40/10 mmHg)、コハク化ゼラチンによると考えられるアナフィラキシー反応が発生した。主な反応は心臓血管の抑制であり、アンジオテンシンアミドを注入する治療法により改善し、手術は無事に終了した。²⁾ (McKinnon et al., 1994)

8.3 手術のさい、コロイド状血漿増量剤として注入されたコハク化ゼラチンに対し、非常に重

篤なアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応が報告された。患者の主症状は、頻脈および陰性ST波と同時に血圧の低下であった。³⁾ (Israelian et al., 2004)

引用文献

- 1) ten Dam MA., Branten AJ., Klasen IS., Wetzels JF. The gelatin-derived plasma substitute *Gelofusine* causes low-molecular-weight proteinuria by decreasing tubular protein reabsorption. *J. Crit. Care* 2001; 16(3): 115-120
- 2) McKinnon R. P., Sinclair C. J. Angiotensinamide in the treatment of probable anaphylaxis to succinylated gelatin (*Gelofusine*). *Anaesthesia* 1994; 49(4): 309-311
- 3) Israelian L. A., Lubnim A. Iu. Intraoperative anaphylactic/anaphylactoid reaction to infusion of a modified liquid gelatin. *Anesteziologija i reanimatologija* (Russia) 2004; (2): 36-40

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月02日	新規作成(検索式; JECFA, Toxnet : Succinylated Gelatin, CA, RTECS, MSDS-OHS : 39340-57-3)

和名:コポリビドン

英名:Copolyvidone

No.:376

コード:111968

CAS 登録番号:25086-89-9

別名:コリドン VA64、プラスドン S-630

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:

経口投与 12mg

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10月03日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations: Copolyvidone、MEDLINE/PubMed:Copolyvidone)

和名:ゴマ油

英名:Sesame Oil

No.:377

コード:001249

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(1999)・粧配規 外原規

USP/NF(28/23) EP FDA

最大使用量:

経口投与 1.78g, 静脈内注射 30mg, 筋肉内注射 300mg, その他の注射 2mL,

皮下注射 300mg, 一般外用剤 909mg/g, 直腸腔尿道適用 4.31g

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

改訂履歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年12月16日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs&Evaluation : sesame oil, Medline/PubMed: sesame oil, Toxnet: sesame oil)

和名:コロイド性含水ケイ酸アルミニウム

英名: Colloidal Hydrous Aluminum Silicate

No.: 386

コード: 110204

CAS 登録番号:

別名: オスモス N

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:

一般外用剤 36mg/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10月03日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations: Colloidal Hydrous Aluminum Silicate、MEDLINE/PubMed: Colloidal Hydrous Aluminum Silicate)

和名:酢酸亜鉛

英名:Zinc Acetate

No.:391

コード:107756

CAS 登録番号:5970-45-6

別名:酢酸亜鉛2水塩

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(28/23) EP(5)(Zinc acetate dihydrate) FDA

最大使用量:

皮下注射 0.12mg

JECFA の評価:

酢酸亜鉛単独としての評価はない。元素としての亜鉛の栄養学的必要量と毒性量の間には大きな開きがある。硫酸亜鉛を1日量 600mg(亜鉛として200mgに相当)までを1日2,3回に分割して数ヶ月間投与した臨床研究の結果に基づいて、亜鉛としてのヒトでの最大摂取耐用量を暫定値として0.3-1.0mg/kgと設定している。⁴⁾(WHO Food Additives Series 17, 第26回会議、1982年)

以下の項目については、塩化亜鉛、酸化亜鉛及び硫酸亜鉛の項も参照されたい。なお、WHOの第26回会議の記録には、その他の亜鉛塩についての記載もあるので併せて参照されたい。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

化合物	動物種	投与経路	LD ₅₀ 値(mg/kg)	文献
	マウス	経口	287	Domingo et al., 1988 ¹⁾
	マウス	腹腔内	20.2	Jones et al., 1979 ²⁾
	マウス	腹腔内	0.49mmole/kg	Llobet et al., 1988 ³⁾
	マウス	腹腔内	108	Domingo et al., 1988 ¹⁾
	ラット	経口	794	Domingo et al., 1988 ¹⁾
	ラット	腹腔内	162	Domingo et al., 1988 ¹⁾
<u>酢酸亜鉛 7 水塩</u>	ラット	経口	750	Hahn & Schunk, 1955 ⁴⁾
<u>酢酸亜鉛 7 水塩</u>	ラット	経口	2,460	Smith et al., 1969 ⁴⁾

1.2 1群10匹の雌雄マウス(若年マウス;3~4週令、成熟マウス;10~12週令)に酢酸亜鉛を腹腔内に投与し、第1、3、5、7、14日目のLD₅₀を算出した。⁵⁾(Hogan et al., 1987)

	若年♂	若年♀	成熟♂	成熟♀
1日目	算出不能	算出不能	45.2mg/kg	算出不能
3日目	115.2mg/kg	115.2mg/kg	44.4mg/kg	50.4mg/kg
5日目	110.1mg/kg	109.1mg/kg	44.2mg/kg	46.0mg/kg
7日目	105.2mg/kg	101.4mg/kg	42.0mg/kg	44.2mg/kg
14日目	97.8mg/kg	99.6mg/kg	42.0mg/kg	42.0mg/kg

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラットに、酸化亜鉛懸濁液及び酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、リンゴ酸亜鉛の水溶液を亜鉛量として1日量0.5-34.4mgを35-53週間投与した。一般状態、体重、摂餌・摂水量、尿検査、血球数、ヘモグロビン、臓器の肉眼的及び顕微鏡的観察、亜鉛摂取量、尿・糞・臓器中の亜鉛量を測定した。臨床所見、種々の検査所見に異常は見られなかった。⁴⁾(Drinker et al., 1927a)

2.1.2 1群10匹のラットに酢酸亜鉛2水和物を0mg・160mg・320mg・640mg/Kg 体重/日、を摂取するよう飲用水に混ぜて3ヵ月間投与した。実験終了時に尾静脈から血液を採取し、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血漿中グルコース、GOT、GPT、ALP、尿素、クレアチニンを測定した。640mg/Kg投与群のみ尿素およびクレアチニンがコントロール群に比べ有意に高値であったが、他の検査値は正常範囲内であった。⁶⁾(Llobet et al., 1988)

2.1.3 1群10匹のラットに酢酸亜鉛2水和物を0mg・80mg・160mg・320mg/Kg 体重/日、を摂取するよう飲用水に混ぜて1ヵ月間投与した。ラットは、体重増加、摂食量、飲水量、血液学的検査、血漿化学的検査をモニタリングされた。結果は、いずれの群も栄養学的パラメーターに有意な影響を及ぼさなかった。また、血液、肝臓、腎臓損傷も引き起こさなかった。本試験結果は、酢酸亜鉛2水和物の毒性学的最大無作用量(no-observable-effect level; NOEL)が320mg/kg 体重/日であることを示した。⁷⁾(Llobet et al., 1988)

3 遺伝毒性

3.1 サルモネラ菌・マウスリンパ腫細胞

3.1.1 L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験において、用量依存的に陽性反応を示し、10 μg/mL で突然変異頻度が倍増した。サルモネラ/哺乳類マイクロゾームプレート取り込み試験の結果は、一貫して陰性であった。酢酸亜鉛は、50-7200 μg/プレートの用量範囲で、試験した5株において、毒性も変異原性も認められなかった。⁸⁾(Thompson et al., 1989)

3.2 ヒト白血球

3.2.1 In vitro ヒト白血球において、酢酸亜鉛(濃度: $3.0 \times 10^{-5}M$ 、 $3.0 \times 10^{-4}M$ 、 $1.5 \times 10^{-3}M$)によって誘発した染色体損傷度を調査した。白血球細胞は 48 および 72 時間後に回収し、染色体異常を調査した。すべての濃度において染色体異常細胞数はコントロールに比較して有意に増加し、最高濃度では致死性であった。⁹⁾ (Santra et al., 2000)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 鶏卵

5.1.1 卵を強制通風自動回転恒温器に 96 時間入れた後、0.5mg、1.0mg、2.0mg の酢酸亜鉛を房室を通して卵内注射した。19 日目までのインキュベーション後、胚を採取し先天奇形を検査した。また、重量および頭頂一臀部の長さを測定した。致死率は用量依存がみられた。LD50 は約 1.0mg であった。0.5mg および 2.0mg 投与群は、対照群に比較して有意に頭頂一臀部の長さが減少した。¹⁰⁾ (King et al., 1979)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 学習能力に対する作用

7.1.1 1 群 9 匹のマウスに 1%酢酸亜鉛溶液を飲用水として 28 日間与え、学習記憶力を調査した。酢酸亜鉛は記憶形成機能に影響を与えなかったが、学習の消去を促進する作用が示唆された。¹¹⁾ (Oliveira et al., 2001)

7.2 抗原性

7.2.1 6 匹のマウスに 20%酢酸亜鉛溶液を 5 日間貼付した。全数に中度の刺激が認められた。¹²⁾ (Lansdown et al., 1991)

7.2.2 8 匹のモルモットに 20%酢酸亜鉛溶液を 5 日間貼付した。全数とも明らかな反応は認められなかった。¹²⁾ (Lansdown et al., 1991)

7.2.3 1 群 4 匹のウサギに 20%酢酸亜鉛溶液を 5 日間貼付した。オープンパッチテストでは 3 匹にわずかな刺激が認められ、クローズドパッチテストでは全数に強い刺激が認められた。¹²⁾ (Lansdown et al., 1991)

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) Domingo JL, Llobet JM, Paternain JL, Corbella J. Acute Zinc Intoxication: Comparison of the Antidotal Efficacy of Several Chelating Agents. *Veterinary and Human Toxicology*. 1988; 30: 224-228
- 2) Jones MM, Schoenheit JE, Weaver AD. Pretreatment and Heavy Metal LD50 Values. *TOXICOL APPL PHARMACOL*. 1979; 49: 41-44
- 3) Llobet JM, Domingo JL, Corbella J. Antidotes for zinc intoxication in mice. *Archives of Toxicology*. 1988; 61: 321-323
- 4) Zinc (WHO Food Additives Series 17), The 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization, Geneva 1982 (accessed; Oct. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm>)
- 5) Hogan GR, Cole BS, Lovelace JM. Sex and Age Mortality Responses in Zinc Acetate-Treated Mice. *Bulletin of Environmental and Toxicology*. 1987; 39: 156-161
- 6) Llobet JM, Domingo JL, Colomina MT, Mayayo E, Corbella J. Subchronic Oral Toxicity of Zinc in Rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 1988; 41: 36-43
- 7) Llobet JM, Domingo JL, Colomina MT, Paternain JL, Corbella J. Toxicidad en ratas del zinc administrado oralmente. *REV SANID HIG PUBLICA*. 1988; 62: 439-446
- 8) Thompson ED, McDermott JA, Zerkle TB, Skare JA, Evans BLB, Cody DB. Genotoxicity of zinc in 4 short-term mutagenicity assays. *Mutation Research*. 1989; 223: 267-272
- 9) Santra M, Talukder G, Sharma A. Comparison of Chromosome Damage Induced by Three Zinc Compounds Using Human Leukocyte Culture. *Biol Trace Elem Res*. 2000; 78: 113-119
- 10) King DW, Chen DCC, Wung AWS, Hsu JL, Lai JM, Chiang H, Lu GR. Interrelationships of Zinc, Cadmium and Lead in Chick Embryogenesis. *PROC NATL SCI COUNG REPUB CHINA*. 1980; 4: 55-64
- 11) de Oliverira FS, Viana MR, Antonioli AR, Marchioro M. Differential effects of lead and zinc on inhibitory avoidance learning in mice. 2001; 34: 117-120
- 12) Lansdown ABG. Interspecies Variations In Response To Topical Application Of Selected Zinc Compounds. *FOOD CHEM TOXICOL*. 1991; 29: 57-64

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月18日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations: Zinc Acetate、MEDLINE/PubMed:Zinc Acetate)

和名:酢酸カリウム

英名:Potassium Acetate

No.:394

コード:105488

CAS 登録番号:127-08-2

別名:Acetic acid,potassium salt

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原基

USP/NF(28/23) EP(5) FDA

最大使用量:

眼科用剤 0.4mg、殺虫剤

GRAS(Unlisted GRAS)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	5.0g/kg ¹⁾
マウス	経口	3250mg/kg ²⁾

以下、2-7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

7 その他の毒性

8 ヒトに関する知見

8.1 特に重篤な作用を引き起こす恐れのある見解はなかった。²⁾ いかなる急性・亜急性・慢性毒性の人への発現はみられなかった³⁾

8.2 誤飲または、吸入によって体内に吸収されると、軽い症状として咳・咽頭痛を起こす。³⁾

8.3 胃腸障害:食欲不振、下痢等が現れることがある。⁴⁾

8.4 循環器:一時に大量を投与すると心臓伝導障害が現れることがあり、死に至ることがある。⁴⁾

8.5 皮膚 発赤 ; 重大な悪影響を与えなかった。³⁾ 皮膚接触については、軽い搔痒感・発赤を引き起こす。³⁾

系統的な毒性は確認されておらず皮膚に付着しても事実上内蔵に毒性はないと考えられる。¹⁾

8.6 眼 発赤 ; 眼への影響は、軽い掻痒感・発赤を引き起こす。³⁾

引用文献

- 1) (株)バティネ商会→クライオテック CF7 製品安全データシート USA; 1 Enviromentra health & Safty
- 2) Chemical LAND21(2005/12)
- 3) MSDS(Number:P5381、1911/02/01)
- 4) 司生堂製薬(2005/11/08)

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年12月28日	新規作成(検索法;Yahoo→Potassium Acetate→クライオテックCF7 製品安全シート、Potassium Acetate'工業製品・無生物の化学薬品) ⁴⁾ 、Yahoo→Potassium Acetate→MSDS、Yahoo→酢酸カリウム→司生堂製薬)

和名:酢酸トコフェロール

英名:Tocopherol Acetate

No.:397

コード:001263

CAS 登録番号:—

別名:ビタミン E 酢酸エステル, 酢酸 *d*- α -トコフェロール(110952), α -Tocopherol Acetate
 収載公定書:

■JP(14) □薬添規 ■局外規(2002)(酢酸 *d*- α -トコフェロール) □食添 ■粧原基(1999)(酢酸 DL- α -トコフェロール)・粧配規 □外原規

□USP/NF ■EP(5)(all-*rac*- α -Tocopheryl Acetate, RRR- α -Tocopheryl Acetate) □FDA

最大使用量:

経口投与 6mg, 一般外用 1mg/g

■GRAS(182.8890)(α -Tocopherol Acetate)

1. 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	LD ₅₀ > 4 g/kg	Hoffmann,1995 ¹⁾
ラット	LD ₅₀ > 4 g/kg	Hoffmann,1995 ¹⁾
ラット	LD ₅₀ > 16 g/kg	Roche,1994 ²⁾
ラット 経皮投与	LD ₅₀ > 3 g/kg	Hoffmann,1995 ¹⁾ , Roche,1994 ²⁾
ラット 経口投与	LD ₅₀ > 5 g/kg	BASF, 1933 ³⁾ , BASF,1996 ⁴⁾

2. 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 10匹の雄のHoltzmanラットに(60 IUの*dl*- α -Tocopheryl Acetateを配合した)基本の餌に600あるいは6000 IU/kgのTocopheryl Acetateを添加し, 2.91×10^6 IU/kgの vitamin A (retinyl acetate換算)を添加あるいは添加しない餌で8週間飼育した。その結果, 基本食群に比較して, 基本食にTocopheryl Acetateを添加した群では, 体重増加量及び摂餌量が有意に増加した。基本食にTocopheryl Acetate及びvitamin Aを添加した群では, 体重増加量及び摂餌量は基本食群と同等であった。Tocopheryl Acetateのみ摂取した群では, 血漿中のグロブリンの減少, 血中コレステロールの増加が認められ, 血漿中アルブミン, 血中ヘモグロビンは変動しなかった。血漿中及び肝臓中のvitamin A量は増加した。Tocopheryl Acetateにより, 副腎重量は有意に減少した。⁵⁾(Jenkins and Mitchell, 1975)

2.1.2 1群雌雄各60匹のCharles River CDラットに500, 1000及び2000 mg/kg/dayの*dl*-Tocopheryl Acetateを104週間混餌投与した。対照群は通常食とした。24, 25及び26

週には、観察されたうつ血症状を和らげるため、飲水にvitamin K1 を添加した。残りの試験期間には、食餌にvitamin K1 を添加した。試験の結果、体重増加量及び摂餌量は対照群と投与群で差はなかった。8 週目の高用量群の雌雄では、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び赤血球数が統計学的有意に減少した。同群で、アルカリフォスファターゼの有意な上昇が試験期間中しばしば見られたが、これらは投与に関連した反応ではないと考えられた。4-26 週では、alanine aminotransferaseの上昇が投与量に従って認められた。52 週で屠殺した雌の高用量群では、肝臓の絶対重量が対照群に比較して増加した。104 週では、肝臓の絶対重量及び相対重量とも対照群に比較して有意な差は認められなかった。雌の全群比較をしたとき、中用量群では、肝臓の相対重量が有意に増加した。雄の低用量群の 18 週、中用量群の 16 週、高用量群の 15 週で、腸、尿管、眼窩及び髄膜に出血が見られ、爪と鼻孔の僅かな外傷のあとの所にも出血が見られた。4 週及び 16 週の雄の全群で、プロトロンビン時間は延長したが、vitamin K添加後には回復した。顕微鏡観察の結果、肝小葉中心付近に空胞化(泡沫状)マクロファージの集簇が投与群に認められることがあった。⁶⁾(Wheldon et al., 1983)

2.1.3 2 群の雄のSDラット(18 匹/群)に、vitamin E不含の基本食に 200 ppmのdl- α -Tocopheryl Acetate添加、あるいはそれに更に 1000 ppmのNaNO₂を添加した食餌で 9 週間飼育した。22 匹のラットには 1000 ppmのNaNO₂添加食、18 匹の対照群には基本食のみで飼育した。その結果、飼育開始 5 週後、dl- α -Tocopheryl Acetate非摂取群の溶血が 85 %以上で見られたのに対し、摂取群の溶血は 5%未満であった。基本食にNaNO₂を添加した群の 9 匹は試験期間中に死亡した。対照群及び他の群に死亡例は見られなかった。dl- α -Tocopheryl Acetate不含NaNO₂添加群では、塊状の肝細胞壊死、中等度の筋変性、尿細管上皮変性及び好酸性腸炎が認められ、好酸性腸炎及び中等度の筋変性は対照群にも認められた。しかし、dl- α -Tocopheryl Acetate摂取群には異常は認められなかった。dl- α -Tocopheryl Acetate非摂取群では、血清クレアチニンホスホキナーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、GOT及びピルビン酸キナーゼ活性の上昇が認められた。dl- α -Tocopheryl Acetate非摂取群では、NaNO₂添加によりこれらの酵素活性が上昇した。dl- α -Tocopheryl Acetate摂取あるいは非摂取にかかわらず亜硝酸塩摂取群では、メトヘモグロビンが増加し、ヘマトクリット値及び赤血球数が減少した。dl- α -Tocopheryl Acetate非摂取亜硝酸塩摂取群では、他の群と比較して、白血球、好中球、リンパ球、単球及び好酸球数が増加した。⁷⁾(Chow et al., 1984)

2.1.4 1 群雌雄各 30 匹のFischer 344ラットにコーンオイルを溶媒として、125, 500 及び 2000 mg/kg のd- α -Tocopheryl Acetateを 3.5 mL/kg, 90 日間強制経口投与した。対照として、溶媒 3.5 mL/kg投与群及び非投与群を設けた。その結果、高用量群 10 匹中 7 匹の雄が死亡あるいは 9-11 週に瀕死状態となり、屠殺した。死因は被験物質投与に関連したもので、体内に出血が認められた。平均体重と摂餌量は溶媒対照群と同様であった。500 及び 2000 mg/kg群の雌で肝の相対重量が有意に増加した。高用量群の雄で、下痢、頻呼

吸、鼻からの出血、暗色便及び(死亡前日に多く)目の周りに赤色の痂皮が認められた。中高用量群の雄では、用量依存的に血液化学的パラメータが有意に上昇した。この変化は出血性素質による血液減少による。被験物質投与に関連した変化は雌では認められなかった。投与に関連した臨床化学的变化は認められなかったが、甲状腺刺激ホルモンの有意な上昇が被験物質投与全例で認められた。2000 mg/kg群の雄で、トロンボプラスチン時間、APTTの延長及びフィブリノーゲンの増加が認められた。500 mg/kg群の雄でAPTTの延長が認められた。雌では、APTTの延長が用量依存的に見られ、高用量群でのみ有意差が認められた。被験物質投与に関連した出血性素因として、雄の7匹及び雌の2匹では出血あるいは出血性炎症が鼻、食道、唾液腺、気管、縦隔、精巣上体あるいは髄膜に認められた。顕微鏡観察の結果、被験物質投与に起因した肺腺腫様過形成及び慢性間質性炎症、細胞増生、うっ血、肺胞壁の肥厚及び泡沫状マクロファージの出現が投与全例に認められた。発生率及びその程度は用量依存的であった。高用量の雄の4匹で、骨髓造血が見られた。⁹⁾(Abdo et al., 1986)

2.1.5 ラット及びイヌにおけるTocopheryl Acetateの4週間反復経口投与毒性試験では、2500, 5000, 10000あるいは20000 ppmのTocopheryl Acetate投与により毒性変化は認められていない。³⁾(BASF, 1993)

2.2 ウサギ

2.2.1 新生仔のウサギにTocopheryl Acetateを静脈内投与し、Low-energy(10匹)あるいはHigh-energy(5匹)の食餌を与えた。Low-energyの食餌とは新生仔に与えられる標準小児用液であり、high-energyの食餌とは成熟ウサギのミルクと同等の液である。Tocopheryl Acetateは25mg/mL濃度の4mL/kg bwを1回/日、7日間静注した。その結果、Tocopheryl Acetateを静脈内投与したLow-energyの食餌群では試験期間中死亡は見られなかったが、High-energyの食餌群では、投与後6日に1匹が死亡した。死亡原因は不明だが、操作上のミスではないと考えられた。Tocopheryl Acetate投与した場合、肝臓及び肺にTocopheryl Acetateの分布が増大し、組織中 γ -Tocopheryl Acetateも上昇した。Tocopheryl Acetate投与動物の血液化学検査及び組織学的検査結果はTocopherol投与動物の結果と同様であった。High-energyの食餌でTocopheryl Acetateを静脈内投与した群では、1匹に僅かな肝細胞リポドーシス、3匹に中等度の胆汁うっ滞、2匹に脾細胞リポドーシス及び全例に副腎のリポドーシスが認められた。⁹⁾(Rivera et al., 1990)

2.3 ブタ

2.3.1 1-2日齢新生ブタを用いて、水溶性polysorbate 80 (90 mg/mL)及びpolysorbate 20 (10 mg/mL)を溶媒としたTocopheryl Acetateの毒性試験を実施した。6匹はdl- α -Tocopherol, 50 IU/kg/dayを13日間にわたり静脈内にボラス投与した。その際の静注速度は毎回90秒間である。別の4匹には1回7時間の点滴静注を6日間行った。また、別の6匹には筋肉内注射を13日間行った。溶媒投与群としては、2ないし4 mL/kg/dayの溶媒のみを夫々各群6匹に投与したほか、対照群としては5匹に生理食塩液を投与し