

和名:ジプロピレングリコール

英名:Dipropylene Glycol

No:449

コード:101938

CAS 登録番号:25265-71-8

別名:DPG

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原基

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 200mg/kg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀¹⁾(BUA 1996)

マウス	腹腔内	4.5-4.6g/kg
ラット	経口	1.5-15 g/kg
ラット	腹腔内	10-10.6g/kg
モルモット	経口	17.6g/kg
ウサギ	静脈内	5-8g/kg
ウサギ	局所投与(皮膚)	>5g/kg
イヌ	静脈内	11.5g/kg

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 B6C3F1 雌雄マウスにDipropylene Glycol(DPG)5,000、10,000、20,000、40,000、および80,000 ppmを3ヶ月間飲水投与した。その結果80,000 ppm投与群の雄3匹、雌1匹が死亡した。40,000 ppmの雄ラットおよび80,000ppmの雌雄ラットでは小葉中心性の肝細胞肥大を伴う肝臓重量の増加が認められた。²⁾(Hooth et al. 2004)

2.2 ラット

2.2.1 F344/N雌雄ラットにDPG 5,000、10,000、20,000、40,000、80,000 ppmを3ヶ月間飲水投与した。死亡は認められなかった。10,000 ppm以上の投与群の肝臓重量ならびに40,000 および80,000 ppm投与群の腎臓重量の増加が認められた。20,000 ppm以上の投与群の雄ラットおよび80,000ppm投与群の雌ラットでは肝臓および腎臓病変の有意な頻度増加が認められた。その他、嗅上皮細胞の変性巣が80,000 ppm投与群のすべてのラットに認められた。また、80,000 ppm投与群の雄ラットでは、精巣萎縮、精巣上体の精子

低形成、包皮腺の萎縮が認められた。²⁾ (Hooth et al., 2004)

3 遺伝毒性

3.1 遺伝毒性なし。³⁾ (J Am Coll Toxicol 1994)

4 癌原性

4.1 1群雌雄各50匹のB6C3F1マウスに10,000 ppm(1%)、20,000(2%)あるいは40,000 ppm(4%)のDipropylene Glycolを、42年間飲水投与した。また、F344/Nラットには2,500、10,000あるいは40,000 ppmを同様に投与した。その結果、雌雄のラットおよびマウスに腫瘍発生率の増加は認められず、発癌作用は認められなかった。但し、Dipropylene glycol群では雄ラットにおける腎症および肝臓と唾液腺の炎症ならびに雌雄ラットにおける鼻粘膜上皮の萎縮等の発症率増加および重篤化が認められた。⁴⁾ (Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.2004)

4.2 B6C3F1雌雄マウスにDPG 5,000、10,000、20,000、40,000、および80,000 ppmを、F344/N雌雄ラットにDPG 5,000、10,000、20,000、40,000 および80,000 ppmを2年間飲水投与した。その結果、マウス、ラットともにDPGの投与に関連した腫瘍の増加は認められなかった。非腫瘍病変として、雄ラットでは、腎症とその二次性変化としての上皮小体および前胃病変の程度及び頻度の増加が、また肝臓の組織球および炎症性肉芽腫巢の増加が認められた。さらに、雌雄ラットでは胆管過形成と嗅上皮病変の頻度増加が認められた。マウスでは変化は認められなかった。²⁾ (Hooth et al., 2004)

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

5.1.1 マウスにPropylene Glycolを皮下投与した場合、胎仔奇形のわずかな増加が認められたが、経口投与での生殖発生毒性試験では毒性は認められなかった。³⁾ (J Am Coll Toxicol . 1994)

5.2 ラット

5.2.1 1群20-25匹の妊娠CDラットにDPG 0、800、2,000、5,000mg/kg を妊娠6-15日の間経口投与し、催奇形性および母動物に対する作用を調べた。その結果、2,000mg/kg投与群の25例中1例、5,000mg/kg投与群の22例中2例が死亡した。胎仔の平均体重の用量依存的な減少が認められたが、催奇形性を含め他の検査項目には変化は認められなかった。以上の結果、母動物に対するDPGの無毒性量は800mg/kg、生殖発生毒性は5,000mg/kg以上と判断された。⁵⁾ (Bates et al., 1992-1)

5.3 ウサギ

5.3.1 1群24匹の妊娠NZWウサギにDPG 0、200、400、800、1200mg/kg を妊娠6-19日の間経口投与し、催奇形性および母動物に対する作用を調べた。その結果、母動物毒性

ならびに催奇形性作用、胎仔致死および発育抑制作用は認められなかった。以上の結果、母動物および胎仔に対するDPGの無毒性量は 1200mg/kgと判断された。⁶⁾ (Bates et al., 1992-2)

6 局所刺激性

- 6.1 Polypropylene Glycolは動物実験では、眼粘膜および皮膚刺激はほとんどない。²⁾ (Hooth et al.,2004)
- 6.2 ウサギの皮膚に対し、極わずかあるいは軽度の刺激が認められた。⁷⁾ (J Am Coll Toxicol .1985)
- 6.3 ウサギの皮膚、眼: >20g/kg 軽度刺激。¹⁾ (BUA 1996)

7 その他の毒性

- 7.1 抗原性
 - 7.1.1 Polypropylene Glycolには感作性は認められなかった。³⁾ (J Am Coll Toxicol .1994)
- 7.2 吸入毒性
 - 7.2.1 急性・亜慢性吸入毒性についての動物実験では、ほとんど目・皮膚のかぶれを観察しなかった。³⁾ (J Am Coll Toxicol .1994)

8 ヒトに関する知見

- 8.1 皮膚接触:発赤
 - 8.1.1 Butylene GlycolあるいはHexylene Glycolのヒト皮膚パッチ試験では、かなり低用量で一次刺激性が認められた。また、Butylene Glycolのヒト反復傷害パッチテストでは皮膚感作性は認められなかった。従って、Butylene Glycol、Hexylene Glycol、Ethoxydiglycol、およびDPGは化粧品として現状用いるには安全であると結論された。⁷⁾ (J Am Coll Toxicol .1985)
 - 8.1.2 DPGはボランティアでは、単回投与では皮膚刺激性は認められなかった。さらに、低濃度希釈液の反復投与では感作性は認められなかった。⁸⁾ (BIBRA working group 1991)
- 8.2 眼球 :発赤
 - 8.2.1 いずれも軽度の刺激。20°Cで気化したとき、空気中で有害濃度に達する速度は不明である。眼、皮膚を軽度に刺激する。⁹⁾ (ICSC 2000)
- 8.3 その他の所見
 - 8.3.1 生分解能等:DPGは、実験レベルでは易生物分解性ではない。適正な微生物と最適化された実験環境下であれば、90%以上のより速やかな一次分解が達成可能となる。¹⁾ (BUA 1996)
 - 8.3.2 TLV は設定されていない。⁹⁾ (ICSC 2000)

引用文献

- 1) BUA 1996;162: 70
- 2) Hooth MJ, Herbert RA, Haseman JK, Orzech DP, Johnson JD, Bucher JR. Toxicology and carcinogenesis studies of dipropylene glycol in rats and mice. Toxicology. 2004; Nov 15:204(2-3):123-40.
- 3) Final report on the safety assessment of Propylene Glycol and Polypropylene Glycols. J Am Coll Toxicol 1994;6(13):437-91
- 4) NTP toxicology and carcinogenesis studies of dipropylene glycol(CASNo.25265-71-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice(drinking water studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.2004 Jun;(511):
- 5) Bates HK; Price CJ; Marr MC; Myers CB; Heindel JJ; Schwetz BA. Final report on the developmental toxicity of dipropylene glycol (CAS #25265-71-8) in Sprague-Dawley(CD) rats. NTIS Technical Report (NTIS/PB92-196179)(NTP/TER-90-14)1992 May,166
- 6) Bates HK; Price CJ; Marr MC; Myers CB; Heindel JJ; Schwetz BA. Final report on the developmental toxicity of dipropylene glycol (CAS #25265-71-8) in New Zealand White rabbits. NTIS Technical Report (NTIS/PB92-238294)(NTP/TER-90-14)1992 Sep,128
- 7) Final report on the safety assessment of butylene glycol, Hexylene glycol, ethoxydiglycol, and dipropylene glycol J Am Coll Toxicol.1985; 4(5):223-48
- 8) BIBRA working group BIBRA Toxicolgy International.1991);4
- 9) ICSC(2000)Oct.

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年12月28日	新規作成(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=15388239&query_hl=1、toxinet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f./temp/S I p k26:115.:body、 NCBI→Pubmed→(Dipropylene Glycol)、ICSC→CAS_No.110-98-5)

和名:ジメチルエーテル

英名:Dimethyl Ether

No.: 454

コード: 005219

CAS 登録番号:

別名:Methyl ether, DME, Oxybismethane

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基(1999)・粧配規 外原基(1991)

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 426mg/g、舌下適用 214 μ L/mL、殺虫剤

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 空气中 0.02, 0.2 及び 2 % (v/v) を雌雄に 1 日 6 時間週 5 日, 30 週間暴露した。試験終了時, 雌ラットの高投与群の肝重量に有意な影響はなかったが, 血清 GPT レベルは上昇した。組織学的異常は, 肝臓又は他のいずれの臓器にも認めなかった。¹⁾ (Collins et al., 1978)

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) Collins CJ, Cobb LM, Purser DA. Effects of chronic inhalation of dimethyl ether in the rat. *Toxicology*. 1978 Sep; 11(1): 65-71.

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月12日	新規作成(検索式; Medline/PubMed: dimethyl ether/to)

和名: 臭化カリウム

英名: Potassium Bromide

No.: 460

コード: 001317

CAS 登録番号: 7758-02-3

別名: 臭化 K

収載公定書:

JP(14) 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原基

USP/NF EP(5) FDA

最大使用量:

眼科用剤 適量

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ヨウ素及び臭素含量既知の標準飼料で飼育した雄ラットに臭化カリウムを与えた。飲水中 10, 50 又は 100 mg の Br^-/L を 16 及び 66 日間, 100, 200 及び 400 mg の Br^-/L を 100 日間与え, 対照は臭化カリウムを与えなかった。処置動物の甲状腺は, 低濃度 (10 ~ 100mg の Br^-/L 飲水中) においても, 上皮性濾胞構成部位の成長促進があり, コロイドの減少を付随した高い濾胞細胞を有し, 実質の散在性又は集簇性の微小濾胞の再配列も伴った。パラフィン標本での免疫組織学的検索によって算出したPCNA-LI 指数 (PCNA陽性核, 切片中濾胞細胞核総数分の 100) を用いると, 臭化物投与動物では有意に高く ($P < 0.01$), 組織学的変化, 臭化物濃度及び濾胞細胞の分裂活性と良く相関した。

¹⁾ (Velicky et al., 1997a)

2.1.2 ヨウ素及び臭素含量既知の標準飼料で飼育した雄ラットに臭化カリウムを与えた。飲水中 10, 50 又は 100mg の Br^-/L を 16 及び 66 日間与え, 対照は臭化カリウムを与えなかった。甲状腺の濾胞上皮の成長, 微小濾胞組織の再配列, 濾胞内コロイドの減少, 濾胞上皮の高さ及び細胞分裂数の増加並びに濾胞血管新生の増加が生じた。画像解析では, コロイド容積の有意な減少にもかかわらず微小濾胞の増加が付随した。サイログロブリンの免疫組織化学的陽性度は, 暴露動物で微小濾胞内で減少し, より大きな濾胞内ではより低含量であった。甲状腺中の臭素濃度は, 臭素摂取量に応じて増加し, 同時にヨウ素/臭素比率は減少した。 T_4 の血漿中レベルは 16 及び 66 日投与の両者で低下し, T_3 は 66 日投与でのみ低下した。TSHレベルには有意な変化を認めなかった。²⁾ (Velicky et

al., 1997b)

2.1.3 ヨウ素及び臭素含量既知の標準飼料で飼育した雄ラットに臭化カリウムを与えた。飲水中 100, 200 及び 400mg の Br^-/L を 133 日間与え、対照は臭化カリウムを与えなかった。甲状腺は、濾胞細胞の成長亢進によって、コロイド含量が低いかゼロのごく小さい濾胞が増生し、実質の微小濾胞再構成をもたらした。体型測定分析では、コロイド容積の有意な減少と微小濾胞 ($100\ \mu^2$ 及び $100\sim 300\ \mu^2$ の面積) の数の著しい増加を示した。甲状腺細胞の核の分裂数の増加も伴い、血管新生も増加した。血漿中 T_4 濃度は臭素濃度依存性に有意に減少した。コロイド中のサイログロブリンの免疫反応性は 400 mg の Br^-/L 投与で減少した。³⁾ (Velicky J. et al., 1998)

2.1.4 ラットを 6 群及び対照群に分け、臭化カリウム水溶液を 15, 50 又は 100 mg /L の濃度で 16 日又は 66 日間摂取させ、甲状腺微小血管新生について走査電子顕微鏡によって対照群と比較した。臭化カリウム摂取動物では、濾胞の毛細血管網中のメッシュの密度と数の増加が見られた。末梢血管は血管壁の平滑化を示し、濾胞の中心部の血管網の分布は、形態学的変化を受けなかった。⁴⁾ (Cozzolino et al., 2005)

2.2 イヌ

2.2.1 正常なイヌに、臭化カリウムを 30 mg/Kg , 12 時間ごとに 115 日間経口投与して薬物動態力学を検討した。血清, 尿, 脳脊髄液の臭素化合物濃度を、投与開始時, 蓄積期間, 安定状態時及び後の投与量調整時に測定した。投与量維持の間は、神経学的欠損は見られなかったが、脳幹聴覚誘起反応においてI波及びV波の有意な潜伏期シフトが明瞭であった。続く投与量調整の後、血漿中臭化物濃度の約 400 mg/dL では、尾の不全麻痺が 2 匹にみられた。⁷⁾ (March et al., 2002)

以下、3-6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

7.1 病態動物に対する作用

7.1.1 リウマチ性関節炎による慢性の後肢不自由と特発性てんかんである難治性発作のある4才齢のジャーマンシェパード犬の症例報告。関節炎はプレドニゾンとピロシカム、発作はフェノバルビタールとクロナゼパムで治療したが、発作は難治性であったので、クロナゼパムの代わりに臭化カリウムを用いた。4箇月後再入院し検査した。抑圧、横倒及び意識朦朧までの経過をとる神経学的症状が見られた。瞳孔不同、筋肉痛、反射の低下が目されたため、血清臭素濃度を測定し、2.7 mg/mL であったためブロム中毒と診断した。

⁵⁾ (Yohn. et al., 1992)

7.1.2 臭化カリウムの1日 29 mg/Kg 体重の投与量でてんかん治療をしていた8才齢のラボラドールレッドリバーをブロム中毒と診断した。臨床症状は、後肢虚弱、運動失調及び指南力障害であった。内因性クレアチニンクリアランスの測定診断で腎不全もブロム中毒亢進に応じた。生理食塩水による利尿、臭化物の停止及びフェノバルビタール処置によって、異常な神経症状は寛快した。⁶⁾ (Nichols et al., 1996)

8 ヒトにおける知見

8.1 後退性腎盂造影にラジオコントラスト剤として用いた臭化カリウムによる腎不全をきたした2症例。腎臓の上部尿管の線維化及び脂肪壊死による障害であった。⁸⁾ (Joyce et al., 1985)

8.2 過度の疲労があり、意識集中が困難な49才の女性の症例。早い会話により混乱し協調性に欠き、不安と不眠症のために6週間、臭化物含有の製剤混合物(毎日0.09 gの臭化カリウム及び1.8 gの臭化ナトリウム)を処方化された。合計摂取量は60 gとなった。慢性ブロム中毒の診断は、著しく増加した血清臭素濃度(325 mg/L)により確定した。⁹⁾ (Steinhoff & Paulus, 1992)

8.3 臭化カリウムが重症の小児間代性筋痙攣性てんかんに著しく有効であることは知られているが、熱性小結節性パニック(Weber-Christian症候群)のような皮膚の副作用がまれに出現する。1993年に壊死性パニックの最初の3例を報告し“ハロゲンパニック”という言葉を導入した。これは、皮下結節の集簇、発熱、赤沈亢進、肝脾激痛及び腹痛を伴う全身性疾患である。後に皮膚及び皮下組織の強度の壊死が深い潰瘍を伴って発生する。本報告では5例の病歴と経過を示し、アレルギー性と毒性による根拠を示唆している。¹⁰⁾ (Diener W. et al., 1998)

8.4 1999年8月以来、重度てんかんの3才の日本人女児を臭化カリウムにより治療していた。改善に乏しいため2000年5月に0.5 g/dayから0.8 g/dayに投与量を増やした。同時期細菌性肺炎による高熱もあった。6月11日突然、背中と顔に赤色丘疹が出現、視診では、背中と顔の顆粒サイズの暗赤色紅斑性丘疹及び丘疹であった。背中のある部分では小膿胞性又は壊死性中心をもつ卵形ないし環状であった。中心に陥凹をもつ丘疹は、ヘルペス感染像を示したが、Tzank testは陰性であった。生検では好酸球と好中球の多量の細胞浸潤があり、表皮内及び真皮内に膿瘍を形成した。5月25日の血漿中レベルは43.7 mEq/L(正常値0~5 mEq/L)であったが、6月14日には114 mEq/Lに増加した。¹¹⁾ (Anzai S. et al., 2003)

引用文献

- 1) Velicky J, Titlbach M, Lojda Z, Jelinek F, Vobecky M, Raska I. Expression of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the rat thyroid gland after exposure to

- bromide. *Acta Histochem.* 1997 Nov; 99(4): 391-9.
- 2) Velicky J, Titlbach M, Duskova J, Vobecky M, Strbak V, Raska I. Potassium bromide and the thyroid gland of the rat: morphology and immunohistochemistry, RIA and INAA analysis. *Ann Anat.* 1997 Oct; 179(5): 421-31.
 - 3) Velicky J, Titlbach M, Lojda Z, Duskova J, Vobecky M, Strbak V, Raska I. Long-term action of potassium bromide on the rat thyroid gland. *Acta Histochem.* 1998 Feb; 100(1): 11-23.
 - 4) Cozzolino MF, Pereira KF, Chopard RP. Analysis of thyroid gland microvascularization in rats induced by ingestion of potassium bromide: a scanning electron microscopy study. *Ann Anat.* 2005 Mar; 187(1): 71-6.
 - 5) Yohn SE, Morrison WB, Sharp PE. Bromide toxicosis (bromism) in a dog treated with potassium bromide for refractory seizures. *J Am Vet Med Assoc.* 1992 Aug 1; 201(3): 468-70.
 - 6) Nichols ES, Trepanier LA, Linn K. Bromide toxicosis secondary to renal insufficiency in a epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1996 Jan 15; 208(2): 231-3.
 - 7) March PA, Podell M, Sams RA. Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy Beagles. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002 Dec; 25(6): 425-32.
 - 8) Joyce DA, Matz LR, Saker BM. Renal failure and upper urinary tract obstruction after retrograde pyelography with potassium bromide solution. *Hum Toxicol.* 1985 Sep; 4(5): 481-90.
 - 9) Steinhoff BJ, Paulus W. Chronic bromide intoxication caused by bromide-containing combination drugs. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992 Jul 3; 117(27): 1061-4.
 - 10) Diener W, Sorni M, Ruile S, Rude P, Kruse R, Becker E, Bork K, Berg PA. Panniculitis due to potassium bromide. *Brain Dev.* 1998 Mar; 20(2): 83-7.
 - 11) Anzai S, Fujiwara S, Inuzuka M. Bromoderma. *Int J Dermatol.* 2003 May; 42(5): 370-1.

改定経歴

版No.	作成日	内容
01	2005年12月13日	新規作成(検索式:Medline/PubMed: potassium bromide/to)

和名: 臭化カルシウム

英名: Calcium Bromide

No.: 461

コード: 001318

CAS 登録番号:

別名: 臭化 Ca

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規 外原基

USP/NF EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 400mg

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 無防備の皮膚に臭化カルシウム液を曝した後に障害を受けた 2 例と臭化カルシウムの粉末に曝した後に障害を受けた 1 例の症例報告。すべての被った皮膚障害は、痛みがないことと、障害の全範囲にわたる遅発性の臨床症状によって特徴づけられる。更に治療は、移植片の消失まで困難でかつ遅い。¹⁾ (Saeed et al., 1997)

引用文献

- 1) Saeed WR, Distante S, Holmes JD, Kolhe PS. Skin injuries afflicting three oil workers following contact with calcium bromide and/or calcium chloride. Burns. 1997 Nov-Dec; 23(7-8): 634-7.

改定経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005 年 12 月 13 日	新規作成(検索式: Medline/PubMed: calcium bromide/to)

和名: 臭化ナトリウム

英名: Sodium Bromide

No.: 462

コード: 001321

CAS 登録番号:

別名: 臭化 Na, *Sedoneural*

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 □粧原基・粧配規 □外原基

□USP/NF ■EP(5) □FDA

最大使用量:

静脈内注射 10mg、筋肉内注射 10mg、皮下注射 10mg

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 運動の挙動を記録するために特別に創作したフレームの中に設置した標準ケージで個別飼育した。マウスの各群に 0, 400, 1200, 3600 又は 10,800 ppm の臭化ナトリウムを含む混餌飼料で 36 日間飼育した。完全自動装置を用いてマウスの夜間自発運動の記録と経過測定, 他の 3 つの変数 (回避時間, 自発の踏み車の様子及び体重) とともに, 試験飼料投与前, 投与中及び投与後の全 128 日間測定した。得られたデータを分散の単変量解析と多変量解析により統計学的に分析した。その結果, 挙動と体重における効果限界は, 飼料中臭化ナトリウムの 400 ppm と 1200 ppm の間のマウスにあった。¹⁾ (Hansen & Hubner, 1983)

2.1.2 雄ラットに正常食と臭化ナトリウム過剰食を 4 週又は 12 週摂取させた。濃度は飼料中, 0, 20, 75, 300, 1200 及び 19,200 mg/Kg であった。実験終了時, 下垂体, 甲状腺及び睾丸について病理組織学的及び免疫細胞化学的手法で検索した。一方, 血清中のホルモンレベルをラジオイムノアッセイによって証明した。病理組織学的には, 最高濃度で甲状腺の活性化と睾丸の精子形成能の低下を示した。免疫細胞化学的手法では, 甲状腺中のサイロキシン量の減少が注目された。下垂体の成長ホルモン生成細胞には影響はなかったが, TSH, ACTHの免疫活性は増加した。血清中のサイロキシン, テストステロン及びコルチコステロン濃度は低下傾向にあった。²⁾ (Loeber et al., 1983)

以下, 3-4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

5.1 ラット

5.1.1 ラットに飼料中臭化ナトリウムの 0, 75, 300, 1200, 4800 及び 19,200 mg/Kg の濃度で 90 日間摂取させると、内分泌系の一連の変化と甲状腺の活性化が最も顕著に現れる。更に、最高投与群では睾丸の精子形成能の低下、前立腺の分泌活性の低下、あるいは、卵巣の黄体数減少がみられた。同じ飼料濃度の 3 代の生殖試験では、2 つの高濃度群において、臭化物を外すことで可逆性と考えられる繁殖力の低下がみられた。臭素イオンの無作用量は飼料中 240 mg/Kg であった。³⁾ (va Leeuwen et al., 1983)

5.1.2 雌親ラットに飲水中 250 mg/% の NaBr の水溶液を自由摂取させることでラット胎仔に NaBr 暴露させた。対照には水道水か生理食塩水のいずれかを与えた。親への投与は妊娠 5 日～15 日に限定した。血液及び脳ホモジネート中の臭素濃度の測定によって胎仔への移行が投与期間中に限定されていないことが示された。排出遅延が原因で濃度の低下にもかかわらず、親は胎盤と乳を介して生後 10 日まで仔に臭素を供給した。出生後の有意な遅延が臭素処置したすべての動物で観察された。永続的な欠損は体重、脳重量及び脳組織の蛋白含量にみられた。加えて、脳の構造に変化があり、例えば新皮質の層状構造が修飾された。発達不足に対して、臭系球体の大きさは出生後のラットに一貫して大きくなり、臭系球体の直径は 3 箇月齢で対照に比べ 30 % 大きかった。ラットの出生前及び周産期における中等濃度の NaBr 暴露は、脳の発達を含めて出生後発達を妨げることを示した。⁴⁾ (Disse et al., 1996)

以下、6-7については該当文献なし。

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

8.1 健康ボランティア 21 人（経口避妊薬未使用又は非妊娠女性 11 名及び男性 10 名）に 1 日、1 mg/Kg の NaBr を 8 週間投与し、又 1 日許容摂取量の摂取で影響を受けるか否かを調べるために 2 サイクル投与した。特に内分泌系に注目した。すべての医学的経緯と生理学的検査の結果には、試験の前後の間に相違はなかった。血液、生化学及び尿分析の結果は、試験中変化はなかった。血漿中臭素濃度は、女性 0.08 ± 0.01 mmol/L ～ 0.97 ± 0.18 mmol/L、男性 0.08 ± 0.01 mmol/L ～ 0.83 ± 0.09 mmol/L であった。血清中のサイロキシン、遊離サイロキシン、サイロキシン結合グロブリン、トリヨードサイロニン、コルチゾール、テストステロン、エストラジオール及びプロゲステロン濃度に変化はなかった。

また、TRH及びLHRH投与の前後もTSH、プロラクチン、LH、FSHの血清中濃度も変化はなかった。⁵⁾ (Sangster et al., 1982)

- 8.2 健康ボランティアに、NaBrを0, 4又は9 mg/Kg/dayの用量でカプセル服用による二重盲検試験した。各投与は7人の男性に12週、また7人の避妊女性（経口避妊薬未使用）に3サイクル行った。特に内分泌系と中枢神経系に注目した。試験開始と終了時に医学的経緯と生理学的検査、血液検査、標準臨床化学及び尿分析の結果を記録した。カプセル摂取と関連する吐き気がみられた。内分泌系では9 mg/Kg/dayの女性群で、血漿中サイロキシン、トリヨードサイロニンが有意に上昇したが、すべて正常域であった。神経生理学的分析（EEG及び視覚誘発反応）で、9 mg/Kg/day投与群で、デルタ1と2活性の減少とベータ活性及び平均頻度の増加があったが、すべて正常域の範囲内であった。⁶⁾ (Sangster et al., 1983)
- 8.3 健康女子ボランティア45人に臭化ナトリウムの0, 4及び9 mg/Kg体重を経口的に投与した。試験は6回の月経周期の間継続し、最初の3回の月経周期にのみ投与した。試験開始時、投与期間の最後及び試験終了時に、生理学的検査及び血液学的臨床化学試験を行った。臭化物摂取に関係した吐き気を除き有害な作用はなかった。血漿中臭素濃度は4及び9 mg/Kg体重で投与期間終了時に上昇した。甲状腺ホルモン濃度に変化はなかった。4及び9 mg/Kg群の投与期間終了時アルファ1とベータバンドに有意な変化がみられた。視覚誘発反応には変化はなかった。NaBrのヒトでの無作用量は4 mg/Kg体重であると提示した。⁷⁾ (van Gelderen et al., 1983)
- 8.4 臭素疹（Bromoderma）とは、臭素を含む製品の使用によって起こる皮膚反応である。本報告では当施設で臭化ナトリウムを含んだシロップの投与により顔面と頭に病変を認めた2箇月齢の女兒について述べる。⁸⁾ (Bel et al., 2001)

引用文献

- 1) Hansen K, Hubner H. Effects of bromide on behaviour of mice. *Food Chem Toxicol.* 1983 Aug; 21(4): 405-8.
- 2) Loeber JG, Franken MA, van Leeuwen FX. Effect of sodium bromide on endocrine parameters in the rat as studied by immunocytochemistry and radioimmunoassay. *Food Chem Toxicol.* 1983 Aug; 21(4): 391-404.
- 3) van Leeuwen FX, den Tonkelaar FM, van Logten MJ. Toxicity of sodium bromide in rats: effects on endocrine system and reproduction. *Food Chem Toxicol.* 1983 Aug; 21(4): 383-9.
- 4) Disse M, Joo F, Schulz H, Wolff JR. Prenatal exposure to sodium bromide affects the postnatal growth and brain development. *J Hirnforsch.* 1996; 37(1): 127-34.
- 5) Sangster B, Krajnc EI, Loeber JG, Rauws AG, van Logten MJ. Study of sodium bromide in human volunteers, with special emphasis on the endocrine system.

- Hum Toxicol. 1982 Oct; 1(4): 393-402.
- 6) Sangster B, Blom JL, Sekhuis VM, Loeber JG, Rauws AG, Koedam JC, Krajnc EI, van Logten MJ. The influence of sodium bromide in man: a study in human volunteers with special emphasis on the endocrine and the central nervous system. Food Chem Toxicol. 1983 Aug; 21(4): 409-19.
- 7) van Gelderen CE, Savelkoul TJ, Blom JL, van Dokkum W, Kroes R. The no-effect level of sodium bromide in healthy volunteers. Hum Exp Toxicol. 1993 Jan; 12(1): 9-14.
- 8) Bel S, Bartralot R, Garcia D, Aparicio G, Castells A. Vegetant bromoderma in an infant. Pediatr Dermatol. 2001 Jul-Aug; 18(4): 336-8.

改定経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年12月14日	新規作成(検索式; Medline/PubMed: sodium bromide/to)

和名: ジンコウ末

英名: Powdered Eagle Wood

No.: 491

コード: 103195

CAS 登録番号:

別名: ジンコウ, 沈香末

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原基

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 0.64mg

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

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月13日	新規作成(検索式: Medline/PubMed: eagle wood/to)

和名:水酸化アルミナマグネシウム

英名:Magnesium Hydroxide-Aluminium Hydroxide Co-Precipitate

No.:498

コード:110651

CAS 登録番号:

別名: 水酸化アルミニウムマグネシウム(11453), サナルミン(106128)

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 300mg

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12日	新規作成(検索式;JECFA—Monographs&Evaluation : magnesium-hydroxide - aluminium-hydroxide-co-precipitate , Medline / Pub Med : magnesium-hydroxide - aluminium-hydroxide-co-precipitate , Toxnet—Toxicology & Environmental Health-Toxnet : magnesium-hydroxide - aluminium-hydroxide-co-precipitate)

和名：水酸化アルミニウムゲル

英名：Aluminum Hydroxide Gel

No.：500

コード：120268

CAS 登録番号：21645-51-2(Aluminum Hydroxide)

別名：Hydrated Aluminum Oxide

収載公定書：

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基(1999)(水酸化アルミニウム)・粧配規

外原規(1991)(水酸化アルミニウム)

USP/NF(28/23) EP(5)(Aluminum hydroxide,hydrated,for sdsorption) FDA

最大使用量：

経口投与 1.2g 一般外用剤 40mg/g

該当文献なし。水酸化アルミニウムの項を参照。

- 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

引用文献：

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
初版	2005年12月27日	新規作成(検索式; JECFA-Monograph&Evaluations: Aluminum Hydroxide Gel, PubMed: Aluminum Hydroxide Gel/to, Aluminum Hydroxide Gel/ae): 水酸化アルミニウムとしてはHITあり。

和名: 水酸化マグネシウム

英名: Magnesium Hydroxide

No.: 506

コード: 103940

CAS 登録番号: 1309-42-8 (anhydro)

別名: 水酸化 Mg, Magnesium hydrate, Marinco H, Magnesium hydride, Milk of magnesia, Magnesia magma

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原基
USP/NF(28/23) EP(5) FDA

最大使用量:

経口投与 10mg、殺虫剤

GRAS(184.1428)

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

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月15日	新規作成(検索式: Medline/PubMed: magnesium hydroxide/to)

和名：水素添加ダイズリン脂質

英名：Hydrogenated Soybean Phospholipid

No.: 507

コード：506017

CAS 登録番号：

別名：水素添加ダイズレシチン(110020)

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 160mg/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

引用文献：

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
初版	2005年12月27日	新規作成(検索式; JECFA-Monograph&Evaluations : Hydrogenated Soybean Phospholipid) (検索式; PubMed: Soybean)