

で与えたところ、ラットの甲状腺機能に影響はみられなかったと結論された(Danks et al., 1984)。

## 2.2 イヌ

### 2.2.1 イヌ 90 日間反復投与毒性試験

雌雄各 4 頭のビーグル犬から成る群に 0、0.3、1.0 または 3.0% (w/w) の濃度でソーマチンを 90 日間以上混餌投与した。投与期間中、毎週体重を記録し、摂餌量を毎日記録した。投与終了時、詳細な肉眼的検査を実施した。副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、甲状腺および子宮の重量を記録した。全動物から得られたこれらの臓器とその他の広範囲な組織に対して病理組織学的検査を実施した。

死亡はなく、投与による明らかな影響は認められなかった。雄のソーマチン投与群では、対照群と比較してわずかな体重増加が認められた。摂餌量および摂水量は投与の影響を受けなかった。眼科学的検査では、投与に関連した変化を認めなかった。投与第 4 週および 12 週に実施した血液学的検査では、雄の 3.0% ソーマチン投与群にヘモグロビン濃度、赤血球数、およびヘマトクリットのわずかな減少が認められた。しかし、これらの値は過去に対照群が示した測定値の範囲内にあった。血液生化学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。尿検査は投与の影響を受けなかった。終了時に実施した肉眼的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。絶対肝重量の増加(20%)が雄の 3.0% ソーマチン投与群で認められた。相対重量とした場合、臓器重量には投与に関連した変動は認められなかった。病理組織学的検査からは、ソーマチン投与と関連した変化は認められなかった<sup>1)</sup> (Barker et al., 1981)。

## 3 遺伝毒性

### 3.1 復帰突然変異試験

#### 3.1.1 復帰突然変異試験

*Salmonella typhimurium* 菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 または *Escherichia coli* 菌株 WP2 を用いた Ames 試験において、S-9 ミックスの添加あるいは無添加いずれにおいても 50 mg/プレートまでの用量で、ソーマチンに、変異原性は見られなかった<sup>1)</sup>

(Higginbotham, 1980; Higginbotham et al., 1983)。

### 3.2 優性致死試験

#### 3.2.1 優性致死試験

優性致死試験では 15 匹の雄性 CD1 マウスから成る各群に 200 または 2000 mg/kg/日のソーマチンを 5 日間強制経口投与した。100 mg/kg/日のトリメチルリン酸(陽性対照)または溶媒である精製水(陰性対照)についても同様に投与した。投与終了後、各雄を最高 7 日間/週まで 3 匹の無処置の雌と交配させ、これを連続 7 週間繰り返した。陽性対照群において、受精は影響を受けなかったが、投与後最初の 2 週間に胚と胎児の致死率は著しく、受精卵の状態発育割合において有害な影響が見られた。一方、ソーマチン投与群においては、交尾 4、11 または 18 日後に動物を屠殺して評価したところ、雄の交尾能および受精能、

卵子の受精、受精卵の発育および生存、着床前・着床後胚損失率において、ソーマチン投与による影響は見られなかった。実施した試験条件下においてソーマチンは雄マウス配偶子に優性致死突然変異を誘発しなかったと結論された<sup>1)</sup> (Tesh et al., 1977a)。

#### 4 癌原性

報告無し

#### 5 生殖発生毒性

##### 5.1 ラット

##### 5.1.1 ラット 催奇形性試験

妊娠 CD ラット 20 匹から成る各群に妊娠 6~15 日目(15 日目を含む)に 0.2、0.6 または 2.0 g/kg/日のソーマチンを強制経口投与した。対照群には同期間中、ソーマチンの投与容量と同じ 10 ml/kg の溶媒(精製水)を投与した。妊娠 21 日目に全ラットを屠殺し、各卵巣の黄体数、着床数、着床位置および着床状態を記録した。生存胎仔の体重測定、性別確認および外観検査を実施した。残りの胸腔および腹腔を解剖して調べ、続いて実施する骨格検査のために処理を施した。妊娠雌および同腹児の反応(同腹児数、胎児体重、着床前消失、着床後消失)に有害作用は認められなかった。胎児に、投与に起因する内臓異常あるいは骨格異常は認められなかった<sup>1)</sup> (Tesh et al., 1977b)。

#### 6 局所刺激性

##### 6.1 ラット

##### 6.1.1 ラット 抗原性試験

ソーマチン 10  $\mu$ g または卵白アルブミン 10  $\mu$ g のいずれかを Freund's アジュバントとともに皮下注射して感作させたラットの試験によると、受身皮内アナフィラキシー法(passive subcutaneous anaphylaxis dilution-titration)で測定したアナフィラキシー抗体の血清中濃度は、卵白アルブミンと比べてソーマチンの方が一様に低かった<sup>1)</sup> (Stanworth, 1977)。

##### 6.1.2 ラット ヒスタミン放出誘導試験(in vitro)

ソーマチンの非免疫学的なヒスタミン放出誘導能を調べた *in vitro* 試験によると、ラット培養マスト細胞標本から得られる最大ヒスタミン量の 50%を放出させるには、およそ 1 mM のソーマチンが必要であった。この試験で使用された標準ヒスタミン放出薬である Synacthen (ACTH  $\beta^{1-24}$  ポリペプチド)は、かなり低い濃度(2  $\mu$ M)で最大ヒスタミン量の 50%を放出した。この所見は正常なヒヒを用いて *in vivo* で確認された。エバンスブルーの静注直後、ソーマチン 1 mM を皮内注射しても弱い青色を示すのみであったが、Synacthen 1  $\mu$ M を注射した場合には評価可能な陽性反応を示した<sup>1)</sup> (Stanworth, 1977)。

##### 6.2 モルモット

##### 6.2.1 モルモット 抗原性試験

ソーマチン 50 mg または卵白アルブミン 50 mg のいずれかを (IgE 抗体反応誘発によく用いられる不完全アジュバントとともに)、筋肉内注射して感作させたモルモット (5 匹/群) から抽出した回腸標本で試験を実施したところ、反応を誘発するソーマチンの最小用量は 250 ng であった。これは、卵白アルブミンに感作させた対照動物の腸管でアナフィラキシー反応を誘発するために必要な卵白アルブミンの最小用量と同程度であった。蛋白および完全 Freund's アジュバントで感作させたモルモットから抽出した回腸標本で試験したところ、本質的に同程度の結果が得られたが、ソーマチン 50 ng は反応を誘発したのに対し、同用量の卵白アルブミンは反応を誘発しなかったため、ソーマチンの方がわずかに強い感作性を示した<sup>1)</sup> (Stanworth, 1977)。

## 7 その他の毒性

報告無し

## 8 ヒトにおける知見

### 8.1 誤用

報告無し

### 8.2 その他

#### 8.2.1 ヒト

英国人外科医が *Thaumatococcus daniellii* の果実の強い甘味について *Pharmaceutical Journal* に最初に発表した (Daniell, 1855)。

現在、都市部では甘味料は広く砂糖に置き換わっているが、ガーナおよび象牙海岸において、甘味料としてヒトがその果実を利用してきた歴史は長く、摂取後に異常または毒性作用がみられないことは、村落に住む高齢者から得た多数の供述書 (affidavit) で証明される<sup>1)</sup> (Higginbotham & Stephens, 1984)。

#### 8.2.2 ヒト

二重盲検クロスオーバー試験で、ゼラチンカプセルに充填した 100 mg/日のソーマチンまたはラクトースを 4 名の女性および 6 名の男性に 14 日間与え、ヒトの口腔内アレルギー性についてソーマチンを評価した。被験者を無作為に各群 5 名から成る 2 群に割り付け、被験物質またはラクトースのいずれかを与えた。試験前に全被験者に対して、既知アレルギーおよびソーマチン溶液についてプリック試験を実施した。ソーマチンに対してプリック試験そのものによって感作されるか明らかにするため、試験前に 7 名の被験者にはソーマチンで 2 回目の検査を行ったが、感作は認められなかった。試験終了時に、ソーマチン摂取後に感作が発生するか明らかにするため、追加のプリック試験を実施したが、感作は認められなかった。開始時および 28 日間の試験終了後に被験者から血液を採取した。ヒヒおよびアカゲザルを用いて受身皮下アナフィラキシー法で行った。ソーマチンに対する抗体を調べる血清検査では皮下または経口投与によりでソーマチンを感作させたが、反応は認められな

かった。臨床評価では、投与に関連したアレルギー作用はみられなかった<sup>1)</sup> (Eaton *et al.*, 1981)。

### 8.2.3 ヒト

ソーマチンのヒト口腔内での感受性と刺激性について評価した。150 ppm のソーマチンを含むチューイングガムを 25 名の被験者に与えた。各被験者は、1 枚につき 15 分間、1 日 5 枚、5.3 g のガムを噛み、これを 28 日間続けた。25 名の被験者から成る同様な設定をした群にはソーマチン無添加のガムを与えた。試験群および対照群への被験者の割り付けは無作為化し、二重盲検法で実施した。試験実施期間前後において、被験者にみみず腫れまたはフレア反応は認められなかった。また、添加または無添加のガムを噛んだ後に、口腔粘膜上に肉眼で確認できる刺激反応またはアレルギー反応の徴候は認められなかった。ソーマチンは本試験条件下で口腔粘膜の刺激またはアレルギー反応の原因ではないと結論された<sup>1)</sup> (McLeod *et al.*, 1981)。

### 8.2.4 ヒト

血液学的パラメータおよび血液生化学的パラメータに対するソーマチンの作用を明らかにするため、臨床試験が実施された。18 名の男性被験者および 12 名の女性被験者を無作為に 2 群に割り付けた。各被験者には 1 週間分のカプセルが与えられた。各カプセルには 280 mg のソーマチンまたは 210 mg の卵白アルブミンが含まれており、毎朝午前 9 時に 1 カプセルを摂取するように依頼した。この方法を連続 13 週間実施した。カプセルにはコードが付けられ、成分は医師および担当病理学者にしか分からないようにし、試験開始前および 4、8、12 週間後に血液を採取して、検査を実施した。血液の化学成分または細胞成分に関して、対照群と比較して、ソーマチンを摂取した被験者には、投与に関連した変化を認めなかった。これら被験者によるソーマチンの累積摂取量は 25g で、これは、消費者の最大推定摂取量の約 140 倍となる<sup>1)</sup> (Tompkins & Enticknap, 1984)。

### 8.2.5 ヒト

ソーマチンを間欠的に最長 7 年間吸入していた実験担当者を対象としたプリック試験によると、およそ 2 分の 1 (67/140) の被験者は一般的な吸入アレルギーに反応を示した。13 例の被験者にソーマチンに対する陽性反応が認められたが、1 例を除いて全例がアトピーまたはアレルギーを有する者であった<sup>1)</sup> (Higginbotham *et al.*, 1983)。

## 引用文献

1) WHO Food Additive Series No.20 Taumatin, 1985

(accessed ; Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v20je15.htm>)

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 02 月 28 日	新規作成 (JECFA-Monographs & Evaluations)

和名:炭酸水素カリウム

英名:Potassium Bicarbonate

No. : 590

コード:105490

CAS 登録番号:298-14-6

別名:重炭酸カリウム

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(28/23) EP(5)(Potassium hydrogen carbonate) FDA

最大使用量:

経口投与 1.5 g

GRAS(184.1613)

JECFA の評価:

1 日許容摂取量(ADI): 特定せず (WHO Food Additive Series 17)

これらの添加物に由来した栄養素または陽イオンの合計摂取量を考慮することが可能であれば, GMP に従ったこれらの使用を制限するような毒性学的所見は認められなかった。(FAO Nutrition Meeting Report Series 40abc)

## 1 単回投与毒性

該当文献なし。

## 2 反復投与毒性

### 1.1 ラット

1.1.1 Wistar系雌雄ラットに, 2%もしくは4%  $\text{KHCO}_3$ 含有飼料を4, 13週間あるいは18カ月間供与した。一般状態及び死亡率に被験物質投与の影響はみられなかったが, 体重増加の抑制, 摂水量の増加が認められた。臨床検査では, 血清中カリウム濃度の高値, 尿量増加, 尿pH上昇並びに尿中カリウム排泄量の増加がみられた。病理組織学的変化として, 4週間投与試験では副腎の球状帯細胞の肥大が, 13週間投与試験では腎尿細管の好酸性顆粒細胞の発現頻度の増加が, 18ヶ月間投与試験では膀胱移行上皮の過形成, 乳頭腫, 移行上皮癌の発現頻度の増加が認められた。<sup>1)</sup>(Lina & Kuijpers, 2004)

## 3 遺伝毒性(WHO Food Additive Series 17)

3.1 ネズミチフス菌3菌株及びビール酵母菌1菌株を用いた変異原性試験において, 代謝活性化系の有無にかかわらず炭酸水素カリウムの変異原性を示唆する結果は認められな

かった。<sup>2)</sup> (Litton Bionetics, 1975)

#### 4 癌原性

- 4.1 Wistar系雌雄ラットに、2%もしくは4%  $\text{KHCO}_3$ 含有飼料を30ヵ月間供与した。一般状態及び死亡率に被験物質投与の影響はみられなかったが、体重増加の抑制、摂水量の増加が認められた。臨床検査では、血清中カリウム濃度の高値、尿量増加、尿pH上昇並びに尿中カリウム排泄量の増加がみられた。病理組織学的検査では、副腎の球状帯細胞の肥大、腎尿細管の好酸性顆粒細胞、並びに膀胱移行上皮の過形成、乳頭腫、及び移行上皮癌の発現頻度の増加が認められた。<sup>1)</sup> (Lina & Kuijpers, 2004)

以下、5-8については該当文献なし。

- 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) Lina B.A.R., Kuijpers M.H.M. (2004): Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkalogenic diets in rats; effects of feeding  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{KHCO}_3$  or  $\text{KCl}$ , Food and Chemical Toxicology, 42, 135-153.
- 2) Litton Bionetics, Inc. (1975): Mutagenic evaluation of potassium bicarbonate (compound FDA 73-76). Prepared for US Food and Drug Administration under DHEW contract No. FDA 223-74-2104. Kensington, MD. Submitted by FDA to World Health Organization, 1982.

#### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月05日	新規作成 (Toxnet; potassium bicarbonate)

和名: タンニン酸

英名: Tannic Acid

No. : 598

コード: 001401

CAS 登録番号: 1401-55-4

別名: Gallotannic Acid, Gallotannin, Glycerite

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:

経口投与 66mg

■GRAS(184.1097)

JECFA の評価:

1 日許容摂取量(ADI)については特定せず。

## 1 単回投与毒性

1.1 LD<sub>50</sub>

動物種	投与経路	化合物	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	文献 <sup>1)</sup>
ラット	経口	Aleppo tannin	1550	Food and Drug Res Lab (1964)
ラット	経口	Tara tannin	3700	Food and Drug Res Lab (1964)
ラット	経口	Chinese tannin	2800	Food and Drug Res Lab (1965)
ラット	経口	Sicilian sumac tannin	2650	Food and Drug Res Lab (1967)
ラット	経口	Douglas fir tannin	7500	Food and Drug Res Lab (1967)

## 2 反復投与毒性

## 2.1 ラット

2.1.1 1 群雌雄各 15 匹のラットに, 0, 8, 80, 800 mg/kgのAleppo tanninもしくはtara tanninを 12 週間混餌投与した。体重及び摂餌量に変化はみられず, 肝臓重量及び腎臓重量に被験物質投与の影響は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査においても異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Res Lab, 1964) Chinese tannin (Food and Drug Res Lab, 1965), Sicilian sumac tannin (Food and Drug Res Lab, 1967), Douglas fir tannin (Food and Drug Res Lab, 1967) においても同様の用量を用いた試験が行われ,

異常は認められなかった。

2.1.2 1 群雌雄各 50 匹のラットに、0, 0.25, 0.234, 0.125, 0.117% のPeruvian tara tanninを 2 年間混餌投与した。タンニン酸を 0.5%含有するチューイングガムを飼料に混合した。生存率, 体重推移, 摂餌量, 血液学的検査値, 臓器機能検査, 臓器重量, 剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。<sup>2)</sup>(Rosner-Hixon Lab., 1965)

## 2.2 イヌ

2.2.1 1 群雌雄各 4 匹のイヌに、0, 0.25, 0.234, 0.125, 0.117% のPeruvian tara tanninを 2 年間混餌投与した。タンニン酸を 0.5%含有するチューイングガムを飼料に混合した。行動, 摂餌量, 血液学的検査値, 臓器機能検査, 臓器重量, 剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。<sup>2)</sup>(Rosner-Hixon Lab., 1965)

## 3 遺伝毒性

3.1 ネズミチフス菌及び大腸菌を用いたAmes testにおいて, 変異原性は認められなかった。<sup>3)</sup>(Chen, 2000)、<sup>4)</sup>(Watanabe, 1998)

## 4 癌原性

4.1 ラットにおける皮下投与によるがん原性試験において, 肝臓腫瘍の発生が認められた。マウスに加水分解性タンニンを皮下投与した結果, 肝臓腫瘍が発現し, 濃縮タンニンでは局所の肉腫及び肝臓腫瘍の発生が認められた。<sup>5)</sup>(IARC Summary & Evaluation, 1976)

4.2 F344 系雌雄ラットにタンニン酸の 0, 0.25, 0.5% 水溶液を飲水に用いて 2 年間供試した。がん原性を示唆する結果は認められなかった。<sup>6)</sup>(Onodera, et al., 1994)

4.3 がん原性総合評価: Group 3 (ヒトにおけるがん原性物質には分類されない, <sup>7)</sup>(IARC, 1987)

## 5 生殖発生毒性

5.1 1 世代につき 2 同腹仔を用いた 3 世代試験は, 1 群雌雄各 20 匹のラットに, 0.0 及び 0.234%, 0.0, 0.117 及び 0.058% のPeruvian tara tanninを含む飼料を供試した。0.234%群の出生仔の離乳時体重は, 対照群に比べ明らかな低値を示した。他の低濃度群ではこのような変化はみられず, また, いずれの群においても受胎能, 妊娠, 生存率及び授乳への影響は認められなかった。<sup>8)</sup>(Rosner-Hixon Lab., 1969)

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 1 gを超える大量摂取により、消化管刺激、悪心及び嘔吐が誘発される。<sup>9)</sup>  
 (Reymonds & Martindale, 1990) これらの症状は、タンニン酸を含む浣腸によっても生じる。<sup>10)</sup> (Lucke et al, 1963)
- 8.2 タンニン酸には便秘作用があり、宿便を誘発する。<sup>11)</sup> (Gilman et al, 1980)

引用文献

- 1) Food and Drug Res Lab (1964): Food and Drug Research Laboratories (1964, 1965, 1967) Unpublished reports submitted to WHO
- 2) Rosner-Hixon Laboratories (1965): Unpublished report submitted to WHO.
- 3) Chen SC and Chung KT; Mutagenicity and anitimutagenicity studies of tannic acid and its related compounds; Food Chem Toxicol. 38(1): 1-5, 2000
- 4) Watanabe K, Sasaki T and Kawakami K; Comparison of chemically-induced mutation among four bacterial strains, Salmonella typhimurium TA102 and TA2638, and Escherichia coli wp2/PKM101 and wp2 uvrA/PKM101: Collaborative study III and evaluation of the usefulness of these strains; Mutat Res. 416(3): 169-181, 1998.
- 5) IARC Summary & Evaluation (1976): International Agency for Research on Cancer (IARC) - Summaries & Evaluations: TANNIC ACID AND TANNINS, vol. 10, 1976.
- 6) Onodera H, Kitaura K, Mitsumori K, Yoshida J, Yasuhara K, Shimo T, Takahashi M and Hayashi Y; Study on the carcinogenicity of tannic acid in F344 rats; Food Chem Toxicol. 32(12): 1101-1106, 1994.
- 7) IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, p..S7 72, 1987
- 8) Rosner-Hixon Laboratories (1969): Unpublished report submitted to WHO.
- 9) Reynolds JEF: Martindale: The Extra Pharmacopoeia (electronic version). The Pharmaceutical Express. London UK (Internet Version). Edition expires 1990; provided by Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, CO.
- 10) Lucke HH, Hodge KE & Patt NL: Fatal liver damage after barium enemas containing tannic acid. J Can Med Assoc 1963; 89: 1111-1114
- 11) Gilman AG, Goodman LS & Gilman A: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6<sup>th</sup> ed, The MacMillan Publishing Co, New York, NY, 1980

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月05日	新規作成(検索式; FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48A WHO/FOOD ADD/70.39, TOXNET/tannic acid, MICROMEDEX/tannic acid) <a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48aje14.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48aje14.htm</a>

和名:チオシアン酸カリウム

英名:Potassium Thiocyanate

No. : 603

コード:105525

CAS 登録番号: 333-20-0

別名:ロダンカリ、硫シアン化カリウム

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:

静脈内注射 5mg

#### 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

2.2.1 ラットにチオシアン酸カリウムを4もしくは11ヵ月間経口投与した結果、甲状腺重量の増加及びサイロキシンの低下がみられた。<sup>1)</sup> (Philbrick et al, 1979) 同試験では、ミエリン鞘の分裂を含む脊髄病変が認められた。

2.2.2 チオシアン酸カリウムの50～850 mg/kgを腹腔内投与した結果、10%のラットにおいて脳障害が認められた。<sup>2)</sup> (Rose et al, 1954)

#### 3 遺伝毒性

3.1 抗変異原性 - チオシアン酸カリウムは、紫外線の大腸菌における変異原性を抑制した。<sup>3)</sup> (Kawazoe & Kato, 1982)

#### 4 癌原性

該当文献なし。

#### 5 生殖発生毒性

5.1 妊娠中の母動物にチオシアン酸カリウムを経口投与した場合、新生仔に甲状腺腫の発生が認められた。<sup>4)</sup> (Rudert & Oliver, 1976) RTETECs, 1997)

5.2 マウス及びラットの母動物に静脈内投与した場合、チオシアン酸の胎仔への移行が確認された。<sup>5)</sup> (Moedder, 1980)

- 5.3 0.1～0.5%のチオシアン酸カリウムを、雌ラットの妊娠中及び分娩後2週間に経口投与した結果、新生仔に発育阻害が認められた。<sup>6)</sup> (Pyska, 1977)
- 5.4 5～10 g/100 gの高用量投与により、雌ラットの生殖能に影響がみられた。<sup>7)</sup> (Olusi, 1979)

以下、6～8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

#### 引用文献

- 1) Philbrick DJ, Hopkins JB, & Hill DC: Effects of prolonged cyanide and thiocyanate feeding in rats. J Toxicol Environ Health 1979; 5: 579-592.
- 2) Rose CI, Harris PN, & Chen KK: effects of cyanide poisoning on the central nervous system of rats and dogs. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 87: 632-636.
- 3) Kawazoe Y & Kato M: Gann 1982; 73: 255-263
- 4) Rudert CP & Oliver J: Rhod J Agr Res 1976; 14: 67-72
- 5) Moedder G: Arzneimittel Forsch 1980; 30: 18-21
- 6) Pyska H: J dairy Res 1977; 44:427-431
- 7) Olusi SO: Biol Neonate 1979; 36: 233-243

#### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月05日	新規作成（検索式；MICROMEDEX/potassium thiocyanate）

和名:チオ硫酸ナトリウム

英名:Sodium Thiosulfate

No. : 603-1

コード:001407

CAS 登録番号:10102-17-7、7772-98-7(無水物)

別名:ハイポ(Hyposulfite)、Sodium Hyposulfite

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(5) ■FDA

最大使用量:

静脈内注射 3mg、筋肉内注射 4mg、皮下注射 4mg、一般外用剤 2mg/g、舌下適用 2mg/g、  
眼科用剤 2mg/g

■GRAS(184.1807)

JECFA の評価:

1 日許容摂取量(ADI)は 0-0.7 mg/kg である。(TRS 891-JECFA 51/30, 1998)

## 1 単回投与毒性

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

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub>	文献 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	5200 mg/kg	RTECS 2000
ラット	静脈内	>2.5 g/kg	RTECS 2000

### 1.2 最小致死量 (LDLo)

動物種	投与経路	LDLo	文献 <sup>1)</sup>
ウサギ	皮下	4 g/kg	RTECS 2000

以下、2-4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

5.1 FDA Pregnancy Category: C に分類されている。<sup>2)</sup> (Olin, 2000)

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

## 7 その他の毒性

7.1 イヌにおいて、500 mg/kg の急速点滴静脈内投与により、一過性の血圧低下が認められた。(Mizoule, 1965)

7.2 イヌにおいて、3000 mg/kg の静脈内投与により、心電図の異常、代謝性アシドーシス、並びに高ナトリウム血症が認められた。<sup>3)</sup> (Dennis & Fletcher, 1966)

## 8 ヒトにおける知見

8.1 大量摂取により、消化管刺激、悪心、嘔吐、異常な腹痛、及び下痢を生じる。大量の経口投与では瀉下作用を示す。(Reynolds, 2000)

8.2 チオ硫酸ナトリウムは、アレルギー性接触性皮膚炎を誘発する。<sup>4)</sup> (Rudzki, 1980)

## 引用文献

- 1) RTECS: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH (onternet version). Edition expires 2000
- 2) Olin BR: Facts and Comparison, Facts and Comparisons, Inc, St Louis, MO, 2000.
- 3) Dennis DL & Fletcher WS: Toxicity of sodium thiosulfate (NSC-45624), a nitrogen mustard antagonist, in the dog. Cancer Chemother Rep 1966; 50:255-257
- 4) Rudzki E: Dermatitis from sodium hyposulphite. Contact Dermatitis 1980; 6: 148.

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年01月05日	新規作成(検索式; JECFA evaluations/sodium thiosulfate, MICROMEDEX/sodium thiosulfate) <a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_1888.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_1888.htm</a>

和名:チモール

英名:Thymol

No. : 607

コード:001401

CAS 登録番号:89-83-8

別名: —

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)   EP(5)   FDA

最大使用量:

一般外用剤 49mg/g、舌下適用 1mg/g、歯科外用及び口中用 10mg/g

JECFA の評価:

委員会はフェノール及びその誘導体 47 化合物について、推定摂取量までの安全性に問題がないものと結論した。チモール推定摂取量: EU: 59 µg/日, US: 160 µg/日。(WHO Food Additives Series 46, 2001)

### 1 単回投与毒性

該当文献なし。

### 2 反復投与毒性

2.1 1 群雌雄各 5 匹のOsborne-Mendelラットに、1000 又は 10000mg/kg diet濃度のチモールを混餌投与により 19 週間供与した(夫々、50 又は 500mg/kg bw/dayに相当)。ラットの成長や血液パラメーターに異常は認められなかった。高用量群の組織にも肉眼的及び顕微的異常所見は見られなかった。<sup>1)</sup> (Hagan et al, 1967)

### 3 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネスミチフス菌 (TA97, TA98, TA100)	1000 µg/mL (±S9)	陰性	Azizan & Blevins <sup>2)</sup> , 1995
復帰突然変異	ネスミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	451 µg/plate (±S9)	陰性	Florin et al <sup>3)</sup> , 1980
姉妹染色分体交換	シアンハムスター胎児細胞	0.3-30 µg/mL	陽性	Fukuda <sup>4)</sup> , 1987
不定期 DNA 合成	シアンハムスター胎児細胞	0.3-10 µg/mL (-S9) 1-10 µg/mL (+S9)	陰性 陽性	Fukuda <sup>4)</sup> , 1987

## 4 癌原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

- 5.1 3例の妊娠ウサギにチモール 294-299 mg/kgを、妊娠 19 日から 7 日間経口投与した。投与 6 日に 1 例の母動物において、5 例の死亡胎仔の流産が観察された。剖検において、他の 2 例の母動物のすべての胎仔の生存が確認され、子宮及び胎盤に異常は認められなかった。<sup>5)</sup> (Savignoni & de Maria, 1933)

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 チモールは、局所の防腐剤もしくは抗真菌剤として使用されており、かつては鉤虫の駆虫剤として使用されていた。妊娠初期に投与した 52 名の妊婦において、チモールは先天性欠損の発現頻度に影響を及ぼさなかった。<sup>6)</sup> (Heinonen, 1977)
- 8.2 しかしながら、流産物質として使用されており、子宮内に注入することにより（チモール注入後に麦角誘導体を注入することが多い）、流産誘発の作用が認められた。<sup>7)</sup> (Keemer EB Jr, 1970)
- 8.3 チモールを含む流産誘発剤の使用により、1 例の死亡が報告されている。<sup>8)</sup> (Thomas TA, 1975)

## 引用文献

- 1) Hagan EC, Hansen WH, Fitzhugh OG, et al, 1967: Food flavorings and compounds of related structure II. Subacute and chronic toxicity. *Food Cosmet Toxicol*, 5, 141-157.
- 2) Azizan A & Blevins RD, 1995: Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemical associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames Salmonella microsomal assay. *Arch Environ Contam Toxicol*, 28, 248-258.
- 3) Florin I, Rutberg L, Curvall M et al, 1980: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*, 15, 219-232.
- 4) Fukuda S, 1987: Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. I. Morphological transformations, DNA damage and SCE in cultured Syrian hamster embryo cells induced by camphor, eugenol, thymol, EDTA, benzalkonium chloride and benzethonium chloride. *Shigaku*, 74, 1365-1384.
- 5) Savignoni F & de Maria G, 1933: The influence of some anthelmintic preparations in mother and fetus. *Sperimentale*, 87, 557-584.

- 6) Heinonen OP et al, 1977: Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Littleton, MA, Publishing Sciences Group,.
- 7) Keemer EB Jr. 1970: Looking back at Luenbach: 296 non- hospital abortions. *J Natl Med Assoc.* Jul;62(4):291-3.
- 8) Thomas TA, Galizia EJ, Wensley RT. 1975: Termination of pregnancy with Utus paste: report of a fatal case. *Br Med J.* Feb 15;1(5954):375-6.

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月05日	新規作成(検索式: JECFA monograph/thymol, MICROMEDEX/thymol) <a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46je09.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46je09.htm</a>



和名：中鎖脂肪酸トリグリセリド

英名：Medium Chain Fatty Acid Triglyceride

No.：609

コード：109201

CAS 登録番号：67701-28-4

別名：ODO、ココナード、ミグリオール、パナセート、トリ中鎖脂肪酸グリセリン(110281)、ミグリオール 810 中性油(104229)、ミグリオール 812 中性油(104231)

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)(Medium-chain triglycerides) FDA

最大使用量：

経口投与 適量、一般外用剤 300mg/g、舌下適用 100mg/g、直腸腔尿道適用 977mg

### 1 単回投与毒性

該当文献なし。

### 2 反復投与毒性

2.1 胃全摘ラットに中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)15%を添加した飼料を4週間投与すると、ALPは健常群に対しやや高値を示した(490 IU/L vs control 389 IU/L)が有意な差ではなかった。また、non-esterified fatty acidは有意に増加した(938  $\mu$ Eq/L vs control 783  $\mu$ Eq/L)。血清ケトン体は胃全摘対照群では増加する傾向が認められ(0.23 mM vs control 0.13 mM)、MCTでさらに増加する傾向を認めた(0.28 mM)。尿中ケトン体はすべての群で検出されなかった。<sup>1)</sup>(中村ら, 1987)

以下、3-7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

8.1 成人の消化器疾患患者 167 例を対象にMCT(トリカプリリン 7.87g)を含む経腸栄養剤ツインライン投与(400ml)の臨床試験において、有効以上が約 70%、43%に下痢、腹部膨満感などの副作用を認めたが、投与を中止した症例は 8%であった。<sup>2)</sup>(溝手ら, 1994)

#### 引用文献

- 1) 中村強ら 日本栄養・食糧学会誌 40(6): 485-495, 1987.
- 2) 溝手博義ら 現代医療 26(7): 2517-2522, 1994.

#### 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;チュウサシボウサントリグリセリド? OR 67701-28-4/RN OR MEDIUM?(1W)FATTY?(1W) TRIGLYCERID? データベース; JMEDPLUS, EMBASE, MEDLINE, MICROMEDEX®)

和名:テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット

英名:Polyoxyethylene Sorbitol Tetraoleate

No.:629

コード:500278

CAS 登録番号:9005-67-8

別名:テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット(60E.O.)(108531)、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット(40E.O.)(111129)

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 10mg/g

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 (参考)WisterラットでTween 60 の催奇形性試験を行った。妊娠ラットに10%までTween 60 を含んだ食餌を妊娠7日から14日まで与えたが胎児に影響を認めなかった。<sup>1)</sup>(Ema et al., 1988)

#### 6 局所刺激性

6.1 (参考)健常人で皮膚水分喪失を調べたところ、polysorbate 60(9.8 vs control 6.2 g/m<sup>2</sup>h) はsodium lauryl sulfate(15.5 vs control 6.2 g/m<sup>2</sup>h)に比べあまり影響を与えなかった。<sup>2)</sup> (van der Valk et al., 1984)

#### 7 その他の毒性

##### 7.1 細胞毒性

7.1.1 (参考)polysorbate 60 および 80 をHeLa細胞に添加して培養すると、0.3 mg/mlでは影響がなかったが、10 mg/mlではMTT法で毒性を認めた。<sup>3)</sup>(Bacskey et al., 2005)

7.1.2 (参考)ヒト線維芽細胞を用い、MTT法等で細胞毒性を調べたところ、LC<sub>50</sub>で、

polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate (850  $\mu$ g/mL) < polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (210  $\mu$ g/mL) < sodium lauryl sulfate (62  $\mu$ g/mL) の順に毒性が増加した。<sup>4)</sup>  
(Arechabala et al., 1999)

## 8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

## 引用文献

- 1) Ema M et al. Drug Chem Toxicol 11(3): 249-260, 1988.
- 2) van der Valk PG et al. J Invest Dermatol 82(3): 291-293, 1984.
- 3) Bacskay I et al. Eur J Pharm Sci 25(S1): S46-S47, 2005.
- 4) Arechabala B et al. J Appl Toxicol 19(3): 163-165, 1999.

## 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;テトラオレインサン?(1W)ポリオキシエチレンソルビト? OR 9005-67-8/RN OR POLYOXYETHYLEN?(3N)TETRAOLEAT? データベース; JMEDPLUS, EMBASE, MEDLINE, MICROMEDEX®)