

和名：糖酸カルシウム

英名：Calcium D-Saccharate

No.: 644

コード：110039

CAS 登録番号：5793-89-5

別名：d-糖酸カルシウム、糖酸カルシウム四水和物、D-Glucaric acid calcium salt

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 FDA

最大使用量：静脈内注射 237.1mg

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    | 2006年2月21日 | 新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : Calcium D-Saccharate、MEDLINE/PubMed : Calcium D-Saccharate) |

和名:トウヒ油

英名:Orange Peel Oil

No. : 647

コード:104861

CAS 登録番号: —

別名:橙皮油

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 2.7mg

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    | 2005年01月05日 | 新規作成 |

和名:トラガント

英名:Tragacanth

No. : 659

コード:002277

CAS 登録番号: ー

別名: トラガントガム

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7)(トラガントガム) ■粧原基(1999)・粧配規  
□外原規 ■USP/NF(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

経口投与 1.92g、その他の内用 10mg、一般外用剤 適量、舌下適用 50mg/g、直腸腔尿道  
適用 20mg/mL、歯科外用及び口中用 100mg/g

■GRAS(184.1351) (Gum tragacanth)

JECFA の評価:

ラットにおける無毒性量は混餌投与で 6000ppm であり、これは 3000mg/kg bw/day に相当する。  
ヒトにおける 1 日許容摂取量 (ADI) は規定されていない。<sup>1)</sup> (WHO Food Additive Series 20,  
1985)

## 1 単回投与毒性

1.1 種々の動物種を用い、食品グレードの 12 種のガム(カラゲニン、トラガント、アラビアゴ  
ム、グアーゴム、カラヤゴム、アルギン酸塩、寒天等)について、強制経口投与による LD<sub>50</sub>  
を求めた。夫々動物数は 1 群雌雄各 5 匹で、5 群を設けた。被検物を懸濁・溶解する溶媒  
には水、鉱物油、コーンオイル、ダイズ油を用いた。動物は投与前 18 時間絶食し、投与  
後は自由に摂取させて 14 日間観察した。LD<sub>50</sub> は 2.6-18.0g/kg の範囲にあり、殆どは  
5-10g/kg であった。一般的にウサギが最も感受性が高く、ラット及びマウスが最も低かつ  
た。<sup>1)</sup> (Bailey, personal communication to WHO, 1976)

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 1 群 10 匹の離乳直後のラットに、2%のトラガントガムを含有する大豆—トウモロコシ食  
を 37 日間与えた。食餌の消化性及びラットの成長に有意な影響は見られなかった。<sup>1)</sup>  
(Vohra et al., 1979)

2.1.2 ラットに、無線維食に 0、10、20 又は 40%のトラガントガムを含有する食餌を 6-7 週間  
与えた。一般的に多糖類の大量投与はエネルギー摂取の低下に伴う成長率の低下が見

られるが、トラガントゴムではいずれの動物においてもエネルギー効率を減じることはなかった。投与ラットの小腸重量は、単位長さ当りの粘膜の蛋白及びDNAに変化を与えることなく、約 30%まで増加した。盲腸重量にも著明な影響が見られ、対照群に比し 10、20、40%群では夫々1.8、2.0 及び 4.2 倍であった。これらの影響の程度は、食事中のトラガントガムの濃度及び腸管内の細菌による分解のされ易さに依存する。<sup>1)</sup> (Elsenhaus et al., 1981)

## 2.2 ニワトリ

2.2.1 1 群 7 匹の孵化直後のブロイラーに、2%トラガントガム混入大豆-トウモロコシ食を 24 日間与えた。トラガントガム混入食により体重及び食餌の消化性は有意に低下した。<sup>1)</sup> (Vohra et al., 1979)

## 2.3 ウズラ

2.3.1 1 群 10 匹の孵化直後の日本鶏に、2%トラガントガム混入大豆-トウモロコシ食を 36 日間与えた。トラガントガム混入食は鶏の成長及び食餌の消化性に影響を与えなかった。<sup>1)</sup> (Vohra et al., 1979)

## 3 遺伝毒性

3.1 *Salmonella typhimurium* の TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株及び *Saccharomyces cerevisiae* の D4 株を用い、突然変異原性を検討した結果、代謝活性化の有無に拘らず変異原性は見られなかった。<sup>1)</sup> (Litton Bionetics, 1977)

3.2 ラット及びマウスを用いた宿主経路試験 (Host Mediated Assay) で、*Salmonella typhimurium* の TA1530、G46 に突然変異は見られなかった。*Saccharomyces cerevisiae* D4 のレック試験 (Rec-Assay) でも異常は見られなかった。ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* の系及びヒト肺細胞 (wt. 38) の組織培養系においても染色体異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Litton Bionetics, 1972)

## 4 癌原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

### 5.1 マウス

5.1.1 妊娠マウスに、ペルシャトラガントの 1%粘稠液の 1mL (1 回又は 0.2mL を 5 回) を、妊娠 11-15 日に腹腔内投与した結果、全ての胎仔は死亡した。経口又は皮下投与では全く異常は見られなかった。投与検体が腸内細菌 (*Enterobacter* spp) に汚染されており、この影響である。<sup>1)</sup> (Frohberg et al., 1969)

5.1.2 妊娠マウスに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高 1200mg/kg bw/day までを妊娠 6-16 日に経口投与した。その結果、母獣に影響は見られず、催奇形性も認められ

なかった。<sup>1)</sup> (FDRL, 1972)

## 5.2 ラット

5.2.1 妊娠ラットに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高 1200mg/kg bw/dayまでを妊娠 6-15 日に経口投与した。その結果、1200mg/kg群で有意な母獣の死亡が認められた。死亡例では小腸粘膜の著しい出血が見られた。しかし、生存母獣の胎仔には異常は見られなかった。<sup>1)</sup> (FDRL, 1972)

## 5.3 ハムスター

5.3.1 妊娠ハムスターに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高 900mg/kg bw/dayまでを妊娠 6-10 日に経口投与した。その結果、母獣に影響は見られず、催奇形性も認められなかった。<sup>1)</sup> (FDRL, 1972)

## 5.4 ウサギ

5.4.1 妊娠ラットに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高 700mg/kg bw/dayまでを妊娠 6-18 日に経口投与した。その結果、150、700mg/kg群で有意な母獣の死亡が認められた。死亡例では小腸粘膜の著しい出血が見られた。しかし、生存母獣の胎仔には異常は見られなかった。<sup>1)</sup> (FDRL, 1972)

## 5.5 ラットにおける世代試験

5.5.1 1 群雌雄各 50 匹のOsborne-Mendelラット(約 21 日齢)に、0、0.006、0.06、0.6 又は 6.0%のトラガントガム混餌食を投与し、13 週後に交配し、F<sub>1</sub>世代を得た。F<sub>1</sub>世代は生後 21 日で離乳した。夫々の試験食を、F<sub>0</sub>ラットには総計 27 週間、F<sub>1</sub>ラットの 1 群雌雄各 50 匹には約 20 週間は与え続けた。体重、摂餌量を測定すると共に、受精率、妊娠数、同腹仔平均胎仔数、生存生誕数、生育性、生後 4 日及び 21 日の生存数、離乳率、離乳時体重をチェックした。投与終了時には血液、臨床化学検査、臓器重量、主要臓器の病理組織学的検索を行った。更に特殊検査として肝のDNA、RNA、蛋白レベル並びに核酸代謝等についても併せて検討した。最高用量の 6%群では雌雄共に食餌効率の低下に伴う有意な体重低下が見られた。体重の低下はF<sub>1</sub>でも見られ、特に雄で顕著であった。血液学的検査には異常は見られず、臨床化学検査では極軽度の影響が見られる項目もあった。臓器の病理組織所見にも異常はなかった。肝の肥大が 6%群で見られたが、DNA、RNA、蛋白等の分析結果や病理所見と関連したものではなかった。肝のATP/ADP比はF<sub>0</sub>では著しく低下したがF<sub>1</sub>では異常なかった。<sup>1)</sup> (Graham et al., 1985)

## 5.6 その他

5.6.1 0.12Nの塩酸で溶解したトラガントガム 7mg/kgを、ニワトリの受精卵の空気嚢又は卵黄中に注入した結果、死亡胚の有意な増加は見られなかった。孵化したヒヨコは全て正常であった。孵化しなかった卵は投与群で 22%、溶媒対照群で 14%、通常のバックグラウンドは 3.41%であった。<sup>1)</sup> (Bodder, 1974)

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

## 7 その他の毒性

### 7.1 感作性

7.1.1 トラガントガムは重篤な反応を惹起する強力なアレルゲンである。アレルギー反応は吸入又は経口摂取で現れる。<sup>1)</sup> (Gelfand, 1943, 1949)

7.1.2 トラガントガムには、マウスを用いたin vivoの足蹠腫脹試験 (Food Pad Swelling Test) で免疫原性が認められた。しかし、トラガントを精製していくと免疫反応は著しく軽減した。

<sup>1)</sup> (Strobel et al., 1982)

## 8 ヒトにおける知見

8.1 5人の健常人に、7日間コントロール食を与えた後 9.9gのトラガントガム(3.3gを 200mLの水に溶かしたゲル状物を1日3回)を32日間与えた。コントロール食期間中及び試験終了時に、血中の糖、インシュリン及び脂質(総コレステロール、HDL-コレステロール、リン脂質、中性脂肪)、血液検査、臨床化学分析等を行った。尿については24時間尿を採取し、尿中の糖、蛋白及び血液をチェックした。糞便については5日間の糞便を実験開始2-6日(コントロール食)及び投与後16-20日に採取した。その結果、トラガント投与による副作用は見られなかった。小腸輸送時間の短縮、糞便の乾燥及び湿重量の増加を除き、いずれのパラメーターにも異常は見られなかった。4名では糞便中の脂質濃度の上昇が見られた。<sup>1)</sup> (Eastwood et al., 1984)

## 引用文献

- 1) Tragacanth Gum (WHO Food Additives Series 20) The 29<sup>th</sup> meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JACFA) World Health Organization, Geneva 1985  
(Accessed: March 2006; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v20je16.htm>)

## 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-Monographs & Evaluations: Tragacanth Gum) |

和名:トラガント末

英名:Powdered Tragacanth

No. : 660

コード:002278

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・粧配規 外原規  
USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 750mg、一般外用剤 50mg/g、歯科外用及び口中用 100mg

トラガント末としては該当文献なし。トラガントの項を参照。

- 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

改訂経歴

| 版 No. | 作成日         | 内容   |
|-------|-------------|------|
| 01    | 2005年01月05日 | 新規作成 |

和名:トリアセチン

英名:Triacetin

No.: 661

コード: 004408

CAS 登録番号: 102-76-1

別名: グリセリルトリアセタート(110887)、1,2,3-Propanetriol triacetate, glyceryl triacetate, triacetyl glycerine, Enzactin, Fungacetin

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(5.0) FDA

最大使用量:

経口投与 21.6mg、一般外用剤 300mg/g、歯科外用及び口中用 120mg/g

GRAS(184.1901)

JECFA の評価:

入手可能なデータ(毒性学的、生化学的データ等)によると、その物質の使用や、効果が期待されうる水準での使用による一日摂取量からは健康への危険性が認められないため、一日許容摂取量(ADI)は規定しない。

## 1 単回投与毒性

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

|       |        |                 |                              |
|-------|--------|-----------------|------------------------------|
| マウス   | 皮下     | 2670mg/kg       | Spector, 1956 <sup>1)</sup>  |
|       | 腹腔内    | 1400-1700mg/kg  | Gast, 1963 <sup>1)</sup>     |
|       | 経口(雄)  | 1800mg/kg       | Gast, 1963 <sup>2)</sup>     |
|       | 経口(雌)  | 1100mg/kg       | Gast, 1963 <sup>2)</sup>     |
| ラット   | 皮下     | 3250mg/kg       | Spector, 1956 <sup>1)</sup>  |
|       | 経口     | 3000mg/kg       | Unichema, 1994 <sup>2)</sup> |
|       | 経口     | >2000mg/kg      | Unichema, 1994 <sup>2)</sup> |
|       | 経口     | 6400-12800mg/kg | Anstadt, 1976 <sup>2)</sup>  |
|       | 吸入(雄雌) | >1.721mg/L(4時間) | Unichema, 1994 <sup>2)</sup> |
| ウサギ   | 皮下     | >5000mg/kg      | Unichema, 1994 <sup>2)</sup> |
|       | 皮下     | >2000mg/kg      | Unichema, 1994 <sup>2)</sup> |
| モルモット | 皮下     | >20mL/kg        | Unichema, 1994 <sup>2)</sup> |

## 2 反復投与毒性

## 2.1 ラット

- 2.1.1 1群5匹の雄のラットにトリアセチンを1%、2%、4%、8%含む餌を16週間与えた結果、毒性は認められなかった。<sup>2)</sup> (Blumthal, 1964)
- 2.1.2 3ヶ月の混餌投与実験では、トリアセチンを20%含む餌を与えたラットには体重減少はみられず耐性を示した。60%含む餌では顕著な体重増加抑制および死亡率の増加が認められた。<sup>2)</sup> (Sheftel et al., 1969)
- 2.1.3 1群8匹の雄のSprague-Dawleyラットにトリアセチンを30%含む粉餌を3~4週あるいは12~13週間与えた。成長抑制が認められ、肝臓の腫大は全ての動物に認められた。<sup>2)</sup> (Shapira et al., 1975)
- 2.1.4 脂肪の代わりに55%のトリアセチンを含む餌をラットに与えた結果、体重の増加がみられた。<sup>2)</sup> (Opdyke, 1978)
- 2.1.5 0%、50%、90%(15.2 および 27.2g/L)のトリアセチンを7日間ラットに静脈内持続投与した結果、明らかな毒性徴候は認められなかった。<sup>2)</sup> (Bailey et al., 1992)
- 2.1.6 雄のSprague-Dawleyラットを用いて、トリアセチンの消化管粘膜細胞や血漿基質への代謝の影響を調べた。ラットは全カロリーの28.5%のトリアセチンを含む餌を30日間与えられたが、明らかな毒性徴候は認められなかった。<sup>2)</sup> (Lynch et al., 1994)
- 2.1.7 250ppmのトリアセチンを1日6時間、週5日、64日間にわたって1群3匹のラットに吸入させた結果、NOELは250ppmであった。1日6時間、64日間8271ppmのトリアセチンを吸入させた3匹のラットも、NOELは8271ppmであった。<sup>2)</sup> (Unichema et al., 1994)
- 2.1.8 250ppmのトリアセチンを蒸気として週5日、13週間にわたりラットに吸入させた。肝臓および腎臓重量、血球数、尿検査で変化は認められなかった。<sup>2)</sup> (Unichema et al., 1994)

## 3 遺伝毒性

- 3.1 成熟したキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いて変異原性を調べた。0.2~0.3mgの用量において750分の1の割合で染色体に自然発生性の突然変異が認められた。<sup>2)</sup> (Efremova, 1962)
- 3.2 サルモネラ菌株のTA1535、TA1537、TA1538を用いてトリアセチンを0.0013%、0.00065%、0.000325%の濃度でDMSOに溶解しPlate testを実施した。代謝活性化を行っても行わなくても変異原性は認められなかった。また、サルモネラ菌株のTA1535、TA1537、TA1538を用いてトリアセチンを0.0013%、0.00065%、0.000325%の濃度で、また酵母菌株D4を用いてトリアセチンを1.25%、2.5%、5%の濃度でDMSOに溶解し、suspension testを実施した。代謝活性化を行っても行わなくても変異原性は認められなかった。<sup>2)</sup> (Litton Bionetics, Inc. 1976)
- 3.3 サルモネラ菌株TA1535、TA1537、TA98、TA100を用いて50から5000 $\mu$ g/plateのトリアセチン用量でAmes試験を実施した結果、代謝活性化を行っても行わなくても変異原性

は認められなかった。<sup>2)</sup> (Unichema et al., 1994)

以下、4-5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

##### 6.1 ウサギ

6.1.1 50%の濃度のトリアセチンをウサギの結膜嚢へ投与した結果、顕著な充血と中程度の水腫が認められた。<sup>2)</sup> (Li et al., 1941)

6.1.2 未希釈のトリアセチン 0.1mlをウサギの結膜嚢へ投与した結果、1 時間後に 2.1/110、24 時間に 1.5/110 と標準的な成績を示した。<sup>2)</sup> (Draize et al., 1944)

6.1.3 アルビノのウサギ 6 匹を用いて未希釈のトリアセチン 0.1mlを結膜嚢へ投与した。眼は Draizeの方法によりスコア化し、角膜の厚さも測定した。また、1群 4 匹のウサギを用いて同様の処置を施し、2 時間後と 24 時間後に安楽殺した。2 時間後ではDraizeスコアは1で、角膜の厚さに変化は認められなかった。2 時間以降では角膜の乾燥重量/湿重量は有意に減少したが、24 時間後では対照群と比較し有意な差は認められなかった。結膜の乾燥重量/湿重量は 2 時間後と 24 時間後で差が認められなかった。<sup>2)</sup> (Conquet et al., 1977)

##### 6.2 モルモット

6.2.1 閉塞性パッチを 24 時間貼付け、5 あるいは 10cc/kgのトリアセチンを 2 匹のモルモットに投与し皮膚刺激性を調べた。軽度の紅斑が認められた。5 から 20cc/kgのトリアセチンを含む閉塞性パッチを 3 匹のモルモットに貼付けした結果、軽度の水腫と紅斑が観察された。高用量を投与した動物では軽度の皮膚刺激性が認められた。<sup>2)</sup> (Anstadt, 1976)

6.2.2 1群 3 匹、3 匹、2 匹のモルモットを用いてトリアセチンの刺激性を調べた。14 日間の観察期間の終了時には、紅斑、軽度の水腫、脱毛、剥離が認められた。<sup>2)</sup> (Unichema et al., 1994)

#### 7 その他の毒性

##### 7.1 抗原性

7.1.1 トリアセチンを投与開始 5 日間、1 日 3 回モルモットの皮膚に投与し、1、2、3 週間後に再び投与したところ、モルモットへの感作性は認められなかった。<sup>2)</sup> (Unichema et al., 1994)

#### 8 ヒトにおける知見

8.1 未希釈のトリアセチンを用いてMaximization testを 33 人の被検者に実施した。トリアセチンは刺激性がないことが示唆されていたため、閉塞性パッチを用いて試験部位を 2%ラ

ウリル硫酸ナトリウム(SLS)によって24時間前処置した。トリアセチンの閉塞性パッチを5日ごとに48時間前腕の掌側面に貼付した。10日から14日の非投与期間後に、以前に暴露していない右側背部にトリアセチンのパッチを貼付した。暴露の前に、閉塞性パッチにより2%SLSを左側背部に30分間暴露した。加えてSLS対照パッチとペトロラタムパッチをそれぞれ左側と右側に貼り付け、対照として用いた。未希釈のトリアセチンは刺激性も感作反応も示さなかった。<sup>2)</sup> (Epstein, 1976)

8.2 Duhring-chamber testを健康な志願者20人に対して実施した。被検物質を50%の希釈液として24時間投与したところ、わずかに皮膚の反応が認められた。<sup>2)</sup> (Unichema et al., 1994)

8.3 市販されているトリアセチン(ジアセチンやモノアセチンを含む)は、ヒトに重度の熱傷、疼痛、結膜の発赤を引き起こしたが、組織傷害性は認められなかった。純粋なトリアセチンよりもジアセチンが不快感を与えると著者は主張している。<sup>2)</sup> (Unichema et al., 1994)

#### 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.8 Triacetin. 1975 (accessed; Jan. 2006, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v08je12.htm>)
- 2) Fiume MZ, Cosmetic Ingredients Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of triacetin. Int J Toxicol. 2003; 22 Suppl 2; 1-10

#### 改訂経歴

| 版 No. | 作成日         | 内 容                                                                                                       |
|-------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 01    | 2006年02月03日 | 新規作成(検索式;JECFA—Monographs & evaluations: Toriacetin、Medline/PubMed: Toriacetine/to、Toxnet: Toriacetin/to) |

和名:トリスオクタノ酸グリセリン

英名:Glyceryl Triisooctanoate

No.: 662

コード: 109799

CAS 登録番号: 7360-38-5

別名: トリス-2-エチルヘキサン酸グリセリン, トリス-2-エチルヘキシル酸グリセリン(111166), トリオクタノ酸グリセリル(520819)

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)(トリオクタノ酸グリセリル) USP/NF EP FDA

最大使用量: 一般外用剤 50 mg/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    | 2006年01月31日 | 新規作成(検索式: JECFA-glyceryl triisooctanoate, PubMed-glyceryl triisooctanoate/to/ae, ToxNet-glyceryl triisooctanoate) |

和名:トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)

英名:Polyoxyethylene Sorbitan Trioleate(20E.O.)

No.:669

コード:108413

CAS 登録番号:9005-70-3

別名:ポリソルベート 85、Polysorbate 85、*NIKKOL TO-30V*

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添規 粧原基・粧配規(1999) 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 90mg/g

以下、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    | 2005年12月03日 | 新規作成 |

和名:トリエチレングリコール

英名:Triethylene Glycol

No.:667

コード:107446

CAS 登録番号:112-27-6

別名:

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添規 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 100mg/g

## 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 Fisher 344 ラットを用い、トリエチレングリコール(TEG)の14日投与による予試験及び90日間投与による亜慢性毒性試験を行った。投与はいずれも混餌で行い、その濃度は0、10000、20000又は50000ppmである。これは14日間投与では夫々雄で0、1132、2311、5916mg/kgに、雌で0、1177、2411、6209mg/kgに相当する。90日間投与では夫々雄で0、748、1522、3849mg/kgに、雌で0、848、1699、4360mg/kgに相当する。

14日間投与では死亡例はなく、臨床徴候も見られなかった。体重、血液学的、血清生化学的検査、臓器重量及びそれらの肉眼的、組織形態的観察で影響はなかったが、高用量群では雌雄共に摂餌量の増加及び尿量の増加、pHの低下が見られた。尿量の増加は雄の中用量群でも見られた。90日間投与においても死亡例はなく、毒性徴候も見られなかった。臓器の肉眼的、組織形態的観察では用量依存性の変化はなかった。体重は高用量群の雌雄で減少した。体重増加は雌雄とも全ての群で抑制された。血液学的所見では雌では異常は見られなかったが雄では中、高用量群で赤血球数、ヘマトクリットの軽度低下が、高用量群でヘモグロビンの低下が見られた。尿検査では用量依存性のpHの低下が見られ、尿量の増加は主として高用量群で明らかであった。以上、TEGは亜慢性的投与によっても局所的又は臓器特異的な毒性を示さない。これらの知見は既知のエチレングリコール及びジエチレングリコールの反復経口投与による毒性(特に腎毒性)と対照的である。TEGは、より低分子量の同族体に比し経口投与による毒性は有意に弱い。<sup>1)</sup>(Van Miller & Ballantyne, 2001)

## 3 遺伝毒性

## 3.1 Toxinet 資料

| 試験系                                                                      | インジケータ                                        | 濃度                                          | 結果 | 文献                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 復帰突然変異<br>代謝活性化なし。                                                       | サルモネラ菌<br>TA98,TA100,TA1535,<br>TA1537,TA1538 | 100-10000<br>$\mu$ g/plate<br>preincubation | 陰性 | Japan Chemical Industry<br>Ecology -Toxicology and<br>information center<br>1996 <sup>2)</sup> |
| 復帰突然変異<br>代謝活性化(ラット肝<br>S-9, Phenobarbital &<br>$\beta$ -naphthoflavone) | サルモネラ菌<br>TA98,TA100,TA1535,<br>TA1537,TA1538 | 100-10000<br>$\mu$ g/plate<br>preincubation | 陰性 | Japan Chemical Industry<br>Ecology -Toxicology and<br>information center<br>1996 <sup>2)</sup> |
| 復帰突然変異<br>代謝活性化なし。                                                       | 大腸菌<br>WP2 uvrA                               | 100-10000<br>$\mu$ g/plate<br>preincubation | 陰性 | Japan Chemical Industry<br>Ecology -Toxicology and<br>information center<br>1996 <sup>2)</sup> |
| 復帰突然変異<br>代謝活性化(ラット肝<br>S-9, Phenobarbital &<br>$\beta$ -naphthoflavone) | 大腸菌<br>WP2 uvrA                               | 100-10000<br>$\mu$ g/plate<br>preincubation | 陰性 | Japan Chemical Industry<br>Ecology -Toxicology and<br>information center<br>1996 <sup>2)</sup> |

## 4 癌原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

## 5.1 マウス

5.1.1 Swiss SD-1 マウスに、トリエチレングリコール(TEG)、トリエチレングリコールジアセテート(TGD)又はトリエチレングリコールジエチルエーテル(TGDME)を飲料水に混じて与え、繁殖機能に及ぼす影響について検討した。被検物の濃度は、TEG:0、0.3、1.5、3%、TGD:0、0.75、1.5、3%、TGDME:0、0.25、0.5、1%である。これら各検体を1群雌雄各20匹の同居ペアに98日間投与した。対照群には雌雄各40匹の同居ペアを用いた。繁殖機能は各ペア当りの出産回数、1出産当りの生仔数、生仔生誕率、生仔体重で評価した。TEG、TGDは濃度を3%まで上げて繁殖機能に明らかな影響は見られなかった(夫々6.78、5.45g/kgに相当)。しかし、TEG1.5又は3%群のペアから生まれた生仔の生誕時体重は対照群、TEG0.3%群に比し有意に低く、TGD3%群からの出産仔は生後14及び21日目の授乳期体重は有意に低かったが、可逆性であった。これに対しTGDMEでは1出産当りの

生仔数、生仔生誕率の低下は用量依存傾向があり、1%群(1.47g/kgに相当)においては少なくとも1回の出産を経験したペアの比率の低下を含め、明らかに繁殖毒性が認められた。クロスオーバー交配による結果、TGDMEは雄よりは雌で繁殖毒性はより強かった。これらのデータはTGDME(1.47g/kg)はSwissマウスに対し繁殖毒性を有していることを示している。一方、TEG及びTGDは最高用量(夫々6.78、5.45g/kg)においても明らかな繁殖毒性は認められなかった。<sup>3)</sup> (Bossert et al., 1992)

5.1.2 CD-1系妊娠マウスに、トリエチレングリコール(TEG)の0、563、5630又は11260mg/kg/dayを妊娠5-15日に胃管を用いて経口投与した。妊娠18日目に母獣を剖検し、母獣については体重、子宮、肝、腎重量を測定し、着床部位を観察した。腎については組織学的な検査も行った。胎仔については体重、性別、奇形及び骨格変異等を観察した。高用量の11260mg/kg群では、母獣に臨床徴候及び腎の相対重量の増加が見られたが、腎の組織像は正常であった。黄体、着床には被検物投与の影響は見られなかった。胎仔体重は5630mg/kg以上の群で低下し、それに伴って11260mg/kg群では前頭骨、後頭骨、頸椎骨、後肢指基節骨の、5630mg/kgでは頭骨の化骨遅延が見られた。いずれの用量においても生物学的に意味ある胎仔毒性及び催奇形性は認められなかった。器官形成期に投与したTEGのマウスにおける最大無作用量(NOEL)は、母獣に対しては5630mg/kg、胎仔に対しては563mg/kgであった。<sup>4)</sup> (Ballantyne & Snellings, 2005)

## 5.2 ラット

5.2.1 CD系妊娠ラットに、トリエチレングリコール(TEG)の0、1126、5630又は11260mg/kg/dayを妊娠5-15日に胃管を用いて経口投与した。妊娠21日目に母獣を剖検し、母獣については体重、子宮、肝、腎重量を測定し、着床部位を観察した。腎については組織学的な検査も行った。胎仔については体重、性別、奇形及び骨格変異等を観察した。高用量の11260mg/kg群では、母獣に体重減少、摂餌量及び体重増加の抑制、摂水量の増加、腎相対重量の増加が見られた。体重減少と摂水量の増加は中用量の5630mg/kg群でも見られた。腎の組織像は正常であった。黄体、着床には被検物投与の影響は見られなかった。胎仔体重は高用量群で低下し、それに伴って胸部の化骨遅延が見られた。いずれの用量においても生物学的に意味ある胎仔毒性及び催奇形性は認められなかった。器官形成期に投与したTEGのラットにおける最大無作用量(NOEL)は、母獣に対しては11260mg/kg、胎仔に対しては5630mg/kgであった。<sup>4)</sup> (Ballantyne & Snellings, 2005)

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 誤用

8.1.1 トリエチレングリコール(TEG)を摂取して代謝的酸血症(metabolic acidemia)を呈し、エタノール投与により治療した症例報告。22歳の女性で、TEG(99%)で抽出した蘇液(brake fluid)を急飲して昏睡と代謝的酸血症(pH:7.03、PCO<sub>2</sub>:44mmHg、重炭酸塩:11mmol/L、陰イオンギャップ:30mmol/L、血清クレアチニン:mμmol/L)を来し、1-1.5時間後に救急部に搬入された。直ちに重炭酸ナトリウム 100mmolを点滴静注された。次いでエタノールを血中濃度として100mg/dL維持できるよう持続点滴静注した。酸血症は8時間に亘って徐々に回復し、12時間後には抜管した。エタノールの点滴は合計22時間続けた。酸血症の再発は見られなかった。搬入時点で血中のエタノール、エチレングリコール、メタノールはサリチル酸と同様、検出されなかった。誤用薬物スクリーニングと薄層クロマトグラフィーで尿には他物質は検出されなかった。患者は誤飲後 36 時間で解放された。結論として、純粋のTEG中毒では昏睡と酸血症を来すがエタノールのようなアルコール脱水酵素阻害剤で治療可能である。<sup>5)</sup> (Vassiliadis et al., 1999)

#### 引用文献

- 1) Van Miller JP, Ballantyne B. Subchronic peroral toxicity of triethylene glycol in the Fischer 344 rat. *Vet. Hum. Toxicol.* 2001; 43(5): 269-76
- 2) Japan Chemical Industry Ecology -Toxicology and Information Center, Japan Mutagenicity Test Data of Existing Chemical Substances based on the Toxicity Investigation of the Industrial safety and Health Law; 1996
- 3) Bossert NL, Reel JR, Lawton AD, George JD, Lamb JC 4<sup>th</sup>. Reproductive toxicity of triethylene glycol and its diacetate and dimethyl ether derivatives in a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1992; 18(4): 602-8
- 4) Ballantyne B, Snellings WM. Developmental toxicity study with triethylene glycol given by gavage to CD rats and CD-1mice. *J.Appl.Toxicol.* 2005; 25(5): 418-26
- 5) Vassiliadis J, Graudins A, Dowsett RP. Triethylene glycol poisoning treated with intravenous ethanol infusion. *J.Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999; 37(6): 773-6.

#### 改訂経歴

| 版 No. | 作成日         | 内 容                                                   |
|-------|-------------|-------------------------------------------------------|
| 01    | 2005年12月15日 | 新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed、Toxnet : triethylene glycol) |

和名:トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)

英名:Polyoxyethylene Sorbitan Trioleate(20E.O.)

No.:669

コード:108413

CAS 登録番号:9005-70-3

別名:ポリソルベート 85、Polysorbate 85、NIKKOL TO-30V

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添規 粧原基・粧配規(1999) 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 90mg/g

以下、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    | 2005年12月03日 | 新規作成 |

和名:トリクロロエタン

英名:Trichloroethane

No.: 672

コード: 107431

CAS 登録番号: 71-55-6

別名:メチルクロロホルム, 1, 1, 1, -トリクロロエタン

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 0.3 mL/mL

## 1 単回投与毒性

1.1 LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub>

|       |     |     |                             |                                |
|-------|-----|-----|-----------------------------|--------------------------------|
| マウス   | 雌   | 経口  | 9700 mg/kg                  | Torkelson, 1958 <sup>1)</sup>  |
|       | 雌   | 腹腔内 | 3700 mg/kg                  | Gradiski, 1974 <sup>1)</sup>   |
|       | 雄   | 腹腔内 | 5080 mg/kg                  | Klaassen, 1966 <sup>1)</sup>   |
|       | 雄   | 吸入  | 120g/m <sup>3</sup> /30min  | Woolverton, 1981 <sup>1)</sup> |
|       | 雌   | 吸入  | 72.4 g/m <sup>3</sup> /6hr  | Gradiski, 1978 <sup>1)</sup>   |
|       | 雄   | 吸入  | 21.1 g/m <sup>3</sup> /2hr  | Horiguchi, 1971 <sup>1)</sup>  |
|       | 雄   | 吸入  | 99.1 g/m <sup>3</sup> /1hr  | Moser, 1985 <sup>1)</sup>      |
|       | 雄   | 吸入  | 111 g/m <sup>3</sup> /30min | Moser, 1985 <sup>1)</sup>      |
|       | 雄   | 吸入  | 159 g/m <sup>3</sup> /10min | Moser, 1985 <sup>1)</sup>      |
|       | ラット | 雄   | 経口                          | 14300 mg/kg                    |
| 雌     |     | 経口  | 11000 mg/kg                 | Torkelson, 1958 <sup>1)</sup>  |
| 雌雄    |     | 吸入  | 97.2 g/m <sup>3</sup> /3hr  | Adams, 1950 <sup>1)</sup>      |
| 雌雄    |     | 吸入  | 76.9 g/m <sup>3</sup> /7hr  | Adams, 1950 <sup>1)</sup>      |
| 雄     |     | 吸入  | 99.4 g/m <sup>3</sup> /4hr  | Siegel, 1971 <sup>1)</sup>     |
| 雄     |     | 吸入  | 55.6 g/m <sup>3</sup> /6hr  | Bonnet, 1981 <sup>1)</sup>     |
| 雌雄    |     | 吸入  | 205 g/m <sup>3</sup> /15min | Clark, 1982 <sup>1)</sup>      |
| ウサギ   |     | 雌雄  | 経口                          | 10500 mg/kg                    |
|       | 雌雄  | 経皮  | 15800 mg/kg                 | Torkelson, 1958 <sup>1)</sup>  |
| モルモット | 雌雄  | 経口  | 8600 mg/kg                  | Torkelson, 1958 <sup>1)</sup>  |
| イヌ    | 雄   | 腹腔内 | 4140 mg/kg                  | Klaasen, 1967 <sup>1)</sup>    |

1.2 EC<sub>50</sub> (正向反射に及ぼす影響)

|     |    |                            |                            |
|-----|----|----------------------------|----------------------------|
| ラット | 吸入 | 45.8 g/m <sup>3</sup> /4hr | Mullin, 1982 <sup>1)</sup> |
|-----|----|----------------------------|----------------------------|

1.3 EC<sub>50</sub> (協調性に及ぼす影響)

|     |    |                            |                            |
|-----|----|----------------------------|----------------------------|
| ラット | 吸入 | 20.4 g/m <sup>3</sup> /4hr | Mullin, 1982 <sup>1)</sup> |
|-----|----|----------------------------|----------------------------|

1.4 EC<sub>50</sub> (懸垂能(Inverted) に及ぼす影響)

|     |    |                            |                           |
|-----|----|----------------------------|---------------------------|
| マウス | 吸入 | 31.0 g/m <sup>3</sup> /1hr | Moser, 1985 <sup>1)</sup> |
|-----|----|----------------------------|---------------------------|

1.5 EC<sub>50</sub> (アドレナリンに対する)

|    |    |                             |                           |
|----|----|-----------------------------|---------------------------|
| イヌ | 吸入 | 37.8 g/m <sup>3</sup> /5min | Clark, 1982 <sup>1)</sup> |
|----|----|-----------------------------|---------------------------|

1.6 EC<sub>50</sub> (血圧低下に及ぼす影響)

|    |    |                                  |                               |
|----|----|----------------------------------|-------------------------------|
| イヌ | 吸入 | 21.6 g/m <sup>3</sup> /a few min | Kobayashi, 1983 <sup>1)</sup> |
|----|----|----------------------------------|-------------------------------|

## 2 反復投与毒性

## 2.1 マウス

2.1.1 マウスに 1,1,1-トリクロロエタン 5.6 g/kgをコーン油に溶解して 6 週間(週 5 日投与)経口投与した結果, 死亡例は認められなかった。<sup>1)</sup> (NCI, 1977)

2.1.2 マウスにトリクロロエタン 5400 mg/m<sup>3</sup>(1000 ppm)を 14 週間連続吸入投与した結果, 明らかな肝臓の変化(相対肝重量の増加, 中等度なトリグリセリド沈着, 肝細胞壊死)が認められた。電子顕微鏡所見では, ポリリボソームが脱落した粗面小胞体の小胞化, 滑面小胞体・微小体(ペルオキシソーム)・トリグリセリド小滴の増加がみられた。これは四塩化炭素と同種の変化であったが, その程度は重度であった。1350 mg/m<sup>3</sup>(250 ppm)では細胞質の変化は軽微であった。<sup>1)</sup> (McNutt, 1975)

2.1.3 モンゴル スナネズミにトリクロロメタン 5400, 1134, 378 mg/m<sup>3</sup>(1000, 210, 70 ppm)を 3 カ月間連続吸入投与した後, 4 カ月間投与を休止した結果, 高用量 2 群では大脳皮質の神経膠線維酸性タンパク(GFA)の増加がみられた。<sup>1)</sup> (Rosengren, 1985)

2.1.4 モンゴル スナネズミにトリクロロメタン 378 mg/m<sup>3</sup>(70 ppm)を 3 カ月間連続吸入投与した結果, 脳内数箇所のDNA濃度の減少が認められた。<sup>1)</sup> (Karlsson, 1987)

## 2.2 ラット

2.2.1 ラットに 1,1,1-トリクロロエタン 3.2 g/kgをコーン油に溶解して 6 週間(週 5 日投与)経口投与した結果, 毒性徴候は認められなかった。しかし, 5.6 g/kg群では, 死亡例が 40%みられ, 体重減少を伴った。<sup>1)</sup> (NCI, 1977)

2.2.2 ラットにトリクロロエタン 2700 mg/m<sup>3</sup>(500 ppm)を 1 日 5 時間で 5 日間吸入投与した結果, 一般状態に変化は認められなかった。しかし, 対照群と比較して相対的脳内DNA含量の軽度な減少がみられた。<sup>1)</sup> (Savolainen, 1977)

2.2.3 ラットにトリクロロエタン 1750 mg/m<sup>3</sup>(320 ppm)を 30 日間吸入投与を行った結果, 脳内脂質割合に変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (Kyrklund, 1988)

2.2.4 ラットにトリクロロエタン 4320 mg/m<sup>3</sup>(800 ppm)を 1 日 6 時間, 週 5 日で 4 週間吸入投与