

- 5) Avon Products, Inc. 1995. Summary of data on Cetyl Lactate 100% that includes acute oral, short-term oral subchronic dermal, single skin, contact allergy, Draize eye, and in vitro ocular irritation tests. Unpublished data submitted to CTFA (95-AHA-33). 99 pp.*, In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1 – 241, (page 84-85).
- 6) Clary JJ, Feron VJ, van Velthuisen JA. Safety assessment of lactate esters. Regul Toxicol Pharmacol 1998;27:88-97. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (accessed Nov. 2005: http://ebib.arbetslivsinstitutet.se/ah/1999/ah1999_09.pdf)
- 7) Latven AR, Molitor H. Comparison of the toxic, hypnotic and irritating properties of eight organic solvents. J Pharm Exp Ther 1939;65:89-94. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. page 7 (accessed Nov. 2005: http://ebib.arbetslivsinstitutet.se/ah/1999/ah1999_09.pdf)
- 8) Avon Products, Inc. 1987. Standard operating procedures for the conduct of a nonclinical laboratory study, Avon primary skin irritation-single occlusive patch. Unpublished data submitted by CTFA (95-AHA-55).4 pp.*, In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1– 241, (page 95).
- 9) Elder, R. L., ed. 1982. Final report on the safety assessment of Cetyl Lactate and Myristyl Lactate. J Am. Coll. Toxicol. 1: 97-107. In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1 – 241, (page 182).

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 12 月 09 日	新規作成(検索式:① Toxnet:Cetyl Lactate, ② Google: Toxicity, Cetyl Lactate)

和名:尿素

英名:Urea

No.: 697

コード: 002286

CAS 登録番号:57-13-6

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(5.4) ■FDA

最大使用量:

静脈内注射 50 mg、筋肉内注射 40 mg、皮下注射 50 mg、一般外用剤 50 mg/g、殺虫剤

862.5 mg/g

■GRAS(184.1923)

JECFA の評価:

現在の使用を認める。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	11 g/kg	RTECS, 1987
	静脈内	4600 mg/kg	RTECS, 1977
	腹腔内	6608 mg/kg	RTECS, 1936
ラット	経口	8471 mg/kg	RTECS, 1986
	静脈内	5300 mg/kg	RTECS, 1977
	腹腔内	>5 g/kg	RTECS, 1967
	皮下	8200 mg/kg	RTECS, 1977
ウサギ	気管内	567 mg/kg	RTECS, 1986
	経口	10 g/kg	RTECS, 1953
	静脈内	4800 mg/kg	RTECS, 1935
	皮下	1000-2000 mg/kg	Abderhalden, 1935 ¹⁾
ハムスター	静脈内	4000-8000 mg/kg	Abderhalden, 1935 ¹⁾
イヌ	静脈内	3000 mg/kg	Abderhalden, 1935 ¹⁾
	皮下	3000-9000 mg/kg	Abderhalden, 1935 ¹⁾
ウシ	雄 経口	511 mg/kg	Dinning, 1948 ¹⁾
	雄 経口	1080 mg/kg	Stiles, 1970 ¹⁾

ポニー 経口 3461 mg/kg Hintz, 1970¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 C57B1/6 マウス雌雄に尿素を 4.5%(約 6750 mg/kg/日), 0.90%(約 1350 mg/kg/日), 0.45%(約 674 mg/kg/日) 飼料に混入して 1 年間与えた。対照群は雌雄各 100 例を用いた。尿素は融点による確認を行った。生化学的検査と血液学的検査は本試験では実施しなかった。体重の抑制はいずれの群の雌雄でも認められなかった。いずれの群の生存例で徴候の変化はみられなかった。雌では、中間用量群で悪性リンパ腫の発現頻度が有意に増加した。悪性リンパ腫の頻度は対照群 10/92, 低用量群 7/43, 中間用量群 10/38($p=0.008$), 高用量群 9/50 であった。中間用量群での悪性リンパ腫の頻度増加は用量相関性がないことから、生物学的な意義には疑義がみられた。尿素は本試験ではがん原性は認められなかった。¹⁾ (Fleischman, 1980)

2.2 ラット

2.2.1 Fischer 344 ラット雌雄 1 群 50 例に尿素を 4.5%(約 2250 mg/kg/日), 0.90%(約 450 mg/kg/日), 0.45%(約 225 mg/kg/日) 飼料に混入して 1 年間与えた。尿素は融点による確認を行った。生化学的検査と血液学的検査は本試験では実施しなかった。屠殺時体重の抑制はいずれの群の雌雄でも認められなかった。中間用量群雄ラットでは、対照群(95%)と比較して生存率の減少(89%)がみられた。他の投与群の生存率には差がみられなかった。投与群雄では、精巣間細胞腺腫が用量相関 ($p=0.08$)して直線性に増加がみられ、高用量群では高い頻度($p=0.004$)を示した。間細胞腺腫の頻度は、対照群で 21/50, 低用量群で 27/48, 中間用量群で 25/48, 高用量群で 35/50 であった。間細胞腺腫は対照群でも全例(100%)に起こる可能性があることから、ラット雄における間細胞線維腫の統計学的に有意な増加をしても、生物学的な意義については明らかではなかった。¹⁾ (Fleischman, 1980)

2.3 イヌ

2.3.1 腎臓の片側を削除したイヌ 12 例に 10%尿素液 3000-4000 mg/kg を皮下に 8 時間毎に 45 日間投与した結果、血清尿素濃度が投与後 600-700 mg/mL となった。軽度な傾眠、利尿の増加を除き、尿素は重篤な毒性徴候は惹起させなかった。¹⁾ (Balestri, 1971)

2.4 反芻動物

2.4.1 投与量を漸増して 1762mg/kg/日まで 70 日間実施した結果、不快感を与えることはなかった。¹⁾ (Dinning, 1948)

2.4.2 尿素に耐性のないヒツジ、ウシでは、尿素それぞれ 166 mg/kg/日, 232 mg/kg/日で突然死を起こした。¹⁾ (Satapathy, 1963)

2.4.3 尿素への耐性は、空腹、低タンパク飼料の場合には減少した。¹⁾ (Blood, 1963)

2.4.4 若齢ウシに尿素を 4.3%(約 1290mg/kg)飼料に混入して 12 カ月間与えた。利尿の亢進が

試験期間中認められた。組織学的には、腎臓の硝子滴変性、尿細管円柱、肝臓壊死部数個がみられた。¹⁾ (Hart, 1939)

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	5-5000 µg/plate 直接法 代謝活性化法	陰性	Shimizu, 1985 ²⁾
マウス リンフォーマ TK	マウス リンパ腫細胞	329-628 µM/L		Garberg, 1988 ¹⁾
		直説法	陽性	
		代謝活性化法	陰性	
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来線維芽細胞	16 mg/mL		Ishidate, 1977 ¹⁾
		直説法	陽性	
		代謝活性化法	陰性	
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来線維芽細胞	13 mg/mL		Ishidate, 1981 ¹⁾
		直説法	陽性	
		代謝活性化法	陰性	
染色体異常 (in vitro)	ヒト リンパ球	50 µM	陽性	Oppenheim, 1965 ¹⁾
染色体異常 (in vivo)	骨髓細胞	25 g/kg	陽性	Oppenheim, 1965 ¹⁾

4 癌原性

2.1.1 を参照。

以下、5-7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

8.1 誤用

8.1.1 尿素肥料を食塩として誤飲して 80 名の患者が入院をした。認められた症状は悪心、継続的で強い嘔吐、興奮、重度な一般的な痙攣であった。患者全例が完全に回復するには数日を要した。¹⁾ (Steyn, 1961)

8.2 その他

- 8.2.1 健康な被検者 4 名に尿素 15 g を経口投与(約 250 mg/kg)した結果, 投与後 15-60 分以内に血中尿素が投与前値と比較して 30 mg/100mL 上昇して平均 42 (40-46)mg/100mL となった。血中尿素の上昇は投与後 3 時間で元の状態に復した。腎疾患患者 15 名に同様に尿素 15 g を経口投与した結果, 血中尿素が投与前値と比較して平均 50(26-220) mg/100mL 上昇して平均 75 (38-299)mg/100mL となった。血中尿素の上昇が投与前の状態に復するには 4 時間以上を要した。¹⁾ (Archer, 1925)
- 8.2.2 健康な被検者 6 名に尿素血症を惹起させるために尿素 2000-3000 mg/kg を 1 時間ごとに 24 時間経口投与した結果, 血清尿素窒素は 60-120 mg/100mL を示した。なお, 測定は血中(血清)尿素を求めて, 血中尿素窒素量に換算した。換算率は 2.14 とした。¹⁾ (Eknoyan, 1969)
- 8.2.3 被検者の尿素窒素が 45 mg/100mL(血中尿素; 約 96 mg/100mL)以下の場合には, 毒性徴候は認められなかった。食思不振, 悪心, 嘔吐は約 80 mg/100mL(血中尿素; 約 150 mg/100mL)でみられた。¹⁾ (Crawford, 1925)
- 8.2.4 腎障害患者に 60-90 日間尿素を 300-600 mg/100mL 負荷した場合, 倦怠感, 嘔吐, 衰弱, 傾眠, 出血がみられた。血中尿素の濃度が 300 mg/100mL 以下の場合にはこれらの患者では耐性は良好であった。¹⁾ (Hohnson, 1972)
- 8.2.5 健康な被検者 6 名に血清尿素窒素濃度を 60-120mg/100mL(血中尿素; 約 128-257mg/100mL)に 24 時間以上維持した。出血時間の遅延, 血小板粘着性の顕著な現象が 6 名中 5 名に認められた。¹⁾ (Eknoyan, 1969)
- 8.2.6 ヒト血小板の *in vitro* における酸素取込が尿素濃度 500, 300, 100 mg/100mL でそれぞれ 19%, 14%, 7%減少した。¹⁾ (Schneider, 1967)
- 8.2.7 妊娠中毒症の小児の低体重と血漿中尿素との関連を調べた。低体重の小児 16 名の血漿中尿素平均値は, 正常な体重の小児 90 名の平均値(18.6 mg/100mL)と比べて統計学的に有意な上昇(23.2 mg/100mL: $p < 0.02$)がみられた。¹⁾ (McKay, 1964)
- 8.2.8 成人に尿素 1 日量 60 g(約 1000mg/kg/日)を分割して 3 日と 1/4 以上与えた結果, 糖のクリアランス時間の遅延が認められた。¹⁾ (Perkoff, 1958)
- 8.2.9 尿素を水に溶解した場合の刺激性について, 乱切した皮膚で調べた結果, 連日適用 3 日目に 7.5%尿素液では軽度, 30%尿素液では顕著な皮膚刺激性を示した。¹⁾ (Frosch, 1977)
- 8.2.10 尿素 30%液 300 mL の羊水内投与を行い, 治療として流産に応用した。¹⁾ (Anteby, 1973)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.32 Urea. (accessed; Jul. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je16.htm>)
- 2) Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H Results of microbial mutation

test for forty-three industrial chemicals. Sangyo Igaku 1985; 27: 400-419

改訂経歴

版 No.	作 成 日	内 容
01	2006 年 01 月 15 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : CAS No.: 57-13-6) 新規作成(検索式; TOXNET: CAS No.: 57-13-6) 新規作成(検索式; RTECS: CAS No.: 57-13-6)

和名:パラフィン

英名:Paraffin

No.: 732

コード: 001495

CAS 登録番号: 8002-74-2

別名: パラフィンワックス、Hard Paraffin

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(29/24) ■EP(5.3)(Paraffin,hard) ■FDA

最大使用量:

経口投与 60 mg, 一般外用剤 200 mg/g, 直腸腔尿道適用 20 mg/g, その他の外用 3 μ g

JECFA の評価:

ADI(1 日当たりの許容摂取量): withdrawn(廃棄)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	>5 g/kg	CTFA, 1975 ¹⁾
イヌ	経口	>1.25 g/kg	Biodynamics, 1975 ¹⁾

以下、2-3については該当文献なし。

2 反復投与毒性

3 遺伝毒性

4 がん原性

4.1 マウスに粉砕したパラフィンワックス、ステアリン酸を 15-17 mg, 10 mg を膀胱内に移植し、40 週間観察した結果、両被験物質ともに癌腫の発現頻度は低く、パラフィンワックスでは 82 例(1.2%)、ステアリン酸では 62 例(1.8%)であった。パラフィンワックスでは、試験期間中 *in situ* で残存したが、ステアリン酸は 2-3 週後にはみられない例が多かった。²⁾ (Bonser et al., 1963)

4.2 マウス 1 群雌雄各 50 例にパラフィンワックス 2 群を設け、膀胱内に移植して 37 週間観察した。パラフィンワックス 1 群にはウレタンを強制経口投与した。その結果、いずれの群も剖検では腎臓、尿管に腫瘍は認められなかったが、膀胱上皮の過形成、良性・悪性癌腫がみられた。尿結石の増加も認められた。ウレタンを投与した群ではパラフィンワックスで認められた変化を増悪することはなかった。³⁾ (Ball et al., 1964)

- 4.3 B6AF1/J マウスの膀胱内に外科的にパラフィンワックスを移植して観察し, 100-110, 70-80, 40-50 週目に屠殺した。膀胱の癌腫の悪性度, 頻度は移植後の気管に応じて増加すると考えられた。同時に実施した 1-phenylazo-2-naphthol を含むペレットを移植した群ではパラフェンワックス群の頻度と比較して, 膀胱の癌腫の頻度はいずれの屠殺時期でも有意に増加していた。N-2-fluorenylacetamide, その代謝物を含むペレットを移植した群では, 経口及び非経口投与経路で認められた癌腫, 腫瘍の頻度と非常に類似していた。⁴⁾ (Jull, 1979)
- 4.4 Fisher 344 系ラットの膀胱内を2分割してパラフィンペレットをそれぞれの部位に移植した。上部の膀胱は尿路から隔離したものと, そうでないものを設けた。下部の膀胱は常に尿と接する状態にした。上部の尿路から隔離した 99 例では腫瘍は認められなかったが, 尿との接触のある上部 119 例では, 49 例の腫瘍がみられた。尿の有無による影響を比較した今回の手技による成績から, 尿はこれら腫瘍の生成に何らかの未知の役割があるかもしれないことを示唆した。⁵⁾ (Chapman et al., 1973)

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

- 6.1 ウサギ 9 例に 100%パラフィンワックス 0.5 mL を皮膚に単回閉塞パッチを行った結果, 刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)
- 6.2 ウサギ 6 例にパラフィンをワセリンで 50%濃度に溶解して 0.5 mL を皮膚に 24 時間閉塞パッチを行った結果, 4 例で投与 3 日目に紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1972)
- 6.3 ウサギ 6 例にパラフィンをワセリンで 50%濃度に溶解して 0.5 mL を皮膚に 24 時間閉塞パッチを行った結果, 1 例で投与 3 日目に紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1972)
- 6.4 ウサギ 6 例に 50%濃度のパラフィンをワセリンで溶解して片眼に 0.1 mL を点眼し, 洗眼は行わなかった。点眼後 3 日間, 検眼した。点眼 1 日目に 1 例で軽度な(Mild)刺激性が認められた。¹⁾ (CTFA, 1972)
- 6.8 ウサギ 6 例に 50%濃度のパラフィンをワセリンで溶解して片眼に 0.1 mL を点眼し, 洗眼は行わなかった。点眼後, 刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1972, 1980)

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 流動パラフィンと固形パラフィンの混合物を整形のため胸部に注入した結果, 異物性の肉芽腫, 石灰化が認められた。¹⁾ (Getmanets, 1966)

- 8.2 被検者 20 例に 100%パラフィンを皮膚に 24 時間閉塞パッチを行った結果, 1 例でかすかに認知できる紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1972)
- 8.3 被検者 20 例に 100%パラフィンを皮膚に 24 時間閉塞パッチを行った結果, 1 例でピンクの均一な紅斑が認められた。¹⁾ (CTFA, 1972)
- 8.2.4 被検者 39 例, 30 例, 25 例の 3 群に 5%パラフィン製剤を接触感作させた。被験物質は被検者全ての右手のひらの同じ場所に閉塞パッチを 48 時間, 5 回貼付した。パッチ貼付部位は事前に 2.5%ラウリル硫酸ナトリウム水性液を 24 時間閉塞状態で処理した。誘発パッチは 14 日後に行った。その部位は 24 時間のパッチを除去して評価した結果, 刺激性はみられず, 感作性もなかった。¹⁾ (CTFA, 1975)
- 8.2.5 被検者 10 例に 5%パラフィン含有製剤の 21 日間累積刺激性試験を実施した。製剤を含むパッチを各被検者の背部の同じ部位に 4 日間連日貼付した。パッチは皮膚に 23 時間接触させ, 評点は次のパッチを貼付する直前に行った。評点は最高 630 点中 18 点であり, 非刺激物とみなされた。¹⁾ (HTRL, 1975)
- 8.2.6 女性 187 例に 5%パラフィン含有製剤の使用試験を行い, 皮膚刺激性を調べた。2 週間の連日使用で刺激性は認められなかった。¹⁾ (A, 1975)

引用文献

- 1) Anonymous, Final report on the safety assessment of fossil and synthetic waxes, J. Am. Toll. Toxicol., 1984; 3: 43-99
- 2) Bonser GM, Boyland E, Busby ER, Clayson DB, Grover PL, Jull JW, A further study of bladder implantation in the mouse as a means of detecting carcinogenic activity: Use of crushed paraffin wax or stearic acid as the vehicle, British J. Cancer, 1963; 17: 127-136
- 3) Ball JK, Field WEH, Roe FJC, Path MC, Walters M, The carcinogenic and co-carcinogenic effects of paraffin wax pellets and glass beads in the mouse bladder. British J. Urology, 1964; 36: 225-237
- 4) Jull JW, The effect of time on the incidence of carcinomas obtained by the implantation of paraffin wax pellets into mouse bladder, Cancer Letters, 1979; 6: 21-25
- 5) Chapman WH, Kirchheim D, McRoberts JW, Effect of the urine and calculus formation on the incidence of bladder tumors in rats implanted with paraffin wax pellets, Cncer Research, 1973; 33: 1225-1229

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006 年 03 月 18 日	新規作成 (検索式 ; JECFA-Monographs & Evaluations、TOXNET、RTECS : CAS No.: 8002-74-2)

和名: パラホルムアルデヒド

英名: Paraformaldehyde

No.: 733

コード: 001498

CAS 登録番号: 30525-89-4

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:

歯科外用及び口中用 9 mg

下記情報については、ホルマリンの項を併せて参照。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	2%パラホルムアルデヒド液	経口	550 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 ¹⁾
ラット	2%パラホルムアルデヒド液	経口	710 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 ¹⁾
ラット	4%パラホルムアルデヒド液	経口	590 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 ¹⁾
ラット	4%パラホルムアルデヒド液	経口	675 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 ¹⁾
ラット	4%パラホルムアルデヒド液	経口	640 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 ¹⁾
ラット		吸入	1070 mg/m ³ /4h	RTECS
ウサギ		経皮	1000 mg/kg	RTECS

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラット、イヌにパラホルムアルデヒドをそれぞれ 150, 100 mg/kg の用量まで 91 日間連日経口投与した。体重の変化が両動物種ともに高い用量群で認められた。飲水量の減少はラットの投与群で用量に応じてみられた。摂餌量及び飼料効率の減少がイヌの高い用量群で認められた。臨床検査、病理組織検査では、検査を実施した組織、臓器のいずれにも投与に関連した変化は認められなかった。これらのことから、ホルムアルデヒドは経口投与による亜急性毒性は殆どないことが示唆された。²⁾ (Johannsen et al., 1986)

2.1.2 Wistar 系ラット 1 群雌雄 20 例にパラホルムアルデヒドを 0.50, 0.10, 0.02, 0 %濃度に飲水に混入して 24 ヶ月間投与した。その結果、体重増加、摂餌量、飲水量の有意な減少が

0.50%群雌雄生存例，死亡例全例で認められた。種々の非腫瘍性変化がみられ，特に0.50%群では明らかであった。この群では，びらん，潰瘍が前胃，腺胃の両方で認められた。前胃では，過角化症，基底細胞の下方向増殖の有無に拘わらず扁平上皮細胞過形成が認められた。胃底粘膜腺の過形成は限界線に沿ってみられた。上部消化管の多少の変化は0.10%群で認められた。0.02%群雌雄では，毒性学的な異常は認められなかった。いずれの腫瘍も投与群，対照群間で雌雄ともに頻度に差はみられなかった。これらの所見から，ホルムアルデヒドの無影響量は0.02%で10mg/kg/日とみなされた。³⁾ (Tobe et al., 1989)

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
発癌性 (in vitro)	2FR ₄ 50 細胞	3.4, 2.2 µg/plate	陽性	Traul et al. 1981 ⁴⁾

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 ウサギを用いてパラホルムアルデヒドの皮膚刺激性を Draize 法に従って調べた。500 mg を24時間貼付した結果，重度な(Sever)な刺激性が認められた。(RTECS)

6.2 ウサギを用いてパラホルムアルデヒドの眼粘膜刺激性を Draize 法に従って調べた。100 mgを点眼した結果，重度な(Sever)刺激性が認められた。(RTECS)

以下、7－8については該当文献なし。

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) Tsuchiya R, Hayashi Y, Onodera M, Hasegawa T, Toxicity of formaldehyde in experimental animals – Concentrations of the chemical in the elution from dishes of formaldehyde resin in some vegetables–, Keio J. med., 1975; 24: 19–37
- 2) Johannsen FR, Levinskaas GJ, Tegeris AS, Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure, Toxicology Letters, 1986; 30: 1–6
- 3) Tobe M, Naito K, Kurokawa Y, Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally

to rats, toxicology, 1989; 56: 79-86

- 4) Trraul KA, Takayama K, Kachevsky V, Hink RJ, Wolff JS, A rapid in vitro assay for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing and attachment-Independence endpoint,

改訂経歴

版 No.	作 成 日	内 容
01	2006 年 03 月 16 日	新規作成 (検 索 式 ; JECFA-Monographs & Evaluations 、 TOXNET、RTECS : CAS No.: 30525-89-4)

和名: パルミチン酸

英名: Palmitic Acid

No.: 735

コード: 104981

CAS 登録番号: 57-10-3

別名: Hexadecanoic acid、Hexadecylic acid、Cetylic acid

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(5) ☐ FDA

最大使用量:

一般外用剤 33mg/g

JECFA の評価:

1日許容摂取量(ADI)は規定していないが、ココナツオイル、バター及び他の食用オイルの正常な成分であるとしている。

人の推定摂取量(μ g per person per day): USA: 234; Europe: 89

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス 静注 150 日 57±3.4 mg/kg Budavari, S. (ed.).¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 16 匹の Swiss-Webster 系マウスにパルミチン酸 1.0mg を 1 週間に 3 回、計 10 回、皮下投与した。8 匹が投与 12 ヶ月後までに死亡、投与 12-18 ヶ月にさらに 2 匹が死亡。投与 18 ヶ月後の生存例 6 匹では、皮下肉腫 1 例および肺の新生物 2 例を 19-22 ヶ月に認めた。5.0mg/週の 25 週間投与では、皮下肉腫と白血病リンパ腫を投与 8-12 ヶ月後に認めた。³⁾

2.1.2 離乳期マウスにパルミチン酸 5-40%含有食を 3 週間与えた。20-40%含有食で成長遅延を認め、40%含有食では全例が死亡した。³⁾

2.1.3 マウスにパルミチン酸 5mg を 1 週間 3 回皮下投与したが、腫瘍の発現はなかった。⁴⁾

2.2 ラット

2.2.1 ラット 雌雄 混餌投与 150 日 >5000 mg/kg/bw per day Mori, 1953²⁾

2.2.2 ラットにパルミチン酸 10%含有食を 150 日間与えた。胃損傷はなかった。⁴⁾

2.3 ウサギ

2.3.1 ウサギにパルミチン酸のアルコール溶液(5%)を1日1回、週5日間で、6週間にわたって外耳道に塗布した。一過性の紅斑および落屑を認めた。³⁾

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 人の皮膚に3日以上、計75mg塗布した場合、パルミチン酸は軽度の刺激性を示した。2.2%のパルミチン酸を含むシェイビングクリーム剤の剤型で、101名の対象者に単回あるいは4週間連続塗布した試験では、刺激性はなかった。パルミチン酸は、オリーブ油を含む、動物脂肪、植物油、脂肪などの自然に存在する脂肪酸成分である。⁵⁾

引用文献

- 1) Budavari, S.(ed.); The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., (1996)
- 2) Mori, K.; Production of gastric lesions in the rat by the diet containing fatty acids. Jpn. J. Cancer Res., 44: 421-427 (1953)
- 3) Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994., p. 3566
- 4) Sullivan, J.B. Jr., G.R. Krieger (eds.). Hazardous Materials Toxicology-Clinical Principles of Environmental Health. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1992., p. 778
- 5) Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994., p. 3567

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 11 月 23 日	新規作成 (検索式: JECFA-Monographs & Evaluations、PubMed、Toxnet: Palmitic Acid)

和名：パルミチン酸イソプロピル

英名：Isopropyl Palmitate

No.: 737

コード：103133

CAS 登録番号：142-91-6

別名：IPP

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(28/23) ☒ EP(5) ☒ FDA

最大使用量：

一般外用剤 102mg/g、舌下適用 15mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス 腹腔内 100 mg/kg Lewis, R.J. ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ウサギ

2.1.1 ウサギ皮膚にパルミチン酸イソプロピルを 60 日間塗布した。皮膚肥厚を認めたが、眼および皮膚の病理組織学的検査では影響を認めなかった。²⁾ (Guillot et al, 1977).

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) Lewis, R.J.; Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 1991
- 2) Guillot JP et al.; J Soc Cosmet Chem 28(7) 377-93 (1977)

改訂経歴

版 No.	作 成 日	内 容
01	2005 年 11 月 23 日	新規作成（検索式; JECFA-Monographs & Evaluations、PubMed、Toxnet; Isopropyl Palmitate)

和名: パルミチン酸セチル

英名: Cetyl Palmitate

No.: 738

コード: 101323

CAS 登録番号: 540-10-3

別名: Hexadecanoic acid hexadecyl ester、Palmitic acid hexadecyl ester、Hexadecyl palmitate

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(28/23) ☒ EP(5) ☒ FDA

最大使用量:

一般外用剤 30mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	>5000 mg/kg ¹⁾
ラット	経口	>14.4 g/kg ¹⁾

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 マウス

6.1.1 5匹のヌードマウスにオイル 50%希釈液を5日間1日2回塗布した。刺激性はなかった。
 同様に 50%の希釈液を 24 時間のパッチを行っても刺激性はなかった。¹⁾

6.2 モルモット

6.2.1 モルモットに対する 1%懸濁液の刺激性試験では、低刺激性はあったが感作性はなかった。¹⁾

6.3 ウサギ

6.3.1 ウサギに対して 50%の蒸留水懸濁液を 2.0g/kg、24 時間閉塞パッチを行った。皮膚に対する毒性および刺激性を認めなかった。¹⁾

6.3.2 ウサギの眼に対しては低刺激性を示したとの報告もある。¹⁾

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 5人の健常者でのパルミチン酸セチルのオイル 50%希釈液のパッチテストでは、刺激性はなかった。¹⁾

8.2 パルミチン酸セチル 2.7%の製剤では、弱い感作物質となり低刺激性も有する。光毒性はなかった。¹⁾

引用文献:

1) Andersen, FA.; Int J Toxicol; 16 (S. 1) 123-130 (1997)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 11 月 23 日	新規作成（検索式: JECFA-Monographs & Evaluations、PubMed、Toxnet ; Cetyl Palmitate)

和名:ビタチョコレート

英名:Bitter Chocolate

No.: 747

コード: 120355

CAS 登録番号:

別名:

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 63 mg

JECFA の評価:

ブラウン HT(ブラウンチョコレート HT)のマウスにおける無毒性量は混餌投与で 0.1% (1000ppm)であり、これは 150mg/kg bw に相当する。ヒトに対する ADI(1 日許容摂取量)は 0-1.5mg/kg bw と推定される。³⁾ (Twenty-eighth report of the Joint FAO/WHO Committee on Food Additives, 1984)

ビタチョコレートとしての該当文献は見当たらず、以下ブラウンチョコレート FB と HT について記載する。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀(ブラウンチョコレート FB)

マウス	雄	腹腔内	220 mg/kg	Gaunt et al., 1967 ¹⁾
	雌	腹腔内	210 mg/kg	Gaunt et al., 1967 ¹⁾
ラット	雌雄	腹腔内	約 250-500 mg/kg	Gaunt et al., 1967 ¹⁾

1.2 LD₅₀(ブラウンチョコレート HT)

マウス	雄	腹腔内	300 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾
	雌	腹腔内	220 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾
	雌	経口	>2000 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾
ラット	雌雄	腹腔内	375 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾
	雌雄	経口	>2000 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス

- 2.1.1 マウスにブラウンチョコレート FB 1000 mg/kg を 3 週間強制経口投与したが、毒性を示唆する徴候は認められなかった。¹⁾(Gaunt et al., 1967)

2.2 ラット

- 2.2.1 ラットにブラウンチョコレート FB 2000 mg/kg を強制経口投与したが、毒性を示唆する徴候は認められなかった。¹⁾(Gaunt et al., 1967)

- 2.2.2 離乳したラットに 0.1%ブラウンチョコレート FB 液を 28 日間強制経口投与した。ラット 1 例あたり 15 mg の投与となった。その結果、著変は認められなかった。¹⁾(Goldblatt and Frodsham, 1952)

- 2.2.3 ラット雌雄各 16 匹を 4 群に分け、0, 0.3, 1, 3%ブラウンチョコレート FB(純度 81.8%)を飼料に混入して 90 日間与えた。その結果、摂餌量、血液学的所見、肝臓及び腎臓機能、器官重量に異常は認められなかった。ただ、3%群では軽度な体重低下がみられたが、有意な体重増加抑制は示さなかった。病理組織学的所見では、3%群で肝臓のクッパー細胞に色素沈着がみられ、1%及び 3%群では消化管、リンパ節、尿細管に色素沈着が認められた。¹⁾(Gaunt et al., 1967)

- 2.2.4 ラット 1 群雌雄 12 例に 0.5, 1.0, 2.0%ブラウンチョコレート HT(最低純度 85%)をそれぞれ飼料に混入して 12 週間与えた。その結果、いずれの動物の一般状態にも毒性徴候は認められなかった。摂餌量の減少に伴う体重増加抑制が 1, 2%群雄でみられた。血液学的検査を投与 6, 12 週で、肝・腎機能検査を試験期間終了時に実施した結果、2%群雄で赤血球数及びヘマトクリットの減少が見られたが、有意な変化ではなく、対照群と比較して異常はないとみなされた。高用量 2 群雌雄では軽度な腎機能低下が認められた。2%群では、脳及び副腎の絶対・相対重量の増加が雄で、脾臓及び腎臓重量の増加が雌雄で、卵巣重量の増加がみられた。

剖検・組織学的所見では、褐色色素沈着が肝臓のクッパー細胞、腎臓の近位曲尿細管、リンパ節、小腸に認められた。この変化の程度は投与量に相関して増加したが、0.5%群では色素沈着は軽微となった。その他の所見は投与群と対照群で差は認められなかった。0.5%ブラウンチョコレート HT 群は 12 週間の混餌投与により毒性はみられなかった。

²⁾(Hall and Lee, 1966)

- 2.2.5 ラットにブラウンチョコレート HT を 0.0, 0.02, 0.06, 0.20, 0.60, 1.0, 2%濃度で飼料に混入して 90 日間与えた。その結果、生存率、一般状態は対照群と差がみられなかった。体重増加量は対照群と比較して有意な差は認められなかったが、総摂餌量の換算結果から、軽度な体重増加抑制が 1%群雄、2%群雌雄に認められた。血液学的所見では 2%群雄でヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリットの軽度ながら、有意な減少がみられた。生化学的所見では、BUN の減少が 0.06%, 0.6%群を除く投与群で認められた。総タンパク量の増加が 0.6%, 1%群雄でみられた。心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣の絶対重量は、いず