

全、精細管上皮の変性、精巣間細胞の過形成、輸精管の萎縮、ならびに精巣、精嚢、精巣上体、前立腺、肛門挙筋重量の減少等がみられている。このことから、妊娠10日間のDBPへの暴露では最大無作用量(NOEL)及び最小副作用量(LOEL)はそれぞれ50、100 mg/kg/day と結論された。^{27) 28)} (Mylchreest et al., 1999, 2000)

5.2.7 雌のLE ラット(週齢不明)にDBPの0又は500 mg/kg/day を妊娠16-19日まで強制経口投与した実験では、500 mg/kg/day 群で吸収胚の増加、雄出生仔でAGDの短縮、精嚢、前立腺、肛門挙筋重量の減少、乳頭遺残がみられ、同様な実験で雌のSD ラット(週齢不明)にDBPの0又は500 mg/kg/day を妊娠14日から生後3日まで強制経口投与した実験では、500 mg/kg/day群で出生仔数の減少、雄出生仔でAGDの短縮、尿道下裂、精巣及び精巣上体の萎縮あるいは発育不全、精嚢、前立腺、精巣上体、精巣、肛門挙筋、陰茎重量の減少、乳頭遺残がみられている。¹⁸⁾ (Gray et al., 1999)

5.2.8 雌雄のLE ラットまたはSD ラットにDBP 0、250、500、1,000(雄のみ) mg/kg/day を離乳後から育成、交配及び第一世代(F_1)の哺育期間まで強制経口投与し、また F_1 動物のDBP投与動物と未処置動物を交配した実験では、 F_0 では250 mg/kg/day以上の群で雌雄とも性成熟の遅延、500 mg/kg/day群で繁殖能力の低下、500 mg/kg/day以上の群の雄で精巣の萎縮、精子生産能の低下がみられ、1,000 mg/kg/day群の雄で繁殖能力の欠損、 F_1 では250 mg/kg/day以上の群で奇形、受精能低下、精巣上体中の精子数減少がみられている。¹⁸⁾ (Gray et al., 1999)

5.2.9 雌雄のSDラット(10週齢)にDBP 0、0.1、0.5、1.0% (雄:0、52、256、509 mg/kg/day相当、雌:0、80、385、794 mg/kg/day相当)を混餌投与した連続交配試験において、 F_0 に投与した結果、0.1% (52 - 80 mg/kg/day相当)以上の群で F_1 生存仔数の減少、0.5% (256 - 385 mg/kg/day相当)以上の群で F_1 生存仔体重の減少、さらに1.0%(509 - 794 mg/kg/day相当)群では F_0 母動物に体重増加抑制が認められている。 F_0 親世代の組換え交配の結果、高用量群の雌と対照群の雄の組み合わせで出生仔体重の減少がみられている。しかし、逆の組み合わせでは影響はみられていない。また、 F_0 世代では1.0%(509 - 794 mg/kg/day相当)群の雌雄で肝臓、腎臓重量増加がみられたが、雌雄生殖器系の肉眼的変化、精子の数及び運動性、性周期等に影響はみられていない。一方、 F_1 世代では、0.1% (52 - 80 mg/kg/day相当)以上の群で F_2 の生存仔体重減少が、1.0% (509 - 794 mg/kg/day相当)群で交尾率、妊娠率の顕著な低下、雌雄 F_1 親動物の体重減少がみられた。また、 F_1 世代では、0.5%(256 - 385 mg/kg/day相当)以上の群の雄で腎臓重量増加、1.0%(509 - 794 mg/kg/day相当)群の雄で肝臓重量の増加、前立腺、精嚢、精巣重量の減少、精巣上体精子数及び精巣精子細胞数の減少、精細管の変性、間細胞過形成、精巣上体発育不全がみられている。この結果から、親世代よりも仔世代の方が作用が強く現れるとしている。³⁷⁾ (Wine et al., 1997)

5.3 代謝物の作用(ラット)

5.3.1 DBPの代謝物であるフタル酸モノブチル(MBP)を雄のSDラット(4-6週齢)に0、

2,000 mg/kg/day を強制経口投与した実験では、2,000 mg/kg/day 群で精巣重量の減少、精細管の広範な萎縮がみられている。¹⁷⁾ (Gray et al., 1982)

5.3.2 MBP を妊娠期間中のWistar ラットに経口投与した場合、出生仔に骨格奇形、口蓋裂、腎盂拡張、停留精巣等がみられている。^{10) 11)} (Ema et al., 1995b, 1996)、¹⁹⁾ (Imajima et al., 1997)、⁶⁾ (CERHR, 2000)

5.4 その他

5.4.1 NTP のCERHR (Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction) のエキスパート・パネルによる本物質の評価では、妊娠ラットにDBP を経口投与した際に、F₁ 雄にみられる種々の奇形はアンドロゲン受容体を介する作用ではなく、テストステロン生合成系の阻害によるものであると記述されている。しかし、根拠となる文献は示されておらず、詳細は不明である。⁶⁾ (CERHR, 2000)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 性腺に対する作用

7.1.1 マウス

7.1.1.1 雄マウス(系統及び週齢不明)にフタル酸ジブチル(DBP)の 0又は2,000 mg/kg/day を10 日間経口投与した実験で、2,000 mg/kg/day 群で精巣の重量減少と組織障害(詳細不明)を報告している。¹⁵⁾ (Gangolli, 1982)。

7.1.2 ラット

7.1.2.1 雄のWistarラット(5週齢)にDBPの 0又は2% (0又は1,000 mg/kg/day相当)を1週間混餌投与した実験では、1,000 mg/kg/day群で精巣重量の減少、精母細胞減少、精巣中のテストステロン量の著明な増加、亜鉛含量の減少がみられている。³¹⁾ (Oishi & Hiraga, 1980a)

7.1.2.2 雄のWistarラット(5週齢)にDBP 0、250、500、1,000 mg/kg/dayを15日間強制経口投与した実験では、250 mg/kg/day以上の群で精細管の変性、精巣における酸性ホスファターゼ活性の減少、LDH、 γ -GTP、 β -グルクロニダーゼ(β -G)、グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PDH)活性の増加、500 mg/kg/day以上の群で精巣重量減少、精巣の精子形成阻害、精巣におけるソルビトールデヒドロゲナーゼ(SDH)活性の減少等の精巣毒性がみられている。³⁵⁾ (Srivastava et al., 1990)

7.1.2.3 雄のF344ラット(5-6週齢)にDBP 0、2,500、5,000、10,000、20,000、40,000 ppm (0、176、359、720、1,540、2,964 mg/kg/day相当)を13週間混餌投与した実験では、720 mg/kg/day以上の群で精巣の限局性精細管萎縮、1,540 mg/kg/day以上の群で精巣重量減少、精巣中の亜鉛及び血清中のテストステロン量の減少、2,964 mg/kg/dayで血清中の

亜鉛量の減少がみられている。²⁶⁾ (Marsman, 1995)、⁶⁾ (CERHR, 2000)

7.1.2.4 雄のWistarラット(4週齢)をDBP 0、0.5、50 mg/m³ (0、0.044、4.4 ppm)に6時間/日、3
または6か月間吸入暴露した実験では、精巣重量に変化はみられていない。^{21) 22)}
(Kawano, 1980a、1980b)

7.1.3 モルモット

7.1.3.1 雄のモルモット(系統及び週齢不明)にフタル酸ジブチル(DBP)の 0又は2,000 mg/
kg を10 日間経口投与した実験では、2,000 mg/kg/day 群で精巣重量の減少とセルトリ
細胞の変性が認められている。¹⁵⁾ (Gangolli, 1982)

7.1.4 ハムスター

7.1.4.1 Gray らはDBP 0、2,000 mg/kg/day を7-9日間経口投与した実験で、2,000mg/kg/
day投与群で精巣重量の減少、精細管の毒性をTO マウス、SD ラット、Dunkin-Hartley
モルモットに認めたが、シリアンハムスターでは異常がないことを報告している。¹⁷⁾
(Gray et al., 1982)

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

8.1.1 23 歳の男性労働者が約10 g を誤飲して、嘔吐、めまい、眼の痛み、流涙、結膜炎が
みられ、尿は暗黄色を示し、尿沈渣中には多量の赤血球と白血球が確認されたが、1カ
月後に完全に回復した。²⁰⁾ (IPCS, 1997)

8.2 その他

8.2.1 フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)を含む制汗剤を使用した30 歳の女性では皮膚炎が、
DBP を含む消臭スプレーを使用した32 歳の女性でかゆみと発赤がみられ、いずれも
パッチテストでDBP に対して陽性を示している。また、DBP を5%含む時計のベルトを
使用した44 歳の人で湿疹がみられている。

フタル酸エステル類の生産に従事した労働者38 人に対する調査では、DBP を含むフタル酸エステル類に暴露された群では、作業時間の増加に伴って四肢の感覚異常が多く報告されている。また手足の異常発汗、自律神経系障害による血管運動の異常がみられた例もある。多発性神経炎は57%にみられ、痛覚の低下、手足の感覚の低下がみられた例もある。しかしながら、本報告に記載された多発性神経炎等の所見は調査人数が少ないため、DBP による影響かどうか結論できなかったと報告されている。

なお、生殖器への影響として、DBP の職業暴露を受けた女性労働者189 人について調査した報告があるが、暴露量が不明であり、また他の不特定物質にも暴露されているため、結論できなかったと報告されている。²⁰⁾ (IPCS, 1997)

8.2.2 プェルトリコ在住の女兒の間で乳房発育開始年齢の低下がみられ、症状がみられた女兒(6 か月~8 才)の血清サンプル41 件中28 件からDBP 及びDEHP(フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル))を主としたフタル酸エステルが検出され、28 サンプル中DBP は

13 件(15-276 $\mu\text{g/L}$)、DEHP は25 件(187-2,098 $\mu\text{g/L}$)検出されている。血清DBP 及びDEHP の濃度は、同年齢の健常女児の血清サンプル35 件の値に比して有意に高く、性成熟前乳房発育症の発生にDBP、DEHP を主とした含むフタル酸エステル類が影響を及ぼした可能性が考えられるものの、著者は本症の発生がフタル酸エステルの内分泌かく乱作用による影響と結論するには、さらにヒトでの疫学研究、動物実験での実証が必要であると報告している。⁷⁾ (Colon et al., 2000)

引用文献

- 1) ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- 2) ATSDR (1990) Toxicological profile for di-n-butyl phthalate. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Public Health Service.
- 3) Barber, E.D., Cifone, M., Rundell, J., Przygoda, R., Astill, B.D., Moran, E., Mulholland, A., Robinson, E., and Schneider, B. (2000) Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3T3 cell *in vitro* transformation assay for eight phthalate esters. J. Appl. Toxicol., 20, 69 - 80.
- 4) BASF (1992) Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in wistar rats. Administration via the diet over 3 months. 31S0449//89020: Eastman Kodak Company.
- 5) Bell, F.P. (1982) Effects of phthalate esters on lipid metabolism in various tissues, cells and organelles in mammals. Environ. Health Perspect., 45, 41-50.
- 6) CERHR (2000) NTP-CERHR Expert Panel Report on di-n-butyl phthalate. Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction, USA.
- 7) Colon, I., Caro, D., Bourdony, C.J., and Rosario, O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ. Health Perspect., 108, 895-900.
- 8) Ema, M., Amano, H., and Ogawa, Y. (1994) Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats. Toxicology, 86, 163 - 174.
- 9) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H., Harazono, A., and Ogawa, Y. (1995a) Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 28, 223 - 228.
- 10) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H., Harazono, A., and Ogawa, Y. (1995b) Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. Toxicol. Lett., 78 101-106.
- 11) Ema, M., Kurosaka, R., Harazono, A., Amano, H., and Ogawa, Y. (1996) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 31, 170 - 176.
- 12) Ema, M., Harazono, A., Miyawaki, E., and Ogawa, Y. (1997) Developmental effects of

- di-n-butyl phthalate after a single administration in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 17, 223 – 229.
- 13) Ema, M., Miyawaki, E., and Kawashima, K. (1998) Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol. Lett.*, 98, 87 – 93.
- 14) Ema, M., Miyawaki, E., and Kawashima, K. (2000) Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicol. Lett.*, 111, 271 – 278.
- 15) Gangolli, S.D. (1982) Testicular effects of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.*, 45, 77 – 84.
- 16) German Chemical Society (1987) BUA Report No. 22, Dibutyl phthalate.
- 17) Gray, T.J.B., Rowland, J., Foster, P.M.D., and Gangolli, S.D. (1982) Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol. Lett.*, 11, 141 – 147
- 18) Gray, L.E. Jr., Wolf, C., Lambright, C., Mann, P., Price, M., Cooper, R.L., and Ostby, J. (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health.* 15, 94 – 118.
- 19) Imajima, T., Shono, T., Zakaria, O., and Suita, S. (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J. Pediatr. Surg.*, 32, 18 – 21.
- 20) IPCS (1997) Environmental Health Criteria, No. 189.
- 21) Kawano, M. (1980a) Toxicological studies on phthalate esters. I. Inhalation effects of dibutyl phthalate (DBP) on rat. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)* 35, 684–692 (in Japanese).
- 22) Kawano, M. (1980b) Toxicological studies on phthalate esters. II. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)* 35, 693–701 (in Japanese).
- 23) Killinger, J.M., Basaran, A.H., and Mezza, L.E. (1988a) Prechronic dosed feed study of dibutyl phthalate (CAS No. 84–74–2) in B6C3F1 mice (phase I–Maximum perinatal dose). Report to National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA.
- 24) Kleinsasser, N.H., Kastenbauer, E.R., Weissacher, H., Muenzenrieder, R.K., and Harreus, U.A. (2000) Phthalates demonstrate genotoxicity on human mucosa of the upper aerodigestive tract. *Environ. Mol. Mutagen.*, 35, 9 – 12.
- 25) Lehman, A.J. (1955) Insect repellents. *Quarterly Bulletin* 19, 87–99.
- 26) Marsman, D.S. (1995) NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84–74–2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice. NIH Publication 95–3353.

Research Triangle Park, National Toxicology Program.

- 27) Mylchreest, E., Sar, M., Cattley, R.C., and Foster, P.M. (1999) Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 156, 81 – 95.
- 28) Mylchreest, E., Wallace, D.G., Cattley, R.C., and Foster, P.M. (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl)phthalate during late gestation. *Toxicol. Sci.*, 55, 143 – 151.
- 29) Murakami, K., Nishiyama, K., and Higuti, T. (1986a) Toxicity of dibutyl phthalate and its metabolites in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)*, 41, 775–780.
- 30) Murakami, K., Nishiyama, K., and Higuti, T. (1986b) Mitochondrial effect of orally administered dibutyl phthalate in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)*, 41, 769–774.
- 31) Oishi, S., and Hiraga, K. (1980a) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53, 35 – 41.
- 32) Oishi, S., and Hiraga, K. (1980b) Effect of phthalic acid esters on mouse testes. *Toxicol. Lett.*, 5, 413–416.
- 33) Reel, J.R., Lawton, A.D., and Lamb, J.C. (1984) Di(n-butyl) phthalate: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. NTP-84-411: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences.
- 34) Shiota, K., and Nishimura, H. (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-nbutyl phthalate (DBP) in mice. *Environ. Health Perspect.*, 45, 65 – 70.
- 35) Srivastava, S.P., Srivastava, S., Saxena, D.K., Chandra, S.V., and Seth, P.K. (1990) Testicular effects of di-n-butyl phthalate (DBP): biochemical and histopathological alterations. *Arch. Toxicol.* 64, 148 – 152.
- 36) Walseth, F., and Nilsen, O.G. (1984) Phthalate esters: II. Effects of inhaled dibutyl phthalate on cytochrome P-450 mediated metabolism in rat liver and lung. *Arch. Toxicol.* 55, 132–136.
- 37) Wine, R.N., Li, L.H., Barnes, L.H., Gulati, D.K., and Chapin, R.E. (1997) Reproductive toxicity di-n-butyl phthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.*, 105, 102 – 107.
- 38) Lamb, J.C., IV, Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D., and Reel, J.R. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 255 – 269
- 39) 後藤稠編 (1994) 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版.

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年12月14日	MEDLINE/PubMed : dibutyl phthalate

和名：ブチルフタルイルブチルグリコレート

英名：Butylphthalylbutylglycolate

No.: 792

コード：008408

CAS登録番号：85-70-1

別名：Butyl carbobutoxymethyl phthalate、Butyl glycolyl butyl phthalate、
Butyl phthalate butyl glycolate、Butyl phthalyl butyl glycolate、Dibutyl O-(o-carboxybenzoyl)
glycolate、Dibutyl o-carboxybenzoyloxyacetate、Glycolic acid, butyl ester, butyl phthalate、
Glycolic acid, phthalate, dibutyl ester、Phthalic acid, butoxycarbonylmethyl butyl ester、
Phthalic acid, butyl ester, butyl glycolate、 *Santicizer B-16*、*Morflex 190*

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 30mg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	7 g/kg	Shibko & Blumenthal, 1973 ¹⁾
ラット	経口	6.8892 ml/kg	Singh et al., 1972 ²⁾
ラット	経口	7000 mg/kg	Morflex Inc., 2003 ³⁾
マウス	経口	12567 mg/kg	Morflex Inc., 2003 ³⁾
ウサギ	経口	>2100 mg/kg	Morflex Inc., 2003 ³⁾
ラット	腹腔内	7578 mg/kg	Morflex Inc., 2003 ³⁾
マウス	腹腔内	6880 mg/kg	Morflex Inc., 2003 ³⁾

1.2 最低致死量 (RfD)

ラット	経口	3.2-4.7g/kg	U.S. EPA, 1988 ⁴⁾
ウサギ	経口	3.1-3.2 ml/kg	U.S. EPA, 1988 ⁴⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラットに 200, 2000, および 20000ppm の用量で 2 年間混餌投与を行った結果, 5-15 週において一過性の発育抑制が見られた。⁵⁾ (Goodrich Company, 1950)

2.1.2 ラットに 20, 200, および 2000ppm の用量で 1 年間混餌投与を行った結果, 死亡はなく, 行動, 体重, 腫瘍発生性, 血液学検査, 肉眼検査において著変は認められなかった。⁵⁾

(Goodrich Co., 1950)

2.1.3 若齢ラットに 0.02, 0.2, および 2%の用量で1年間混餌投与した結果, 2%の群において発育遅延が見られた。病理学検査において変化は認められなかった。⁶⁾ (Lefaux, 1968)

2.1.4 450 mg/kg/day の用量でラットに 104 週反復経口投与した結果, 変化は認められなかった。¹⁾ (Shibko & Blumenthal, 1973)

2.1.5 0.02, 0.2, および 2%の用量でラットに2年間混餌投与した結果, いずれの群においても毒性学的変化は認められなかった。⁷⁾ (U.S.EPA, 1980)

2.1.6 ラットに 30 日間反復混餌投与を行った結果, 0.45g/kg/day では変化が見られなかったが, 1.56g/kg/day では成長抑制および組織学検査における変化(詳細不明)が認められた。⁸⁾ (Clayton, 1993-1994)

2.2 イヌ

2.2.1 140mg/day の用量で2例に2年間反復経口投与した結果, 毒性学的変化は認められなかった。⁵⁾ (Goodrich Company, 1950)

2.2.2 140mg/kg/day の用量で 104 週反復経口投与した結果, 変化は認められなかった。¹⁾ (Shibko & Blumenthal, 1973)

3 遺伝毒性

3.1 ハムスター繊維芽細胞を用いた染色体異常試験では, 125 mg/L の 24 時間暴露で陽性であった。³⁾ (Morflex Inc., 2003)

4 癌原性

4.1 200, 2000, および 20000mg/kg の用量で, ラット(各群20例, 対照群のみ40例)に2年間混餌投与したところ, 腫瘍発生は見られなかった。ただし, 80例以上のラットが観察期間終了前に死亡したため, 生存動物数および腫瘍発生率の算定は不可能であった。⁹⁾ (Anonymous, 1976)

5 生殖発生毒性

5.1 催奇形性

5.1.1 5例の SD ラットを用いて, 妊娠 5, 10, 15 日に 0.689, 1.398, および 2.296mL/kg の3用量(それぞれ LD₅₀ の 1/10, 1/5, 1/3 に相当)で腹腔内投与し, 妊娠20日にエーテル過麻酔により屠殺した。2.296mL/kg 群では, 吸収胚の増加(24.1%)がみられ, 外表異常・骨格異常の出現率が増加(それぞれ 2.4%, 21.7%)した。1.398ml/kg 群では, 吸収胚の増加がみられ(14.8%), 外表異常・骨格異常の出現率が増加(それぞれ 2.1%, 16.0%)した。これらの2群では胎仔体重の減少も見られた。0.689ml/kg 群では, 胚吸収の軽度増加(7.8%)がみられたが, 外表異常は見られず, 骨格異常の出現率は 13.8%であった。発現した外表異常は主に無尾, 無眼球, 内あるいは外反足, 皮下出血であった。さらに, 全投

与群において肋骨の融合が見られた。²⁾ (Singh et al., 1972)

6 局所刺激性

6.1 眼粘膜刺激性

6.1.1 albino rabbit の角膜に 0.5ml を点眼したところ、刺激性は無いかあるいはあってもかなり弱いものであった。¹⁰⁾ (Carpenter and Smyth, 1976)

6.1.2 ウサギを用いた眼刺激性試験 (Draize 法) では、500mg において中程度の刺激性が見られた。³⁾ (Morflex Inc., 2003)

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) S. I. Shibko and H. Blumenthal. Toxicology of Phthalic Acid Esters used in food-packaging material. *Env. Health Pers.* 1973 131-137.
- 2) A. R. Singh, W. H. Lawrence, J. autian., Teratogenicity of Phthalate Esters in Rats. *J. Pharm. Sci.* 1972 61(1) 51-55.
- 3) Material Safety Data Sheet by Morflex Inc. 2003.
[http://msds.reillyind.com/Documents/Documents/Morflex%20190%20\(Butyl%20Phthalyl%20Butyl%20Glycolate\)%20101661%20English.pdf](http://msds.reillyind.com/Documents/Documents/Morflex%20190%20(Butyl%20Phthalyl%20Butyl%20Glycolate)%20101661%20English.pdf)
- 4) United States Environmental Protection Agents (EPA). Integrated risks information system (IRIS) <http://www.chem.uic.edu/web1/OCOL3/IRIS/SUBST/0016.HTM>
- 5) B.F. Goodrich Company. A study on the toxicity of butylphthalyl butylglycolate (Santicizer B-16). Report to Monsanto, St. Louis, MO. 1950.
- 6) R. Lefaux. Practical toxicology of plastics. Cleveland: CRC Press Inc. 1968 377
- 7) United States Environmental Protection Agents (EPA). Ambient Water Quality Criteria Doc. Phthalate Estersp.c-29 1980 EPA 440/5-80-067
- 8) G. D. Clayton and 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 and Sons Inc. 1993-1994. 3056.
- 9) Anonymous. A study of the toxicity of butyl phthalyl butyl glycolate (Santicizer B-16). Submitted to the Environmental Protection Agency under section 8(d) of the Toxic Substances Control Act of 1976, 8D HQ-1078-0250, 1950.
- 10) C. P. Carpenter and H. F. Smyth Jr. Chemical burns of the rabbit cornea. *Amer J Ophthal* 1946 29 1363-1372

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年03月21日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed, TOXLINE:Butyl phthalyl butyl glycolate, Morflex190)

和名：フマル酸ステアリルナトリウム

英名：Sodium Stearyl Fumarate

No.：802

コード：120336

CAS 登録番号：4070-80-8

別名： 2 - butenedioic, monooctadecyl ester, sodium salt
fumaric acid, octadecyl ester, sodium salt
sodium monostearyl fumarate

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) FDA

最大使用量：

経口投与 64mg

GRAS(172.826)

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02月02日	新規作成(検索式：MEDLINE/PubMed; sodium stearyl fumarate, TOXLINET; sodium stearyl fumarate)

和名:粉末ビタミン A

英名: Dry Formed Vitamin A

No.: 814-1

コード: 111331

CAS 登録番号:

別名: ビタミン A

収載公定書

 JP 薬添規(2003) 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規

 USP/NF(28/23)(Vitamin A capsules) EP(5)(Vitamin A) FDA

最大使用量:

経口投与、その他の内用

1 単回投与試験

1.1 LD₅₀

ビタミンA酸	マウス	経口	4 g/kg	Herold et al., 1975 ¹⁾
ビタミンA酸	ラット	経口	2 g/kg	Herold et al., 1975 ¹⁾
レチノール	サル	筋肉内	168mg/kg	Macapinlac et al., 1981 ⁴⁾

1.2 マウス

1.2.1 ICR系マウスの雄を用い、肝臓のペルオキシソームカタラーゼに及ぼすビタミンAの影響を電子顕微鏡的に観察した。酢酸レチニル80,000IUを単回皮下注射した。注射後3日目まで肝細胞のペルオキシソームは対照群に比べ有意に増殖し、21日目までは有意に減少、60日には対照群以上に増加した。肝小葉の辺縁帯の局在性肝細胞の壊死、ディッセ腔から膜結合体の放出および核周辺の巨大空胞の出現などが、組織病理学的に早期の段階から認められた。³⁾ (Shintaku et al., 1998)

1.3 ラット

1.3.1 Wister系のラットの雄を用い、1日パルミチン酸レチノール150UI/kgを腹腔内注射で過剰量を投与した。その結果、体重は減退し、組織学的検査では食道上皮は厚さが増し、過形成および肥厚が認められた。²⁾ (Oliveira et al., 1990)

1.4 ブタ

1.4.1 Largie White 種の子ブタを用い、ビタミン A を含む食餌、ビタミン A344,000 μg (通常投与量の2倍)を3日齢から7日齢までに単回経口投与した。ビタミン A 過剰投与は跛行と関係し、成長率の低下および肢骨の奇形が認められた。子ブタの全てに影響がみられたが、5週齢日から屠殺日の間の80匹の約2/3に程度の差が認められた。同じ食餌およびビタミン A の投与で4匹の子ブタのうち2匹に程度は小さかったが、実験的に再現できた。⁵⁾ (Dobson, 1969)

1.5 サル

1.5.1 体重1-1.8kgの若いサル(カニクイサル)を用い、ビタミンA(酢酸レチニル 500000IU/mL)、ビタミンE(50IU/mL)とビタミンD₂(50000IU/mL)を水混和物製剤として大量に筋肉内投与した。レチノール等量200mg/kg以上のビタミンA投与群で、急性毒性の早期徴候としてあくび、明白な傾眠、嘔気・嘔吐、頭部振とう、頸部過伸展、運動過多および協調不能が認められ。これらの即時徴候は、注射後3-35分で認められ、1-2時間で回復した。長期の毒性徴候は活動低下、倦怠感、傾眠、食欲喪失、体重減少および皮膚のそう痒などであり、投与量に依存して、1-6日に出現した。最高致死量を投与したサルは、進行性の衰弱、努力呼吸、昏睡、単純反射の喪失がみられた後死亡した。レチノール等量300mg/kg投与群は全て死亡したが、レチノール等量100mg/kg投与群は死亡しなかった。⁴⁾ (Macapinlac et al., 1981)

2 反復投与試験

2.1 マウス

2.1.1 反復投与によるLD₅₀

* 通常飼育マウスを用い、10日間連続注射¹²⁾ (Tannock et al., 1972)

ビタミンAアルコール 約4000IU/g

ビタミンA aquasol 約3000IU/g

* SPFマウスを用い、5日間連続注射¹²⁾ (Tannock et al., 1972)

ビタミンA aquasol 約3000IU/g

* Swiss マウスを用い、21日間腹腔内または経口投与¹³⁾ (Hixon et al., 1978)

オールトランスレチノイン酸 腹腔内 31mg/kg

経口 1100mg/kg

13-シスレチノイン酸 腹腔内 140mg/kg

経口 26,000mg/kg

2.1.2 ビタミン A 投与により体重の減少がみられ、高投与量群で立毛と顔閉がみられた。生存したマウスは急速に体重を回復し、外見的に正常になった。¹²⁾ (Tannock et al., 1972)

2.1.3 21日間連続投与後、骨折がオールトランスレチノイン酸の全動物に、13-シスレチノイン酸の3mg/kg以上の腹腔内投与、10mg/kg以上の経口投与で認められた。それぞれの投与経路から、骨折数、骨折の頻度は13-シスレチノイン酸はオールトランスレチノイン酸の投与量の3倍から5倍の量である。13-シスレチノイン酸の腹腔内投与は、赤血球数が用量依存的に低下しているが、オールトランスレチノイン酸の腹腔内投与にはなかった。アルブミン濃度の変化は、オールトランスレチノイン酸の低用量の経口のみ認められた。骨折の出現は、必ずしも血漿アルカリホスファターゼの上昇と関連していなかった。13-シスレチノイン酸はオールトランスレチノイン酸よりも毒性が低い。¹³⁾ (Hixon et al., 1978)

2.2 ラット

- 2.2.1 Wistar 系離乳期ラット(体重 40-70g)の 18 匹に、ビタミン A palmitate をサラダ油に混じて 40000IU/dL の濃度にしたものを 1 日 0.5mL 宛胃管を用いて 7 週間経口投与した。15 匹の対照群にはサラダ油のみを同様に投与した。ビタミン A 投与群では対照群に比し、食思不振、粗毛、出血傾向を呈した。平均体重は 2 週頃より上昇が抑制され、6 週以降は体重は急激に減少した。一部に眼周囲、下肢に皮下出血を認めた。出血は 18 匹中 3 匹に、運動障害は 10 匹に見られた。レントゲン所見では投与群の長管骨は著しく細く、骨折を認める例も多かった(18 匹中 12 匹)。血液化学所見では ALP(アルカリフォスファターゼ)は両群共に 2 週目に著しい高値を示すが、対照群ではその後低下するのに対し、投与群では 4 週まで上昇傾向を示し 7 週後も対照群より高値を維持した。肝の病理所見では、スダン IV で染色される粗大な脂肪顆粒が星細胞に一致して肝小葉内に均等に見られたが、対照群では殆ど認められなかった。⁴³⁾ (大久保, 1961)
- 2.2.2 白色種ラットを用い、ビタミンAの400又は20000I.E./日.を90-95日間連続投与した。肝臓ミトコンドリアの酸化リン酸化率(P/O)の低下が認められた。ビタミンA20000I.E.と α -トコフェロール50mgの投与は、この比率の正常化をもたらさなかった。⁶⁾ (Kriukova et al., 1968)
- 2.2.3 Wister 系ラットの雌雄を用い、ビタミンA酸の1日 0.4mg/kg 又は 10mg/kg を 90 日間投与した。臨床化学的に骨芽細胞の機能亢進を示すアルカリホスファターゼの上昇がみられたほか、全身状態、血液、臨床化学、解剖学的、組織病理学的に異常は認められなかった。¹⁾ (Herold, et al., 1975)
- 2.2.4 Wister 系の成体ラットを用い、ビタミン A20000IU を含有するパルミチン酸ビタミン A を 10 日間連続して腹腔内注射した。対照群と比べ過剰投与群は精巣の平均重量は軽かったが、体重 100gあたりの精巣重量は重かった。副腎重量、副腎体重 100gあたりの重量は重かった。組織学的には、精細管の胚上皮に限局性の病変、直径がかなり細くなっていて、胚上皮に大きな腔がみられ、精母細胞 I の変性がみられた。ライディッヒ細胞の核量の減少がみられた。下垂体黄体ホルモン濃度はビタミンA過剰群に著しい低下を認めた。⁷⁾ (Lamano Carvalho et al., 1978a)
- 2.2.5 上記の試験で、成体ラットに対し過度のビタミン A の投与は、精巣重量の低下、精細管上皮の限局性病変、間質性組織の相対量およびライディッヒ細胞の核量の減少を認めた。高ビタミン投与動物は、また精子形成のリズムの変化および下垂体性黄体ホルモン値の低下を認めた。これらの変化の可逆性の可能性を調べるために、高ビタミン投与動物に 50 日または 100 日間回復させた。両回復期間後、胚上皮の限局性病変はもとに戻らなかった。一方、下垂体性黄体ホルモン値と同様にライディッヒ細胞の核量、および精子形成のリズムは 50 日の回復期間で正常に回復した。⁸⁾ (Lamano Carvalho et al., 1978)
- 2.2.6 Wister 系ラットを用い、ビタミン A150IU/g を 10 日間腹腔内に投与し、60 日間の回復期間を設け、尿量およびナトリウム、カリウムの排泄の変化を調査した。ビタミン A の過剰投与はラットの腎に変化をもたらし、ナトリウムおよびカリウムの排泄の減少と尿量の増

加を認めた。これらの変化は可逆性で、30 日および 60 日間で回復を認めた。30 日後に尿量、20 日後にナトリウム排泄、10 日後にカリウム排泄の回復を認めた。⁹⁾ (Petenusci, et al., 1984)

2.2.7 Sprague-Dawley 系の雄ラットを用い、3つの試験を行った。一つは成獣ラットにパルミチン酸レチノールの 0, 115,000, および 230,000IU/kg/日を 10 日間腹腔内注射した。二つは幼若ラットに 115,000IU/kg/日を 10 日間腹腔内投与した。三つは幼若ラットに 60,000, 120,000, および 200,000IU/kg/日食餌混入して 13 週間投与した。腹腔内投与試験の幼若ラット(115,000IU/kg)と成獣ラット(230,000IU/kg)の 20%に、精巣のいくつかの細管腔に脱皮した幹細胞が認められたが、精巣上皮の構造および統合性はまったく問題はなかった。精巣の形態または精細胞数の変化は、13 週間試験で認められなかった。全試験で、投与群の精巣重量は、体重補正や対照群との比較で有意でなかった。10 日間の腹腔内投与試験で、投与したラットの血清テストステロン値は、対照群と違いはなかったが、13 週間の試験で、用量に相関したテストステロンの減少がみられ、ビタミンAの長期投与の影響と考えられた。精囊重量は減少した。テストステロン値の低下によるものと考えられる。副腎重量は全ての試験で増加した。これらの試験から、ラットの精巣はビタミンAの経口投与に抵抗性があり、腹腔内投与の影響はわずかであると考えられる。¹⁰⁾ (Bosakowski et al., 1988)

2.2.8 Sprague Dawley 系ラットを用い、パルミチン酸レチノール 100.00UI を 7 日間投与し、肝臓内のK, Na, Mg, Fe, Cu および Zn を調べた。肝臓のビタミンAの組織内濃度は有意に増加し、ビタミンA過剰症が確認された。その後 Na と Zn は増加し、その他のカチオンは低下していた。¹¹⁾ (Alarcon et al., 1994)

2.3 イヌ

2.3.1 Labrador Retriever 犬の子イヌを用いて、ビタミン A(パルミチン酸ビタミン A)とマルチビタミン(ビタミン A, D, E)の過剰投与で試験した。臨床徴候には体重の減少、鈍麻、るいそう、ざらざらした外被、肢関節の明らかな疼痛、および成長遅延が認められた。X 線撮影では全体的な長骨の長さ、厚さの減少、骨棘の発達、骨膜の反応、および骨端部の早発閉鎖が認められた。病的には破壊的骨端板、出血および骨膜の骨化過剰増殖、脂肪肝、および腎の微小結石が認められた。ビタミンA過剰投与の毒性的影響は、マルチビタミン(ビタミン A, D, E)で投与したときはそんなに大きいとは考えられない。¹⁴⁾ (Cho et al., 1975)

2.4 ブタ

2.4.1 雑種のブタを用い、ビタミン A 39.7, 119.0, 6,614, 19,842 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 5 週間投与した。39.7, 119.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群には骨病変は認められなかった。高ビタミン投与群 6,614 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ではわずかな病変が認められた。最高用量投与群の 19,842 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では軟骨内骨、膜内骨の両方に重度の病変が認められた。長骨は骨端の軟骨様基質の溶解による大きな組織喪失を伴い、長さおよび幅が短いのが認められた。海綿状の骨片は少なかったが、造骨

細胞の大きさ、数は大きく減少していた。骨膜下の骨破壊活性に変化は認められなかった。膜内骨は薄くなり、少数の造血細胞と正常数の破壊細胞が認められた。成長ブタでのビタミンA過剰投与は骨端軟骨の破壊と組織修復過程にみられる基質の産生低下をもたらした軟骨内骨に病変を生じさせた。膜内骨では、病変は正常の骨破壊作用と同時に進行される基質産生が十分でないために起こる。¹⁵⁾ (Wolke et al., 1968)

2.4.2 離乳前の交配ブタを個々にゲージに入れ、ビタミンAの 1,750, 8,750, 17,000, 43,750, 87,500 および 175,000IU/kg を 4 週間食餌として与えた。成長率、食事摂取、食餌/体重比に著しい影響はなかった。4 週時の血漿濃度は、それぞれ 31.7, 39.4, 43.2, 42.9, 44.4, 46.3ng/dL ($p < 0.05$) であった。組織学的に肺、胃、腎臓、肝臓および心臓に異常は認められなかったが、43,750IU/kg 以上の投与群に骨軟化症病変が認められた。¹⁶⁾ (Blair et al., 1989)

2.5 ニワトリ

2.5.1 Broiler 系、および Leghorn 系ニワトリを用い、ビタミン A の 330 または 660IU/g/日を 21 日間連続投与した結果、重症の骨格病変が生じた。Broiler 系のビタミン A 過剰投与は、増殖性成熟帯の異常肥厚、骨幹端硬化、過類骨症、破骨細胞数減少および上皮小体過形成を特徴とする骨形成異常を認めた。Leghorn 系では、骨形成異常病変として薄性増殖性成熟帯、相対的肥厚性肥大帯、flattered spindle-shaped 破骨細胞および骨粗鬆症を認めた。ビタミン A 過剰投与の両系のニワトリの骨全てに骨膜の骨形成層が薄かった。¹⁷⁾ (Tang et al., 1985)

3 遺伝毒性

3.1 Wistar 系 albino ラットの胎児から得た口蓋突起の DNA 合成ではビタミン A (パルミチン酸ビタミン A) 過剰存在下では 36%低かった(非ビタミン A 群に比べ $P < 0.01$) が、上顎突起はあまり低下しなかった ($P < 0.10$)。¹⁸⁾ (Pick et al., 1981)

3.2 ビタミン A は、非発酵法炭素およびエネルギー源を利用する培養での用量依存的方法および選択的方法で、イースト菌およびヒト細胞の成長を阻害する。イースト菌培養 ($\sim 100 \mu\text{g}/\text{mL}$) での亜阻害濃度で、ビタミンはミトコンドリア系に対し非発酵性物質への適合のラグ相を短縮する刺激作用を認めた。阻害濃度では、ビタミン A は細胞質のタンパク合成に関係するミトコンドリアのタンパク合成を抑制し、軽度のミトコンドリア変異をもたらしたが、用いた濃度では核遺伝子に関して変異原性はほとんど認められないか、または認められない。ビタミン A はイースト菌およびヒト細胞の両方に用量依存性の細胞毒性が認められた。¹⁹⁾ (Cheng et al., 1991)

3.3 食餌性レチノールを用いて遺伝毒性を調べた。レチノールは SMART 試験法でキイロシヨウジョウバエの幼生の組換え遺伝子活性を増大させた。ほ乳類細胞培養でのコメットアッセイ法による測定で、ラットのセルトリ細胞ではレチノール栄養補助剤による DNA の二重鎖切断 (DSB) および単鎖切断 (SSB)、終末分化された細胞周期進行と増殖性病巣

形成を認め、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79 細胞) では DNA の分裂を増加させた。レチノールは DNA を損傷し、染色体の再配列を起こす。²⁰⁾ (Klamt et al., 2003)

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 Albino マウスの雌を用い、妊娠 11 日目と 12 日目に油性ビタミン A300,000IU を筋肉内注射した。妊娠数は 24 匹で、うち 4 匹はショックおよび毒性で死亡した。生存マウスの 50% は、流産か、早産か、奇形胎仔のいずれかであった。奇形は脊椎披裂、唇裂、短尾、合指症、水頭症および不完全体であった。³⁰⁾ (Sabet et al., 1980)

5.1.2 129/ReJ 系の妊娠マウスを用い、ビタミン A 過剰投与の影響を誘発するため妊娠 8.7 日目にパルミチン酸レチノール 10,000IU 含有のコーンオイルを 0.2mL を胃管で経口投与した。胎仔を病理組織学的に観察した結果、頭蓋顔面の形態は、同腹胎仔間で正常から最大の異常 までさまざまであった。軟骨形成の違いにより、異常形態の多様性が生じた。メッケル軟骨の変化は顎関節と小骨の両方に影響を及ぼした。異所性軟骨の出現は頬骨弓に影響を及ぼした。筋組織は骨格系の変化に影響を及ぼした。³¹⁾ (Kay, 1987)

5.1.3 C3H マウスを用い、交尾 60 時間後にパルミチン酸ビタミン A を 5,000, 10,000, 15,000, および 30,000IU を胃挿管投与した。15,000 と 30,000IU 投与群で 18 日齢の胎仔の体重の減少が認められた。10,000IU 投与以上の群で肉眼的異常の発生率が高かった。奇形には眼球突出、無眼球症、小眼球症、脳ヘルニア、臍ヘルニア、肢欠損があった。30,000IU 投与群では 70% が吸収および子宮内死亡していた。81 時間胚盤胞変化、細胞数、分裂指数、染色体構造には影響を示さなかった。³²⁾ (Pillans et al., 1988)

5.1.4 XO マウスがビタミン A の過剰投与の催奇形性により影響があるかどうかを調査した。妊娠 XO、XX マウスに過剰のビタミン A 食餌 (酢酸レチニル 1.0 から 1.5×10^6 IU/kg) を妊娠 0 日から 17 日まで与えた。ビタミン A の過剰投与は、胎仔に外部奇形 (65 から 80%)、骨格異常 (33 から 47%)、およびその他の変異 (99 から 100%) を高頻度にもたらした。XO と XX の母獣、XO と XX の胎仔に発現率の違いは認められなかった。³³⁾ (Omoe et al., 1992)

5.2 ラット

5.2.1 Sprague Dawley 系、Charles River 系、Wister 系ラットを用い、パルミチン酸ビタミン A を妊娠 6-15 日目に 50,000 または 75,000IU/日を経口投与した。胎仔の奇形の発生率は、低用量群で 10.2, 8.5, 4.1%、高用量群で 100, 34.2, 22.2% であった。異常は、口蓋披裂、無眼球症、脳瘤、髄膜瘤、水腎症であった。骨格奇形は誘発されなかった。²¹⁾ (Nolen, 1969)

- 5.2.2 Sprague-dawley 系ラットを用い、妊娠 12 日目から 16 日目の間に、ビタミンAを1回量 100,000 または 200,000U を食餌に混入し投与した。口蓋裂形成、異常な軟骨沈着による下顎骨および上顎成長の用量依存的組織崩壊、と相対的な巨大舌が認められた。²²⁾ (Yarington et al., 1974)
- 5.2.3 Sprague-Dawley系ラットを用い、ラット胎仔の前肢の骨格原基が形成される妊娠11日目にビタミンA100,000IUの腹腔内注射を単回行った。妊娠15日、16日、18日目にビタミンAを注射された母親から出生した出生仔ラットに軟骨の生化学的分析を行うため、³⁵S-sulfateを腹腔内注射した。また、15日目と16日目に出生仔と胎仔の形態学的観察を行った。妊娠期間中のビタミンA過剰投与はラットの胎仔および出生仔に肢欠損症を起し、出生3カ月には主に前腕、脚に、および橈骨に一般的に軟骨骨形成異常を認めた。母ラットに過剰のビタミンA投与後、4日以内に胎仔の軟骨中の硫酸化グリコサミノグリカンの生合成と分解の両方が顕著に促進された。後には、生合成率が分解率を上回った。³⁵S-sulfate取り込み(特に低分子型のグリコサミノグリカンへの)は、おそらくプロテオグリカンの生合成の低下を反映してnear-term胎仔と出生仔に抑制された。成長過程で正常に起こるコンドロイチン硫酸塩の異性体の構成の変化はなかった。ビタミンAで変形した胎仔では、血管新生は橈骨の尺骨側の軟骨膜および骨間の血管部位にほとんど認めなかった。²³⁾ (Terashima et al., 1974)
- 5.2.4 ラットの胚をレチノール(ビタミンAアルコール)0.5, 1, 3, 5, 10, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度を含む血清中で 48 時間培養し、観察した。5, 10, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の発育は非常に悪かった。拍動はなく、胚は卵黄壁に菲白化域のみ見られ、分化は明らかでなかった。3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群では胚はより正常に発育し、拍動は対照群が 60-80 拍/分に対し 35 拍/分であった。0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群は胚の発育は対照群とほとんど同じであった。ビタミンAの催奇形作用は胚に及ぼす直接作用による。²⁴⁾ (Morriss et al., 1974)
- 5.2.5 Virgin Long Evans Hooded ラットを用い、3-Hydroxy-3-methylglutaric Acid(HMG)の毒性試験の予備試験にビタミンA(60000IU)を陽性対照群として用いた。ビタミンAを1日1回、交配後 7, 8, 9, 10, 11, 12 日目に1日1回、3日間胃管栄養法で経口投与した。7日目から9日目に投与した群に、高い割合で吸収が認められ、生存仔の肉眼的奇形は無脳症、脳ヘルニア、および無眼球症であった。吸収数は10日目から12日目までに投与した群は少なく、奇形は主に口蓋裂であった。²⁵⁾ (Savoie et al., 1975)
- 5.2.6 Wister 系ラットを用い、ビタミンAの90,000USP Uを妊娠17日目と18日目に投与した。出生時、出生後5日目、10日目に屠殺し、脳の特定タンパクS-100の局在性を免疫組織化学的に調査した。ビタミンAは、5日目および10日目には明白でなかったが、外顆粒層でのS-100の出現に一過性の遅延をもたらした。ビタミンAは一時的に神経形成を妨害することが実証される。²⁶⁾ (Vacca et al., 1977)
- 5.2.7 Wister 系ラットを用い、妊娠8日目から14日目の間にパルミチン酸ビタミンAを1-2 lacsIUを単回経口投与した。胎仔を20日目に採集した。外耳の奇形が8日目と9日目に

投与した群のみに認められた。それぞれの割合は、8 日目は 71%，9 日目は 86%であった。耳の異常には無耳症，小耳症，大耳症，二重耳および耳介の多様な変位が認められた。組織学的に外耳道，中耳，および耳小骨の異常と膜迷路の非分化と変性が認められた。²⁷⁾ (Singh et al., 1977)

5.2.8 CD 非近交系 albino ラットの妊娠ラットを用い，口蓋裂を 90%発現する投与量のレチノイン酸，または酢酸レチニルをそれぞれ妊娠 12-15 日目に 18.9mg, 41.3mg を投与した。他の試験で，口蓋突起の再配向の遅延がレチノイン酸により強く催奇形が長く認められた。妊娠 16 日目，ビタミン A の最後の投与から 24 時間後，DNA とタンパクの合成は胎仔の死体，下顎，および口蓋で調べられ，また胎仔の頭部，下顎，および口蓋で硫酸化ポリサッカロイド(S-MOS)と糖タンパク(GP)の合成が調べられた。胎仔の口蓋での DNA 合成の増加と胎仔の口蓋での糖タンパクの合成の増加が認められた。これは，ラットでの口蓋裂を誘発するビタミン A の作用の機序が口蓋突起の正常な生化学的合成パターンを妨害するためによる。²⁸⁾ (Lorente et al., 1978)

5.2.9 Wister 系 albino ラットを用い，妊娠 9-12 日目にパルミチン酸ビタミン A 40,000IU/日を胃管投与した。妊娠 16 および 19 日目に屠殺し，子宮内でビタミン A 過剰投与に暴露された胎仔を，走査型電子顕微鏡で観察した。頭部の大きさの減少と萎縮性の口蓋突起が認められた。¹⁸⁾ (Pick et al., 1981)

5.2.10 CFHB 系の妊娠ラットを用い，妊娠 8 日半目にレチノイン酸(RA)20mg/kg をナンキンマメ油に 1%懸濁し腹腔内に投与した。26 時間後一方の子宮角を取り除き，胚を未投与ラットの血清中で培養した。もう一方の子宮角の胚は，in vivo で発育させた。さらに 48 時間後培養を停止し，第 2 子宮角を除去した。これによりレチノイン酸を投与しただけの胚群，レチノイン酸を投与して培養した胚群，非投与の胚群，非投与であり培養した胚群の 4 群に分けた。培養胚の催奇形性は，母体で同期間発育させた胚と類似していた。レチノイン酸投与の両群ではタンパク合成の低下，体節および肢芽形成の抑制，多様な神経管の欠損，特に小頭症や前後部神経孔の閉鎖による異常が認められた。²⁹⁾ (Steele et al., 1983)

5.3 ハムスター

5.3.1 ハムスターを用い，パルミチン酸ビタミン A 75,000, 100,000, 150,000, 200,000, 400,000 USP U/kg を妊娠 7, 8, 9, 10 日目に単回投与し，または妊娠 6 から 10 日目に反復経口投与し，妊娠 15 日目に屠殺した。これらの濃度は種の 1 日必要最高量の数百倍量である。最高投与群に脳ヘルニア，短顔症，無顔症，他の頭部奇形，短縮，障害性の石灰化沈着または無石灰化沈着による湾曲性肢，融合肋骨，脊椎披裂，短尾，および心・生殖泌尿器系異常など軟部組織および骨格異常が生じた。胎仔の吸収と異常は，投与回数と投与量に依存していた。ハムスターでの高用量の反復投与群は，どの単回投与群よりも胎仔の死亡率が高かった。ハムスターの胎仔の平均体重は，同じ投与量で低下していた。³⁴⁾ (Robens, 1970)

5.3.2 LVG 系のハムスターを用い、妊娠 8 日目に 4 群に分け、I 群には 39.5°C にセットされた保育器に 60 分置いた。II 群はビタミン A 5,000U/100g を胃管投与した。III 群はビタミン A 5,000U/100g 胃管投与後 1 時間以内に 39.5°C にセットされた保育器に 60 分置いた。IV 群はビタミン A 20,000U/100g 胃管投与した。奇形は、I 群は 7.5%、II 群は 3.3%、III 群は 36.4%、IV 群は 78.8% であった。高温プラスビタミン A の最少催奇形量を投与したとき、胚に及ぼす催奇形作用に明らかな増強がみられる。³⁵⁾ (Ferm et al., 1979)

5.4 モルモット

5.4.1 モルモットを用い、パルミチン酸ビタミン A 200,000 USP U/kg を妊娠 14 から 20 日目にかけて単回経口投与した。これらの濃度は種の 1 日必要最高量の数百倍量である。最高投与群に脳ヘルニア、短顔症、無顔症、他の頭部奇形、短縮、障害性の石灰化沈着または無石灰化沈着による湾曲性肢、融合肋骨、脊椎披裂、短尾、および心・生殖泌尿器系異常など軟部組織および骨格異常が生じた。胎仔の吸収と異常は、投与回数と投与量に依存していた。モルモットの胎仔の成長はビタミン A で影響を受けなかった。³⁴⁾ (Robens, 1970)

5.5 ネコ

5.5.1 ネコでのビタミン A 食餌による催奇形性について調査した。雌の小猫に酢酸レチニル 6000, 306000, 606000 レチノール等量(RE)/kg 食餌を約 3 年間与え、その後交配し、先天異常の発生率を調査した。妊娠率、妊娠あたりの仔ネコの数、年あたりの妊娠には群間で有意な違いはなかった。奇形仔ネコの発生数は、それぞれ 2, 5, 11 匹であった。奇形として口蓋裂、頭蓋列、先短下顎骨、狭窄性大腸、心肥大および脊髄・小腸欠損がみとめられ、過度のビタミン A 摂取による典型的な胎仔欠損である。306000RE/kg 食餌は仔ネコに先天異常を起こす可能性があることを認めた。³⁶⁾ (Freytag et al., 2003)

5.6 サル

5.6.1 カニクイサルを用い、パルミチン酸ビタミン A を 7500 (2.25mg/kg), 20000 (6mg/kg) 40000 (12mg/kg) および 80000IU/kg (24mg/kg) を妊娠初期(妊娠 16-27 日)に経口投与した。頭蓋顔面部、心臓、胸腺など(胚の典型的なレチノイド標的組織)に影響を及ぼし、奇形胎仔の発生率は 0, 5, 33 および 45% であり、流産や催奇形は用量依存的に増加した。構造的奇形に対する無影響量(NOEL)と影響最低量(LOEL)はそれぞれ 7500 および 20000IU/kg であった。³⁷⁾ (Hendrickx et al., 2000)

5.7 ニワトリ

5.7.1 4-5HH ステージの若いニワトリの胚盤葉にパルミチン酸レチノール 2250IU を投与した結果、生存胚は 28% で、84.5% は奇形であった。奇形の大部分は、ビタミン A の催奇形作用により最も感覚的構造である神経管および/または神経堤に影響を与えた。催奇形機序は神経芽細胞と神経堤への直接作用で生じ、顔面奇形をもつ神経管閉鎖欠損を通常起こす。³⁸⁾ (Gonzalez and Domenech, 1994)

5.8 カエル