

- 28) Graves RJ, Green T. Mouse liver glutathione S-transferase mediated metabolism of methylene chloride to a mutagens in the CHO/HPRT assay. *Mutat. Res.* 1996; 367(3): 143-50
- 29) Temcharoen P, Thilly WG. Toxic and mutagenic effects of formaldehyde in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 1983; 119(2): 89-93
- 30) Schmid E, Goggelmann W, Bauchinger M. Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic and mutagenic response in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis* 1986; 1(6): 427-31
- 31) Odeigah PG. sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat. Res.* 1997; 389(2-3): 141-8
- 32) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to formaldehyde. 1981
- 33) Albert RE, Sellakumar AR, Laskin S, Kuschner M, Nelson N, Snyder CA. Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J. Natl. cancer Inst.* 1982; 68: 597-603
- 34) Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VHM, Falke HE. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1989; 27(2): 77-87
- 35) Woutersen RA, Van Garderen-Hoetmer A, Bluijntjes JP, Zwart A, Feron VJ. Nasal tumors in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.* 1989; 9(1): 39-46
- 36) Soffritti M, Maltoni C, Maffei F, Biagi R. Formaldehyde: An experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health* 1989; 5(5): 699-730
- 37) Soffritti M, Belpoggi F, Lambertin L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 982: 87-105
- 38) Kamata E, Nakadate M, Uchida O, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Saito M, Kurokawa Y. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-334 rats. *J. Toxicol. Sci.* 1997; 22(3): 239-254
- 39) Dalbey WE. Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology* 1982; 24(1): 9-14
- 40) Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* 1983; 43(9): 4382-92
- 41) Saillenfait AM, Bonnet P, de Ceauriz J. The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1989; 27(8): 545-8
- 42) Contreras KM, Harris C. Embryotoxicity of methanol, formaldehyde and sodium formate in the rat conceptus in vitro: exposure by direct intraamniotic microinjection.

- Toxicologist 1995; 15(1): 163
- 43) Malek FA, MOoritz KU, Paul I, BienengrOaber V, FanghOanel J. Physical and motoric development of rats prenatal formaldehyde exposure. Teratology 1998; 58(1): 23A
- 44) Anwar MI, Khan MZ, Muhammad G, Bachaya A, Babar AM. Effects of dietary formalin on the health and testicular pathology of male Japanese quails(Coturnix coturnix Japonica). Vet. Hum. Toxicol. 2001; 43(6): 330-3
- 45) Krysiak B. Evaluation of the irritative action of formaldehyde and glutaraldehyde. Med. Pr. 1996; 47(2): 143-9
- 46) Strubelt O, Brasch H, Pentz R, Younes M. Experimental studies on the acute cardiovascular toxicity of formalin and its antidotal treatment. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1990; 28(2): 221-33
- 47) Vargova M, Wagnerova J, Liskova A, Jakubovsky J, Gajdova M, Stolcova E, Kubova J, Tulinska J, Stenclova R. Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. Drug Chem. Toxicol. 1993; 16(3): 255-75
- 48) Majumder PK, Kumar VL. Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. Indian J. Physiol. Pharmacol. 1995; 39(1): 80-2
- 49) Malek FA, MOoritz KU, Paul I, BienengrOaber V, FanghOanel J. Influence of formaldehyde on the open field behavior of rats. Teratology 1997; 56(6): 399
- 50) Pitten FA, Kramer A, Herrmann K, Bremer J, Koch S. Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. Pathol. Res. Pract. 2000; 196(3): 193-8
- 51) Boj JR, Marco I, Cortes O, Canalda C. The acute nephrotoxicity of systemically administered formaldehyde in rats. Eur. J. Paediatr. Dent. 2003; 4(1): 16-20
- 52) Schachter EN, Witek TJ Jr, Brody DJ, Tosun T, Beck GJ, Leaderer BP. A study of respiratory effects from exposure to 2.0ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. Environ Res. 1987; 44(2): 188-205

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年06月30日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed、Toxnet: formalin/ae)

和名: マルチトール

英名: Maltitol

No.: 937

コード: 109329

CAS 登録番号: 585-88-6

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規(1991)

USP/NF EP(5) FDA

最大使用量:

経口投与 200mg

JECFA の評価:

1 日許容摂取量(ADI)を特定しない。

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 マルチトール約87%含有している市販製剤をCrI:CD(SD)BRラットに0, 0.5, 1.5, 4.5 g/kg bw/day の用量で投与し、長期毒性と発癌性の組合せ試験を行った。長期投与試験では、ラットに52週間(20匹/性/群)、また癌原性試験では、106週間(50匹/性/群)これらの食餌を与え、その後屠殺した。

両試験のラットは、毎日、健康状態や行動変化の徴候を観察した。摂餌量、体重は、最初の12週間は週に1度、その後試験終了までは4週に1度、試験物質投与直前に記録した。ラットは、2日に1度、死亡の観察を行い、観察された死亡又は瀕死状態での屠殺は、試験終了時の屠殺と同様、剖検を行い、臓器を摘出し重量を測定し、組織学的検査を行った。長期投与試験では、盲腸と大腸直径を測定した。長期投与試験の10匹/性/群は、試験開始前と13、26、52週に検眼鏡検査を行った。また血液学的検査、血液化学検査、尿検査を10匹/性/群に14、26、51週で行った。

長期投与試験結果、中等度と高用量群では死亡したラットはいなかった。コントロール群で3匹、低用量群で4匹が死亡したが、ほとんどは偶発的な死亡であり、マルチトール投与による死亡ではなかった。マルチトール投与に関連する臨床的徴候は観察されなかった。また投与は体重に影響を与えなかった。雄において時々、摂餌量の変化がみられ

たが、明らかな傾向はなかった。平均摂餌量は高用量群の雌で12週と52週に他の群と比較し有意に減少した。投与に関連した目の異常は観察されなかった。血液学的パラメーターに時々変化がみられたが、中等度投与量群の雌における白血球減少以外は、これらの変化は全ての観察期間にみられていた。血液化学検査及び尿検査でしばしば有意な変化がみられたが、これらの変化は重要なものはなく、またほとんどが用量依存的ではなかった。肉眼的または組織学的検査では、投与に関連した影響はみられなかった。盲腸直径の有意な上昇が高用量群の雄で観察されたが、これは20匹中3匹における高値によるものであった。低用量及び高用量群の雌にコントロール群と比較し盲腸直径の減少傾向がみられた。本試験における最大無作用量(NOEL)は、高用量である4.5g/kg bw/dayであった。¹⁾(Conz & Fumero, 1989)

3 遺伝毒性

3.1 2種のマルチトール、水添グルコースシロップと結晶マルチトールについて、短期試験による遺伝毒性試験を行った。細菌復帰試験において、マルチトールはラット肝細胞 S9 存在下及び非存在下において0.5-50 mg/plate の濃度で *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 及び *Escherichia coli* WP2/pKM101 のどの試験株についても復帰突然変異を引き起こさなかった。小核試験では、2種のマルチトール投与後のマウス骨髄において血球の小核出現頻度は有意に上昇しなかった。²⁾(Takizawa Y. et al., 1984)

4 癌原性

4.1 ラット

4.1.1 マルチトール約87%含有している市販製剤を CrI:CD(SD)BR ラットに0, 0.5, 1.5, 4.5 g/kg bw/day の用量で投与し、長期毒性と発癌性の組合せ試験を行った。長期投与試験では、ラットに52週間(20匹/性/群)、また癌原性試験では、106週間(50匹/性/群)これらの食餌を与え、その後屠殺した。

両試験のラットは、毎日、健康状態や行動変化の徴候を観察した。摂餌量、体重は、最初の12週間は週に1度、その後試験終了までは4週に1度、試験物質投与直前に記録した。ラットは、2日に1度、死亡の観察を行い、観察された死亡又は瀕死状態での屠殺は、試験終了時の屠殺と同様、剖検を行い、臓器を摘出し重量を測定し、組織学的検査を行った。長期投与試験では、盲腸と大腸直径を測定した。長期投与試験の10匹/性/群は、試験開始前と13、26、52週に検眼鏡検査を行った。また血液学的検査、血液化学検査、尿検査を10匹/性/群に14、26、51週で行った。

癌原性試験の結果、死亡率は投与により影響がなかった。投与に関連した臨床的徴候は観察されなかった。マルチトールを投与した全ての雄ラットと高用量群の雌の体重は、それぞれのコントロール群の体重と同様であった。低用量及び中等度投与量群の雌の平

均体重は、コントロール群よりもわずかに低く、時々統計学的に有意であった。摂餌量は投与により影響がみられなかった。腸、盲腸を含むどの臓器にも肉眼的、病理学的検査で投与に関連した変化はみられなかった。副腎の塊または小節がまれに観察されたが、用量依存的ではなく、最も高い頻度は、同じ試験室同様に行われたラットでの2年間の発癌性試験で観察されたコントロール発現率の範囲内であった。副腎において投与に関連した組織病理学的変化がみられた。表1に結果をまとめた。良性及び悪性の褐色細胞腫が別々又は同時に、高用量群の雌と雄両方においてコントロール群と比較して高頻度で発生した。更に、全ての投与群において軽微から中等度の延髄過形成がコントロール群と比較して高頻度で発現していた。傾向性検定では雌で有意に上昇しており、高用量の雌とコントロール群との間で有意差がみられた。

表1 ラット発癌性試験における副腎にみられた組織病理学的変化

性	雄				雌			
用量 ¹ (g/kg bw/day)	0	0.5	1.5	4.5	0	0.5	1.5	4.5
＜褐色細胞腫＞								
良性	8	4	10	20	2	2	4	10
悪性	6	12	4	10	2	2	2	4
合計	14	16	14	30	4	4	6	14
延髄過形成	24	32	38	32	14	22	24	34

雌に乳腺癌の発現率上昇がみられた。；コントロール群 4/50 (8.0%)、低用量群 2/43 (4.6%)、中等度投与量群 8/50 (18.6%, P=0.054)、高用量群 10/50 (20.0%, P=0.044)。傾向は有意差(P=0.013)がみられたが、高用量群での発現はコントロール群よりも有意差をもってまれであった。乳腺腫と線維芽腫の発現率上昇はみられなかった。乳腺癌の発現率は、同じ試験室で1978年から1989年の間に行われた7試験での雌ラット乳腺癌発現率(0 to 22%)のコントロール範囲内であった。³⁾ (Gonz & Maraschin, 1992)。

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 73歳の時に糖尿病と診断された87歳女性。1998年3月に腹部鼓張と食欲低下発現。患者はグリベンクラミド5mg/日とacarboseを服用しており、1997年から1日100gのマルチトールを常用していた。患者は、痙攣性イレウスがあり、腸壁嚢状気腫(PCI)を併発して

いと診断された。この症状はダイエットの中止または acarbose とマルチトール使用中止によりすぐに回復した。患者の状態は、二糖類とマルチトールの発酵により発生したガスによるものと考えられた。小腸運動性の低下は既往歴の糖尿病性自律神経神経症及び甲状腺機能低下症によるものであろう。患者の臨床経過は麻痺性イレウスと PCI は α グルコシダーゼ阻害剤のまれな副作用として記載されており、本薬剤は、消化されない代替糖を摂取している患者への使用は、注意が必要である。⁴⁾ (Azami Y., 2000)

- 8.2 チョコレートに含まれているマルチトール摂取の消化管への影響はほとんど知られていない。本試験は、マルチトールが消化管症状を増加させるか、また消化管症状は用量依存的であるかを確かめるために行った。マルチトールによる呼気水素排出が用量依存的かを確認した。

18-23 歳の健常人 20 例に白糖 40g、白糖 10g+マルチトール 30g、マルチトール 40g を含むチョコレートを絶食後(チョコレート摂取前夜の 22 時から飲食せず)または絶食せずに摂取させ、二重盲検クロスオーバー試験を行った。絶食と非絶食で症状に違いはみられず、それぞれの投与群における症状に及ぼす影響もみられなかった。30g マルチトールは白糖摂取と比べ症状に有意な違いはみられなかったが、40g マルチトールは、軽微な腹鳴 ($P < 0.05$) と軽微な鼓腸 ($P < 0.01$) がみられたが、中等度または重篤な症状ではなかった。30 または 40g マルチトールは、白糖摂取と比べ有意な便通増加はみられなかった ($P > 0.05$)。別の試験において 18-24 歳の健常人に呼気 H₂ 試験の前に同様の試験物質を摂取させた。40g マルチトール入りチョコレートは、30g マルチトール ($P < 0.05$) 及び白糖 ($P < 0.01$) よりも総呼気 H₂ 排出が大きかった。また 30g マルチトールは、白糖 ($P < 0.05$) よりも総呼気 H₂ 排出が大きかった。チョコレート中の 30g マルチトールは若年成人に有意な症状を引き起こさなかったが、40g マルチトールは、軽微な腹鳴と放屁を引き起こしたが、通便の増加はなかった。呼気 H₂ 排泄の上昇は、多価アルコールの大腸内発酵を示唆するものである。⁵⁾ (Storey DM et al., 1998)

- 8.3 異なる多価アルコールをミルクチョコレートに混ぜて摂取したとき不耐症状に違いがあるかを検討した。また、症状が用量依存的であるかどうかを検討した。ソルフォード大学の学生から 18-24 歳の 59 例の健常人を募り無作為二重盲検クロスオーバー試験を行った。被験者は白糖、イソマルト、ラクチトール、マルチトール又は白糖とイソマルト、白糖とラクチトール、白糖とマルチトールの混合物 (10:30 w/w) それぞれ 40 g を含有する 100g のミルクチョコレートを摂取した。1 週間の間隔をあけて、それぞれのチョコを朝食として摂取した。被験者は、鼓腸、腹鳴、疝痛、消化管運動及び下痢の頻度と重篤度を記録した。30 g または 40 g のラクチトール摂取は、白糖含有チョコレートと比較し、全ての症状の頻度及び重篤度が有意に高かった ($P < 0.01$)。同様に 40g のイソマルトも軽微な腸弛緩 ($P < 0.01$) を含む全ての症状の発生率が高かったが、ラクチトールと異なりどれも非重篤なものとして評価された。40g マルチトールの摂取は、鼓腸、腹鳴、疝痛 ($P < 0.01$) で 40g イソマルトよりも不耐症状が低く、症状は軽微と評価された。30g までの減量により、

軽微な鼓腸を除く全ての症状が減少した。マルチトールは、1日30g(P = 0.32) または40 g (P = 0.13)のどちらを摂取したときも腸弛緩の影響はみられなかった。本試験は、イソマルト、ラクチトール、マルチトールをミルクチョコレートに入れて摂取した後にみられる消化管症状において有意な違いがみられたことを示した。しかしながら、これら3種の多価アルコール全てで、症状の発生率、重篤度は用量依存的であった。⁶⁾ (Koutsou GA. et al., 1996)

- 8.4 糖アルコールを含む甘味料摂取の消化管耐性を評価するために二重盲検無作為クロスオーバー試験を行った。12例の健常人に彼らのいつもの摂取パターンをシミュレーションするために、マルチトールまたは白糖を時々(どちらかの糖を週に1度)または定期的に(第2期:9日間毎日)のどちらかで終日摂取させた。どちらの摂取パターンにおいても1日の糖摂取量は、下痢または重篤な消化管症状が発現するまで増量し、その量を閾値とした。第1期(時々摂取)では、平均閾値はマルチトールで92±6 g、白糖で106±4 gであった(P=0.059)。消化器症状の平均重篤度は、それぞれ1.1と1.3であった(P=NS)。下痢はそれぞれ6例、1例にみられた(P=0.035)。第2期(定期的摂取)では、平均閾値はマルチトールで93+/-9 g、白糖で113+/-7 gであった(P=0.008)。消化器症状の平均重篤度は、それぞれ1.7と1.2であった(P=NS)。しかしながら、下痢はそれぞれ8例と3例にみられた(P=0.04)。マルチトールと白糖の閾値は、2つの期間のあいだで違いはみられなかった。我々の試験条件下では、白糖と比較すると、①マルチトールの時々摂取または定期的摂取は重篤な消化器症状をひきおこさなかった。②マルチトール摂取の両パターンにおいて、下痢の発現率は高かったが、マルチトールの普段の使用量よりもかなりの高用量でのみみられていた。③マルチトールは9日間の摂取期間後に腸内細菌叢の適応現象は引き起こさなかった。⁷⁾ (Ruskone-Fourmestraux A, et al., 2003)
- 85 20例の健常人(男性10例、女性10例)及び6例の糖尿病患者(男性3例、女性3例)にマルチトールまたはソルビトール 0.8g/kg を摂取させた。マルチトールとソルビトールによりそれぞれ75及び95%に下痢が発現した。ほとんどの被験者の便は水様便であった。摂取後2時間のそれぞれの甘味料の血中濃度は、0.3mg/dL よりも低かった。摂取後2時間のNa、K、Cl、BUN、グルコース、インスリンの血中濃度に変化はみられなかった。⁸⁾ (Koizumi N et al., 1983)

引用文献

- 1) CONZ, A. & FUMERO, S. (1989). Combined chronic toxicity/carcinogenicity study in Sprague Dawley Crl:CD(SD)BR rats treated with the test article MALBIT^R (crystal powder) administered at the dosages of 0, 0.5, 1.5, and 4.5 g/kg/day in the diet: chronic toxicity study. Unpublished report from RBM, Istituto di Ricerche Biomediche, Ivrea, Italy. Submitted to WHO by Cerestar Research & Development, Vilvoorde, Belgium.
- 2) Takizawa Y. et al.; Mutat Res. 1984 137(2-3):133-7

- 3) CONZ, A. & MARASCHIN, R. (1992). Combined chronic toxicity/carcinogenicity study in Sprague Dawley CrI:CD(SD)BR rats treated with the test article MALBIT^R (crystal powder) administered at the dosages of 0, 0.5, 1.5, and 4.5 g/kg/day in the diet: carcinogenicity study. Unpublished report from RBM, Istituto di Richerche Biomediche, Ivrea, Italy. Submitted to WHO by Cerestar Research & Development, Vilvoorde, Belgium.
- 4) Azami Y.; Intern Med. 2000, 39(10): 826-9
- 5) Storey DM et al.; J Nutr. 1998 128(3); 587-92
- 6) Koutsou GA. et. al.; Eur J Clin Nutr 1996 50(1): 17-21
- 7) Ruskone-Fourmesttraux A. et al.; Eur J Clin Nutr. 2003 Jan; 57(1):26-30
- 8) Koizumi N et al.; CHEMOSPHERE. 1983. 12 (1). 117-124

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年12月1日	新規作成 検索式; ▪MEDLINE/PubMed: (Maltitol /ad and Maltitol /to), Toxnet: (Maltitol) ▪JECFA-monographs & evaluations : Maltitol and maltitol syrup (WHO Food Additives Series 32)

和名: マルチトール液

英名: Maltitol Solution

No.: 937-1

コード: 521077

CAS 登録番号: 585-88-6(マルチトール)

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規(1991)
USP/NF(28/23) EP(5)(Maltitol,liquid) FDA

最大使用量:

経口投与 4800mg

JECFA の評価:

1 日許容摂取量(ADI)を特定しない。

以下の情報については、マルチトールの項を参照。

- 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	2006年02月08日	新規作成

和名: マルトース

英名: Maltose

No.: 938

コード: 103961

CAS 登録番号: 69-79-4(無水物)

別名: 麦芽糖

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基・粧配規(1997) ■外原規(1991)
□USP/NF □EP ■FDA

最大使用量:

静脈内注射 10g、筋肉内注射 441mg、皮下注射 441mg、皮内注射 441mg、
その他の注射 882mg

以下、1-7については該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

8.1 28 歳男性、ジブカインによる脊椎麻酔施行下、両側単径ヘルニア根治手術を施行。手術終了時、マルトース5%含有酢酸ナトリウム溶液静脈内投与直後に全身紅潮及び循環虚脱が発現。エフェドリン 32mg 及びメチルプレドニゾロン 250mg をリンガー溶液 1000ml を点滴静注投与した。皮膚試験は、マルトース溶液に陽性を示した。臨床症状及び皮膚試験により、本症例はマルトースに対するアナフィラキシー反応であることが示唆された。

¹⁾ (Enokibori M, et al., 1998)

8.2 43 歳腎不全のある女性、血小板減少症の治療のため 1g/kg の免疫グロブリン 10%マルトース溶液 (Gamimune-N) を静脈内投与中にマルトースの副作用により急性低ナトリウム血症が発現した。患者は4回、免疫グロブリンの静脈内投与を受け、それぞれの投与中に低ナトリウム血症が発現した。血中マルトース及びナトリウム濃度を治療中に測定した。マルトースの代謝産物は、血中ナトリウム濃度を増加させ影響を与える可能性がある。²⁾ (Palevsky PM et al., 1993)

引用文献

- 1) Enokibori M, et al.; Can J Anaesth. 45(1):52-5 (1998)
- 2) Palevsky PM et al.; Ann. Intern. Med.; 118: 526-528 (1993)

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年12月20日	新規作成 検索式;MEDLINE/PubMed, Toxnet: (Maltose)

和名:マレイン酸

英名:Maleic acid

No.:941

コード:108550

CAS 登録番号:110-16-7

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(28/23) EP(5) FDA

最大使用量:

経口投与 1.6mg、筋肉内注射 2mg

1 単回投与毒性

1.1 致死量

ラット	経口	708mg/kg	Data Sheet 1970 ¹⁾
	吸入	>0.72mg/L	Data Sheet 1970 ¹⁾
ウサギ	経皮	1569mg/kg	Data Sheet 1970 ¹⁾

2 反復投与毒性

該当資料なし。

3 遺伝毒性

3.1 マレイン酸(938-7500 μ g/plate)とその1-ナトリウム塩(938-15000 μ g/plate)および2-ナトリウム塩(938-15000 μ g/plate)は、標準的な Ames Salmonella/mammalian microsome 法(Aroclor-1254-induced rat liver S9 の存在下あるいは非存在下)において、変異原性を示さなかった。²⁾ (Lake et al., 1988)

3.2 SV40 ウイルスによって形質変化されたヒト線維芽細胞である B-32 Cell を使用して DNA 合成阻害試験を行った。マレイン酸は、Ames 法では陰性、動物実験では肉腫の原因とされているが、本試験では 150 分以内に DNA の合成速度が低下し陽性であった。³⁾ (Yanagisawa et al., 1988)

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

眼刺激スコア 95/100 Data Sheet 1970¹⁾

皮膚刺激スコア 1.55/8.00 Data Sheet 1970¹⁾

7 その他の毒性

7.1 泌尿器系に対する作用

7.1.1 Wistar 系雄性ラットに生理食塩水で溶解したマレイン酸 100mg/kg、200mg/kg (10mL/kg)を腹腔内投与した。3、6、12、24、48 時間後に採血し、尿は 24 時間採取した。血中尿素窒素及び血中クレアチニン値は、100mg 投与群で増加あるいは増加傾向、200mg 投与群では 24 時間までは顕著な増加が認められた。200mg 投与群では尿中タンパク及び尿中グルコースの顕著な増加が認められた。⁴⁾ (Yamada et al., 1995)

7.1.2 実験動物へのマレイン酸投与は、急激で可逆的な腎尿細管のファンconi症候群に類似する複合機能障害を来す。Sprague Dawley 系雄性ラットにマレイン酸(100mg/kg)を静脈内投与した。マレイン酸投与 2 時間後、近位尿細管において初期の可逆的な Na:K ポンプ活性の低下(2324 | 61 から 1446 | 55 pmol/mm)を来し、24 時間後にほぼベースラインまで回復した。⁵⁾ (Mujais., 1993)

8 ヒトにおける知見

8.1 21 名の白人女性(22 から 51 歳)で試験群を形成した。20%マレイン酸を同一人の掌側前腕部と毛をはさみで切り込んだ後の大陰唇部に適用した。マイクロピペットを用いて 10 μ L の 20%マレイン酸を直径 1cm の皮膚円上に適用した。試験部分は乾燥し、開放状態とした。全例を 24 時間、10 例を 48 時間観察した。24 時間後、大陰唇側の 76%、前腕側の 62%に紅斑の陽性反応がみられた。48 時間後は 24 時間後よりも反応が減弱していた(2 例に紅斑)。⁶⁾ (Britz et al., 1979)

引用文献:

- 1) Industrial Bio-Test Laboratories, inc., Northbrook, Illinois, Data Sheet No. 7-4/70, 2(1970)
- 2) LAKE R.S, DEVITO G.L, SZOT R.J, SCHWARTZ E. Nonmutagenicity of maleic acid and its sodium salts in Salmonella assays. 1988; 205: 1-5
- 3) YANAGISAWA K, NISHIO K, GOTOH S. Screening for Carcinogens by the DNA Synthesis Inhibition Test Using Human Fibroblasts. 1987; 183(1): 89-94
- 4) YAMADA T. Studies on the Mechanisms of Renal Damages Induced by Nephrotoxic Compounds. 1995; 49(6): 447-457
- 5) MUJAIS SK. Maleic acid-induced proximal tubulopathy: Sodium potassium pump inhibition. 1993; 4(2): 142-147

- 6) BRITZ MB, MAIBACH HI. Human cutaneous vulvar reactivity to irritants. CONTACT DERMATITIS. 1979; 5: 375-377

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月1日	新規作成(検索式; JECFA-Monograph & Evaluations: Maleic acid、MEDLINE/PubMed: Maleic acid/ae、Toxnet: Maleic acid)

和名: マロン酸

英名: Malonic Acid

No.: 942

コード: 120347

CAS 登録番号: 141-82-2

別名: プロパンディオイック酸, propanedioic acid, メタンジカルボキシル酸, methanedicarboxylic acid

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 0.03mg

以下、1-2については該当文献なし。

1 単回投与毒性

1.1 致死量

ラット 経口 1,310mg/kg Industrila Bio-Test Laboratories, Inc, Data Sheet No.22-3/71, 2pages, 197111971¹⁾

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

マロン酸ジニトリルの遺伝毒性をサルモネラ 5 菌株 (TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用いた *salmonella* microsome assay (エームス試験) により評価した。代謝活性化の有無に関わらず 3,333mcg/plate での遺伝毒性は陰性であった。²⁾ (Zeiger *et al.*, 1988)

以下、4-6については該当文献なし。

4 がん原性

5 生殖発生毒性

6 局所刺激性

7 その他の毒性

7.1 肝毒性

7.1.1 ラット肝細胞をもちいてマロン酸ジイソプロピルエステルの肝毒性を検索した結果、最高濃度(4mM)においても組織障害性は認められなかった。³⁾(Jinno、1997)

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Northbrook, Illinois, Data Sheet No. 22-3/71, 2pages, 19711971
- 2) Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. & Mortelmans, K. 1988; Environmental and Molecular Mutagenesis, 11, Supplement 12: 1-158
- 3) Jinno,H., Hanioka,N., Nishikawa,R., Yoda,R. Hepatotoxicity of diisopropyl ester of malonic acid and chloromalonic acids, disinfection by-products of the fungicide isoprothiolane. Arch Toxicol. 1997, 71: 550-555

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年11月22日	新規作成(検索日:2005年7月03日、検索式: JECFA-Monographs & Evaluations : malonic acid, MEDLINE/PubMed : "malonic acid"/to OR ae)

和名:ミリスチルアルコール

英名:Myristyl Alcohol

No.: 946

コード:104372

CAS 登録番号:112-72-1

別名:1-tetradecanol

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 FDA

最大使用量:

経口投与 2mg, 一般外用剤 35mg/g,

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口(100%)	>8.0g/kg ¹⁾ (Egan, 1974)
ラット	経口(0.8% in moisturizing lotion)	>5.0g/kg ²⁾ (CTFA, 1981)
ウサギ	皮膚(0.8% in moisturizing lotion)	>2.0g/kg ²⁾ (CTFA, 1981)

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 がん原性

5 生殖発生毒性

6 局所刺激性

6.1 皮膚一次刺激性

6.1.1 ウサギを用いて Draize 法により評価した。刈毛した健常皮膚及び損傷皮膚に0.8%ミリスチルアルコールを含有するモイスターローション 0.5mL を24時間閉鎖貼付した。いずれの皮膚に対しても皮膚一次刺激性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981)

6.2 眼刺激性

6.2.1 ウサギ(9例)の眼に対して3.0%濃度のミリスチルアルコールを含有する制汗性エアゾルを1/10mLそれぞれ点眼した。9例は、点眼後2秒洗眼した群(3例)、点眼後4秒洗眼群(3例)、点眼後の洗眼無し群(3例)の3群に分けて観察した。その結果、リンス群で軽度の刺激性が、リンスをしなかった群では中等度の刺激性が認められた。²⁾

(CTFA,1963)

6.2.2 ウサギ(6例)に対して0.8%濃度のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを1/10mL点眼し、点眼1、2、3日後の眼反応を観察した結果、陽性反応はみられず、被験物に刺激性はないものと考えられた。²⁾(CTFA,1981)

7 その他の毒性

7.1 吸入毒性

SD系ラットを用いて吸引毒性試験を実施した。ミリスチルアルコール192mg/L airに暴露10分後に、全てのラット(10例)において運動失調と中等度の鼻刺激性が認められた。²⁾(CTFA,1981)

8 ヒトにおける知見

8.1 皮膚刺激性・皮膚感作性

8.1.1 53名の顔に0.8%ミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを4週間使用したが、累積皮膚刺激性は認められなかった。また、51名に対して0.25%ミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを毎日1ヵ月間使用した試験では、使用開始1日後にほてり感を来した症例が1例あったが、本品において累積皮膚刺激性は認められなかった。²⁾(CTFA,1981,1983)

8.1.2 0.25%のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを229名の男性と女性の背部皮膚に24時間閉鎖塗布し、24時間の休止後再度48時間貼付した試験において、皮膚刺激性及び皮膚感作性は認められなかった。²⁾(CTFA;1983)

8.1.3 0.10%のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを106名の皮膚に24時間開放あるいは閉鎖塗布し、10~14日間の休止後再度24時間同様に塗布した試験で、刺激性、感作性は認められなかった。²⁾(CTFA;1981)

8.1.4 0.10%のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを52名の皮膚に24時間開放あるいは閉鎖塗布と24時間の休止を10回繰り返し、最終的に2~3週間の休止後再度48時間同様に塗布し評価した。閉鎖塗布部位では軽微な非小疱性の反応が4例、強い小疱性反応が1例にみられたが、刺激性・感作性は認められなかった。²⁾(CTFA,1981)

8.2 光感作性

8.2.1 0.10%のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを52名に対して使用したが、光感作性は認められなかった。²⁾(CTFA,1981)

引用文献

- 1) Egan,R.R., Portwood,O., Higher alcohols in skin lotions. Cosmet. Perfyn. 1974; 89:39-42
- 2) Mary Ann Liebert, Inc. Final Report on the Safety Assessment of Cetearyl Alcohol,

Cetyl Alcohol, Isostearyl Alcohol, Myristyl Alcohol, and Behenyl Alcohol, Journal of the American College of Toxicology, 1988; 7:359-413

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年11月22日	新規作成(検索日;2005年7月03日、検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : myristyl alcohol, . MEDLINE/PubMed : “myristyl alcohol“/to OR ae)

和名: ミリスチン酸

英名: Myristic Acid

No.: 947

コード: 104368

CAS 登録番号: 544-63-8

別名: Tetradecanoic 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 FDA

最大使用量:

一般外用剤 4mg/g

JECFA の評価:

飽和の非環系直鎖脂肪族炭化水素で、第一級アルコール、アルデヒド及び酸の評価において、現行のレベルで香料として用いられる場合、安全性の懸念はない。¹⁾ (WHO, 1998)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット 経口 >5000mg/kg bw Moreno, 1977¹⁾

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

試験方法	細胞株	濃度	結果	文献
細胞突然変異生成試験	Mouse lymphoma L5178Y TK+/-	62.5 µg/ml 125 µg/ml	陰性 陰性	Heck et al., 1989 ¹⁾
エイムテスト法 (plate incorporation assay)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538	10 mg/plate	陰性	Heck et al., 1989 ¹⁾
改良エイムテスト法 (preincubation method)	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535 and TA1537	3333 µg まで /plate	陰性	Zeiger et al., 1988 ¹⁾