

和名: 硫酸プロタミン

英名: Protamine Sulfate

No.: 1075

コード: 001699

CAS 登録番号: 9009-65-8、9012-00-4(プロタミン)

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(28/23) ■EP(5, protamine sulphate) ■FDA

最大使用量:

皮下注射 3.5mg

以下、1-2の該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性

3 遺伝毒性

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	サルモネラ菌 TA98、 TA100、TA1535、TA1537、	156.25-5000 μ g/plate standard plate	陰性	Sarwar et al., 1989 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98、 TA100、TA1535、TA1537 代謝活性化(ラット肝 S-9, Phenobarbital & 5,6-benzo- flavone)	156.25-5000 μ g/plate standard plate	陰性	Sarwar et al., 1989 ¹⁾
復帰突然変異	大腸菌 WP2 uvrA	156.25-5000 μ g/plate standard plate	陰性	Sarwar et al., 1989 ¹⁾
復帰突然変異	大腸菌 WP2 uvrA 代謝活性化(ラット肝 S-9, Phenobarbital & 5,6-benzo- flavone)	156.25-5000 μ g/plate standard plate	陰性	Sarwar et al., 1989 ¹⁾

以下、4-8の該当文献なし。

- 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) Sarwar G, Kakimoto D, Onishi M, Nagata R. Potentiality of protamine sulfate as mutagen. J. Toxicol.Sci. 1989; 14(3): 215-25

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年08月18日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed: protamine sulfate/to、Toxnet: protamine sulfate)

和名：リン酸ジセチル

英名：Dicetyl Phosphate

No.: 1092

コード：523304

CAS 登録番号：2197-63-9

別名：ジセチルリン酸

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

USP/NF EP FDA

最大使用量：

一般外用剤 8.03mg/g. ¹⁾(日本医薬品添加物協会, 2005)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

種	性	経路	LD50 (mg/kg)	文献
マウス		腹腔内	> 500	²⁾ (Summary Tables of Biological Tests, 1954)

以下、2-7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

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

8.1 危険性確認

慢性毒性：慢性投与は嘔気と嘔吐を引き起こす可能性がある。高い投与量では意識不明を引き起こす可能性もある。

局所投与時の影響：過量暴露時の症状は頭痛、浮動性めまい、疲労、嘔気及び嘔吐の可能性はある。

特殊な暴露時の影響：重症な紅斑(発赤)と中等度な浮腫(隆起した皮膚)、嘔気、嘔吐及び頭痛が起こる可能性がある。⁴⁾ (MP Biomedicals, 2004)

危険性確認：

応急概観：⁴⁾ (MP Biomedicals, 2004)

経皮暴露時：皮膚刺激性または皮膚炎が起こる可能性がある。

吸入暴露時：気道の刺激性が起こる可能性がある。

経口暴露時：もし嚥下したならば、有害となる。

接触暴露時：アレルギー性皮膚反応が起こる可能性がある。眼球への暴露は避けること。危険性見解はアレルギー性皮膚反応が起こる可能性があること。

8.2 リン酸ジセチルは、毒性のある有機物である。液体で刺激性がある(催涙物質)、ハロゲン性有機物(不燃性)⁵⁾ (University of Alabama at Birmingham, 2002)

8.3 EUでの食物残留許容量[quantitative restrictions (R) on migration in foodstuffs]は Phosphoric acid, mono-octadecyl ester (CAS no. 2958-09-9), Phosphoric acid, di-octadecyl ester (CAS no. 3037-89-6), Phosphoric acid, mono-hexadecyl ester (CAS no. 3539-43-3), Phosphoric acid, di-hexadecyl ester (CAS no. 2197-63-9)の混合物では 0.05 mg/kg 食物と定めた。⁶⁾ (the 126th SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD, 2001)

8.4 リン酸ジセチルの毒性データ

37の規制当局/毒性データには、安全性情報は無い。⁶⁾ (EWG Report Skin Deep Company Report, 2005)

引用文献

- 1) 日本医薬品添加物協会編. 乳酸セチル In: 医薬品添加物事典 2005, 日本医薬品添加物協会編, 株式会社薬事日報社, 329 頁, 2005.
- 2) "Summary Tables of Biological Tests," National Research Council Chemical-Biological Coordination Center. Vol. 6, Pg. 373, 1954. In: ChemIDplus Advanced, Dicytylphosphate. In Toxnet (accessed Sep. 2005, toxnet で「Dicytyl Phosphate」と入力し, 「ChemIDplus Lite Record」の「full recode」を出力印刷する:
<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp>)
- 3) EWG Report Skin Deep Company Report. INGREDIENT REPORT: DICETYL PHOSPHATE. (accessed Nov. 2005,
<http://www.ewg.org/reports/skindeep2/report.php?type=INGREDIENT&id=2869>)
- 4) MP Biomedicals. Material Safety Data Sheet, Catalog Number: 101546, Product name: DICETYL PHOSPHATE FREE ACID, Revision date: 16-Feb-2004, (accessed Oct. 2005,
[http://www.mpbio.com/ecom/docs/msds.nsf/0/7171DCB7AF4FAC0B85256CCC00692A62/\\$file/101546-EN-ANSI.PDF](http://www.mpbio.com/ecom/docs/msds.nsf/0/7171DCB7AF4FAC0B85256CCC00692A62/$file/101546-EN-ANSI.PDF))
- 5) University of Alabama at Birmingham, Department of Occupational Health & Safety, Chemical Safety Division. Chemical Safety and Waste Management Manual. CHEMICAL WASTE REGISTRY, Appendix D — UAB Waste Registry, The Chemical Packing Code

(CPC), Dicetyl phosphate. 2002: pages 1-191, 特に: 基準: Table3. Appendix C
Chemical Paking Codes page62-63, リスト: Table 4. Appendix D UAB Waste Registry
(page 91). (accessed Nov. 2005,

http://www.healthsafe.uab.edu/pages/chemicalsafety/chem_manual.pdf の HTML バージョン:

http://64.233.167.104/search?q=cache:6dkb3uAlgMoJ:www.healthsafe.uab.edu/pages/chemicalsafety/chem_manual.pdf+%22Chemical+Safety+and+Waste+Management+Manual%22&hl=ja)

- 6) SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD. Opinion of the Scientific Committee on Food on the 12th additional list of monomers and additives for food contact materials. Reference Number 73160. CS/PM/GEN/M84 Final, 8 March 2001 (adopted on 28 February 2001), (accessed Nov. 2005, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out84_en.pdf)

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: Dicetyl Phosphate, ② Google: Dicetyl Phosphate)

和名：リン酸マンガンアンモニウム

英名：Ammonium Manganese Phosphate

No.：1103

コード：120058

CAS登録番号：10101-66-3

別名：Manganese Violet、パーマメントバイオレット、R-スペシャル

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：

一般外用剤 3.47mg/g ¹⁾(日本医薬品添加物協会, 2005)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

種	性	経路	LD50 (mg/kg)	文献
ラット		経口	> 5000	²⁾ (BCMA, 1995), ³⁾ (Kolorsource Scottsdale Arizona)

以下、2-7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

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

8.1 英国の許容限度量

副作用はほぼ1世紀に近く生産期間中報告されず、また口紅の着色料に対して感受性の高いヒトへの適応時でも報告されていない。鼻や口から吸入する粉塵を吸入許容限度値に関して、リン酸マンガンアンモニウムはマンガン合成物に換算して5 mg/m³以下と推定されている。⁴⁾(EH 40/94, 1994)

安全衛生庁 The Health and Safety Executive (HSE): 化粧品工業では、リン酸マンガンアンモニウムはマスカラ(まつ毛染め)やアイシャドー(瞼の化粧)のような色化粧品

に用いられている。暴露は 25kg 入り袋から混合機に投入、袋詰、あるいは、その色素を含む製剤の重量測定の仕事に起こる。8 時間平均許用暴露限界値 (OSHA PEL) から、その危険性を評価する。そのデータはリン酸マンガンアンモニウムの 2 つ製品タイプを混合する一企業から得られた。その調合法は、その色素の剤型は 250kg と 50kg のものであった。その調整過程はおおよそ 1 月 1 回実行された。測定対象者は 1999 年に 2 人であった。8 時間平均許用暴露限界値はそれぞれ 0.41 及び 0.21 mg/m³ であった。低値の仕事は 25kg 入り袋から混合機に投入し (1 回 10-15 分間) とその後混合機からポリセン縁取されたプラスチック製の 25kg 入り小さい袋へ取り出す (1 回 >1.5 時間) ことであった。高値は他の従業員のものであり、その仕事は混合の終了した色素製剤 25kg を混合機から 5kg 入り小袋に詰替えであり、その作業時間は 1 時間以内であった。局所排気装置は混合作業や取り出し作業の間に運転していた。作業は排気された部屋内で実施された。呼吸用保護具は両作業時とも着用していた。リン酸マンガンアンモニウムのマンガン含有量は 22% である。したがって、もし、その報告された成績が単にリン酸マンガンアンモニウム暴露の結果であったとするならば、全粉塵での濃度 0.41 及び 0.21 mg/m³ はそれぞれマンガン粉塵濃度 0.09 及び 0.05 mg/m³ に等しい。その測定された粉塵がリン酸マンガンアンモニウムだけであることはありそうもなく、実際のマンガン濃度はより低いと思われる。その結果、イギリス安全衛生庁はこの事業者がその最大暴露限界選択のために少しも経費をかけないと考える。⁵⁾ (WATCH, 2000)

8.2 米国での暴露防止及び保護措置

この色素の製品に対する「ACGIH TLV: 米国産業衛生専門家会議で定めた物質ごとの許容濃度」及び「OSHA PEL: 米国労働安全衛生局で定めた許容暴露限度値: 8 時間平均許用暴露限界値」はない。有害な粉塵に対する OSHA PEL は全粉塵では 15 mg/m³ であり、肺まで吸入する粉塵では 5 mg/m³ であると勧告された。勧告された ACGIH TLV は 10 mg/m³ である。⁶⁾ (Sun Chemical Corporation, 2000)

8.3 FDA での使用許可/評価

用途と制限 {21CFR73.2775: Subpart C - 化粧品 (c)}

リン酸マンガンアンモニウムは一般に有色素化粧品、目の周りに使用する化粧品、GMP (Good Manufacturing Practice; 医薬品の製造・品質管理基準) 範囲内量における使用では安全である。⁷⁾ (FDA, 2005)

FDA は食品との接触使用を目的とする全ての重合体 (ポリマー) の着色料としてリン酸マンガンアンモニウム (C.I. Pigment Violet 16) の安全な使用に提供する食品添加物規則を改めている。使用濃度はポリマー重量の 2% を上回らないレベルであること。⁸⁾ (FDA, 2001)

8.4 EPA の評価 (2004 年 8 月公表)

リン酸マンガンアンモニウム (CAS: 10101-66-3) は List No.3 である (未知の毒性の不活性物質)。このリストの不活性成分は潜在的な毒物学的問題のあるとまだ確定され

ないし、その物質は最小の毒性評価項目すら求められていない。⁹⁾ (EPA, 2004)

8.5 EUでの評価

ノルウェー、デンマーク及びフィンランドでは、現在、永久の化粧を行っているフィルムに使用すると報告された色素：リン酸マンガンアンモニウム (Colour index: 77742, Conventional name: Pigment violet 16, 純度は 95/45/EC に適合) はすべての化粧品への使用が許可されている (Annex V of the cosmetics directive of the EU)。¹⁰⁾ (EPA, 2003)

8.6 オーストラリアでの使用許可/評価

リン酸マンガンアンモニウムは、危険成分として評価 4 レベル中 (1. Extremely toxic and/or carcinogenic - avoid use. 2. Highly toxic - and/or associated with cancer. Replace if possible. 3. Moderately toxic - use with caution. 4. Low toxicity - use with normal care.), レベル3 (中等度毒性 - 注意して使用する) であった。¹¹⁾ (VOHSC, 1997), ¹²⁾ (TGA-ATM, 1999)

引用文献

- 1) 日本医薬品添加物協会. 乳酸セチル In: 医薬品添加物事典 2005, 日本医薬品添加物協会編, 株式会社薬事日報社, 332 頁, 2005.
- 2) 3.10 Manganese violet pigments. In: CMAA British Colour Makers' Association (BCMA), Syndicat des Fabricants d'Emaux, Pigments, Sels et Oxydes Métalliques (EPSOM), Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers (ETAD), Verband der Mineralfarbenindustrie (VdMI) eds., Booklet Safe Handling of Colour Pigments, page 41-42 1995.(accessed Nov. 2005, www.vdmi.de/deutsch/info/download/SAF-P-EN.pdf)
- 3) Kolorsource Scottsdale Arizona. MATERIAL SAFETY DATA SHEET: Manganese Violet 77742, (accessed Nov. 2005, google 「Manganese Violet 77742」で検出, 「kolorsource.com/images/MSDS%20Kolorsource/MSDS%2077742%20KS%20MangV.doc.pdf」では検出できない)
- 4) EH 40/94, Occupational exposure limits, Health and Safety Executive, UK, 1994. In: CMAA British Colour Makers' Association (BCMA), Syndicat des Fabricants d'Emaux, Pigments, Sels et Oxydes Métalliques (EPSOM), Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers (ETAD), Verband der Mineralfarbenindustrie (VdMI) eds., Booklet Safe Handling of Colour Pigments, page 41-42 1995.(accessed Nov. 2005, www.vdmi.de/deutsch/info/download/SAF-P-EN.pdf)
- 5) Regulatory Impact Assessment. Maximum exposure limit for manganese and its inorganic compounds. Page 14-15, 2000. (accessed Nov. 2005,

- www.hse.gov.uk/ria/chemical/manganese.pdf)
- 6) Sun Chemical Corporation. Material Safety Data Sheet: 61 version: 1. Issue Date 01/01/00, Date 05/24/00. Product Code: C43-7701, Colour Index Name: pigment violet 16, Chemical family: manganese complex, Colour Index number: 77742, FDA Description Name: manganese violet, Product Name: Mango violet use. page 1-6, 2000. (accessed Nov. 2005, <http://www.google.com/search?q=cache:5goQM39aQnAJ:data.sunpigments.com/SunMSDS.nsf/afa8210e095cbaa7852567000061ad7b/af67b976005d47aa8525694c00547450/%24FILE/C43-7701M.PDF+%22Sun+Chemical+Corporation%22+%22MATERIAL+SAFETY+DATA+SHEET%22+%22PIGMENT+VIOLET+16%22&hl=ja>)
 - 7) FDA. PART 73 -- LISTING OF COLOR ADDITIVES EXEMPT FROM CERTIFICATION. Subpart C--Cosmetics Sec. 73.2775 Manganese violet. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1, Revised as of April 1, 2005, CITE: 21CFR73.2775. (accessed Nov. 2005, http://a257.g.akamaitech.net/7/257/2422/14mar20010800/edocket.access.gpo.gov/cfr_2002/aprqr/21cfr73.2775.htm)
 - 8) FDA. 21 CFR Part 178 [Docket No. 99F-2336] 66 FR 6469 Indirect Food Additives: Adjuvants, Production Aids, and Sanitizers. Final rule. 2001 (accessed Nov. 2005, <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/012201b.pdf>, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/012201b.htm>.)
 - 9) US EPA Inert Ingredients ordered by CAS Number Updated August 2004, page 13. (accessed Nov. 2005, http://www.epa.gov/opprd001/inerts/inerts_list3name.pdf)
 - 10) Talberg HJ, Lundsgaard J, Vasold R, Baeumler W. Overview of chemicals applied in tattoos/piercings. page 21-48: Chemicals used in tattooing and permanent make up products. In: Session I, Technical/scientific issues: "health effects & risks" 6th May 2003, EUROPEAN COMMISSION, Workshop on "Technical/scientific and regulatory issues on the safety of tattoos, body piercing and of related practices" organised by the JRC/PCE/IHCP on behalf of directorate general for health and consumer protection (DG SANCO) Ispra (VA), Italy 6-7 May 2003. (accessed Nov. 2005, www.saglik.gov.tr/extras/birimler/abkd/dovme_3.pdf)
 - 11) Victorian Occupational Health and Safety Commission, Chemicals and the Artist, 3rd Edition, with the copyright permission of Bob Hall. 1997 (accessed Nov. 2005, http://www.visualarts.net.au/bobby/pa/chemicals_part1.pdf)
 - 12) TGA Approved Terminology for Medicines, pages 103 and 147, 1999 (accessed Nov. 2005, tga.health.gov.au/docs/pdf/aan/aan.pdf)

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: Ammonium Manganese Phosphate, ② Google: "Manganese violet" safety, ③ Googol: "manganese violet" acgih tiv, Google: "Pigment Violet 16" safety)

和名:リン酸リボフラビンナトリウム

英名:Riboflavin Sodium Phosphate

No.: 1104

コード: 001719

CAS 登録番号:130-40-5

別名:ビタミン B₂ リン酸エステル, リン酸リボフラビン(105901)

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7)(リボフラビン 5'-リン酸エステルナトリウム)

□粧原基・粧配規 □外原規 ■USP/NF(29/24) ■EP(5.3) □FDA

最大使用量:

経口投与 2 mg

■GRAS(184.1697)

JECFA の評価:

ADI(1日当たりの許容摂取量): 0-0.5mg/kg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	>40000 mg/kg	Bächtold, 1980 ¹⁾
マウス	腹腔内	890 mg/kg	Bächtold, 1980 ¹⁾
マウス	静脈内	780 mg/kg	Bächtold, 1980 ¹⁾
ラット	経口	>20000 mg/kg	Bächtold, 1980 ¹⁾
ラット	腹腔内	1030 mg/kg	Bächtold, 1980 ¹⁾
ラット	腹腔内	560 mg/kg	Bächtold, 1980 ¹⁾
ラット	静脈内	710 mg/kg	Bächtold, 1980 ¹⁾
ラット	皮下	790 mg/kg	Bächtold, 1980 ¹⁾

2 反復投与毒性

該当文献なし。

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 TA92, TA94, TA98, TA100,	10.0 mg/plate	陰性	Ishidate et al. 1984 ²⁾

	TA1535, TA1537			
復帰変異	サルモネラ菌 TA97, TA98, TA100, TA102	10.0 mg/plate		石館ら, 1984 ³⁾
		直接法	陰性	
		代謝活性化法	TA97, TA102 陽性	
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来細胞	8 mg/mL	陰性	Ishidate et al. 1984 ²⁾

以下、4-8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
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.42 Riboflavin derived by fermentation with genetically modified *Bacillus Subtilis*. (Accessed; Mar. 2006, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je05.htm>)
- 2) Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al., Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan, Food Chem. Toxicol., 1984; 22: 623-636
- 3) 石館 基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛, I. 食品添加物の変異原性試験成績(その5) -昭和58年度厚生省試験研究費による-, トキシコロジーフォーラム, 1984; 7: 634-643

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年03月08日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : CAS No.: 130-40-5, Riboflavin derivatives、TOXNET、RTECS : CAS No.:130-40-5)

和名:ロジン

英名:Rosin

No.:1106

コード:002383

CAS 登録番号:8050-09-7

別名:コロホニウム、Colophony

収載公定書:

JP(14) 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 30mg、一般外用剤 適量、直腸膾尿道適用 28.8mg/g、歯科外用及び口中 0.5g/g、

その他の外用 0.155g/g

JECFA の評価:

ロジン単独の評価はない。Wood Rosin のグリセロールエステルとしての評価は以下の通りである。長期投与及び生殖毒性試験のデータがないけれども当委員会は以前にレビューしたデータ及び今回の ADME に関するデータから ADI(1 日許容摂取量)を決めることは適当である。食品グレードのものをを用いたラットでの 13 週間の毒性実験(作用量;2500mg/kg)を基にして、安全係数 100 を考慮して ADIを 0-25mg/kg とする。(FAS 37、1996 年¹⁾)

ここでは主として、Gum Rosin についてのデータを収集したが、エステルについては別項エステルガムを参照されたい。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀(経口)

	<u>Pale gum rosin</u>	<u>Pale wood rosin</u>	<u>Pale tall oil rosin</u>	
マウス	4600mg/kg	4100mg/kg	4600mg/kg	Anonymous, 1974 ²⁾
ラット	7600mg/kg	8400mg/kg	7600mg/kg	Anonymous, 1974 ²⁾
モルモット	4100mg/kg	4100mg/kg	4600mg/kg	Anonymous, 1974 ²⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1 群雌雄各 10 匹のラットに、ロジン(gum rosin)の 0、0.01、0.05、0.2、1.0 又は 5.0%混餌食を 90 日間与えた。最高用量の 5.0%群では全例死亡。1.0%群では最初の 2 週間で摂餌量の低下、体重増加の遅延が見られた。又、剖検時に肝肥大が認められたが病理組

織学的には異常なかった。0.2%以下の群では成長、摂餌量、血液所見、尿分析、臓器の肉眼的及び組織学的所見に異常は見られなかった。²⁾ (Anonymous., 1960a)

- 2.1.2 1群雌雄各30匹のラットに、ロジン(gum rosin)の0、0.05、0.2又は1.0%混餌食を2年間与えた。1.0%群では軽度の成長抑制が見られ、剖検時に肝肥大が認められたが病理組織学的には異常なかった。0.2%以下の群では死亡率、成長、摂餌量、血液所見、臓器の肉眼的及び組織学的所見に異常は見られなかった。²⁾ (Anonymous., 1962d)

2.2 イヌ

- 2.2.1 1群雌雄各3匹のイヌに、ロジン(gum rosin)の0、0.05又は1.0%混餌食を2年間与えた。1.0%群では肝及び腎に軽度の肥大が認められたが病理組織学的には異常なかった。0.05%の群では死亡率、体重、摂餌量、血液所見、尿検査、臓器の肉眼的及び組織学的所見に異常は見られなかった。²⁾ (Anonymous., 1962a)

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 歯科包帯を繰り返し使用した後、口内炎を発症した患者にパッチテストを行い、コロホニー(ロジン)に対する感作性が明らかになった。18名(男性6名、女性12名、年齢33-71才)のうち3名(17%)はコロホニーに対し陽性反応を示した。³⁾ (Koch et al., 1971)
- 8.2 歯科患者に使用される資材で、処置前に陰性であった133名の患者はコロホニーに対して無視し得る程度の感作性が求められた。即ち、パッチテストで1例(0.8%)のみが陽性であった。³⁾ (Koch et al., 1973)
- 8.3 歯周病の手術用の包帯で、ロジンに対する接触アレルギーを有する33歳の女性のケースレポートである。歯周手術では術後の合併症はない。手術1週間後に包帯を取り替え、その14日後に口及び皮膚に症状が出たので、包帯をwax packingに取り替えたところ24時間後に症状は消失した。パッチテストではロジンに対する接触アレルギーのあることが判明した。包帯の成分であるオイゲノール、酸化亜鉛には反応しなかった。³⁾ (Lysell., 1976)
- 8.4 ロジンを含有する化粧品類で接触アレルギーを呈した150名の女性にパッチテストを行った。ロジンのタイプについては明確にされていない。150名のうち、1名(0.7%)のみがロジンに対し反応陽性であった。³⁾ (De Groot et al., 1988)
- 8.5 コロホニー(ロジン)を含め、いくつかの疑いあるアレルゲンに対する接触感作性を検討

する為に、1785名の患者にパッチテストを行った。ロジンのタイプについては同定していない。適用後48又は72時間後にロジンに対して陽性であった者は50名(2.8%)であった。男性613名中11名(1.8%)、女性1172名中39名(3.3%)であり、性による相違は有意であるとは思われなかった。50才以上ではその頻度は4.4%と高くなった。³⁾(Young et al., 1988)

- 8.6 18ヶ月間口周囲炎の再発を繰り返した8才の少年のケースレポート。少年は口周囲炎発症前にしばしばチューイングガムを摂っていた。パッチテストの結果、チューイングガムと同様、コバルト、ロジン、香料ミックス、樫苔(oakmoss)、イソオイゲノールに陽性であった。チューイングガムの摂取を止めると口周囲炎は改善したが消失するには至らなかった。³⁾(Satyawan et al., 1990)

引用文献

- 1) Glycerol ester of wood rosin (WHO Food Additives Series 37), The 46th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 1996,
(accessed; Aug. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v37je02.htm>)
- 2) Glycerol ester of wood rosins (WHO Food Additive Series 6), The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives which met in Rome, 4-13 June 1974, World Health Organization, Geneva 1975
(accessed; Aug. 2005 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v06je45.htm>)
- 3) Glycerol ester of wood rosin (WHO Food Additive Series 35), The 44th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA) 1996.
(accessed; Aug. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je05.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年08月23日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: rosin, MEDLINE/PubMed ; rosin/ae, Toxnet ; rosin)

和名:アセチルトリプトファン

英名:Acetyltryptophan

No.:1116

コード:999999

CAS 登録番号:

別名:

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(5) FDA

最大使用量:

静脈内注射 461mg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀ (mg/kg)

N-アセチル-L-トリプトファン(Acetyl-L-Trp)及び L-トリプトファン(L-Trp)の急性毒性試験を JCL-ICR 系マウス、Wistar 系ラット及び日本白色ウサギを用いて検討した。ウサギにおける最大投与容量(静注)は 200mL/kg であり、これは夫々Acetyl-L-Trp、L-Trp の 2,400、2,000mg/kg に相当する。この用量でウサギに死亡は認められなかった。マウス及びラットにおける LD₅₀ (mg/kg)は以下の通りである。毒性症状としてマウス、ラットでは活動性低下、震顫、眼瞼下垂、チアノーゼ、体温低下が認められた。また、腹腔内投与では肝葉の癒着が見られた。¹⁾ (Kawaguchi and Kotera 1980)

			Acetyl-L-Trp	L-Trp	
マウス	♂	経口	10,800	>15,000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
マウス	♀	経口	12,500	>15,000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
マウス	♂	腹腔内	3,700	5,100	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
マウス	♀	腹腔内	3,580	4,800	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット	♂	経口	15,500	>16,000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット	♀	経口	15,000	>16,000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット	♂	腹腔内	3,900	2,400	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット	♀	腹腔内	4,000	2,630	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 Wistar 系ラットに N-アセチル-L-トリプトファン(Acetyl-L-Trp)の 600、1200 又は 2400 mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与し、L-トリプトファン(L-Trp)の 500、1000 又は 2000mg/

kg/day と比較した。Acetyl-L-Trp では 2400mg/kg 群雌で最初の 5 日間に摂餌量及び体重増加の軽度抑制が見られた。それ以外、血液、臨床化学及び尿検査所見、剖検、臓器重量、組織病理学的検査に異常は見られなかった。L-Trp では 1000mg/kg 以上の雌雄で死亡例、活動性低下、摂餌量・体重増加の抑制、摂水量・尿量の増加、起毛が見られた。臨床化学検査では 2000mg/kg 群雄及び 1000mg/kg 以上の群の雌に GOT の上昇が、雌の全ての群に ALP の上昇が見られた。雌では全群に肝及び腎重量の増加が見られ、組織病理学的には 1000mg/kg 以上の群で肝細胞の肥大、胸腺の萎縮が認められた。結論として、Acetyl-L-Trp は L-Trp に比し低毒性であり、その最大無作用量は 1200mg/kg/day である。²⁾ (Kawaguchi et al., 1980)

2.1.2 Wistar 系雄性ラットに N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 300、600 又は、1200mg/kg/day を 14 週間腹腔内投与し、L-トリプトファン (L-Trp) の 500 又は 1000mg/kg/day と比較した。Acetyl-L-Trp では最高用量の 1200mg/kg でも死亡例はなかった。いずれの投与群においても体重、摂餌量、血液、臨床化学及び尿検査所見、剖検、臓器重量、組織病理学的検査に異常は見られなかった。一方、L-Trp では 1000mg/kg 群で死亡例が見られ、活動性低下、摂餌量・体重増加の抑制、摂水量・尿量の増加、起毛が見られた。臨床化学検査では 500mg/kg 以上の群で尿素窒素、血糖の上昇、NEFA の低下が見られた。組織病理学的には 1000mg/kg 群のいくつかの例で巣状の腹膜炎が認められた。結論として、Acetyl-L-Trp は L-Trp に比し低毒性であり、その最大無作用量は 1200 mg/kg/day 以上である。³⁾ (Kawaguchi et al., 1981)

2.2 ウサギ

2.2.1 1 群雌雄各 7 匹の日本白色ウサギに N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 600、1200 又は 2400mg/kg/day を 30 日間 2mL/kg/min の速度で点滴静注を行い、L-トリプトファン (L-Trp) の 500、1000 又は 2000mg/kg/day と比較した。Acetyl-L-Trp では 2400mg/kg 群雄で軽度の摂餌量低下を伴う体重増加の抑制、貧血傾向及び LDH の上昇が、雌で貧血傾向と副腎重量の増加が見られた。その他の用量では影響は見られなかった。L-Trp では 2000mg/kg で、10 日目までに雌雄各 4 匹が死亡し、一般状態が悪化したため 15 日目に生存例も剖検した。その結果、腎尿細管の拡張、扁平化及び胸腺の萎縮が認められた。1000mg/kg でも 30 日までに雄 2 匹、雌 1 匹が死亡し、生存例においても貧血が認められた。組織病理学的検査では胸腺及び精巣の萎縮が認められた。500mg/kg では著変は見られなかった。以上の結果、Acetyl-L-Trp は L-Trp に比し毒性が低く、その最大無作用量は 1200mg/kg/day 付近と推察された。⁴⁾ (Kawaguchi et al., 1980)

2.2.1 1 群雄各 8 匹の日本白色ウサギに N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 300、600 又は 1200 mg/kg/day を 90 日間 2mL/kg/min の速度で点滴静注を行い、L-トリプトファン (L-Trp) の 500 又は 1000 mg/kg/day と比較した。Acetyl-L-Trp では 1200mg/kg 群で最初の 1 週間は軽度の体重増加の抑制が見られた。それ以外、いずれの群においても血液、臨床化学及び尿検査所見に有意な変化はなく、剖検、臓器重量及び組織病理学的検査にも異常は見られなかった。L-Trp では 1000mg/kg 群で、死亡例、活動性低下、起

毛、摂餌量及び体重増加の抑制、摂水量及び尿量の抑制が見られた。同群では品件角指標である赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットは低下し、血糖値の上昇が見られた。死亡例では腎尿細管の拡張と上皮の扁平化が認められた。以上の結果、Acetyl-L-Trp は L-Trp に比し毒性が低く、その最大無作用量は 600mg/kg/day 以上と推察された。⁵⁾ (Kotera et al., 1981)

3 遺伝毒性

3.1 N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の突然変異原性試験を、枯草菌 H17(rec+)、M45(rec-) を用いた修復試験 (rec-assay) 及び大腸菌 Sd-4、WP2hcr-、サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 を用いた復帰変異試験により検討した。その結果、Acetyl-L-Trp は rec-assay において 0.05-5,000 μ g/disc の濃度で DNA 傷害誘発能を示さなかった。復帰変異試験においては、大腸菌 Sd-4 系では 0.05-5,000 μ g/plate の濃度で、同 WP2hcr- 及びサルモネラ菌の系では 0.1-10,000 μ g/plate の濃度で有意の復帰変異コロニーの増加は認められなかった。また、ラット肝マイクロゾーム画分(S-9)併用による代謝活性化試験においても大腸菌 WP2hcr-系では 0.1-100 μ g/plate の、サルモネラ菌の系では 0.1-10,000 μ g/plate の濃度で復帰変異誘発性を示す代謝物への変換は認められなかった。⁶⁾ (Yamasaki et al., 1981)

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 JCL-ICR 系妊娠マウスに、妊娠 6 日より 15 日までの 10 日間 N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 100、300 又は 900mg/kg を腹腔内に、2,500 又は 5,000mg/kg を経口投与した。腹腔内投与した母獣の 2/3 及び経口投与した全母獣は剖検して胎仔に及ぼす影響を検討すると共に腹腔内投与の残り 1/3 の母獣は自然分娩させ出産仔の観察を行った。妊娠期間中、腹腔内 900mg/kg 群では摂餌量の減少が見られたが、全ての投与群において母獣の体重増加、血液及び臨床化学的検査所見、妊娠期間、分娩及び保育状態に影響は見られなかった。胎仔観察では、いずれの群においても死亡、体重に変化なく、外形、骨格及び内臓にも異常は見られなかった。出産仔の観察では腹腔内 900 mg/kg 群で出生時及び離乳時までの体重はやや軽かったが、離乳後は回復した。検体投与による外形異常はなく、出産仔数、骨格及び死亡率、更には Irwin 試験、Open-field 試験、Water T-maze 試験においても異常は見られなかった。仔 (F1) の生殖能にも変化なく、F2 世代においても異常は見られなかった。⁷⁾ (Ueshima et al., 1980)

5.2 ラット

5.2.1 Wistar 系ラットに、N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 150、300 又は 600mg

/kgを雄では交配前60-80日に、雌では交配14日前から妊娠17日まで腹腔内投与した。交配率、妊娠率、体重増加、摂餌量、臓器重量に異常なく、血液及び臨床化学検査所見にも影響は見られなかった。黄体数、着床率、胎仔死亡率、胎仔体重に有意な変化は見られなかった。外形、骨格及び内臓にも影響は見られなかったが、変異として頸肋骨、椎体分離、大14肋骨、胸骨核非対称、胸骨未化骨等が見られたが、いずれも対照群と比べて有意な増加はなく、化骨進行の程度にも影響は見られなかった。⁸⁾ (Maruoka et al., 1980)

5.2.2 Wistar系妊娠ラットに、妊娠7日から17日までの11日間N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp)の150、300又は600mg/kgを腹腔内に、2.5又は5.0g/kgを経口投与した。母獣の2/3は妊娠20日目に剖検して胎仔の観察を、残りの1/3は自然分娩させ出産仔の観察を行った。腹腔内投与群においては母獣の体重、摂餌量に変化なく、着床率、胎仔の死亡率、体重、体長にも変化なく、外形、骨格及び内臓奇形も認められなかった。出産仔(F1)の体重、生後発育、行動及び生殖能並びにその胎仔(F2)にも影響は見られなかった。経口投与群においては5.0g/kg群で母体重の抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加がみられ、それらの胎仔では死亡及び低体重とそれに伴う化骨遅延が見られた。しかし、外形異常、骨格及び内臓奇形は認められなかった。⁹⁾ (Kadota et al., 1980)

5.2.3 Wistar系妊娠ラットに、妊娠17日から分娩後21日までN-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp)の150、300又は600mg/kgを腹腔内投与した。F0母獣の半数は胎仔(F1)観察の、残り半数は自然分娩させ出産仔(F1)の観察を行った。F0母獣の体重増加、摂餌量、分娩、授乳、哺育に影響は見られなかった。F1胎仔に奇形は見られずF1出産仔の体重、生存率、死亡率、生後発育、行動及び生殖能にも影響は見られなかった。F1妊娠ラットの着床率、胎仔(F2)死亡率にも有意な変化なく、F2胎仔に奇形は認められなかった。唯一の変化はF2胎仔の体重は対照群に比し小さかったが、自然分娩させたF2出産仔の体重には抑制は見られず、Acetyl-L-Trp投与の影響とは考え難い。¹⁰⁾ (Kadota et al., 1980)

5.3 ウサギ

5.3.1 日本白色妊娠ウサギに、妊娠6日から18日までの間N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp)の125、250、500又は10,00mg/kgを静脈内投与した。妊娠29日目に剖検し胎仔を観察した。500mg/kg以下では母獣の臓器重量、血液検査所見、胎仔の死亡率、体重に変化なく、外形、骨格及び内臓にも影響は見られなかった。最高容量の1,000mg/kgでは妊娠28日及び29日に夫々1匹が出産した。母獣に軽度の体重抑制、摂餌量減少及び貧血傾向が見られた。同群では胎仔体重の抑制が見られたが有意差はなく、外形、骨格及び内臓にも異常はなく、催奇形性は認められなかった。¹¹⁾ (Ueshima et al., 1980)

以下6-8については該当文献なし。

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) 川口義郎、小寺敬一 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第1報) マウス、ラット及びウサギにおける急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 635-45
- 2) 川口義郎、小寺敬一、竹本義枝 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第2報) ラットにおける亜急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 646-65
- 3) 川口義郎、林 茂尚、竹本義枝、小寺敬一 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第9報) ラットにおける慢性毒性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 129-43
- 4) 川口義郎、小寺敬一、竹本義枝 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第3報) ウサギにおける亜急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 666-81
- 5) 小寺敬一、川口義郎、竹本義枝 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第10報) ウサギにおける慢性毒性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 144-62
- 6) 山崎良治、新宮平三、杉本 比 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第11報) 細菌変異株を用いた突然変異性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 163-71
- 7) 植島基雄、竹本義枝、丸岡久雄 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第8報) マウスにおける器官形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 743-63
- 8) 丸岡久雄、門田雄三、上迫卓司、竹本義枝、 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第4報) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 682-9
- 9) 門田雄三、上迫卓司、竹本義枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第5報) ラットにおける器官形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 690-712
- 10) 門田雄三、上迫卓司、竹本義枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第6報) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 713-34
- 11) 植島基雄、竹本義枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第7報) ウサギにおける器官形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 735-42

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年08月23日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed、Toxnet : Acetyl-tryptophan)