

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) Kawabe M, Tamano S, Shibata MA, Hirose M, Fukushima S, Ito N. Subchronic toxicity study of methyl hesperidin in mice. *Toxicol. Lett.* 1993; 69(1): 37-44
- 2) Lina BA, Dreef-van der Meulen HC, Leegwater DC. Subchronic(13-week) oral toxicity of neohesperidin dihydrochalcone in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1990; 28(7): 507-13
- 3) Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE. Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat. Res.* 1991; 260(4): 321-329
- 4) Kurata Y, Fukushima S, Hagiwara A, Ito H, Ogawa K, Ito N. Carcinogenicity study of methyl hesperidin in B6C3F1 mice. *Food Chem. Toxicol.* 1990; 28(9): 613-8
- 5) Waalkens-Berendsen DH, Kuilman-Wahls NE, Bar A. Embryotoxicity and teratogenicity study with neohesperidin dihydrochalcone in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2004; 40(1): 74-9

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年09月22日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed ; hesperidin/to、hesperidin/ae、Toxnet ; hesperidin)

和名：ペパーミントエッセンス

英名：Peppermint Essence

No.:1164

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 FDA

最大使用量：

歯科外用及び口中用 0.002mL/mL

以下、1及び4-8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

2.1 ラット

2.1.1 1群雌雄各10匹のラットにペッパーミントオイルの0、10、40又は100mg/kg/dayを28日間経口投与した。その結果、40及び100mg/kg群では特に小脳の白質に囊胞様間隙の散在が病理組織学的に認められたが、脳症による臨床的徴候は見られなかった。¹⁾
(Thorup et al., 1983)

2.1.2 1群雌雄各14匹のラットにペッパーミントオイルの0、10、40又は100mg/kg/dayを90日間経口投与した。その結果、最高容量の100mg/kg群では小脳白質部に囊胞様間隙の散在が見られたが、他に脳症を示す臨床的徴候は見られなかった。最大無作用量(NOEL)は40mg/kgである。²⁾(Spindler and Madsen, 1992)

2.2 その他

2.2.1 げっ歯類及びイヌにおけるペパーミントオイルの毒性評価について Mengs and Stotzem の文献あり。ラットの胃管による経口投与(1群12匹、3群)5週間の実験で最大無作用量は500mg/kg、イヌの胃管による経口投与(1群6匹、2群)5週間の実験での最大無作用量は125mg/kgである。³⁾(Spindler and Madsen, 1992)

3 遺伝毒性

3.1 ペパーミントオイルの変異原性に関する Andersen and Jensen の文献参照。⁴⁾
(Andersen and Jensen, 1984)

- 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) Thorup I, Wurtzen G, Garstensen J, Olsen P. Short term toxicity study in rats dosed with peppermint oil. *Toxicol. Lett.* 1983; 19(3): 211-5
- 2) Spindler P, Madsen C. Subchronic toxicity study of peppermint oil in rats. *Toxicol. Lett.* 1992; 62(2-3): 215-20
- 3) Mengs U, Stotzem CD. Toxicological evaluation of peppermint oil in rodents and dogs. *Med. Sci. Res.*, 1989; 17: 499-500
- 4) Andersen PH, Jensen NJ. Mutagenic investigation of peppermint oil in the Salmonella/mammalian microsome test. *Mutat. Res.*, 1984; 138: 17-20

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年09月07日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed、Toxnet : carbazochrome sodium sulfonate)

和名:ペパーミンパウダー

英名:Peppermint Powder

No.:1165

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 FDA

最大使用量:

経口投与 20mg

ペパーミントパウダーは、ペパーミント油、アラビアゴム末及びトメントールの均等混和物である。ペパーミントエッセンス、アラビアゴム及びトメントールの夫々の項を参照。

ペパーミントパウダーとしての下記についての該当文献はない。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年09月18日	新規作成

和名:アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液

英名:Ethyl Acrylate・Methyl Methacrylate Copolymer Dispersion

No.:6

コード:120032

CAS登録番号:

別名:アクリル酸エチル・メタアクリル酸共重合体乳濁液、オイドラギット NE30D、
コリコート EMM30D

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

最大投与量:

経口投与 300mg

検索不能、下記該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液
- 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	2004年01月19日	新規作成
02	2005年11月30日	様式をExcelからWordに変更。

和名:アジピン酸

英名:Adipic Acid

No.:12

コード:100297

CAS登録番号:124-04-9

別名:1,4-Butanedicarboxylic acid, 1,6-Hexanedioic acid

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 EP FDA

最大投与量:

経口投与 42mg、直腸腔尿道適用 140mg、殺虫剤

GRAS(184.1009)

JECFAの評価:

一日許容摂取量:0-5 mg/kg (一般的な使用, 1977)。許容量Acceptable(芳香に使用, 1999)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス(雄)	経口	: 1,900 mg/kg	Horn et al., 1957 ¹⁾
マウス	静脈内	: 680 mg/kg	Horn et al., 1957 ¹⁾
ラット(雄)	腹腔内	: 275 mg/kg	Horn et al., 1957 ¹⁾
ラット(雄)	経口	: 940 mg/kg	Litton, Bioneties, 1974 ¹⁾
ラット	経口	: 5,050 mg/kg	Younger Lab., 1975 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラット各群雌 17-20 匹ずつにアジピン酸 0, 10, 20, 40 mg/kg に相当する用量を 28 日間混餌投与した結果, 体重増加に毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Lang and Bartsch, 1953)

2.1.2 ラット各群雄 18 匹ずつにアジピン酸 0, 200, 400, 800 mg/kg に相当する用量を5週間混餌投与した結果, 高用量群の体重増加抑制以外に体重増加に変化はみられなかった。¹⁾ (Lang and Bartsch, 1953)

2.1.3 ラットにアジピン酸 0, 400, 800 mg/kg に相当する用量を 35 週間混餌投与した結果, 高用量群では最初の3週間下痢を伴った体重増加抑制を認めた。しかし, この変化はその後回復傾向を示し, 試験終了時期には対照群と投与群で体重増加に差はみられな

かった。また、交配の結果、高用量群雌では、同腹仔数に異常はみられず、出生仔は授乳をおこなっていた。¹⁾ (Lang and Bartsch, 1953)

2.1.4 ラット各群雌雄 30 匹(雄 20 匹, 雌 10 匹)ずつにアジピン酸 0, 0.1, 1, 3, 5 %を飼料に混入して、2年間投与した結果、3 及び 5 %群では体重増加抑制が認められた。さらに、5 %群では摂餌量の減少も伴っていた。生存率は対照群、投与群で差は認められなかった。剖検、病理組織学的検査では諸臓器(甲状腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、小腸、大腸、すい臓、骨髄、精巣、卵巣、子宮)に化合物に起因した変化はみられなかった。¹⁾ (Horn et al., 1957)

3 遺伝毒性

試験	細胞/動物種	被検物濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	直接法及び代謝活性法 (ラット及びハムスター肝細胞): 667-10000 μ g/plate	陰性	Longfellow, ²⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	直接法及び代謝活性法 (ラット肝細胞): 1-5000 μ g/plate	陰性	清水ら, 1985 ³⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538、大腸菌 WP2	直接法及び代謝活性法 (ラット肝細胞): 0.003-10mg/plate	陰性	Prival et al., 1991 ⁴⁾
マウスリンフォーマ tk	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y(TK+/TK-)	直接法及び代謝活性法 (ラット肝細胞): 974-2000 μ g/plate	陰性	Longfellow, ²⁾
染色体異常 in vitro	ヒト胎児肺細胞 (WI-38)	2-200 μ g/mL	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
染色体異常 in vitro	ラット骨髄細胞	経口: 2.75, 37.5, 375mg /kg/day	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
優性致死	ラット	経口: 2.75, 37.5, 375mg /kg/day	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾

3.2 約 12 週齢の ICR マウス雄にアジピン酸 100, 2500, 5000 mg/kg を単回経口投与し、30 分後にサルモネラ菌 TA-150, G-46, サッカロミセス菌 D3 を腹腔内投与した。その後、3 時間目に滅菌生理食塩液 2mL で腹腔内液を回収した。細菌の突然変異頻度及び酵母の有糸分裂組替頻度を調べた結果、サルモネラ菌ではいずれの用量群でも頻度増加は

みられず、サッカロミセス菌では有糸分裂組替頻度に用量相関性は認められなかった。¹⁾
(Litton Bionetics, 1974)

- 3.3 約12週齢のICRマウス雄にアジピン酸 100, 2500, 5000 mg/kgを5日間連日経口投与し、30分後にサルモネラ菌 TA-150, G-46, サッカロミセス菌 D3を腹腔内投与した。その後、3時間目に滅菌生理食塩液 2mLで腹腔内液を回収した。細菌の突然変異頻度及び酵母の有糸分裂組替頻度を調べた結果、サルモネラ菌・サッカロミセス菌いずれも有意な頻度増加は認められなかった。¹⁾ (Litton Bionetics, 1974)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

- 5.1.1 妊娠マウス各群 20-24匹ずつにアジピン酸 0, 2.6, 12.0, 56.0, 263.0 mg/kgを器官形成期(妊娠6-15日)に投与し、妊娠17日目に剖検を行った結果、母体体重・泌尿生殖器、胎仔体重、着床数、吸収胚、生存胎仔数、死亡仔数、内臓異常、骨格異常など対照群と投与群で差が認められず、化合物に起因した胚胎仔毒性、催奇形性はみられなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

5.2 ラット

- 5.2.1 妊娠ラット各群 20-24匹ずつにアジピン酸 0, 2.9, 13.0, 62.0, 288 mg/kgを器官形成期(妊娠6-15日)に投与し、妊娠20日目に剖検を行った結果、母体体重・泌尿生殖器、胎仔体重、着床数、吸収胚、生存体仔数、死亡仔数、内臓異常、骨格異常など対照群と投与群で差は認められず、化合物に起因した胚胎仔毒性、催奇形性はみられなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

5.3 ハムスター

- 5.3.1 妊娠ハムスター各群 21-24匹ずつにアジピン酸 0, 2.0, 9.5, 44.0, 205 mg/kgを器官形成期(妊娠6-10日)に投与し、妊娠14日目に剖検を行った結果、母体体重・泌尿生殖器、胎仔体重、着床数、吸収胚、生存体仔数、死亡仔数、内臓異常、骨格異常など対照群と投与群で差は認められず、化合物に起因した胚胎仔毒性、催奇形性はみられなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

5.4 ウサギ

- 5.4.1 妊娠ウサギ各群 10-14匹ずつにアジピン酸 0, 2.5, 12.0, 54.0, 250 mg/kgを器官形成期(妊娠6-18日)に投与し、妊娠29日目に剖検を行った結果、母体体重・泌尿生殖器、胎仔体重、着床数、吸収胚、生存体仔数、死亡仔数、内臓異常、骨格異常など対照群と投与群で差は認められず、化合物に起因した胚胎仔毒性、催奇形性はみられなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

6 局所刺激性

- 6.1 ウサギの眼に 20 mg を点眼し 24 時間目に刺激性を Draize 法に従い評価した結果、中等度な刺激性が認められた。⁵⁾

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 アジピン酸及びナトリウム塩 50 g をヒトに投与した結果、尿へのシュウ酸排泄の増加は認められなかった。¹⁾ (Kabelitx, 1943)
- 8.2 製薬企業の Spiramycin 労働者における気管支喘息 2 例を以下のように報告する。症状としては、spiramycin 原末に触れると咳、息切れ、喘息を訴えていた。3~4 日間仕事から離れていると症状は消失した。Spiramycin 液の噴霧・吸引による感作では、2 名とも喘息様症状を再現することができたが、Spiramicin で報告されている反応とは異なっていた。更に、1 名はアジピン酸液を吸入すると直ちに喘息様症状を発現し、添加剤が Spiramycin と結合すると刺激性の作用は消失した。アジピン酸は通常刺激性を示さない濃度で起こった変化であり、他のヒトでの再現する可能性は否定できない。⁷⁾ (Moscato G. et al., 1984)
- 8.3 ヒト眼への刺激性の閾値は 20 mg/cu m であった。⁶⁾ (Krapotkina MA et al., 1981)

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series No. 12. Adipic acid the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Geneva, 18-27 April 1977 (assessed ; 2003/09/11 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je02.htm>)
- 2) Short term test program sponsored by the division of cancer etiology, National Cancer Institute, Dr. David Longfellow, Project officer, p. Y88
- 3) 清水 英佑, 鈴木 勇司, 竹村 望, 後藤 純雄, 松下 秀鶴 工業化学物質 43 種類の突然変異原性について, 産業医学 1985; 27: 400-419
- 4) Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat. Res. 1991; 260: 321-329
- 5) "Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky," Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986 CODEN Reference: -,315,1986 "
- 6) Krapotkina MA, et al; Gig Truda Prof Zabolovanija 1981; 5: 46-47
- 7) Moscato G, Naldi L, Candura F Bronchial asthma due to spiramycin and adipic acid Clin Allergy 1984; 14: 355-361

改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2004年01月26日	新規作成
02	2004年11月30日	様式をExcelからWordに変更

和名:アジピン酸ジイソブチル

英名:Diisobutyl Adipate

No.:13

コード:110681

CAS登録番号:141-04-8

別名:ジイソブチルアジペート、アジピン酸イソブチル、DIBA、Isobutyl Adipate

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 EP FDA

最大投与量:

一般外用剤 2.5 mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	腹腔内	: 5.9500 mL/kg	Singh AR ¹⁾
モルモット	経口	: 1.2300 mL/kg	Patent document ²⁾

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

試験	使用細胞	被検物濃度	結果	文献
復帰変異原生	サルモネラ菌 TA97, TA98,TA100,TA102 大腸菌 WP2PKM101	直接法及び代謝活性法(S9): 200-10000 μ g/plate	陰性	蜂谷ら, 1994 ³⁾

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 SD系ラットにアジピン酸ジイソブチル 0.1983, 0.5950, 1.1900, 1.9833 mL/kgを妊娠5, 10, 15日に腹腔内投与し、胚・胎仔発生に及ぼす影響を調べた結果、最高用量群では胎仔に血管腫などの肉眼的異常が5例、骨格異常が3例、内蔵異常が1例にみられ、高用量2群では胎仔死亡、吸収胚の増加、骨格異常が認められた。¹⁾ (Singh AR et al., 1973)

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) Singh AR, Lawrence WH, Autian J Embryonic-fetal Toxicity and Teratogenic Effects of Adpic Acid Esters in Rats. J. Pharmaceut. Sci. 1973; 62: 1596-1600
- 2) German Offenlegungsschrift Patent Document. (U.S. Patent and Trademark Office, Foreign Patents, Washington, DC 20231)
- 3) 蜂谷紀之, 滝澤行雄 プラスチック添加剤の変異原性試験, 変異原性試験 1994; 3: 147-154

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成
02	2005年12月01日	様式を Excel から Word に変更

和名:アジピン酸ジイソプロピル

英名:Diisopropyl Adipate

No.:14

コード:101861

CAS登録番号:6938-94-9

別名:アジピン酸ジイソプロパノール、Adipic acid, diisopropyl ester

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

最大投与量:

一般外用剤 120mg/g、舌下適用 12mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	: 5-76.8 g/kg	NTP 1977 ¹⁾
ラット	経口	: >15 g/kg	CTFA 1978 ¹⁾
ラット	静脈内	: 640 mg/kg	US Army 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 白色ウサギ1群6羽にアジピン酸ジイソプロピル原液 2ロットそれぞれ 0.1 mL を片眼に点眼し、7日間刺激性について評点をつけた。1ロットでは、投与1日目に無視できる程度の刺激性(negligible irritation)が認められたが、2日目には消失していた。他方のロットでは刺激性はみられなかった。¹⁾(CTFA 1973)

6.2 ウサギの皮膚にアジピン酸ジイソプロピル原液 0.1 mL を24時間曝露させた結果、軽度な刺激性(mild irritant)とみなされた。¹⁾(CTFA 1973)

6.3 白色モルモット6匹を0.10%アジピン酸ジイソプロピル水溶液に下半身を浸潤させて37°C4時間保持した。3日間反復した後、48時間目に腹部の皮膚の刺激性について評点をつけた。一般状態に毒性徴候は認められなかった。刺激性については、2例で"first hint of scaling"が認められたことから、わずかな刺激性(minimal)とみなされた。CTFA

1978 1)

- 6.4 白色ウサギを用いてアジピン酸ジイソプロピル原液 3ロットの皮膚一次刺激試験を Draize 法に従って実施した。0.1 mL 原液を剃毛した背部皮膚に 24 時間貼付した。刺激性の評点は最初のロットは 1.6, 2 番目のロットは 1.3 であり, 総合すると軽度な刺激性(mild irritant)とみなされた。3 番目のロットは刺激性は認められなかったが, 1例僅かに判別できる紅斑が認められ, 評点は 0.06 であることから, わずかな刺激性(minimally irritating)とみなされた。¹⁾ (CTFA 1973 & 1978)
- 6.5 アジピン酸ジイソプロピルを 1.1%含有する香水を用いて皮膚一次光刺激性試験を実施した。NewZealand white ウサギの背部を剃毛し, 香水原液 200 mg をガーゼパッチに含ませ貼付した。陽性対照群含めて貼付 2 時間後に一側のパッチを開放して, 波長 320-420 nm に 15 分間曝露した。その後, パッチを閉塞貼付した。最初の貼付より 48 時間後にパッチは除去した。除去後 1 時間目から Draize 法に基づいて, 刺激性を評価した。96 時間目まで観察したが, 評点は 0 で, 光刺激性は認められなかった。¹⁾ (FDRL 1980)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

- 7.1.1 0.7%アジピン酸ジイソプロピルを含む顔用クリーム of 接触感作能について, マキシミゼーション法を用いて調べた。被験物質は掌側前腕あるいは背部皮膚に 48 時間閉塞パッチを行った。惹起のため, 2.5%ラウリル硫酸ナトリウムで処理した試料を 24 時間目閉塞パッチした。皮膚反応の評価は惹起パッチを除去直後と 24 時間後に実施した。その結果, 接触感作能はないとみなされた。¹⁾ (IRL 1976)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 アジピン酸ジイソプロピル原液及び顔用クリームについて, 21 日間累積刺激試験を男女 16 名を用いて実施した。原液では 6 回(6 日目)までは, 刺激性はいずれにも認められなかった。その後は, 紅斑, 丘疹を伴う刺激性が観察された。その結果, 中等度の刺激性(moderately irritating)と判断された。一方, クリームは非刺激性(nonirritating)とみなされた。¹⁾ (HTR 1976)
- 8.2 アジピン酸ジイソプロピルを 0.7%含有する顔用クリームについて Schwartz-Peck 光パッチ試験を 98 名について実施した。UV 光照射 48 時間後の局所には反応は認められず, クリームは一次刺激性もなく, 光感作能もなかった。RTL 1976 1)
- 8.3 アジピン酸ジイソプロピルを 3%含有する日焼クリームについて, 光アレルギー試験を 50 名を用いて実施した。その結果, 皮膚に反応は認められず, 光アレルギー感作はないと判断された。¹⁾ (CTFA 1975)

引用文献

- 1) Anonymous Final Report on the Safety Assessment of Dioctyl Adipate and Diisopropyl Adipate. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 101-130

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成
02	2005年12月01日	様式を Excel から Word に変更

和名:アジピン酸ジオクチル

英名: Dioctyl Adipate

No.: 15

コード: 101915

CAS登録番号: 103-23-1

別名: ビス(2-エチルヘキシル)アジペート、アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規(1991)USP/NF EP FDA

最大投与量: 殺虫剤

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	: 雄 15.0 g/kg	NTP, 1982 ¹⁾
		: 雌 24.6 g/kg	
マウス	腹腔内	: 5000 mg/kg	RTECS ²⁾
マウス	腹腔内	: >100 mL/kg	Singh AR, 1975 ³⁾
ラット	経口	: 雄 45.0 g/kg	NTP, 1982 ¹⁾
		: 雌 26.0 g/kg	
ラット	経口	: > 6 g/kg	Andreeva GA, 1971 ¹⁾
ラット	経口	: > 7.4 g/kg	CTFA, 1967 ¹⁾
ラット	経口	: 9.11 g/kg	Smyth HF, 1951 ¹⁾
ラット	経口	: 7392 mg/kg	RTECS ²⁾
ラット	腹腔内	: 46000 mg/kg	RTECS ²⁾
ラット	腹腔内	: >50 mL/kg	RTECS ²⁾
ラット	静脈内	: 900 mg/kg	NTP, 1977 ¹⁾
ウサギ	腹腔内	: 38000 mg/kg	RTECS ²⁾
ウサギ	静脈内	: 540 mg/kg	NIOSH, 1977 ¹⁾
ウサギ	経皮	: > 8.7 g/kg/24h	CTFA, 1967 ¹⁾
ウサギ	経皮	: 16 mL/kg	RTECS ⁴⁾
ウサギ	経皮	: 8410 mg/kg/24h	RTECS ²⁾
モルモット	経口	: 12900 mg/kg	RTECS ²⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス又はラット

- 2.1.1 B6C3F1 マウス及びF344系ラットそれぞれに1群雌雄5匹ずつアジピン酸ジオクチルを飼料に混入して 14 日間投与した。用量は雄では 0, 3100, 6300, 12500, 25000, 50000 ppm, 雌では 0, 6300, 12500, 25000, 50000, 100000 ppm とした。体重増加抑制が雄性ラットでは 50000 ppm 群で, 雌性ラットでは 25000 ppm 以上の用量群で認められた。100000 ppm 群雌性ラットでは死亡例1例, 体重減少がみられた。雌性マウス 100000 ppm 群では全例死亡した。雄性マウス 50000 ppm 群, 雌性間数 25000 ppm 以上の用量群では体重減少が認められた。¹⁾ (NTP, 1982)
- 2.1.2 B6C3F1 マウス及びF344系ラットそれぞれに1群雌雄 10 匹ずつアジピン酸ジオクチルを0, 1600, 3100, 6300, 12500, 25000 ppm 飼料に混入して13週間投与した。その結果, ラット高用量2群雄では体重増加抑制が認められたが, その他, 被験物質投与に起因した変化はみられなかった。マウスでは 3100 ppm 以上の用量群雄で体重増加抑制が認められた。その他, 被験物質に起因した変化はみられなかった。¹⁾ (NTP, 1982)
- 2.1.3 ラットにアジピン酸ジオクチル 0.4, 1.0, 2.0 g/kg を6か月間強制経口投与した結果, 血中酵素に変化は認められなかったが, スフルヒドリル化合物濃度が上昇した。投与開始初期には肝代謝能は抑制されたが, 6か月後には亢進していた。¹⁾ (NTP, 1982)
- 2.1.4 ラットにアジピン酸ジオクチル 0.1 g/kg を 10 か月間強制経口投与した結果, 中枢興奮性が抑制された。¹⁾ (Andreena GA, 1972)

3 遺伝毒性

試験	使用細胞	被検物濃度	結果	文献
復帰変異原性	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1537, TA1535,	直接法, 代謝活性化法: 100-10000 μ g/plate	陰性	Zeiger E. et al., 1985 ⁴⁾
優性致死	Swiss 白色マウス 腹腔内投与	0, 0, 0.47, 0.93, 4.7, 9.3 g/kg	陽性	Singh AR et al., 1975 ^{1,3)}
優性致死	Swiss 白色マウス 腹腔内投与	1000mg/kg	陽性	Singh AR et al., 1975 ⁵⁾
DNA Synthesis	F344 系ラット肝細胞	378 μ mol/kg	陰性	Busser MT et al., 1987 ⁶⁾
染色体異常	ハムスター 卵巣細胞由来	400mg/L		RTECS 7)
Phage inhibition	大腸菌	25 μ g/well	陰性	Rossmann TG et al., 1991 ⁸⁾
in vivo-in vitro Replicative DNA synthesis	B6C3F1 マウス 経口	1000, 200 mg/kg	陽性	Miyagawa M et al., 1995 ⁹⁾

4 癌原性

4.1 マウス又はラット

4.1.1 C3H/AnF マウスにアジピン酸ジオクチルを含めて6種類の化合物を皮下及び経皮投与してがん原性を調べた。3種類はがん原性陽性物質を選択した。アジピン酸ジオクチルは1群雌雄50匹に10mgを皮下投与し、0.1, 10mgを剃毛した背部皮膚に貼付した。いずれの動物も寿命まで観察した。その結果、投与に起因した毒性所見はみられず、薬物に起因した催腫瘍性も認められなかった。¹⁾ (Hodges HC et al. 1976)

4.1.2 B6C3F1 マウス雌雄にアジピン酸ジオクチルを飼料に25000, 12000 ppm 混入して雄では102-104週間、雌では105-106週間投与した。その結果、肝細胞腺腫、肝細胞癌の頻度増加が認められ、催腫瘍性は陽性と判断された。¹⁰⁾ (Kluwe WM et al., 1982)

4.1.3 “B6C3F1 マウス及びF344系ラットそれぞれに1群雌雄50匹ずつアジピン酸ジオクチルを0, 12000, 25000 ppm 飼料に混入して103週間投与した。その結果、ラット25000 ppm 群では体重増加抑制が認められた。生存率は対照群, 12000, 25000 ppm 群ラットそれぞれ、雄では68%, 68%, 80%で、雌では58%, 78%, 88%であった。腫瘍性・非腫瘍性病変の発生頻度は対照群、投与群で差は認められなかった。従って、ラットではアジピン酸ジオクチルに催腫瘍性はないとみなした。マウスでは、投与群の平均体重は対照群のそれと比較して低下がみられた。生存率は対照群, 12000, 25000 ppm 群マウスそれぞれ、雄では72%, 64%, 82%で、雌では84%, 78%, 73%であった。肝細胞腺腫の発生頻度は雄では投与量に応じて増加し、高用量群では統計学的に有意差が認められた。しかし、肝細胞癌の発生頻度は投与群雄で増加がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。雌では、肝細胞腺腫及び肝細胞癌ともに投与量に応じて増加し、統計学的有意差を伴っていた。従って、B6C3F1 マウスではアジピン酸ジオクチルの催腫瘍性は陽性とみなした。¹⁾ (NTP, 1982)”

4.1.4 ラットにアジピン酸ジオクチルを0, 0.1, 0.5, 2.5%飼料に混入して2年間投与した。その結果、合計33種類の腫瘍が観察され、リンパ腫、腺腫が主なものであったが、1例で線維腫が認められた。また、2例で乳腺癌、1例で腎臓の癌腫がみられたが、これらの腫瘍の発生頻度は対照群と投与群で差はなく、混餌投与による影響も認められなかった。これらのことから、ラットにアジピン酸ジオクチルの催腫瘍性はないとみなされた。¹⁾ (Hodges et al. 1976)

4.1.5 F344系ラット雌雄にアジピン酸ジオクチルを飼料に25000, 12000 ppm 混入して102-104週間投与した。その結果、催腫瘍性は認められなかった。¹⁰⁾ (Kluwe WM et al., 1982)

4.2 イヌ

4.2.1 イヌにアジピン酸ジオクチルを0, 0.07, 0.15, 0.2%飼料に混入して1年間投与した。その結果、腫瘍は認められなかった。¹⁾ (Hodges et al. 1976)

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

- 5.1.1 妊娠ラットにアジピン酸ジオクチルを妊娠 5, 10, 15 日に 0, 0.93, 4.7, 9.3 g/kg 腹腔内に投与した。妊娠 20 日目に屠殺して、胚・胎児毒性、催奇形性を調べた。投与群の胚吸収率は低用量から 5.3, 3.1, 7.0%で対照群とほぼ同等化、わずかに高い値であった。胎児奇形が対照群 1 例, 4.7g/kg 群 1 例, 9.3g/kg 群 2 例に認められた。骨格異常が対照群 6.3%, 低用量群より 3.6%, 9.4%, 7.1%であった。内臓異常は低用量群より 0%, 3.2%, 4.0%であった。対照群には内臓異常は認められなかった。アジピン酸ジオクチルでは胎児体重の増加抑制がみられた。これらのことから、催奇形性はないとみなした。^{1,3)}(Singh AR et al., 1975)
- 5.1.2 ラットにアジピン酸ジオクチルを妊娠 5~15 日に腹腔内投与した試験では、30 g/kg 群で特定の発育異常が認められ、15 g/kg 群では胎児・胚への影響がみられた。^{7)???)}

6 局所刺激性

- 6.1 白色ウサギ 6 匹にアジピン酸ジオクチル原液 0.1 mL を片側の眼に点眼して 24, 48, 72 時間目に刺激性を Draize 法で評価した。その結果、いずれの時点でも刺激性は認められなかった。¹⁾(CTFA 1967)
- 6.2 白色ウサギ 6 匹にアジピン酸ジオクチル原液 0.5 mL を健常皮膚、損傷皮膚に貼付して 24 時間閉塞した。24 及び 48 時間目に皮膚の状態を Draize 法で評価した結果、24 時間目で軽微で僅かに認識できる紅斑が全例に認められた。これらの変化は 72 時間目には完全に消失または減弱がみられた。一次刺激性評点は 0.83 で極めてわずかな刺激性 (very mild irritant) とみなされた。¹⁾(CTFA 1967)
- 6.3 白色ウサギ雌 6 匹を用いて、アジピン酸ジオクチルを 0.175% 含有する製剤の粘膜刺激性を調べた。製剤 0.1 mL を性器粘膜に単回投与した。7 日間観察したが、刺激性は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1982)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

- 7.1.1 アジピン酸ジオクチルをオリーブ油に 0.1% に希釈して、白色モルモット 10 匹の皮内に投与して、感作能を調べた。投与は隔日、週 3 回、合計 10 回実施した。初回投与は 0.05 mL、以後は 0.1 mL とした。最終投与後 2 週目に 0.05 mL を感作した。観察はいずれも投与 24 時間後に行い、評点をつけた。その結果、アジピン酸ジオクチルの感作能はないとみなされた。¹⁾(CTFA, 1967)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 アジピン酸ジオクチルを 0.01% 含有する口紅の感作能及び刺激性について Schwartz-Peck パッチ法を用いて調べた。100 名の清浄した背部に 24 時間パッチを閉塞

貼付した。同時に開放パッチも 48 時間貼付した。14 日間の休薬後、第 2 回目の閉塞及び開放パッチを施した。48 時間後に評価を行った。また、360nm の紫外光を 12 インチの距離から 1 分間照射した。この部位は照射後 48 時間目に評価した。100 名中 2 名では、初回の開放パッチで軽度な紅斑が認められ、1 例では第 2 回の開放パッチで重篤な紅斑、水疱がみられた。紫外線照射では変化は認められなかった。これらのことから、刺激性はなく、感作能及び光刺激性はないとみなされた。¹⁾(CTFA, 1977)

8.2 アジピン酸ジオクチルを 0.01%含有する口紅について Schelanski and Shelanski Human Repeated Insult Patch Test 法を用いて光刺激性を調べた。49 名の皮膚に 24 時間開放及び閉塞パッチを 10 回貼付した。2-3 週間の休薬後、11 回目の感作パッチを 48 時間貼付し、パッチを剥離後評価した。また、360nm の紫外光を 12 インチの距離から 1 分間照射した。本試験では光刺激性は認められなかったが、3 名では軽度な反応がみられた。重度な反応は第 6 回目の開放パッチ後 1 例、第 11 回目の感作開放パッチで 1 例に認められた。¹⁾(CTFA, 1977)

8.3 アジピン酸ジオクチルを 9.0%含有する化粧水について Draize-Shelanski patch test 変法で 209 名の男女を用いて感作能及び刺激性を調べた。化粧水は希釈することなく、週 3 回 3 週間背部皮膚に貼付した。パッチは除去後、次のパッチ貼付前に評価した。2 週間の休薬後、48 時間感作パッチを 2 回貼付し、貼付後 48、96 時間目の反応を評価した。その結果、中等度ないし重度な紅斑が認められ、1 例では、第 2 回目の感作後、貼付部分の 25%以上に斑点を伴う紅斑がみられた。¹⁾(CTFA, 1978)

8.4 アジピン酸ジオクチルを 9.0%含有する化粧水について Draize-Shelanski patch test 変法を用いて 151 名の男女を用いて感作能及び刺激性を調べた。その結果、2 例で刺激性が認められたが、意義ある感作能、一次刺激性とはみなさなかった。¹⁾(CTFA, 1976)

8.5 アジピン酸ジオクチルを 0.175%含有する化粧水について 21 日間の累積刺激性を調べた。化粧水 0.2 mL をコットンパッチに含ませ 11 名の女性の背部に貼付した。貼付後 23 時間目に除去し、1 時間後に評価した。その結果、評点は 72/630 であった。そのため、軽度な刺激性(slightly irritating)とみなされた。¹⁾(HTR, 1978)

8.6 アジピン酸ジオクチルを 9.0%含有する製剤を用いて光パッチテストをヒトで実施した。25 名に製剤 0.1 mL のパッチを施した。24 時間後にパッチを除去して 150W キセノンランプで UVA 及び UVB(290-400 nm)を照射した。48 時間後に照射部位の刺激性を評価した。これを週 2 回繰り返して、合計 6 回の光照射を行った。10 日間後に感作パッチを 24 時間貼付して、その後に光照射を 3 分を行った。この時の評点は照射後 0.25, 24, 48, 72 時間後に実施した。その結果、25 名全員、光毒性、光アレルギー性を認めなかった。¹⁾(Hodge HC, et al., 1966)

引用文献

- 1) Anonymous Final Report on the Safety Assessment of Dioctyl Adipate and Diisopropyl