

- Adipate. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 101-130
- 2) Anonymous Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA. Gesellschaft Deutscher Chemiker. Weinheim ; New York : VCH) 1997: -: 153-
 - 3) Singh AR, Lawrence WH, Autian J. Dominant Lethal Mutations and Antifertility Effects of Di-2-Ethylhexyl Adipate and Diethyl Adipate in Male Mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1975;32:566-575
 - 4) "AMA Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine. (Chicago, IL) V.2-10, 1950-54. For publisher information, see AEHLAU. CODEN Reference: 4,119,1951 "
 - 5) Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of Di(2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in Salmonella. Environ. Mutagen. 1985; 7: 213-232
 - 6) Busser MT, Lute WK. Stimulation of DNA synthesis in rat and mouse liver by various tumor promoters. Carcinogenesis 1987; 8: 1433-1437
 - 7) "Environmental and Molecular Mutagenesis. (Alan R. Liss, Inc., 41 E. 11th St., New York, NY 10003) V.10- 1987- CODEN Reference: 10(Suppl "
 - 8) Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boone P, Klein CB, Wang Z et al. Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the Microscreen assay and a comparison with S. typhimurium mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. Mutation Research. 1991; 260: 349-367
 - 9) Miyagawa M, Takawawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, et al. The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. Mutation Research 1995; 343: 157-183
 - 10) Kluwe WM, Huff JE, Matthers HB, Irwin RI, Haseman JK. Comparative chronic toxicities and carcinogenic potentials of 2-ethylhexyl-containing compounds in rats and mice. Carcinogenesis 1985; 6: 1577-1583

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 へ変更。一部データの並び替え。

和名:アジピン酸ポリエステル

英名:

No.:16

コード:105282

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:

一般外用剤 235mg/mL

以下、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	2003年10月28日	新規作成
02	2005年12月05日	様式をExcelからWordに変更。

和名:アセチルトリプトファンナトリウム

英名:Sodium Acetyl Tryptophan

No.:28

コード:107780

CAS 登録番号:

別名:

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 536.5mg、皮下注射 215mg

下記情報については、アセチルトリプトファンの項を参照。

- 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	2004年11月17日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed: "sodium acetyl tryptophan" or "sodium acetyl tryptophan " or "acetyltryptophan na" or "acetyl tryptophan na"、TOXNET: sodium acetyl tryptophan)
02	2005年08月23日	検索式の変更(MEDLINE/PubMed、Toxnet: Acetyl-tryptophan)により関連情報を得る。

和名:アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS

英名:Aminoalkyl Methacrylate Copolymer RS

No.:38

コード:109100

CAS 登録番号:

別名:オイドラギット RS、オイドラギットリタード S(104813)、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、Polyethylacrylate・methylemethacrylate・trimethylammonioethylmethacrylatechlorid

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 97.6mg、歯科外用及び口中用 20mg/g

以下、1-5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

6.1 雌性 New Zealand 白色ウサギの眼粘膜にオイドラギット RS または RL を投与したとき、24 時間までの角膜、虹彩、および結膜にて刺激症状はみられなかった。これより RS および RL は眼科用製剤のデリバリーとして用いるのに無刺激性の溶媒に適していると思われた。¹⁾ (Pignatello et al., 2002)

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) Pignatello R, Bucolo C, Puglisi G. J. Pharm. Sci. 2002; 91:2636-41

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2003 年 01 月 19 日	新規作成
02	2005 年 12 月 05 日	様式を Excel から Word に変更。

和名:クエン酸トリエチル

英名:Triethyl Citrate

No.:284

コード:108905

CAS 登録番号:77-93-0

別名:TEC、シトロフレックス、ハイダーゲン TEC

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(1991)

■USP/NF(28/231) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

経口投与 152.8mg

■GRAS(182.1911)

JECFA の評価:

ラットにおける無毒性量は混餌投与で4%(40,000ppm)で、これは 2g/kg 体重に相当する。

ヒトにおける 1 日許容摂取量 (ADI) は 0—20mg/kg 体重と推定される。¹⁾ (WHO Food Additives Series 19, 1984)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	約 8000mg/kg	²⁾⁴⁾ (Finkelstein & Gold, 1959)
ラット雌	経口	6.7g/kg	³⁾ (大滝ら、1985)
ラット雄	経口	8.0g/kg	³⁾ (大滝ら、1985)
ラット雌	皮下	7.6g/kg	³⁾ (大滝ら、1985)
ラット雄	皮下	7.5g/kg	³⁾ (大滝ら、1985)
ラット雌	腹腔内	4.8g/kg	³⁾ (大滝ら、1985)
ラット雄	腹腔内	4.5g/kg	³⁾ (大滝ら、1985)
ネコ	経口	約 4000mg/kg	²⁾⁴⁾ (Finkelstein & Gold, 1959)

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 1 群 20 匹のマウスにクエン酸トリエチルを 350 mg/kg 体重を 14 日間腹腔内投与したが、対照群より平均成長率が僅かに低かった。赤血球数、白血球数、凝固時間やヘモグロビン濃度は両群間で有意差がなかった。両群の肝、肺や腎の剖検所見はなんら病理学的細胞変化を認めなかった。⁴⁾

2.2 ラット

2.2.1 若年 Wistar ラットにクエン酸トリエチルを 1、2 及び 4 g/kg 体重を 8 週間経口投与した。尿検査、血球数及び発育について定期的に検査したが、毒性所見は認められなかった。胸部あるいは腹部組織の剖検所見は、大きさの異常は認められなかった。心、肺、胃腸管、肝、膵、脾及び腎は、非投与対照群と同様であった。²⁾⁴⁾ (Finkelstein & Gold, 1959)

2.2.2 離乳期 Sprague-Dawley ラット 15 匹ずつの雌雄 3 群にクエン酸トリエチルを 0.33、1.0 及び 3.0% を含有する餌を 2 年間投与した。初期の投与量は 0.2 から 2.0g/kg 体重に該当する。餌中のクエン酸トリエチルが増加するにつれて対照群に比べて体重増加や摂餌量が減少した。(この試験結果からは特に動物数についてのデータは得られなかった)クエン酸トリエチルに起因する血液、尿検査、生存率、発育あるいは組織病理所見に対する悪影響は認められなかった。⁴⁾ (LaWall & Harrison, 1954)

2.3 ネコ

2.3.1 ネコに LD₅₀ の 7% (280 mg/kg 体重) のクエン酸トリエチルを 8 週間経口投与したが、体重、血球数、ヘモグロビン、血糖及び血中窒素は対照群と差がなかった。しかし脱力感、運動失調及び抑うつが 4 あるいは 5 回目の投与で見られた。投与中止後、1-4 日以内に回復した。⁴⁾ (Finkelstein & Gold, 1959)

2.4 イヌ

2.4.1 若成人雌雄ビーグル犬各 2 匹にクエン酸トリエチルを 0.05 及び 0.25mL/kg 体重/日、6 ヶ月間投与した。体重、組織重量、血液及び尿検査、組織の組織学的検査には悪影響は認められなかった。一日投与量を 2.5-3.5 mL/kg 体重に増加して 7-12 週間投与すると、3 匹に肝の病理的变化が見られた。以前に 2mL/kg 体重で悪影響が見られた 4 匹目の犬は、1.5mL/kg 体重/日を 1 ヶ月間追加投与しても組織学的変化は認められなかった。⁴⁾ (Hodge, 1954)

3 遺伝毒性

3.1 ネズミサルモネラ菌 TA1535、TA1537 及び TA1538/マイクロゾームを用いたプレート及び懸濁試験並びに組織ホモジネート活性化系存在下あるいは非存在下での酵母菌 D4 による試験において、クエン酸トリエチルは復帰突然変異原性を示さなかった。⁴⁾ (Litton Bionetics, Inc., 1976)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 0.5-10mg/kg 体重の範囲で、クエン酸トリエチルは鶏胚で催奇形性を示さなかった。肺

胞に注射したとき、LD₅₀は1349.86mg/kg体重(67.79mg/卵)であった。⁴⁾(Verrett, 1976)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 神経毒性

7.1.1 Wistar ラットにクエン酸トリエチル 400mg/kg 体重を腹腔内投与したとき、立ち直り反射の消失が見られたが、15分以内に回復した。⁴⁾

7.1.2 ウサギにクエン酸トリエチル 100mg/kg 体重を静注したとき、運動活性と呼吸の明らかな増加が見られた。⁴⁾(Meyer et al., 1964)

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) Triethyl citrate (WHO Food Additives Series 19), Rome, 19-28 March 1984
(accessed: Nov. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je12.htm>)
- 2) Finkelstein M, Gold H. Toxicology of the citric acid esters: tributyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and acetyl triethyl citrate. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1959; 1, 283-298
- 3) 大滝 恒夫、山田 茂夫、畔上 二郎、今井 清 クエン酸トリエチルのラットにおける急性毒性試験 医薬品研究: 1985: 16, 214-9
- 4) Triethyl citrate (WHO Food Additives Series 14), Geneva, 2-11 April 1979
(accessed: Nov. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je21.htm>)

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年03月05日	新規作成
01	2005年12月07日	様式をExcelからWordへ変更。新たに検索し、検索式及び情報を追加。(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Triethyl Citrate、MEDLINE/PubMed : Triethyl Citrate)

和名:酸化亜鉛

英名: Zinc Oxide

No.: 415

コード: 001281

CAS 登録番号: 1314-13-2

別名: 亜鉛華

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(26/21) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

皮下注射 0.192mg、一般外用剤 0.432g/g、その他の外用 250mg/g、殺虫剤

■GRAS(182.5991, 182.8991)

JECFA の評価:

酸化亜鉛単独としての評価はない。元素としての亜鉛の栄養学的必要量と毒性量の間には大きな開きがある。硫酸亜鉛を1日量 600mg(亜鉛として 200mg に相当)までを1日 2,3回に分割して数ヶ月間投与した臨床研究の結果に基づいて、亜鉛としてのヒトでの最大摂取耐用量を暫定値として 0.3-1.0mg/kg と設定している。¹⁰⁾ (WHO Food Additives Series 17, 第 26 回会議、1982 年)

以下の項目については、塩化亜鉛、酢酸亜鉛及び硫酸亜鉛の項も参照されたい。なお、WHO の第 26 回会議の記録には、その他の亜鉛塩(医薬品添加物には指定されていない)についての記載もあるので併せて参照されたい。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀, LC₅₀

マウス	吸入	2500 mg/m ³	Takahashi, 1975 ²⁾
ラット	気管内	>100 µg/rat	Hirano, 1989 ³⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラットに、酸化亜鉛懸濁液及び酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、リンゴ酸亜鉛の水溶液を亜鉛量として1日量 0.5-34.4mgを 35-53 週間投与した。一般状態、体重、摂餌・摂水量、尿検査、血球数、ヘモグロビン、臓器の肉眼的及び顕微鏡的観察、亜鉛摂取量、尿・糞・臓器中の亜鉛量を測定した。臨床所見、種々の検査所見に異常は見られなかった。

¹⁰⁾ (Drinker et al., 1927a)

2.2 モルモット

2.2.1 モルモットに酸化亜鉛末(直径 0.05 μm)を一日 3 時間、6 日間鼻から吸入させた。最終吸入投与後、1、24、48、72 時間目に肺の機能(換気能、肺力学、肺活量、一酸化炭素拡散量)を調べた。同時に肺重量、肺の液量、西洋わさびの呼吸性上皮透過度、剖検、病理組織学的検査を行った。その結果、肺機能は全て低下し、72 時間目まで元の状態に復することはなかった。ただ、吸入抵抗の増加、肺コンプライアンス、肺活量などは 72 時間目には正常範囲内の値を示した。西洋わさびの上皮透過度は、著変は認められなかった。気管上皮細胞核のラベルしたチミジンの取り込みは 48 時間目で増加した。⁴⁾ (Lam, 1985)

2.2.2 モルモットに酸化亜鉛末(直径 0.05 μm)を 1 日 3 時間、12.1、5.9、2.3、0(対照) mg/m^3 を 1 日、2 日、3 日間鼻から吸入させた。その結果、12.1、5.8 mg/m^3 群では、肺洗浄液の蛋白、白血球、ACE 活性、アルカリホスファターゼ、酸性ホスファターゼ、LDH の増加が認められた。組織学的所見では、小葉中心性炎症が認められた。⁵⁾ (Conner, 1988)

2.3 ネコ

2.3.1 10 匹のネコに、鮭缶及びミルクに酸化亜鉛を混入した餌を 1 日 1 回、10-53 週間与えた。混餌酸化亜鉛の用量は 33.8、41.1、44.6、52.7、64.4、66.2、121.4、265.4、340.4 又は 420.2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ である。対照群は設けていない。10 匹中 7 匹のネコには尿検査、ヘモグロビン、血球数、剖検時所見で影響は見られなかった。しかし、3 匹には脾臓に線維性変化が認められた。¹⁰⁾ (Drinker et al., 1927a)

2.4 イヌ

2.4.1 3 匹のイヌ(雄1、雌2)に酸化亜鉛の 36.1、59.9 又は 76.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を混餌投与で 3、15 又は 19 週間与えた。尿検査、ヘモグロビン、剖検所検討に異常は見られなかった。¹⁰⁾ (Drinker et al., 1927a)

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	0-100 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 直接法、代謝活性化法	陰性	Yamaguchi, 1991 ⁶⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	6-100 $\mu\text{L}/\text{plate}$ 直接法、代謝活性化法	陰性	Stea, 1994 ⁷⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98,	10 g/L	陰性	Sawai, 1995 ⁸⁾

	TA100	直接法、代謝活性化法		
--	-------	------------	--	--

3.2 酸化亜鉛及びステアリン酸亜鉛は、in vitro のアッセイで *S.typhimurium* (TA1530, TA1537, TA1538) 及び *S.cerevisiae*(D4)を用いた系で代謝活性化の有無に拘らず変異原性を示さなかった。しかし、マウスで代謝活性化を行った TA1537 株では変異頻度は濃度依存性に増加した。¹⁰⁾ (Litton Bionetics, 1976, 1977)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 幼若ラットに、塩化亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、炭酸亜鉛の0、0.25又は0.5%含有食を与え続けた後、交配して生まれた新生仔に対して離乳後更に同一の飼料で飼育した。毒性徴候は見られず、ラットはいずれも正常な発育を示し、外観、臓器重量、繁殖性に影響は認められなかった。¹⁰⁾ (Heller and Burke, 1927)

5.2 妊娠ラットに酸化亜鉛を0.5%、0.2%の濃度で飼料に混入して、妊娠1-22日、授乳14日まで与えた。標準飼料には亜鉛は9ppm含有していた。0.5%群では、出生児の体重増加抑制がみられたが、解剖学的な異常は認められなかったが、死産児は増加した。また、0.2%群では出生児体重が対照群と比較して増加した。亜鉛含量はいずれの投与群も対照群と比べて増加し、用量に相関していた。⁹⁾ (Ketcheson, 1969)

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) WHO Food Additive Series : Zinc Oxide. (accessed; Nov. 2004, <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0208.htm>)
- 2) Takahashi A, Problems of hygiene maintenance for food coming into contact with rubber and plastics products, Nippon Gomu Kyokaishi, 1975; 48: 93-105
- 3) Hirano S, Higo S, Tsukamoto N, Kobayashi E, Suzuki KT, Metabolic behavior and pulmonary toxicity of zinc oxide instilled into rat lung, Eisei Kagaku, 1989; 35: P-19
- 4) Lam HF, conner MW, rogers AE, Fitzgerald S, Amdur MO, functional and morphologic changes in the lungs of guinea pigs exposed to freshly generated ultrafine zinc oxide,

- Toxicol. Appl. Pharmacol., 1985; 78: 29-38
- 5) Conner MW, Flood WH, Rogers AE, Lung injury in guinea pigs caused by multiple exposures to ultrafine zinc oxide: Changes in pulmonary lavage fluid, J. Toxicol. Environ. Health, 1988; 25: 57-69
 - 6) Yamaguchi T, Yamauchi A, Yamazaki H, Kakiuchi Y, Mutagenicity of rubber additives in tire, Eisei kagaku, 1991; 37: 6-13
 - 7) Stea S, Savarino L, Ciapetti G, Cenni E, Stea S, Trotta, Mutagenic potential of root canal sealers: Evaluation through Ames testing, J. Biomed. Mater. Res., 1994, 28: 319-328
 - 8) Sawai J, Saito I, Kanou F, Igarashi H, Hashimoto A, Kokugan T, Shimizu M, Mutagenicity test of ceramic powder which have growth inhibitory effect on bacteria, J. Chem. Eng. Jpn, 1995; 28: 352-354
 - 9) Ketcheson MR, Barron GP, Cox DH, Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron and copper content of the postnatal rat, J. Nutrition, 1969; 98: 303-311
 - 10) Zinc (WHO Food Additives Series 17), The 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization, Geneva 1982 (accessed; Oct. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月28日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Zinc oxide, 1314-13-2、TOXNET: Zinc oxide, 1314-13-2)、RTECS: Zinc oxide, 1314-13-2)
02	2005年10月26日	JECFA での追加(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Zinc oxide で Zinc の項を追加)