

- 7.3.1.3 NMRI マウス、Wistar 系ラットに BHT 500 mg/kg を腹腔内又は強制経口投与し、4 日後に C-14 チミジンを投与した後、殺処分した。マウスでは雌雄とも被験物質の腹腔内又は強制経口投与群に肺で DNA 合成量が増加した。ラットにおいては DNA 合成量増加は雄では認められず、雌では僅かしか認められなかった(Larsen & Tarding, 1978)¹⁾。
- 7.3.1.4 Swiss 系雄マウスに BHT (0、63、215 又は 500 mg/kg)を腹腔内投与し、3 日後に肺 DNA を測定した結果、DNA 濃度の上昇が認められた。この結果から、BHT は肺の炎症及び増殖性病変を増強させると推測された(Omaye et al., 1977)¹⁾。
- 7.3.1.5 BHT 投与による Type I 肺胞細胞の変性所見及び再生パターンから BHT と細胞膜の相互作用によって細胞融解及び細胞死が誘発されると推測された(BIBRA, 1977)¹⁾。
- 7.3.1.6 BHT 誘発のマウス肺病変は cedar terpenes 投与で抑制された。3 週齢以下のマウスでは肺病変は認められなかった(Malkinson, 1979)¹⁾。
- 7.3.1.7 BHT によるマウスの肺病変は 4 メチル基の重水素化で軽減することから、BHT 代謝物 2,6-di-tert-butyl-4-methylene-2,5-cyclohexadienone に起因すると判断された(Mizutani et al., 1983)¹⁾。
- 7.3.1.8 雄マウスに BHT を 1 回投与し、肺の電子顕微鏡観察を実施した結果、type I 肺胞細胞の脱落が観察され、同時にカタラーゼ及びペルオキシソームの減少が認められた(Hirai et al., 1983)¹⁾。
- 7.3.1.9 BHT 投与による相対肺重量増加の程度は皮下投与の方が腹腔内投与より強かった(Thompson et al., 1986)¹⁾。
- 7.3.1.10 BHT と BHA の併用投与は CD-1 系雄マウスを用いた BHT 単独投与による肺重量の増加を増強させた(Thompson & Trush, 1988a)¹⁾。
- 7.3.1.11 マウスの肺スライス標本を用いた試験において BHA はタンパク質共有結合を増強した。CD-1 マウスを用いた BHA 皮下投与試験においても同様の結果が得られた(Thompson & Trush, 1988b)¹⁾。
- 7.3.1.12 雌雄 A/J マウスに BHT を投与した結果、肺のカルパイン活性低下が認められた(Blumenthal & Malkinson, 1987)¹⁾。
- 7.3.1.13 BHT 又は BHT 代謝物 BHT-BuOH 10-200 mg/kg を C57BL/6J マウスに腹腔内投与した結果、肺毒性の程度は BHT-BuOH の方が BHT より 4-20 倍強かった(Malkinson et al., 1989)¹⁾。
- 7.3.1.14 合成副腎皮質ステロイド薬メチルプレドニゾロン皮下投与は雄 C57BL/6N マウスにおける BHT 誘発肺毒性を一部抑制した(Okine et al., 1986)¹⁾。
- 7.3.1.15 マウスの BHT 誘発肺毒性に代謝物 BHT-BuOH が関与していることが示された(Malkinson et al., 1989)¹⁾。
- 7.3.1.16 マウスにおける BHT 誘発臓器特異性は、毒性代謝物の不活化に関与する GSH 含量が肝臓より肺の方が少ないことに起因すると推測された(Bolton et al., 1990)¹⁾。
- 7.3.1.17 4 系統のマウスに BHT を 1 回投与し、肺毒性と致死量について検討した結果、両者の間に相関は認められなかった(Kehrer & DiGiovanni, 1990)¹⁾。
- 7.3.1.18 BHT 誘発のマウス肺毒性抑制を非近交系 MF1 マウスを用いて検討した結果、

O,O,S-trimethylphosphoro-dithioate、ブルモホスエチル、p-キシレン、 β -ナフトフラボン又はピラゾールは肺毒性を減弱させた(Verschöyle et al., 1993)¹⁾。

7.3.1.19 1 群 20 匹の Swiss 系マウスに BHT 0、200、400 又は 800mg/kg 腹腔内投与し、24 時間、48 時間又は 7 日後に殺処分した。肺毒性の程度は投与用量及び経過日数に伴い強くなった(Waseem & Kaw, 1994)¹⁾。

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

報告なし。

8.2 その他

8.2.1 BHT と BHA の 1:1 混合物(50mg)を用いたプラセボ対照二重盲検試験が蕁麻疹患者 44 名、アトピー皮膚炎患者 91 名、接触性皮膚炎患者 123 名に対して実施されたが、有効性は認められなかった(Hannuksela & Lahti, 1986)¹⁾。

8.2.2 BHT を含有するサポート包帯を使用した脚潰瘍患者 2 名に接触性皮膚炎が誘発された。この包帯使用中止により、病変は改善された。BHT のパッチテストをこの 2 名の患者に実施した結果、陽性結果が得られた(Dissanayake & Powell, 1989)¹⁾。

8.2.3 1336 名の湿疹患者のパッチテスト結果及び化合物データベースから推定される暴露量を基に BHT の感作性リスクを検討した。2 年間の試験結果から陽性結果は得られなかった。この結果から、通常濃度の BHT 使用ではアレルギー性接触性皮膚炎は誘発されないと判断された(Flyvholm & Menné, 1990)¹⁾。

8.2.4 慢性特発性蕁麻疹患者 2 名を用いて各種添加物に対するプラセボ対照二重盲検誘発試験を実施した結果、BHT 及び BHA は疾患の原因物質と同定された。BHT 及び BHA 使用中により疾病の重度及び有害事象発生頻度が長期にわたり低減した(Goodman et al., 1990)¹⁾。

8.2.5 20–300 μ M BHT を健常人の血小板と混合して培養した結果、プロテインキナーゼ C 活性の上昇が用量に伴って認められた(Ruzzene et al., 1991)¹⁾。

8.2.6 培養条件下で、100 μ g/mL BHT はヒト抹消リンパ球に対して細胞毒性を示した(Klein & Bruser, 1992)¹⁾。

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.35 Butylated hydroxytoluene 1995(accessed Oct. 2005)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je02.htm>
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_225.htm

改訂経歴

版 No :01

作成日 :2005 年 11 月 30 日

内容:新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations)

和名: 食用黄色 4 号アルミニウムレーキ

No.: 481

英名: Food Yellow No.4 Aluminum Lake【食品添加物公定書, 医薬品添加物事典】

コード: 520981

CAS 登録番号: 12225-21-7

別名: タートラジナルミニウムレーキ【食品添加物公定書, 医薬品添加物事典】

収載公定書:

☐ JP ☐ 薬添規 ☐ 局外規 ☒ 食添(7) ☐ 粧原基・粧配規 ☐ 外原規
☐ USP/NF ☐ EP ☐ EU CFR(☐ GRAS ☐ 食品添加物)

最大使用量(医薬品添加物): 経口投与 微量(食用黄色 4 号)

使用基準(食品添加物公定書): 有

JECFA の評価:(1964 年, 第 8 回)(食用黄色 4 号)

NOAEL(無毒性量)又は NOEL(無影響量)

ラット: 750 mg /kg 体重/日 ¹⁾

ヒトの ADI(1 日摂取許容量)

0~7.5 mg/kg 体重 ¹⁾

以下の試験結果は、「食用黄色 4 号」を参照のこと。

- 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

引用文献

1) FAO Nutrition Meetings Report Series No. 38B -JECFA 8/88

改訂経歴

版 No :01

作成日 : 2006 年 2 月 19 日

内容 : 新規作成 (JECFA-Monographs & Evaluations)

和名:シリコーン樹脂エマルジョン

英名:Silicon Resin Emulsion、Dimethylpolysiloxane

No.: 488

コード: なし

CAS 登録番号:67762、68083-18-1

別名:シリコーン樹脂、ポリジメチルシロキサン(食品添加物公定書)

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(28/23) ☐EP(5) ☒FDA

使用基準(食品添加物公定書): 有

JECFA の評価:(1974 年, 第 18 回)

NOAEL(無毒性量)又は NOEL(無影響量)

ラットの 3 ヶ月毒性試験: 150 mg/kg 体重/日¹⁾

ヒトの ADI(1 日摂取許容量)

0~1.5 mg/kg¹⁾

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	皮下	>5 g/kg 体重	Frazer, 1959 ²⁾
ラット	筋注	>5 g/kg 体重	Frazer, 1959 ²⁾
ラット	腹腔内	>5 g/kg 体重	Frazer, 1959 ²⁾
ウサギ	皮下	>5 g/kg 体重	Frazer, 1959 ²⁾
ウサギ	筋注	>5 g/kg 体重	Frazer, 1959 ²⁾
ウサギ	腹腔内	>5 g/kg 体重	Frazer, 1959 ²⁾

1.2 急性毒性の知見は、試料の粘ちよう性により異なり、一般的に腹腔内投与>10ml/kg で観察された。Child et al., 1951³⁾

1.3 試されたシリコーン樹脂エマルジョンのうち、ヘキサメチルジシロキサンとドデカメチルペンタシロキサンのみが、ウサギの皮内及び皮下投与において刺激性を示した。経皮投与においては、試した 20 種類の全てのシリコーンが一ヶ月間毒性を示さなかった。Rowe et al., 1948⁴⁾

2 反復投与毒性

2.1 雌ラット(5 匹/群)にシリコーン樹脂エマルジョンをそれぞれ 0%及び 0.1%混ぜた飼料を 3 ヶ月間投与したところ、ラットの体調、体重、成長度、血液尿素量及び臓器重量に変

- 化は見られなかった。また、主要臓器の病理学的所見にも異常はなかった。Child et al., 1951³⁾
- 2.2 雌ラット(5匹/群)にシリコーン樹脂(液体:350 cSt)をそれぞれ0、1.0、2.0、5.0、10.0及び20.0 g/kg 体重の用量で28日間にわたり、20回投与したところ、ラットの体重、血液像、臓器重量及び病理学的所見に異常は見られなかった。Rowe et al., 1948⁴⁾
- 2.3 粘ちよう度が50、350、1,000、10,000及び60,000 cStのシリコーン樹脂をそれぞれ1%混餌した飼料でラット(雌雄各10匹/群、対照群は雌雄各20匹)を90日間飼育したところ、ラットの生存率及び摂餌量、血液学的指標、臓器重量及び病理学的所見に異常は見られなかった。MacDonald et al., 1960⁵⁾
- 2.4 ジメチルポリシロキサン(DC151)をそれぞれ0.3%及び1.0%混餌した飼料でラット(15匹/群、対照群は10匹)を飼育したところ、摂餌量、血液像及び生存率は対象群と差がみられなかった。しかし、最大投与群に軽い体重抑制の傾向が認められた。Pollard, 1960⁶⁾
- 2.5 粘ちよう度が50及び350 cStのシリコーン樹脂をそれぞれ1%混餌した飼料でラット(雌雄各5匹/群、対照群は雌雄各10匹)を1年間飼育したところ、ラットの体重、血液像、血液尿素、窒素量、SGPT、コレステロール量、血清アルカリフォスファターゼ、尿分析及び臓器重量に異常は見られなかった。また、主要臓器の病理学的所見も正常であった。Carson et al., 1966⁷⁾
- 2.6 シリコーン樹脂混合物(96%ジメチルポリシロキサン及び4%シリカエアロゲル)を1%混餌した飼料でラット(雌雄各5匹、対照群は雌雄各10匹)を1年間飼育したところ、ラットの成育、体重、血液像、血液尿素、尿分析、血清ビルビン酸アミノ転移酵素活性、臓器重量(10臓器)及び病理学的所見(13臓器)に異常は見られなかった。Carson et al., 1966⁷⁾
- 2.7 50%アンチフォームA(シリコーン・エイス・シリカ)及び2%ペンタエリスリトール・ジステアレート(乳化剤として)からなるシリコーン樹脂エマルジョンをそれぞれ0、0.5及び2%混餌した飼料でラット(雌雄各5匹/群)を約260日間飼育したところ、ラットの体重及び臓器重量に異常は見られなかった。血液像も正常で、各グループの1組ずつに出産させたがその仔も正常であった。Frodsham, 1956⁸⁾
- 2.8 2.6で用いたのと同様なシリコーン樹脂混合物を1%混餌した飼料でウサギ(雌雄各3羽/群、対照群は雌雄各6羽)を8ヶ月間飼育したところ、2.6のラットで観察した全ての指標において投与群と対照群における差は見られなかった。Carson et al., 1966⁷⁾
- 2.9 粘ちよう度が50及び350 cStのシリコーン樹脂をそれぞれ1%混餌した飼料でウサギ(雌雄各3羽/群、対照群は雌雄各6羽)を8ヶ月間飼育したところ、ウサギの体重、血液像、血液尿素、窒素、SGPT、コレステロール、血清アルカリフォスファターゼ、尿分析及び臓器重量に異常は見られなかった。Carson et al., 1966⁷⁾
- 2.10 シリコーン樹脂0、300、1,000及び3,000mg/kg 体重を毎週5日間投与で6ヶ月間イヌ

に投与したところ、投与群に軟便や頻便が見られたほかは体重等の変化は見られなかった。3,000mg/kg 体重投与群のイヌの便に少量のシリコーン樹脂が見受けられた。尿分析及び血液像にも変化は見られなかった。さらに、肉眼的及び病理学的所見にも異常はなかった。シリコーン樹脂の全ての投与群において、肝のクッパー細胞や実質細胞に鉄欠乏胆汁による褐色／黒色の沈着物が見られ、その現れ方にはシリコーン樹脂の用量相関性があった。また、同様な沈着物は最高投与群のイヌの肝小葉間の胆汁管にも見られたが、毒性学的な解釈は明確でない。Child et al., 1951³⁾

- 2.11 ジメチルポリシロキサン(DC151)1.0 及び 313g/kg 体重／日をイヌ(雄 2 匹／群)に 8 ヶ月間投与したところ、イヌの行動学的所見、体重、血液像及び尿分析には異常は見られなかった。また、毎月行った肝、脾臓、腎及び骨髓の生検でも異常は見られなかった。Pollard, 1960⁶⁾
- 2.12 ジメチルポリシロキサン(DC151)100 及び 300g/日を毎週 5 日間投与でサル(2 匹／群、対照群 1 匹)に 8 ヶ月間投与したところ、全てのサルに、時折、下痢が見られたが、その他の異常は見られなかった。Pollard, 1960⁶⁾
- 2.13 シリコーン樹脂を 0 及び 0.3%混餌した飼料でラット(雌雄各 25 匹／群)を 2 年間飼育したところ、ラットの外見、成育、生存率、血液像、血液尿素、肝脂肪、臓器重量、肉眼的及び病理学的所見に異常は見られなかった。Rowe et al., 1950⁹⁾
- 2.14 シリコーン樹脂を 0、0.01 及び 0.1%混餌した飼料でラット(雌 30 匹、雄 10 匹／群)を 2 年間飼育し、さらに 2 世代同じ飼料で飼育を続けた。F1 世代は 28 週で、F2 世代は 25 週で剖検したところ、ラットの体重及び肉眼的と病理学的所見には異常は見られなかった。小腸のわずかな重量増加が認められたが、統計的な有意差はなかった。腸管壁におけるシリコーン樹脂の沈着や他の臓器の過度な増大も認められなかった。また、腫瘍形成、肝機能、尿分析、脂肪沈着、腎機能及び血液像においても異常は見られなかった。Frazer, 1959¹⁰⁾
- 2.15 シリコーン樹脂を 0 及び 0.1%混餌した飼料で幼若ラット(10 匹／群)を 2 年間飼育したところ、ラットの体重、行動学的所見及び病理学的所見に異常は見られなかった。Gloxhuber & Hecht, 1955¹¹⁾

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

2.14 の項参照。

5 生殖発生毒性

2.14 の項参照。

6 局所刺激性

1.3 の項参照。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 ジメチルポリシロキサンを含む製剤を胃カメラ検査時の消泡剤及び抗鼓脹剤としてヒトに最高投与量 200mg/日で用いられている。Daily & Rider, 1954¹²⁾、Garry, 1956¹³⁾、Oswald, 1961¹⁴⁾、Hock, 1962¹⁵⁾、Entine, 1962¹⁶⁾、Reinhalt, 1961¹⁷⁾
- 8.2 ジメチルポリシロキサン(DC151)48ml を 27 名の患者に分割して 3～13 ヶ月間投与したところ、時折、吐き気を催す以外に著名な副作用は見られなかった。Pollard, 1960⁵⁾
- 8.3 低分子量ポリマーを含まないポリジメチルシロキサン M 及び低分子量ポリマーを含むポリジメチルシロキサン A をゴマ油に溶解した又は乳化した試料を飲食物を管理したヒトに単回経口投与(ゴマ油溶解試料 100mg/kg 又は乳化試料 30mg/kg)した。低分子量ポリマーを含まないポリジメチルシロキサン M を投与した場合は、投与後 72 時間の尿中の総シリコーン量及び溶剤可溶性シリコーン量の有意な増加は見られなかったが、低分子量ポリマーを含むポリジメチルシロキサン A の場合は、尿中の総シリコーン量及び溶剤可溶性シリコーン量の増加が見られた。投与されたポリジメチルシロキサン A の 1.8～3.3%のシリコーン樹脂が尿中に排泄され、その中の約 25%のシリコーン樹脂が溶剤可溶性シリコーンであった。

シリコーン樹脂 M を投与されたヒトの呼気を調べたところ、溶剤可溶性シリコーンは認められなかったが、シリコーン樹脂 A を投与されたヒトの呼気中には、投与後 8 時間までに投与量の約 0.35%のシリコーン樹脂が溶剤可溶性シリコーンとして検出された。検出された溶剤可溶性シリコーンは、主としてオクタメチルシクロテトラシロキサンであり、少量のデカメチルシクロペンタシロキサンを含んでいた。Anonymous, 1974¹⁸⁾

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.6 Dimethylpolysiloxane (accessed, Dec. 2006, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v06je42.htm>)
- 2) Frazer, A. C. (1959) Unpublished report dated November
- 3) Child, G. P., Paquin, H. O., jr & Deichmann, W. B. (1951) *Arch.industr. Hyg.*, **3**, 479
- 4) Rowe, V. K., Spencer, H. C. & Bass, S. L. (1948) *J. industr. Hyg.*, **30**, 332
- 5) MacDonald, W. E., Lainer, G. E. & Deichmann, W. B. (1960) *Arch.industr. Hyg.*, **21**, 514
- 6) Pollard, H. M. (1960) Unpublished report supplied by Dow Corning Co.

7) Carson, S., Weinberg, M. S. & Oser, B. L. (1966) Proceedings of the Scientific Section of the Toilet Goods Association, No. 45, 8-19

8) Frodsham, J. (1956) Unpublished report No. IHR/63, Imperial Chemical Industries Ltd., Industrial Hygiene Research Laboratories

9) Rowe, V. K., Spencer, H. C. & Bass, S. L. (1950) Arch. industr. Hyg., 1, 539

10) Frazer, A. C. (1959) Unpublished report dated November

11) Gloxhuber, C. & Hecht, G. (1955) Arzneimittel. Forsch., 5, 10

12) Dailly, M. E. & Rider, J. A. (1954) J.A.M.A., 155, 859

13) Garry, M. W. (1956) Amer. J. Gastroent., 25, 7

14) Oswald, W. J. (1961) Curr. Ther. Res., 3, 443

15) Hock, C. W. (1962) Med. Times, 90

16) Entine, J. H. (1962) J. Abdom. Eng., 4, 123

17) Reinhardt, W. I. (1961) Med. Times, 89, 1099

18) Anonymous (1974) Report No. 4244 from Dow Corning Corp., Sines 10030 Project No. 0831

改訂経歴

版 No.	作 成 日	内 容
01	2006 年 12 月 25 日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : Dimethylpolysiloxane) 新規作成(検索式;TOXNET:Dimethylpolysiloxane) 新規作成(検索式;RTECS:Dimethylpolysiloxane)

和名:デンプンリン酸エステルナトリウム

英名:Sodium Starch Phosphate、Distarch Phosphate、Distarch Phosphate Esterified
with Sodium Trimetaphosphate

No.: 638

コード: 523154

CAS 登録番号:

別名:デンプンリン酸エステル Na、デンプンリン酸 Na(食品添加物公定書)

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(28/23) ☐EP(5) ☒FDA

使用基準(食品添加物公定書): 有

JECFA の評価:(1973 年, 第 17 回)(Distarch Phosphate)

ヒトの ADI (1 日摂取許容量)

制限しない¹⁾

1 単回投与毒性(Distarch Phosphate)

1.1 LD₅₀

マウス雌	経口	>24g/kg 体重	Hodge, 1954 ¹⁾
		>19g/kg 体重	Hodge, 1956 ¹⁾
ラット雌	経口	>20g/kg 体重	Hodge, 1954 ¹⁾
		>35g/kg 体重	Hodge, 1956 ¹⁾
モルモット	経口	>8.8g/kg 体重	Hodge, 1954 ¹⁾
		>18g/kg 体重	Hodge, 1956 ¹⁾
ウサギ	経口	> 7 g/kg 体重	Hodge, 1954 ¹⁾
		>18g/kg 体重	Hodge, 1956 ¹⁾
ネコ	経口	>6.8g/kg 体重	Hodge, 1954 ¹⁾
		> 9 g/kg 体重	Hodge, 1956 ¹⁾

1.2 急性毒性の知見は少数の動物を用いた結果であるが、投与した用量では死亡例は見られなかった。また、投与されたモルモット、ウサギ及びネコの肝臓及び腎臓の病理学的所見に異常は見られなかった。Hodge, 1954 ¹⁾、Hodge, 1956 ¹⁾

2 反復投与毒性(Distarch Phosphate)

2.1 ラット(雌雄 10 匹/群)をリン酸化リン酸デンプン(トリメタリン酸)をそれぞれ 10%及び 35%混ぜた飼料で 60 日間飼育したところ、雌ラットに体重増加抑制が飼育期間中定常

的に見られた。また、この間に 4 匹の投与ラット及び 2 匹の対照群ラットが死亡したが、これらは投与物質によるものではないとみなされた。他のすべての動物の行動に異常は見られなかった。血液学的検査及び尿検査においても異常は見られなかった。投与群の雄ラットで肝重量が、また、投与群の雌雄のラットで腎重量が対照群に比べて低かったが、2つの臓器の肉眼的所見及び病理学的所見には差が認められなかった。Kohn et al., 1964¹⁾

- 2.2 ラット(雌雄 25 匹/群)をトリメタリン酸加工デンプン及び非加工デンプンをそれぞれ 0.2、1.0、及び 5.0%混ぜた飼料で 90 日間飼育したところ、11 匹の対照群ラットと 3 匹の投与群ラットが間欠発生性の疾病で死亡したが、残りのラットの被検物質による肉眼的及び病理学的所見に異常は見られなかった。また、臓器重量及び血液学的検査(45 及び 90 日目)でも、両群に差は見られなかった。尿検査においても異常は見られなかった。Kohn et al., 1964¹⁾

- 2.3 ラット(雌雄各 10 匹/群)を 2 種類のジデンプンリン酸(0.085%エステル化及び 0.128%エステル化したリン酸)をそれぞれ 0、5、15 及び 45%混ぜた飼料で 90 日間飼育したところ、ラットの外見、行動、生存率、摂餌量、血液像、血清化学的指標及び尿検査にいずれの被検物質によると見られる異常は認められなかった。また、下痢や糞便量の増加も見られなかった。さらに、肉眼的及び病理学的所見においても異常は見られなかった。Till et al., 1970¹⁾

- 2.4 ミニブタ(ピットマンムーア種 8 匹/群)を 3 日目に離乳し、5.4%の非加工デンプン及び 5.6%のジデンプンリン酸を混ぜた飼料で 25 日間飼育したところ、2つの群の成長には差が見られなかった。試験終了後、血液(ヘモグロビン)及び血清(コレステロール、トリグリセリド、カルシウム、リン酸、アルカリフォスファターゼ、尿窒素、総タンパク、アルブミン及びグロブリン)生化学検査を行ったところ、2 群間に差は見られなかった。相対的臓器重量、屠体の組成(水、脂肪、タンパク、灰分、Ca、PO₄、Na 及び Mg)及び肝臓の組成(水、脂肪、タンパク及び灰分)にも差は見られなかった。Anderson et al., 1973¹⁾

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.5 Distarch Phosphate (accessed, Dec. 2006, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je68.htm>)
- 2) WHO Food Additive Series No.1 Distarch Phosphate (accessed, Dec. 2006, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v001je12.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006 年 12 月 26 日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : Distarch Phosphate) 新規作成(検索式;TOXNET:Distarch Phosphate) 新規作成(検索式;RTECS:Distarch Phosphate)

和名: 乳酸カルシウム

No.: 692

英名: Calcium Lactate

コード: 001469

CAS 登録番号: 814-80-2

別名: Calcium Dilactate、Calcium Dilactate Hydrate

収載公定書:

■JP(14) □薬添規() □局外規() ■食添(7) □粧原基・粧配規() □外原規()
 ■USP/NF(27/22) ■EP(4) ■EU(327) CFR(■GRAS (184.1207 Calcium lactate) ■食品添加物)

最大使用量: 経口投与 330mg

JECFA の評価:

ADI は「制限せず」と評価されている。(第 18 回会議、1974 年)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀¹⁾

ラット	経口	25,000mg/kg 以上	Schuler & Thornton, 1952
-----	----	----------------	--------------------------

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラットを用いた 27 日間反復投与試験

1 群 10 匹のラットにステアロイル乳酸カルシウム 0 又は 5%混合食を与え、27 日間 paired feeding 試験を実施した。飼料効率の低下が 5%群に認められ、肝臓では重量の増加が認められたが、病理組織学的所見にグリコーゲン含量の増加が認められた以外に異常は観察されなかった (Hodge, 1953a)¹⁾。

2.1.2 ラットを用いた 4 週間反復投与試験

1 群 12 匹のラットを対照群、5%ステアロイル乳酸カルシウム群、乳酸カルシウム、ステアリン酸及び乳酸の混合物群に割り付け、混餌法で 4 週間反復毒性試験を実施した。ステアロイル乳酸カルシウム群では飼料効率、体重増加、骨のカルシウム沈着は対照群及び混合物群より良好で、肝臓重量の増加が認められた以外に、病理学的変化は観察されなかった (Wisconsin Alumni Research Foundation, 1955)¹⁾。

2.1.3 ラットを用いた 30 日間反復投与試験

1 群 20 匹の雄ラットに 0 又は 5% ステアロイル乳酸ナトリウムを 28 又は 32 日間、1 群 30 匹の雄ラットに 0 又は 5% ステアロイル乳酸カルシウムを 32 日間反復投与した。相対肝臓重量はステアロイル乳酸カルシウム群では正常であったが、ステアロイル乳酸ナトリウム群では軽度増加した。ステアロイル乳酸ナトリウム群の相対肝臓重量の増加は 90 日間の休

薬で消失した(Hodge, 1954)¹⁾。

2.1.4 ラットを用いた 30 日間反復投与試験

1 群 25 匹のラットにステアシル乳酸カルシウム 0、0.1、1、2、3、4、5 又は 7.5%含有食を与え、1 ヶ月間反復投与試験を実施した。5%以上の投与群に体重増加抑制、肝臓相対重量の増加が認められた。1 群 5 匹のラットに 15%ラード又は 10%ラード(対照)と 5%ステアシル乳酸カルシウムの含有食を与え、30 日間反復投与試験を実施した。ステアシル乳酸カルシウム群では体重増加率は低かったが、相対肝臓重量は対照群より低かった (Hodge, 1956)

¹⁾。

2.1.5 ラットを用いた 1 ヶ月間反復投与試験

1 群雌雄各 10 匹のラットにステアロイル乳酸カルシウム 0 又は 5%含有食を与え、1 ヶ月間反復投与試験を実施した。肝臓中の蛋白及び脂質含量の軽度上昇が 5%群に認められた (Hodge, 1955a)¹⁾。

2.1.6 ラットを用いた 32 日間反復投与試験

1 群 5 匹の雄ラットに乳酸カルシウムとステアリン酸の混合物(41:59)を 0、0.5、2 又は 10%含有する飼料を与え、32 日間反復投与試験を実施した。10%群で一部の臓器重量低下が認められたが、病理組織学的所見に異常は観察されなかった(Hodge, 1953)¹⁾。

2.1.7 ラットを用いた 43 日間反復投与毒生試験

1 群 5 匹の雄ラットにステアロイル乳酸カルシウム 0.5、2 又は 12.5%含有食を与え、43 日間反復投与毒生試験を実施した。死亡例は認められなかった。2 及び 12.5%群に体重増加抑制、12.5%群に肝臓、心臓、脳、胃、精巣の重量増加が認められた(Hodge, 1953)¹⁾。

2.1.8 ラットを用いた 98 日間反復投与試験

乳酸カルシウムとステアリン酸の混合物 0.5、5 又は 12.5%を混餌法で与え、98 日間反復投与試験を実施した。5%群に軽度の体重増加抑制、12.5%群に著明な体重増加抑制が認められた。病理組織学的所見では 12.5%群の脂肪組織に脂肪肉芽腫が認められた以外に被験物質投与に起因する変化は認められなかった。尿検査、血液の形態及び大腿骨の X 線所見に異常は認められなかった(Hodge, 1953a)¹⁾。

2.1.9 ラットを用いた 6 ヶ月間反復投与試験

1 群 5 匹のラットにステアロイル乳酸カルシウム(3-25%)又はステアロイル乳酸(8-22%)含有食を与え、6 ヶ月間反復投与試験を実施した。なお、飼料の総脂肪量は 20%になるように調整した。結果は飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸の含量比に影響された。成長はステアロイル乳酸カルシウム濃度 16%以上、脂肪酸が 14%以上の群に影響が認められた。相対肝臓重量は飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸の比が 0.6 では正常であったが、比の上昇に伴って増加した。

脂肪肉芽腫は飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸の比が 1.4 以上で認められたが、普通食(20%脂肪食)に切り替えて飼育すると脂肪肉芽腫は 4-6 ヶ月で消失した(Hodge et al., 1964)¹⁾。1 群雌雄各 40 匹の動物に 25%ステアロイル乳酸カルシウム又は 18%ステアロイル乳酸を与えた結果、死亡を伴う重篤な脂肪肉芽腫が認められたが、普通食(20%脂肪食)に切り替えて飼育すると成長率は回復し、死亡例は観察されなくなった(Hodge, 1960)¹⁾。

2.2 イヌ

2.2.1 イヌを用いた 2 年間反復投与毒生試験

ビーグル犬(雄 1 例、雌 2 例)にステアロイル乳酸カルシウム 7.5%含有食を 1 ヶ月間、次に 12.5%含有食を 2 週間、その後 15%含有食を与え、合計 2 年間の反復投与試験を実施した。対照群には雄 1 例、雌 2 例を宛てた。血液検査、尿検査及び病理組織学的所見に異常は認められなかった(Hodge, 1955b)¹⁾。

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

該当文献なし。

8.2 その他

該当文献なし。

引用文献

1) WHO Food Additive No.5 Calcium lactate 1973 (accessed ; Jun. 2006)

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je92.htm>

http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_302.htm

改訂経歴

版 No :01

作成日 :2006 年 6 月 3 日

内容:新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations)

和名: 乳酸ナトリウム液

No.: 694

英名: Sodium Lactate Solution

コード:106682

CAS 登録番号:72-17-3

別名: 乳酸ナトリウム、Sodium Lactate、Sodium 2-hydroxypropanoate

収載公定書:

☐JP() ☐薬添規() ☐局外規() ☒食添(7) ☐粧原基・粧配規() ☐外原規()

USP/NF(27/22) ☒EP(4) ☒EU(325) CFR(☒GRAS (184.1768 Sodium Lactate)

☒食品添加物)

最大使用量: 静脈内注射 50mg、一般外用剤 51.3mg/g

JECFA の評価:

ADI は「制限せず」と評価されている。(第 18 回会議、1974 年)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀¹⁾

ラット	腹腔内 (乳酸ナトリウム)	2,000mg/kg (Rhône-Poulenc, 1965)
	経口 (乳酸)	3,730mg/kg (Smyth et al., 1941)
モルモット	経口	1,810mg/kg (Smyth et al., 1941)
マウス	経口	4,875mg/kg (Fitzhugh, 1945)

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラットを用いた 14-16 日間反復投与試験

1 群 2 匹のラットに乳酸ナトリウム(乳酸量として 1000 又は 2000mg/kg)を 14-16 日間投与したが、生体に蓄積は認められなかった(Fürth & Engel, 1930)¹⁾。

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

該当文献なし。

8.2 その他

該当文献なし。

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.5 Sodium Lactate 1973 (accessed ; Jun. 2006)

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je86.htm>

http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_2156.htm

改訂経歴

版 No :01

作成日 :2006 年 6 月 3 日

内容:新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations)

和名：パラオキシ安息香酸イソブチル

No.726

英名：Isobutyl p-Hydroxybenzoate

コード：103117

CAS 登録番号：4247-02-3

別名：イソブチルパラベン

食品添加物名：パラオキシ安息香酸イソブチル

収載公定書：

☐ JP () ☒ 薬添規 () ☐ 局外規 ☒ 食添 (7) ☐ 粧原基・粧配規 () ☐ 外原規 ()
☐ USP/NF () ☐ EP (4) ☐ EU (E) ☐ CFR (☐ GRAS :、☐ 食品添加物)

最大使用量

使用基準：あり

無毒性量 (NOEL)、無影響量 (NOEL)：

JECFA の評価：(注) JECFA では、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルエステルの 3 品目しか評価されていない。
 パラオキシ安息香酸イソブチルは評価されていない。

1 単回投与毒性

1. 1 LD₅₀¹⁾

ラット	経口	> 10,000mg/kg
マウス	経口	2,600mg/kg

2 反復投与毒性

2. 1 ラット¹⁾

ラットに 0.01～1.0 g/kg の割合で 6 ヶ月間、経口投与しても、成長や臓器の肉眼、組織学的検査による異常は認められなかった。

3 遺伝毒性

微生物突然変異試験		(—)
染色体異常誘発試験	ハムスター SCEs*	(—)
	人 SCEs*	(—)

* SCE: 姉妹染色体分体交換

4 癌原性

4. 1 マウス²⁾

ICR/Jc 雌雄のマウスに、パラヒドロキシ安息香酸ブチル及びパラヒドロキシ安息香酸

イソブチルをそれぞれ、0.15%、0.3%、0.6% (最大耐用量) を 102 週間、混餌投与した。
肺、軟部組織及び造血組織を含めた種々の臓器に腫瘍が観察されたが、対照群と比較し
有意差は認められなかった。

5 生殖発生毒性

なし

6 局所刺激性

なし

7 その他の毒性

なし

8 ヒトにおける知見

なし

引用文献

- 1) 第 7 版 食品添加物公定書解説書 (1999)
- 2) Inai K, et al. Food Chem Toxicol, Jun; 23(6): 575-8

改定経歴

版No :01

作成日:2007 年 2 月 10 日

内容:新規作成(検索式: MEDLINE/PubMed: "Isobutyl p-hydroxybenzoate" AND
"toxicity")