

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 安息香酸
英文名 Benzoic Acid

CAS 9005-37-2

別名

収載公定書 JP(14) 食添(7) USP/NF(28/23) EP(5) FDA

用途 安定(化)剤、緩衝剤、防腐剤、保存剤

■最大使用量

経口投与 80mg、静脈内注射 44mg、筋肉内注射 44mg、一般外用剤 4mg/g、直腸腔尿道適用 1mg/g

■GRAS(184.1021)

■JECFAの評価

ラットにおける無毒性量は混餌投与で1%(10000ppm)であり、これは 500mg/kg bwに相当する。ヒトの一日摂取許容量(ADI)は0-5mg/kgbwである。

【安息香酸及びそのナトリウム、カリウム、カルシウム塩の合計として表す】安息香酸ナトリウムも参照のこと

■単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	□経口(Na塩)	□2,700mg/kg	Deuel et al., 1954 ¹⁾
ラット	□静脈(Na塩)	□1.714mg/kg±124	Spector, 1956 ¹⁾
ウサギ	□経口(Na塩)	□2,000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ウサギ	□皮下(Na塩)	□2,000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
イヌ	□経口(Na塩)	□2,000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ラット	□経口(フリー)	□2,000-2,500mg/kg	Ignat'ev, 1965 ¹⁾

2.39%の安息香酸を含む餌を摂取した28匹のネコは、神経過敏、興奮、平衡および視覚喪失などの中毒症状を呈した。痙攣を生じ、17匹が死亡もしくはト殺された。剖検で腸管粘膜と肝臓に障害が認められた。ネコの感受性はグルクロナイド生成不全の所為であり、毒性は単回投与では0.45g/kg、反復投与では0.2g/kgを超える用量で発現する。¹⁾ (Bedford & Clark, 1971)

■反復投与毒性

マウス

1群雌雄各25匹のマウスに安息香酸40mg/kg/日、亜硫酸ナトリウム80mg/kg/日及び同量の両者混合物を17ヶ月間与えた。個別群の死亡率が8ヶ月の時点で32%であったが、混合物群では62%に上昇した。17ヶ月での死亡率は提示されず、病理所見も報告されていない。

¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

1群雌雄50匹のマウスに、80mg/kg/dayの安息香酸、160mg/kg/dayの安息香酸ナトリウム及びその両者(用量は同じ)を胃ゾンデにより経口投与した。両者投与群では体重減少が観察され、死亡率は最も高かった2.5ヶ月目に5日間食事制限を行うと双方の群で死亡率は85%になった。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

ラット

1群各20匹のラットに、0、0.5及び1%の安息香酸を含む餌を8週間pair feedingで給餌し、その後4世代にわたって自由摂取させた。2世代は全生涯にわたって給餌し、第3及び第4世代は

16週後に剖検した。成長、繁殖率、授乳及び寿命に影響は見られなかった。剖検所見にも異常は見られなかった。¹⁾ (Kieckebusch & Lang, 1960)

1群各20匹のラットに、1.5%の安息香酸を含む餌を18ヶ月間給餌した。対照群には雄13匹、雌12匹を用いた。実験群では15匹が死亡したが、対照群では3匹であった。実験群では摂餌量及び体重の減少がみられた。他の系統のラットで実験群20匹、対照群10匹で再実験を行ったが同様の結果であった。¹⁾ (Marquardt, 1960)

1群雌雄各10匹のラットに安息香酸40mg/kg/日、亜硫酸ナトリウム80mg/kg/日及び同じ量の両者の混合物を餌に混じて18ヶ月間与えた。成長は軽度抑制され、赤血球沈降速度は上昇した。安息香酸を投与したラットは試験の最終に致死量を投与したが、耐えた。病理所見は報告されていない。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

モルモット

1群4匹のモルモットに、150mg/kgの安息香酸塩＋安息香酸を毎日65日まで与えた結果、有害作用は認められなかった。同用量を壊血病の動物に給餌した場合には、寿命の短縮が認められた。¹⁾ (Kluge, 1913)

イヌ

17頭のイヌに安息香酸ナトリウム又は安息香酸を1000mg/kgの割合で250日以上給餌試験を行ったが、成長、食欲、健康に影響はなかった。これ以上の用量では運動失調、癲癇性痙攣を来し、死亡が見られた。¹⁾ (Rose et al., 1913)

■ 遺伝毒性

該当文献なし

■ 癌原性

該当文献なし

■ 生殖発生毒性

マウス

前述反復投与毒性に記述した17ヶ月間試験に供したマウスの一部を交配し、5世代に亘る繁殖試験を行った。結果の中には、体重だけが記載されている。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

該当文献なし

■ ヒトにおける知見

食事中に0.3-0.4gの安息香酸を62日間に亘って与えた6名では、血液像、尿組成、窒素バランス及び健康状態に異常は見られなかった。¹⁾ (Chiienden et al., 1909)

ペニシリンで治療中の名の患者9名に毎日1200mgの安息香酸を8回に分けて、8名は5日間、1名は14日間与えたが、何ら影響は見られなかった。内因性ノクレアチニンのクリアランスにも、通常の尿分析にも異常は見られなかった。¹⁾ (Waldo et al., 1949)

■ 引用文献

1) WHO Food Additives Series 18, 1983 BENZOIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je04.htm>

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 安息香酸ナトリウム
英文名 Sodium Benzoate

CAS

別名

収載公定書 JP(14) 食添(7) USP/NF(28/23) EP(5) USP/NF(28/23) FDA

用途 安定(化)剤, 可溶(化)剤, 緩衝剤, 防腐剤, 保存剤, 溶解補助剤

■最大使用量

経口投与 2200mg、静脈内注射 40mg(点滴)、筋肉内注射 20mg、皮内注射 0.06mg、その他の注射 0.3mg、一般外用剤 5mg/g、歯科外用及び口中用 0.7mg/g、眼科用剤 0.2mg/mL

■ GRAS(184.1733)

■ JECFAの評価

ラットにおける無毒性量は混餌投与で1%(10.000ppm)であり、これは 500mg/kg bwに相当する。ヒトの一日摂取許容量(ADI)は0-5mg/kgbwである。

【安息香酸及びそのナトリウム、カリウム、カルシウム塩の合計として表す】安息香酸も参照のこと

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	□経口(Na塩)	□2.700mg/kg	Deuel et al., 1954 ¹⁾
ラット	□静脈(Na塩)	□1.714mg/kg±124	Spector, 1956 ¹⁾
ウサギ	□経口(Na塩)	□2.000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ウサギ	□皮下(Na塩)	□2.000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
イヌ	□経口(Na塩)	□2.000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ラット	□経口(フリー)	□2.000-2.500mg/kg	Ignat'ev, 1965 ¹⁾

■ 反復投与毒性

マウス

マウスに3gの安息香酸ナトリウムを10日間給餌したところ、グリシンプール(Glycine pool)の枯渇によると思われるクレアチン産生の減少がみられた。¹⁾ (Polonowski & Boy, 1941)

1群雌雄50匹のマウスに、80mg/kg/dayの安息香酸、160mg/kg/dayの安息香酸ナトリウム及びその両者(用量は同じ)を胃管により経口投与した。両者投与群では体重減少が観察され、死亡率は最も高かった2.5ヶ月目に5日間食事制限を行うと双方の群で死亡率は85%になった。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

ラット

1群雌雄各5匹のラットに、16-1090mg/kgの用量の安息香酸ナトリウムを30日間供餌した。体重、食欲、死亡率に影響は見られず、臓器に組織学的変化も見られなかった。¹⁾ (Smyth & Carpenter, 1948)

1群雌雄3匹のラットに、安息香酸ナトリウムの0、2又は5%の混餌飼料を28日間与えた。5%群では最初の2週間で、超興奮性、尿失禁及び痙攣を来し全例死亡した。2%群では雌雄ともに摂餌量が減少し、雄では体重減少がみられた。¹⁾ (Fanelli & Halliday, 1963)

1群15匹のラットに、安息香酸ナトリウムを0また5%若しくは5%の安息香酸ナトリウム+1%のグリシンを混入した餌を3週間給餌した。5%群では体重の減少が見られたが、その程度は1%のグリシン投与により軽減された。肝のコレステロール含量は変化しなかったが、リン脂質は5%

群で有意に低下した。同群では骨格筋のカリウム濃度も低かった。グリシンはこれらのカリウム及びリン脂質の低下を是正した。¹⁾(Kowalewski, 1960)

1群4-19匹の雄ラットに、0、1.5、2.0、2.5、3、3.25及び3.75%の安息香酸ナトリウムを含む餌を40日間与えた。対照群に比べ全投与群では成長は鈍化し、3%以上の投与群では死亡率は高く、食餌効率は悪化して成長は極めて抑制された。グリシンの添加はこれらの毒性を軽減化した。死亡例では運動失調、震顫及び痙攣を伴って死亡し、眼には重篤な炎症が見られた。1群10-15匹の幼弱ラットでの安息香酸ナトリウム0、1.5、2.0、2.5又は3%を含む別の混餌実験では、3%投与群では体重増加に変化は見られなかった。グリシン添加はこの体重減少をも改善した。¹⁾(Griffith, 1960)

1群雌雄10匹のラットに、0、0.5、1、2、4及び8%の安息香酸ナトリウムを含む餌を6週間与えた。8%投与群の全例及び4%投与群の19例は、投与4週間以内に死亡した。投与6週後の生存例は2、1及び0.5%投与群で、夫々19、18及び17匹であった。4%以上の投与群では体重減少が著明であった。投与群では急性毒性所見として感受性亢進が見られたが、痙攣、その他の症状は観察されなかった。4%及び8%投与群の死亡例の剖検所見では、脾及びリンパ節の萎縮を除き形態学的な異常は認められなかった。生存例においても形態学的な異常は見られなかった。¹⁾(Sodemoto & Enomoto, 1980)

1群8-10匹のラットに、1、2、4および8%の安息香酸ナトリウム含有飼料供与で90日間の試験を行った。8%投与群では平均13日で4匹が死亡した。生存例4匹の体重増加は同じ摂餌量で対照群の2/3であった。腎、肝重量は対照群に比し有意に高かった。低用量群では明らかな影響は見られなかった。¹⁾(Deuel et al., 1954)

28匹の幼弱ラットに5%の安息香酸ナトリウムを含有する餌を3週間与えた。19匹が2週以内に死亡した。摂餌量は有意に減少し、殆どの動物が激しい下痢を呈した。剖検所見では、腸管出血と鼻出血塊が見られたが、尿は正常であった。同様の飼料を与えた5匹の成獣ラットも5週間以内に著しい体重減少を伴って死亡した。¹⁾(Kieckebusch & Lang, 1960)

モルモット

1群4匹のモルモットに、150mg/kgの安息香酸塩＋安息香酸を毎日65日まで与えた結果、有害作用は認められなかった。同用量が壊血病の動物に給餌された場合には、寿命の短縮が認められた。¹⁾(Kluge, 1913)

■ 遺伝毒性

0.05x10²-5x10⁴ ppm濃度の安息香酸ナトリウムはソラマメの根の分裂細胞に対し影響を与えた。最も著明な変化はDNA合成の抑制及び分裂後期のbridge、小核誘発であった。¹⁾(Njagi & Gopalan, 1982)

安息香酸ナトリウムは、in vitro変異原性試験でラット細胞に染色体異常を生じ、また復帰変異試験(REC assay)で陽性を示した。サルモネラ菌を用いたエームス試験では陰性であった。¹⁾(Kawachi, 1975, cited by Sodemoto & Enomoto, 1980)

■ 癌原性

1群雄50匹と雌52匹からなるF-344系ラット(4-5週齢)に安息香酸ナトリウムを1又は2%含有する飼料(夫々500mg/kg/日又は1000mg/kg/日に相当)を18-24ヶ月間与えた。対照群には雄25匹、雌43匹を用い、基礎飼料を与えた。飼料は過剰摂取を避けるために適切に制限し、水は自由に与えた。生存動物はすべて18-25ヶ月の間に殺処分した。死亡例および殺処分例の全てを剖検し、各種の器官及び組織を病理組織学的に検査した。処置動物には被検物に直接関連する有害な臨床所見は見られなかった。平均体重および死亡率における投与、対照群間の差は無視できるものであった。腫瘍発現には雌雄の投与、対照群間に変動が見られたが、投与群に発現した腫瘍は、対照群のそれとタイプ及び発生数が類似していた。ラットでは安息香酸ナトリウムによる発癌性の証拠は見出せなかった。¹⁾(Sodemoto & Enomoto, 1980)。

■ 生殖発生毒性

ラット

ラット(群毎の数不明)に安息香酸ナトリウムの100、315及び1000mg/kgの用量を妊娠9-11又は12-14日の間、腹腔内投与した。対照群には処置動物と同日に90又は100mg/kgの塩化ナトリウムを投与した。1000mg/kg群では、両処置期間共に子宮内死亡の増加及び胎児体重の減少が見られた。9-11日間投与群の胎児は肉眼的に異常を示したが、そのタイプや頻度は明らかにされていない。¹⁾ (Minor & Becker, 1971)

ニワトリ

孵卵4日目に卵の気室に5mg/eggの大量の安息香酸ナトリウムを注入したが、奇形誘発作用は生じなかった。¹⁾ (Verrett et al., 1980)

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

該当文献なし

■ ヒトにおける知見

ヒトによっては5.7gの安息香酸ナトリウムは著明な消化管障害を起こす (Meissner & Shepard, 1866)¹⁾ が、一方25-40gに耐えるとの報告もある (Bignami, 1924)¹⁾。悪影響なく、1日量として12gまでが治療に使われているが (Seenator, 1879)¹⁾。同じ量を5日間以上与えたヒトの30%には胸焼けと食欲不振を生じたとの報告もある (Waldo et al., 1949)¹⁾。ヒトでの急性毒性は容易に回復する。その作用はおそらく何らかの組織障害に関連するというよりも酸-塩基平衡の乱れによるものであろう。¹⁾ (Barnes, 1959)

喘息、鼻炎、蕁麻疹の患者の中には、安息香酸塩を含む食事あるいは飲み物の摂取後に症状が増悪化したとの報告がある。¹⁾ (Freddman, 1977)

■ 引用文献

1) WHO Food Additives Series 18, 1983 BENZOIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je04.htm>

| メニューへ |

和名 安息香酸ベンジル
英文名 Benzyl Benzoate

CAS 120-51-4

別名 Benzoic acid benzyl ester; benzylbenzenecarboxylate; benzyl phenylformate

収載公定書 JP(14) 外原規(1991) USP/NF(28/23) EP(5) FDA

用途 可溶(化)剤、防腐剤、溶剤、溶解補助剤

■ 最大使用量

経口投与 5.6mg、筋肉内注射 371mg

■ GRAS

■ JECFAの評価

1日許容摂取量(ADI)は 0-5 mg/kgである(1996)。香料として使用する場合、現在の使用量において安全性上の問題は認められない。1996年のミーティングにて評価した安息香酸、及びそれと同等と表示された安息香酸塩(カルシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩)、ベンズアルデヒド、ベンジルアセテート、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジルのADI: 0-5 mg/kgは、57回ミーティングにおいても支持された。

■ 単回投与毒性

LD50 (WHO Food Additive Series no.48) ⁵⁾

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	□経口	□1600 mg/kg	Draize et al., 1948
ラット	□経口	□1900 mg/kg	Draize et al., 1948
ラット	□経口	□2800 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945
モルモット	□経口	□1100 mg/kg	Draize et al., 1948
ウサギ	□経口	□2000 mg/kg	Draize et al., 1948
ウサギ	□経口	□1700 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945
ネコ	□経口	□2200 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945

■ 反復投与毒性

該当文献なし

■ 遺伝毒性

(WHO Food Additive Series no.48)⁵⁾

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネス・ミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	3μmol/plate (±S9)	陰性	Florin et al. 1980
復帰突然変異	ネス・ミチフス菌 (TA98, TA100)	5000 μg/plate (±S9)	陰性	Schunk et al. 1986

■ 癌原性

該当文献なし

■ 生殖発生毒性

妊娠ラットに妊娠0日から分娩21日まで、安息香酸ベンジルの10,000 ppmを飼料に混じて供与した。胎児の外表面、内臓及び骨格検査において、異常は認められなかった。³⁾ (Hayes & Laws, 1991)

■局所刺激性

ブタ, ヒツジ, 雌ウシ, ウマに, 安息香酸ベンジルを5もしくは6日間経皮投与した結果, 毒性兆候はみられなかったが, ネコでは毒性が発現した。² (Clayton & Clayton, 1981-1982)

■その他の毒性

該当文献なし

■ヒトにおける知見

禁忌: 過敏症の既往がある患者に対しては使用禁忌である。(McEvoy GK, 1994)

安息香酸ベンジルは比較的低毒性であるが, 皮膚及び眼に対する刺激性を示す場合がある。眼及び尿路への適用は避けること。¹ (America Medical Association, 1994)

■引用文献

- 1) American Medical Association, Council on Drugs. AMA Drug Evaluations Annual 1994. Chicago, IL: American Medical Association, 1994. p.1615.
- 2) Clayton GD and FE Clayton (eds.). Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. New York: John Wiley Sins. 1981-1982. p. 2308
- 3) Hayes WJ Jr., ER Laws Jr. (eds.). Handbook of Pesticide Toxicology. Volume 3. Classes of Pesticides. New York, NY: Academic Press Inc., 1991. p. 1507
- 4) McEvoy GK (ed). American Hospital Formulary Service-Drug Information 94. Bethesda, MD: Americal Society of Hospital Pharmacists, Inc. 1994 (plus supplements). p. 2298.
- 5) WHO Food Additive Series No.48 Hydroxy- and alkoxy-substituted benzyl derivatives. (accessed; Oct. 28, 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je14.htm>)

| メニューへ |

和名 アンソッコウ
英文名

CAS 8050-35-9

別名 安息香

収載公定書 JP(14) USP/NF(28/23) FDA

用途 防腐剤、保存剤

■最大使用量

一般外用剤 15mg/g

■GRAS

■JECFAの評価

■単回投与毒性

該当文献なし

■反復投与毒性

該当文献なし

■遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌 (TA102)	1-5000 µg/plate (±S9)	陰性	Baker et al. 1985 ²⁾
	ネズミチフス菌 (TA97, TA98, TA100, TA102)	32-1000µg/plate(±S9)	陰性	Baker et al. 1985 ²⁾
	ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	50-5000µg/plate(±S9)	陰性	Rexroat et al. 1985 ¹⁰⁾
不定期DNA合成	ラット肝細胞	0.001-10 mM (-S9)	陽性	Glauert et al. 1985 ³⁾
遺伝子突然変異	チャイニーズ・ハムスターCHO細胞	10-500 µg/mL (-S9)	陰性	Oberly et al. 1990 ⁹⁾
		2.5-250 µg/mL (+S9)	陰性	
	マウス・リンフォーマ L5178Y細胞	300-900 µg/mL (±S9)	陰性	Lee et al. 1985 ⁷⁾
	マウス・リンフォーマ L5178Y細胞	1-500 µg/mL (-S9) 0.1-10 µg/mL (+S9)	陰性 陽性	Oberly et al. 1985 ⁹⁾
	チャイニーズ・ハムスター V79細胞	250-3000 µg/mL (-S9) 250-3000 µg/mL (+S9)	陰性 陽性	Lee et al. 1985 ⁷⁾
	チャイニーズ・ハムスター V79細胞	100-300 µg/mL (-S9) 100-400 µg/mL (+S9)	陰性 陽性	Kuroda et al. 1985 ⁶⁾

■癌原性

雌雄B6C3F1系マウスに、2500及び5000 ppm濃度のベンゾインを含む飼料を2年間供与した結果、がん原性を示唆する結果は認められなかった。⁸⁾ (NCI/NTP, 1980)

雌雄F344系ラットに250及び500 ppm濃度のベンゾインを含む飼料を2年間供与した結果、がん原性を示唆する結果は認められなかった。⁸⁾ (NCI/NTP, 1980)

■生殖発生毒性
該当文献なし

■局所刺激性
該当文献なし

■その他の毒性
該当文献なし

■ヒトにおける知見
最小致死量 (ヒト): 0.5-5.0 g/kg (Gosselin et al. 1976 ⁴⁾)

■引用文献

- 1) Amacher DE and Turner GN: Tests for gene mutational activity in L5178Y/TK assay system; Prog Mutat Res 5 (Eval. short-term tests carcinog.): 487-496, 1985.
- 2) Baker RSU and Bonin AM: Tests with the Salmonella plate-incorporation assay; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 177-180, 1985.
- 3) Glauert HP, Kennan WS, Sattler GL, and Pitot HC: Assays to measure the induction of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 371-373, 1985.
- 4) Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, and Gleason MN: Clinical toxicology of commercial products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976., p.11-156.
- 5) Jung R, Engelhart G, Herbol TB, Jaech R and Mueller W: Collaborative study of mutagenicity with salmonella typhimurium TA102; Mutat Res 278(4):265-270, 1992.
- 6) Kuroda Y, Yokoizuma A, and Kada T: Assays for the induction of mutation to 6-thioguanine resistance in Chinese hamster V79 cells in culture: Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 537-542, 1985.
- 7) Lee CG and Webber TD: The induction of gene mutations in the mouse lymphoma L5178Y/TK+/- assay and the chinese hamster V79/HGPRT assay: Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 547-554, 1985.
- 8) NCI/NTP Carcinogenesis technical report series: National Cancer Institute/National Toxicology Program: U.S. Department of Health and Human Services. TR-204 1980.
- 9) Oberly TJ, Rexroat MA, Bewsey BJ, Richardson KK and Michaelis KC: An evaluation of the CHO/HGPRT mutation assay involving suspension cultures and soft agar cloning: Results for 33 chemicals; Environ Mol Mutagen 16(4):260-271, 1990.
- 10) Rexroat MA and Probst GS: Mutation tests with Salmonella using the plate-incorporation assay: Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 201-212, 1985.

| メニューへ |

和名 イオウ
英文名 Sulfur

CAS 7704-34-9

別名 硫黄(001051)

収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) (Precipitated Sulfur)

用途 安定(化)剤

■ 最大使用量

経口投与 40mg、一般外用剤 43.8mg/g

以下については該当文献なし

■ 単回投与毒性

■ 反復投与毒性

■ 遺伝毒性

■ 癌原性

■ 生殖発生毒性

■ 局所刺激性

■ その他の毒性

■ ヒトにおける知見

■ 引用文献

| [メニューへ](#) |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 イソシアヌール酸

英文名 Isocyanuric aci

CAS 108-80-5

別名 Cyanuric acid

収載公定書 薬添規(2003)

用途 安定(化)剤

■ 最大使用量

殺虫剤

■ JECFAの評価

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	□ 経口	□ 10000mg/kg	1)
ウサギ	□ 皮膚	□ 7940mg/kg	1)

■ 反復投与毒性

シアヌール酸ナトリウム 2000～2200 mg/kg/day をB6C3F1マウスに、また500～700 mg/kg/dayを CDラットにそれぞれ飲水投与した。マウスおよびラットの雄に膀胱上皮細胞の過形成に伴う膀胱結石がみられた。¹⁾

シアヌール酸ナトリウム 500～6000 mg/kg/dayをB6C3F1マウスおよびF334ラットに、14週間経口投与した。マウスおよびラットともに一般症状、肉眼的および病理組織学的所見に異常は認められなかった。¹⁾

■ 遺伝毒性

復帰突然変異試験

シアヌール酸ナトリウム 10000 µg/plateまでの濃度でネズミチフス菌TA98, TA100, TA1535 およびTA1537を用いて復帰突然変異試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず全ての菌株で陰性であった。¹⁾

マウスリンフォーマTK試験

シアヌール酸ナトリウム 2000 µg/mLまでの濃度でL5178Y細胞を用いてマウスリンフォーマTK試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。¹⁾

姉妹染色分体交換試験

シアヌール酸ナトリウム 1500 µg/mLまでの濃度でチャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いて姉妹染色分体交換頻度試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。¹⁾

ラット骨髓染色体異常試験

シアヌール酸ナトリウム 5000 mg/kgまでの用量をラットに経口単回投与し、24および48時間後に骨髓細胞を採取して、染色体異常誘発性を検討した。その結果、陰性であった。¹⁾

■ 癌原性

マウス

シアヌール酸ナトリウムを100, 400, 1200および5375 ppm濃度でB6C3F1マウス群雌雄各80～100匹に2年間飲水投与した。18ヶ月までは5375 ppm群の雌で若干の体重減少、尿中ナトリウム量の増加、ナトリウム対照群での尿中ナトリウム量の増加以外には、投与に起因した死亡、臨床パラメータ、病理組織学的変化はみられなかった。¹⁾

ラット

シアヌール酸ナトリウムを400, 1200, 2400および5375 ppmの濃度でCDラット1群雌雄各80～100匹に2年間飲水投与した。コントロール群には水道水または馬尿酸ナトリウム水(ナトリウムイオン濃度を5375 ppm群と同等に調整)を投与した。投与後12ヶ月において5375 ppm群の雄で100例中13例の死亡がみられた(主に泌尿器系の結石)。後半の12ヶ月では、投薬に関連した死亡はみられず、肉眼のおよび病理組織学的変化も認められなかった。体重、摂餌量、臨床パラメータの変化もなかった。腫瘍の発生頻度は、死亡データとは一致せず、シアヌール酸ナトリウムは、ラットの雌雄に対して、発癌性はないと結論づけた。

無毒性量は、

前半の12ヶ月で2400 ppm (平均摂取量: 雄 154 mg/kg/day, 雌 266 mg/kg/day)、

後半の12ヶ月では5375 ppm (平均摂取量: 雄 371 mg/kg/day, 雌 634 mg/kg/day)であった。¹⁾

■生殖発生毒性

催奇形性試験

ラット

シアヌール酸ナトリウム 200, 1000および5000 mg/kg/dayをCDラット1群25匹に妊娠6～15日の間、経口投与した。対照群として溶媒対照群、4% カルボキシメチルセルロース、無処置群(水を投与)および馬尿酸ナトリウム群(ナトリウムイオン濃度を1000および5000 mg/kg/dayと同等に調整した2群)を設定した。溶媒対照群、無処置群、シアヌール酸群および馬尿酸ナトリウム群では、死亡率、体重変化および有害作用に差は見られなかったが、高馬尿酸ナトリウム群で11匹の死亡例がみられ、胎児の肋骨湾曲が増加した。胎児試験の結果より、シアヌール酸ナトリウムはラットで胎児毒性または催奇形性を示さなかった。¹⁾

ウサギ

シアヌール酸ナトリウム 50, 200および500 mg/kg/dayをDutch-beltedウサギ1群9～10匹(対照群および高用量群は20～21匹)の妊娠6～18日の間、経口投与した。対照群には水を20 mL/kg投与した。試験実施中に薬物投与に起因した死亡および有害作用は観察されなかったが、投与期間中、200および500 mg/kg/day群で軽度の体重減少がみられた。しかし、投与終了18日後には体重は増加していた。胎児毒性は妊娠28日目までみられなかったが、500 mg/kg/day群で胎児の体重および頭殿長が対照群と比較してわずかに減少した(背景データの範囲内)。胎児に奇形または骨格異常はみられなかった。¹⁾

3世代試験

生殖能を評価するためにシアヌール酸ナトリウム 400, 1200および5375 ppmをCDラットの雄12匹および雌24匹に飲水投与した。対照群には水道水または馬尿酸ナトリウム水(ナトリウムイオン濃度を高用量群と同等に調整)を投与した。投与は36日齢から交配まで最低100日間とした。体重および摂餌量に変化はみられなかった。妊娠期間、同腹胎児数、離乳期までの生存率、性比、胎児体重における交配能には変化はみられず、生殖能への影響はみられなかった。5375 ppmの雄で上皮細胞の過形成や慢性膀胱炎に伴う結石がみられた以外は、臓器重量や病理所見に変化はみられなかった。シアヌール酸ナトリウムは3世代試験において生殖毒性を示さなかった。¹⁾

■局所刺激性

該当文献なし

■その他の毒性

該当文献なし

■ヒトにおける知見

該当文献なし

■引用文献

1) Hammond EG, Barbee SJ, Inoue T, Ishida N, Levinskas GJ, Stevens MW, Wheeler AG, Cascieri T. A review of toxicology studies on cyanurate and its chlorinated derivatives. Environ. Health Perspect. 1986; 69: 287-92

| [メニューへ](#) |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 イソステアリルアルコール

英文名 Isostearyl Alcohol

CAS 27458-93-1

別名

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 溶解剤

■ 最大使用量

一般外用剤 30mg/g

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	□ 経口	□ >20.0g/kg	Egan & Portwood, 1974 ¹⁾
ラット	□ 経口	□ >15.0g/kg 27.0%含有口紅製品を投与	CTFA 1978 ¹⁾
ラット	□ 経口	□ >15.0g/kg 25.0%含有口紅製品を投与	CTFA 1978 ¹⁾

以下については該当文献なし

■ 反復投与毒性

■ 遺伝毒性

■ 癌原性

■ 生殖発生毒性

■ 局所刺激性

皮膚刺激性試験

雌性アルビノウサギ9例の剃毛背部に 25.0%イソステアリルアルコール含有口紅製品0.1mlを24時間閉塞パッチ法にて適用し、皮膚刺激性試験を実施した。結果はわずかに認められる程度の紅斑7例、軽度紅斑1例、紅斑なし1例で、刺激指数= 0.50であった。¹⁾ (CTFA, 1978)

同プロトコールにおける25.0%イソステアリルアルコール含有口紅製品の皮膚刺激性試験では、わずかに認められる程度の紅斑6例、軽度紅斑3例を認めた。¹⁾ (CTFA, 1978)

同プロトコールにおける27.0%イソステアリルアルコール含有口紅製品の皮膚刺激性試験では、わずかに認められる程度の紅斑7例、軽度紅斑1例、紅斑なし1例を認めた。¹⁾ (CTFA, 1978)

ニュージーランド系白色ウサギ6例(雌雄各3)の背部に 5.0%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤0.5mlを24時間閉塞パッチ適用ドレーズ法にて適用し、皮膚刺激性試験を実施した。製品は皮膚軽度刺激性と結論された。¹⁾ (CTFA, 1976)

眼刺激性試験

雌雄ニュージーランド系アルビノウサギ6例の眼に27.0%イソステアリルアルコール含有口紅製品0.1mlを適用し、7日後までドレーズスコア(0-110)を評価した。第1日は平均スコア5であったが、第4日で眼刺激症状は消失し、製品は軽度刺激性と考えられた。¹⁾ (CTFA, 1978)

同プロトコールにおける25.0%イソステアリルアルコール含有口紅2製品の眼刺激性試験2事例では、第1日に平均スコア2と1、第3日で眼刺激症状は消失し、2製品は最小刺激性と考えられた。¹⁾ (CTFA, 1978)

雌雄ニュージーランド系アルビノウサギ5例の片眼に10.0%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤を6インチの距離から1秒スプレーし、7日後までドレーズスコア(0-110)を評価し

た。1時間後で角膜刺激性スコア5(1例)、結膜刺激性スコア10-12(5例)、虹彩刺激性スコア5(4例)であったが、4日後に症状は全て消失した。¹⁾(CTFA, 1976)

上記同様の方法にて、雌雄アルビノウサギ6例の眼に5.0%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤0.1mlを適用し、14日後までドレーズスコアを評価した。第1日では角膜刺激性が認められ(平均スコア6.7)、第14日(平均スコア2.5)まで持続した。虹彩刺激性は1時間で認められた(平均スコア0.8)が、23時間後では消失した。結膜刺激性も1時間で認められたが、第14日では消失した。この製品は中等度眼刺激性と結論された。¹⁾(CTFA, 1976)

■その他の毒性

皮膚感作性試験

アルビノモルモット(Hartley系、300-350g)を用いた皮膚感作性試験をMagnusson-KligmanのMaximization法に準じて行った。5.0%イソステアリルアルコール0.05ml含有のプロピレングリコールおよび5.0%イソステアリルアルコール含有完全フロイントアジュバントの50.0%溶解液をそれぞれ20例のモルモットの上背剃毛部に皮内投与し、48時間閉塞パッチ法を適用した(誘導期間)。用量設定期間、100.0%イソステアリルアルコールを誘発部位に適用する補助期間を経た後、5.0%イソステアリルアルコール含有ワセリン0.5mlを閉塞パッチ法にて24時間側腹部に適用するチャレンジを行った。24-48時間後の紅斑を1-5の評点で評価し、いずれの例にも感作性を認めなかった。¹⁾(CTFA, 1979)

同様のプロトコルによる他の試験においても、同じ結果が報告されている。¹⁾(CTFA, 1979)

アルビノモルモット10例(体重約300g)を用いた感作試験を行った。5.0%イソステアリルアルコールの制汗スプレー剤4%エタノール溶液(イソステアリルアルコール有効濃度0.2%)0.1mlを半閉塞法により、各モルモット背部の剃毛部および剃毛擦過部の2箇所1日1回9日間適用した。2週間後にチャレンジし、24-48時間後のそれぞれの部位の刺激性を評価した結果、いずれの例にも感作性を認めなかった。¹⁾(CTFA, 1979)

■ヒトにおける知見

19名の男女被験者(18-65才)で25.0%イソステアリルアルコール含有ワセリンを用いて皮膚刺激性を試験した。本被検物質0.1mlを前腕部に適用し、24または48時間後に除去し(パッチ適用についての記載なし)、反応をスコア化(0.5-4.0)した結果、いずれの例にも皮膚刺激性は認められなかった(刺激性指数=0.05)。1)(CTFA, 1978)

上記同プロトコルにて25.0、27.0、28.0%イソステアリルアルコール含有口紅3製品が試験されたが、皮膚刺激性は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

フリリップスらの方法により11名の被験者(21-60才)背部に5.0%イソステアリルアルコール含有制汗剤0.4mlを閉塞パッチ適用し、24時間後除去した。除去30分後適用部をスコア化し、同部位に新しいパッチを適用した。この操作を21日間反復して行い、21日累積スコア49.60(スケール0-60)を得て、重度皮膚刺激性と分類した。¹⁾(CTFA, 1976)

12名の男性被験者(21-60才以上)で25%イソステアリルアルコール含有95.0%イソプロピルアルコール0.5ml浸漬パッチを用いて皮膚刺激性と感作性を試験した。パッチは上腕に適用し、24時間放置して同部位に再適用することを9日間反復した(誘導期間)。その後2週間目に同部位にチャレンジし、反応をスコア化した。誘導期間に3例でわずかな紅斑を認めたが、チャレンジによる感作性は認められなかった。¹⁾(CLINTEST, INC. 1967)

148名の男女被験者(21-60才)で5.0%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤(通常の10倍量の香料含有)の0.4ml閉塞パッチを用いて感作性を試験した。パッチは上腕適用、24時間放置してスコア評価後次のパッチを適用した。本誘導は3日/週・3週間行い、1回目および9回目のパッチ適用でそれぞれ27、63例が軽度紅斑～紅斑、浮腫、丘疹を示した。チャレンジおよび再チャレンジを同部位および近接部で行ったところ、65-83例が軽度紅斑から高度反応を示した。過剰量の香料が感作を惹起したと結論した。¹⁾(CTFA, 1976)

同一プロトコルにて5.0%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤およびその成分の感作性を148名の男女被験者で試験した。再チャレンジは制汗剤あるいはその特定成分不含の検体および5.0%イソステアリルアルコールにて行った。感作性を4例(制汗剤)、2例

(香料を含まない制汗剤)、1例(香料またはイソステアリルアルコールを含まない制汗剤)、4例(5.0%イソステアリルアルコール)に認め、最も高度の反応はイソステアリルアルコールを含んでいる場合に認められた。制汗剤の感作性はイソステアリルアルコール含量によるものではないかと考えられた。¹⁾(CTFA, 1977)

148名の健康男女被験者で5%イソステアリルアルコール含有スプレー式制汗剤(通常より高濃度の香料含有)の閉塞パッチを用いてドレーズ累積刺激・感作試験にて感作性を3週間(3回/週)試験した。反応例10例について2ヵ月後製品で再チャレンジを行った結果6例が陽性を示した。6例中4例に再チャレンジ6週後に5%イソステアリルアルコール(溶媒エタノール)で再々チャレンジを行った結果全例で感作性を示した。また、別の60名の健康男女被験者に対して同一プロトコールで同制汗剤の閉塞パッチを用いて標準ドレーズ法にて感作性試験を実施した。反応例5例に対して5%イソステアリルアルコール(溶媒エタノール)を再チャレンジし、1例で感作性が認められた。²⁾(Aust et al., 1980)

■ 引用文献

- 1) Final report on the safety assessment of cetearyl alcohol, cetyl alcohol, isostearylalcohol, myristyl alcohol, and behenyl alcohol. J. Am. Coll. Toxicol. 1988; 7: 359-413
- 2) Aust L B, & Maibach H I, Incidence of human skin sensitization to isostearyl alcohol in two separate groups of panelists. Contact Dermatitis 1980; 6: 269-271

| [メニューへ](#) |

和名 イソステアリルパルミテート

英文名 Isostearyl Palmitate

CAS 72576-80-8 (EINECS 276-719-0)

別名 パルミチン酸イソステアリル、Hexadecanoic acid, isooctadecyl ester、Isooctadecyl hexadecanoate、

収載公定書 外原規(2006)

用途 基剤

■最大使用量

一般外用剤 100 mg/g

■JECFAの評価

評価は終了していない

以下については該当文献なし

■単回投与毒性

■反復投与毒性

■遺伝毒性

■癌原性

■生殖発生毒性

■局所刺激性

■その他の毒性

■ヒトにおける知見

■引用文献

| [メニューへ](#) |

和名 イソステアリン酸
英文名 Isostearic Acid

CAS 30399-84-9

別名

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 安定化剤 基剤

■ 最大使用量

一般外用剤 60mg/g

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	経口	32-64ml/kg	CTFA, 1970 ¹⁾

以下については該当文献なし

■ 反復投与毒性

■ 遺伝毒性

■ 癌原性

■ 生殖発生毒性

■ 局所刺激性

皮膚刺激性試験

ウサギにおけるドレーズ皮膚パッチ試験法により皮膚刺激性が評価されている。各試験プロトコールは0.5ml試料を適用し、24時間閉塞パッチを用い、ドレーズスコア(0-8)により評価した。イソステアリン酸含有製品では最小～中等度刺激性を示したが、製品中の他の成分によるものと思われた。

イソステアリン酸を6例のウサギに適用して、評点0.63、最小刺激性であった。¹⁾(CTFA, 1968)

イソステアリン酸を6例のウサギに適用して、評点0.3、一過性最小刺激性であった。¹⁾(BIORESEARCH, 1980)

15%イソステアリン酸含有コーンオイルを6例のウサギに適用して、評点0.0、刺激性の徴候は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1980)

35%イソステアリン酸含有製品を9例のウサギに適用して、評点1.89、中等度刺激性であった。¹⁾(CTFA, 1979)

4%イソステアリン酸含有製品2種をそれぞれ9例のウサギに適用して、各評点0.39、0.06で、共に最小刺激性とされた。¹⁾(CTFA, 1978, 1979)

製品の水溶液(1.25%イソステアリン酸含有)を9例のウサギに適用して、評点0.0、刺激性の徴候は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1979)

眼刺激性

ウサギにおけるドレーズ法またはその変法により眼刺激性が評価されている。各試験プロトコールは0.1ml試料を片方の眼の結膜嚢に適用して無洗浄、非適用側眼を対照とし、ドレーズ眼刺激性評点(0-110)を7日後まで評価した。

3例のウサギでイソステアリン酸を適用し、1時間後に一過性結膜刺激性を認めたが、24時間で症状は消失した。¹⁾(CTFA, 1980)