

6例のウサギでイソステアリン酸を適用し、24時間後に評点0.3を認めたが、48時間では症状は消失し、一過性最小結膜刺激性であった。¹⁾ (BIORESEARCH, 1980)

35%イソステアリン酸含有スキנקレンザー、4%イソステアリン酸含有顔料、4%イソステアリン酸含有マスカラについて各6例、2%イソステアリン酸含有メーキャップファンデーションについては3例のウサギで試験し、イソステアリン酸のみの場合より強い刺激性を認めた。¹⁾ (CTFA, 1978, 1979)

■その他の毒性

光毒性

100%イソステアリン酸200mgをガーゼパッチにてニュージーランド系ウサギ(例数、性別記載なし)の背部左右2ヶ所に2時間適用し、次いで右方の暴露部に320-450nm不可視光を5x10⁷エルグ/cm²照射した。陽性対照オクソラレンとの比較から、イソステアリン酸は光照射なしで軽度刺激性、光照射で中等度刺激性とされたが、照射、非照射間で有意な差はなかった。¹⁾ (FOOD AND DRUG RESEARCH LABS, 1980)

面皰誘発作用

9例のウサギ右耳内側無毛部に2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン1mlを5日/週・計20回適用し、毛孔拡張、角質肥厚について肉眼観察し、最終的にバイオプシー標本で組織学的に対照(左耳)と比較した。その結果、本製品は高度面皰誘発性で、かつ刺激性であった。

¹⁾ (Consumer Product Testing, 1980, Maibach, 1980)

イソステアリン酸不含製品を6例のウサギで試験したところ、刺激性であったが面皰誘発性は認められなかった。¹⁾ (Willigan, 1980)

関節炎誘発作用

ラットを用いたマイコバクテリアと各種オイルの組み合わせによる多発性関節炎の誘発試験において、M.Tuberculosis とイソステアリン酸による関節炎の誘発作用が認められている。²⁾ (Whitehouse, 1982)

■ヒトにおける知見

100例のヒト(性別、年齢記載なし)でイソステアリン酸の単回傷害閉塞パッチ試験を行い、刺激性「陰性」の結果を得た。¹⁾ (CTFA, 1980)

18-104例のヒトで0.2-4%イソステアリン酸含有の顔料、マスカラ、スキנקレンザー、メーキャップファンデーションで同様に試験し、最小刺激性のものもあったが、イソステアリン酸以外の成分によるものと思われた。¹⁾ (CTFA, 1978, 1979, 1980)

2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品で1.2-5.0mgのイソステアリン酸相当量を10例のヒト背部に48時間閉塞適用し、刺激性を認めなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)

35%イソステアリン酸含有スキנקレンザーを19例の女性片頬に適用(第1日:1回、第2-4日:2回)し、反対側の頬(石鹸浄化)を対照とした試験では全例不快感なし、3例に軽度~中等度の乾燥感で、対照石鹸と同様であった。¹⁾ (CTFA, 1979)

2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品0.2gを19例のヒト背部で24時間半閉塞パッチを用いて15回適用計21日間反復傷害法にて試験した。累積刺激性指数は0.87(評点範囲0-84)で、臨床的意義はないとされた。¹⁾ (Concordia Research Labs, 1980)

10%イソステアリン酸含有鉱物油を103例のヒト背部で反復傷害半閉塞パッチ法にて試験した。パッチは48または72時間適用を10回反復し、2週間の無試験期間の後再チャレンジした。平均累積刺激性指数は0.243±0.068、対照鉱物油では0.177±0.042、陽性対照プロピレングリコールでは0.388±0.071であり、イソステアリン酸誘発感作性による皮膚反応はないとされた。¹⁾ (CTFA, 1982)

35%イソステアリン酸含有鉱物油0.1mlを168例のヒト(女性115、男性53)背部で反復傷害パッチ法にて試験した。パッチは48時間適用し、週3回計3週間反復し、3週間の無試験の後同様のチャレンジを行った。チャレンジは非適用部でも行った。イソステアリン酸は刺激剤ではなく、感作剤でもないと考えられた。¹⁾ (FDRL, 1982)

2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品200mg(5mgイソステアリン酸相当量) をコーカサス系女性235例の背部で21日反復傷害パッチ法にて試験した。パッチは48時間適用を10回反復し、2週間の無処置期間後に同様の48時間暴露を行った。誘導期間中に反応なし、また感作性は極低度、あるいはなしとされた。¹⁾ (Concordia Research Labs, 1980)

2.85%イソステアリン酸含有マスカラ製品をヒト98例で反復傷害パッチ法にて試験した。パッチ適用は10回、2週間にわたって反復し、その10-14日後チャレンジを行った。誘導期間中1例に皮膚刺激性を認めた。チャレンジ期間に皮膚反応は認めず、感作性はなしとされた。¹⁾ (CTFA, 1980)

光毒性および光感作作用

における168例のヒトでの35%イソステアリン酸含有鉱物油に対する試験後、ランダムに選択した28例中19例の前腕にUVA(4.4 μ W/cm²)、9例にUVA+UVB(平均紅斑線量2回)を照射した。一過性の反応は認められたが、イソステアリン酸に光感作作用はないと結論された。¹⁾ (FDRL, 1982)

■ 引用文献

- 1) Final report on the safety assessment of Isostearic Acid. J. Am. Coll. Toxicol. 1983; 2: 61-74
- 2) Rat polyarthritis: induction with adjuvants constituted with mycobacteria (and oils) from the environment. J. Rheumatol. 1982; 9: 494-501

| [メニューへ](#) |

和名 イソステアリン酸ヘキサデシル
英文名 Hexadecyl Isostearate

CAS 52006-45-8

別名 ヘキサデシルイソステアレート, イソステアリン酸イソセチル

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)(イソステアリン酸2-ヘキシルデシル)

用途 基剤

■最大使用量

一般外用剤 150mg/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 イソプロパノール

英文名 Isopropanol

CAS 67-63-0

別名 イソプロピルアルコール

収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 可溶(化)剤, 基剤, 保存剤, 溶剤, 溶解補助剤

■最大使用量

一般外用剤 700mg/g

■JECFAの評価

飽和脂肪族非環式鎖状二級アルコール類, ケトン類及び飽和／不飽和エステル類のグループとしての評価において, クラス I に分類されている。ヒトの推定摂取量 (EU: 99000 µg/日, US: 9900 µg/日) がクラス I の摂取許容量 (1800µg/日) を上回るが, 香料としての使用では現在の使用量に安全性上の問題は認められない。²⁾

■単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(PIM 290) 1)	文献
マウス	経口	4.8 g/kg	
ラット	経口	4.42-5.84 g/kg	
ウサギ	経口	7.9 g/kg	
	(経口	6.4 mL/kg	Lehman, 1944)
	経皮	13 g/kg	

■反復投与毒性

ラット

イソプロピルアルコールの潜在的毒性について, 110匹の雄性Wistarラットに0, 1, 2, 3もしくは5%溶液を飲料水として12週間供与することにより検討した。嗜好性の理由により, 投与2週に最高用量を4%濃度に低下した。1日平均摂取量は0, 870, 1300, 1700及び2500 mg/kgと報告されている。1700もしくは2500 mg/kg群では, 統計学的に有意な体重の減少が認められた。1300 mg/kg以上の群で, 肝臓及び腎臓の相対重量の用量依存的な増加が, 1700 mg/kg以上の群で副腎の相対重量の増加が, 2500 mg/kg群で精巣重量の増加がみられた。腎臓の近位尿管に硝子円柱形成及び硝子滴の増加が, 用量依的に認められた。無毒性量は870 mg/kg/日であった。2) (Pilegaard & Ladefoged, 1993)

■遺伝毒性

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) (174µg/plate)	陰性	2) Florin et al. 1980
	ネスミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 大腸菌 (WP2uvrA)	5-5000µg/plate (±S9)	陰性	2) Shimizu et al, 1985
	ネスミチフス菌 (TA97, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537)	≤ 10 mg/plate (±S9)	陰性	2) Zeiger et al., 1992
前進突然変異	チャイニス・ハムスター卵巣細胞, Hprt locus	0.5-5 mg/mL(±S9)	陰性	2) Chemical Manufacturers'

				Association, 1990
	チャイニーズハムスター卵巣細胞, Hprt locus	0.5-5 mg/mL (±S9)	陰性	2) Kapp et al., 1993

■がん原性 (PIM 290)

動物実験において、がん原性はみられなかった。1)(Cheminfo, 1989)

劣化品(イソプロピルオイル)には、職業上の曝露により呼吸器系の腫瘍の発現が懸念されている。1)(Weil et al., 1952)

■生殖発生毒性

母動物毒性が発現する用量の吸入により、胎児体重の低下及び骨格異常の増加が認められた。1)(PIM 290, Nelson et al., 1988)

1群25匹のSD系妊娠ラットの妊娠6日～15日に、イソプロピルアルコールの0, 400, 800及び1200 mg/kgを経口投与した。800及び1200 mg/kg群では死亡がみられた。母動物の妊娠期間に体重増加の抑制がみられ、800及び1200 mg/kg群の妊娠子宮重量の低下との関連が認められた。400 mg/kg群では母動物毒性及び胎児の発生への影響はみられなかった。いずれの群においても催奇形性は認められなかった。2)(Tyl et al., 1994)

1群15匹の妊娠ウサギ(ニュージーランドホワイト)の妊娠6日～18日に、イソプロピルアルコールの0, 120, 240, 480 mg/kgを経口投与した。480 mg/kg群の4例が死亡し、重篤な毒性兆候がみられ、統計学的に有意な摂餌量の低下が認められた。120及び240 mg/kg群では母動物並びに胎児の発生への影響はみられなかった。いずれの群においても催奇形性は認められなかった。2)(Tyl et al., 1994)

イソプロピルアルコールを飲水に混じてラットに3世代にわたり供与した。イソプロピルアルコールの平均摂取量は、第1, 第2及び第3世代でそれぞれ1470, 1380, 1290 mg/kgであった。第1世代では、投与初期に成長の遅延がみられたが、投与13週には回復した。成長に対するその他の影響、並びに生殖への影響は認められなかった。2)(Lehman et al., 1945)

■局所刺激性 (PIM 290) 1)

刺激性発現用量: 皮膚(ウサギ): 500 mg/24h(軽度)、眼(ウサギ): 0.1 mL 70%溶液(重度)

■その他の毒性

併用毒性(PIM 290) 1) イソプロピルアルコールはハロゲン類(例: 四塩化炭素)の肝毒性及び腎毒性を増強した。(Ellenhorn, 1981)

■ヒトにおける知見

その他

成人の致死量は240 mL (2-4 mL/kg) より低いものと推定される。死亡時の血中薬物濃度は150 mg/dL (25 mmol/L) であった。しかしながら、透析による生存例の血中濃度が560 mg/dLであったことも報告されている。(PIM 290) ¹⁾

8人の成人にイソプロピルアルコールの0, 2.6もしくは6.4 mg/kgを6週間摂取させた。血液もしくは尿における生化学的もしくは細胞学的検査、肝臓におけるスルホプロモフタレインの排出能、眼の肉眼的性状、ボランティアの一般状態に明らかな変化は認められなかった。(WHO Food Additive Series No.42, Wills et al., 1969) ²⁾

急性毒性

経口摂取 (PIM 290) ¹⁾

中毒の一般的な経路である。30分以内に80%が吸収され、2時間以内に完全に吸収される。症状としては嗜眠、消化管痛、痙攣、悪心、嘔吐及び下痢がみられ、大量投与により意識消失を伴う死亡が認められた。小児では、70%イソプロピルアルコールを3回以上嚥下した場合、医師による観察が必要な状態となる。イソプロピルアルコール中毒は急速(30～60分)に発症し、数時間以内に最大の作用を示す。重篤な毒作用は初期の消沈及び血圧低下である。その他の症状としては、めまい、一般状態不良、頭痛、錯乱、胃の刺激、腹痛、嘔吐、吐血、血圧低下、頻脈、(循環器系の抑制)、十分な腱反射の消失がみられた。

吸入 (PIM 290)¹⁾

中毒の一般的な経路である。軽度の気道系の刺激性は400 ppmで生じる。高濃度により、悪心、頭痛、もうろうとした状態、嗜眠、運動失調、深い昏睡に陥る。

経皮曝露 (PIM 290)¹⁾

短時間の曝露は刺激性を示さないが、接触時間の延長により中枢神経系への作用を誘発する。(Martinez, 1986)

発熱調整のため大量のイソプロピルアルコールを吸込んだ小児は、結果としてかなりの量を吸収してしまうかもしれない。

眼への接触 (PIM 290)¹⁾

蒸気は400 ppmで軽度の刺激性を示す。液体の眼に対する直接の接触は重篤な刺激性 (Cheminfo, 1989) 及び角膜の損傷を生じる。(Osborn and Rosales, 1981)

慢性毒性

経口摂取 (PIM 290)¹⁾

イソプロピルアルコールの6.4 mg/kgを1日1回6週間摂取させた結果、血液もしくは尿における生化学的もしくは細胞学的検査において明らかな変化は認められなかった。(Cheminfo, 1989)

吸入 (PIM 290)

イソプロピルアルコール製造作業において、sinus cancer及び喉頭癌の過剰な発現が認められている。これは類縁物質であるイソプロピルオイルによるものと考えられた。

経皮曝露 (PIM 290)¹⁾

慢性的な毒性用量の曝露は、昏睡及び死亡を誘発するかもしれない。(Broughton, 1944)

反復もしくは長期の接触により、乾燥性、クラッキング及び湿疹を誘発するかもしれない。

眼への接触 (PIM 290)¹⁾

ウサギにおいて、角膜における酸素の取込みの低下が認められた。(Roseman, 1987)

経過、予後、死因 (PIM 290)¹⁾

中枢神経系の抑制は終末の24時間にしばしばみられる。低血圧の進行は予後不良における特徴である。重篤な中毒患者においてイソプロピルアルコールの排泄のため、そして昏睡時間を短縮するために、他の補助的処置と共に血液透析を行うべきである。

昏睡中の中枢神経系及び呼吸器系の抑制の結果として、死亡が発現する。

臨床における各器官毎に発現する作用

循環器系 (PIM 290) ;末梢血管拡張による低血圧、頻脈 重篤な不整脈は報告されていない (Ellenhorn, 1988)

呼吸器系 (PIM 290) ;呼吸の低下及び死亡

呼気からアセトンが検出可能である (Teramoto, 1987; Buckley, 1986)

神経系 (PIM 290)¹⁾

中枢神経系;めまい感、協調運動の低下、頭痛、錯乱、昏迷の進行、昏睡、腱反射の消失。重篤な神経系の抑制は最後の24時間で認められる。発揚状態は発現しない。

自律神経系;しばしば縮瞳がみられ、一般に眼振が認められる。

骨格及び平滑筋;昏睡において深部腱反射は認められない。

胃腸管 (PIM 290);胃の刺激性が初期に認められ、腹痛及び嘔吐が顕著であり、さらに吐血が認められる場合もある。(Buckley, 1986)

肝臓 (PIM 290);肝機能障害が報告されている。(Kulig, 1984)

泌尿器系 (PIM 290)¹⁾、腎臓 (PIM 290)¹⁾;急性尿細管壊死及びミオグロビン尿症が報告されている。(Buckley, 1986)

皮膚 (PIM 290)¹⁾;反復もしくは慢性の直接接触による、乾燥、刺激性、アレルギー性湿疹

眼、耳、鼻、喉:局所作用 (PIM 290)¹⁾;眼:蒸気は刺激性を示す、液体は角膜の損傷を含む強度の刺激性を示す。

血液 (PIM 290) ¹⁾;ミオグロビン尿症, 溶血性貧血が報告されている。

アレルギー反応 (PIM 290) ¹⁾;アレルギー性湿疹が報告されている。

■ 引用文献

1) Isopropyl alcohol (PIM 290): accessed; Oct. 2004,

<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim290.htm>)

2) WHO Food Additive Series No.42 Saturated aliphatic secondary alcohols, ketones, and related saturated and unsaturated esters. (accessed; Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je15.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 イソ吉草酸イソアミル

英文名 Isoamyl Isovalerate

CAS 659-70-1

別名 Isopentyl isovalerate, Isoamyl valerianate, Amyl valerate, Amyl isovalerate, Apple oil

収載公定書 薬添規(2003) 食添

用途 着香剤・香料

■ 最大使用量

歯科外用及び口中用 192 μ L/mL

■ GRAS(172.515)

■ JECFAの評価

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
ラット	経口	5 g/kg	Moreno, 1976 ¹⁾
ウサギ	経口	81mmol/kg	Munch, 1972 ¹⁾
ウサギ	経皮	5 g/kg	Moreno, 1976 ¹⁾

■ 遺伝毒性

(WHO Food Additive Series No.42) ²⁾

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97、TA102	直接法及び代謝活性化法: 0.01-1 mg/plate	陰性	藤田ら, 1994 ²⁾

■ 局所刺激性

イソ吉草酸イソアミル原液をウサギの健常及び損傷皮膚に24時間閉塞貼付した結果、中等度の刺激性が認められた。Monero, 1976 ¹⁾

以下については該当文献なし

■ 反復投与毒性

■ 癌原性

■ 生殖発生毒性

■ その他の毒性

該当文献なし

■ ヒトにおける知見

被験者にイソ吉草酸イソアミルを流動パラフィンで2%濃度で48時間閉塞パッチ貼付を行った結果、刺激性は認められなかった。Epstein, 1976 ¹⁾

被験者30名にイソ吉草酸イソアミルを流動パラフィンで2%濃度でマキシミゼーション試験を実施した結果、感作性は認められなかった。Kligman, 1966, Klingman & Epstein, 1975 ¹⁾

■ 引用文献

1) Isoamyl isovalerate Food Cosmetics Toxicol. 1978; 16: 789

2) 藤田 博, 青木直人, 佐々木美枝子 Salmonella typhimurium TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験(第9報) 東京衛研年報 1994: 45: 191-199

| [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 イノシトール
英文名 Inositol

CAS 87-89-8

別名 イノシット(50035)、;1β,2β,3β,4α,5β,6α-Cyclohexane-hexol、Meso-Inositol、Myo-Inositol

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 安定化剤 賦形剤 無痛化剤

■ 最大使用量

経口投与 42mg、静脈内注射 50mg、筋肉注射 60mg

■ GRAS(107.100,182.5370,184.1370)

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	☐ 腹腔内投与	> 3g/kg	¹⁾
ラット	☐ 静脈内投与	> 750mg/kg	¹⁾
マウス	☐ 腹腔内投与	> 10g/kg	²⁾

■ 反復投与毒性

最小毒性発現量

マウス 腹腔内投与 18,900mg/kg/9 weeks ³⁾

マウス 腹腔内投与 151.2g/kg/18 weeks ³⁾

マウス 腹腔内投与 428,400mg/kg/17 weeks ⁴⁾

以下該当文献なし

■ 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

1) Japanese Kokai Tokyo Koho Patents., #92-9328

2) Toksikologicheskii Vestnik., (2),25,1994

3) Cancer Letters, 167,1,2001

4) Cancer Letters, 37,123,1999

| メニューへ |

和名 イブシロンーアミノカプロン酸

英文名 ϵ -Aminocaproic Acid

CAS 60-32-2

別名 6-アミノヘキサン酸、アミノカプロン酸

収載公定書 局外規(2002) 外原規(2006) USP/NF(28/23)(Aminocaproic acid) EP(5)
(Aminocaproic acid)

用途 緩衝剤

■最大使用量

眼科用剤 5mg/g、経皮 5mg/g

■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

該当文献なし

■癌原性

該当文献なし

■生殖発生毒性

ウサギの妊娠初期(妊娠1～5日もしくは1～9日)に ϵ -アミノカプロン酸(EACA)の357 mg/kg/日(4回に分けて投与)を経口投与し妊娠10日に検査した結果、着床率、胚・胎児数及び大きさにEACA投与の影響は認められなかった。1) (Andrade et al. 1978)

■局所刺激性

該当文献なし

■その他の毒性

ϵ -アミノカプロン酸の1, 2及び5 mg/kgを人工脳脊髄液としてラットの側脳室内に投与した結果、中枢神経系の抑制が認められた。発現した症状として、自発運動の低下、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長、カタレプシーが観察された。 ϵ -アミノカプロン酸の1及び2 g/kgの腹腔内投与では、抑制性の症状は認められなかった。これらの結果から、 ϵ -アミノカプロン酸は血液脳関門を通過し難いことが推察された。いずれの投与経路においても、ペンテトラゾール及びストリキニーネ誘発痙攣に対する ϵ -アミノカプロン酸の作用は認められなかった。2) (Szurska, 1971)

■ヒトにおける知見

血圧低下、徐脈、不整脈の発現を防ぐため、急速静注は避けなければならない。³⁾ (Gilman et al. 1980)

動物において催奇形性が報告されているので、ヒトの妊娠2期までの使用は避けなければならない。残りの妊娠3期においては、緊急の場合にのみ使用可能である。⁵⁾ (Osol, 1980)

DIC患者に投与すると、重篤な、もしくは致死的な血栓形成が発現する可能性がある。フィブリン溶解性の出血に使用する場合は、潜在的なDICがないことを確認した後に使用するべきである。¹⁾ (AMA, 1980)

■引用文献

- 1) American Medical Association, AMA Department of Drugs. AMA Drug Evaluations. 4th ed. Chicago: American Medical Association, 1980., p. 1110.
- 2) Andrade ATL, Shaw ST, Guerra MO and Aaronson DE: Effects of epsilon-aminocaproic acid on fertility in the rabbit. J Reprod Fert 52, 261-264, 1978.
- 3) Gilman AG, Goodman LS and Gilman A (eds.): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980., p.1362
- 4) Grant WM: Toxicology of the eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974., p.114.
- 5) Osol A (ed.): Remington's Pharmaceutical Sciences. 16th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980. p.771.
- 6) Szurska H: Effect of epsilon-aminocaproic acid on the central nervous system of the albino rat. Diss Pharm Pharmacol 23: 1-7, 1971.

| 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 イリス根末
英文名 Powdered Iris Root

CAS

別名 イリス根

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 基剤

■ 最大使用量

一般外用剤 170mg/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 インジゴカルミン

英文名 Indigocarmine

CAS 860-22-0

別名 食用青色2号(102385)、Food Blue No.2、FD & C Blue No.2

収載公定書 JP(15) 食添(7) USP/NF(28/23)

用途 着色剤

■最大使用量

その他の外用 微量

■JECFAの評価

0-5mg/kg bw (Summary of Evaluation Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(1974))

■単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	□経口	□2.5g/kg	Sweet, 1987 ¹⁾
マウス	□経口	□>2500mg/kg	WHO, 1970 ²⁾
マウス	□皮下	□405mg/kg	WHO, 1970 ²⁾
ラット	□経口	□2000mg/kg	1), Lu and Lavalee, 1964 ²⁾
ラット	□静脈	□93mg/kg	WHO, 1970 ²⁾

■反復投与毒性

マウス

マウスに本色素2.5mgを1%水溶液として週1回ずつ104週間皮下注射した。多くのマウスが注射後急性中毒症状である痙攣により死亡し、生存例では各種腫瘍の散発がみられたが、対照群(生理食塩水)との間に差を認めることは出来なかった。²⁾ (Hansen, 1964)

1群雌雄各30匹のマウスに0.2、0.4、0.8又は1.6%含有飼料を80週間与えた。対照群には雌雄各60匹を用いた。死亡率、体重増加、臓器重量及び病理組織所見には腫瘍発生頻度を含め毒性は認められなかった。³⁾ (Hooson et al., 1975)

1群雌雄60匹のCD-1マウスに0.5、1.5又は5.0%含有飼料を最大23ヶ月まで与え、毒性は全く認められなかった。²⁾ (Borzelleca et al., 1985)

ラット

ラットに250mg/kgずつ1日2回3日間皮下注射し、4日目に屠殺したところ、体重の減少がみられたが子宮重量に変化はなかった。²⁾ (Graham and Allmark, 1959)

1群雌雄各24匹のOsborne-Mendel系ラットに本剤の0.5、1、2又は5%含有飼料を2年間与えた。雄の2%及び5%群で成長抑制が見られたが、生存率、3、11、17及び22ヶ月目に行った血液学的検査、及び最終時の病理学的検査における臓器重量のいずれにも検体投与の影響は見られず、また病理組織学的所見においても検体に起因する変化は認められなかった。²⁾ (Hansen, 1964)

1群雌雄各60匹のCDラット(F0)に、本剤の0、0.5、1.0、2.0%含有飼料を交配2ヶ月前から与え、得られた動物(F1)を用い、雌雄1群各70匹に同様の投与量で最高30ヶ月まで投与した。毒性及び発癌性は認められず、わずかに投与量に依存した摂餌量の増加が認められた。²⁾ (Borzelleca et al., 1985)

イヌ

6ヶ月齢のビーグル犬10匹を用い、雌雄各2匹を1群として本剤の1及び2%含有飼料を与え、対照群には雌雄各1匹を用いて2年間の実験を行った。19週で2%群の2匹が死亡したので、この2匹と対照群に1匹の動物を補充した。2年の間に2%群の4匹が死亡し、1%群の1匹が死に瀕して切迫屠殺し、剖検を行ったが、これらの死亡は全て偶発的なウイルス感染によるものと考えられ、検体投与によると考えられる変化は臨床症状、臓器の肉眼的ならびに組織学的所見のいずれにも認められなかった。前記ウイルス感染による死亡のため、本動物における無作用量を定めることは出来なかった。²⁾(Hansen, 1964)

ブタ

生後10週齢の同腹のブタを用い、1群雌雄各3匹に本剤の0、150、450又は1350mg/kg/dayを混餌投与により90日間与えた。成長、尿検査及び血液化学検査、臓器重量には異常は見られなかった。1350mg/kg群の雄3匹中の2匹においては、45及び90日後に血中ヘモグロビン量及び赤血球数の軽度の減少がみられた。病理組織学的検査では150mg/kg群の雄1匹に肝膿瘍が認められたが、投与に起因するものではなかった。これらの結果から本剤の無影響量は450mg/kg/dayと考えられた。従って、英国での本剤のヒトでの摂取許容量は0-17mg/kg/dayと推定される。⁵⁾(Gaunt et al., 1969)

■ 遺伝毒性

E..Coli培地に食用青色2号を0.5g/100mLの濃度で添加培養したが、突然変異を発生する作用は見られなかった。²⁾(Lueck and Rickerl, 1960)

ラットの優性致死試験では陰性であったが、マウスのin vivo試験で染色体異常が、哺乳類の培養細胞を用いた試験では変異原性が認められた。²⁾(BIBRA-working group, 1995)

■ 癌原性

ラットを用い、はじめに2%水溶液1mL、その後0.5%溶液0.5mLずつを7ヶ月の間に55回皮下注射し、その後生涯にわたって観察した。局所には腫瘍発生を認めず、1例の腋窩に腫瘍発生を認めた。²⁾(Oettel et al., 1965)

80匹のOsborne-Mendel系ラットに本剤の20mgを2%水溶液として週1回、対照群は100匹のラットに生理食塩水を週1回2年間にわたり皮下注射した。対照群では1例の注射部位に線維腫が見られたのに対し、実験群では14例に線維肉腫が見られ、そのうちの2例では転移が認められた。またC3H及びC57BL系マウスの各50匹に2.5mgを1%液として週1回、対照群には各50匹のマウスに生理食塩水を週1回皮下注射してラットと同様な実験を行ったところ、11-102週の間には本剤注射直後に痙攣を起こして死亡するものがC3Hマウスでは14%、C57BLマウスでは34%に見られ、有意の死亡率増加があったが、腫瘍発生については検体投与による影響は認められなかった。²⁾(Hansen, 1964)

■ 生殖発生毒性

ラットでは1群20匹のCD系妊娠ラットを用い、0.5%メトセル(対照群)、レチノイン酸(陽性対照)7.5mg/kg/day又は本剤の25、75、250mg/kg/dayを妊娠6-15日の間、胃ゾンデを用いて経口投与した。ウサギでは1群10匹の妊娠Dutchウサギを用い、0.5%メトセル(対照群)、サリドマイド(陽性対照)150mg/kg/day又は本剤の25、75、250mg/kg/dayを妊娠6-18日の間、胃カテーテルを用いて経口投与した。いずれにおいても検体投与に関連した一定の有意な毒性は観察されなかった。胎仔の異常は双方の陽性対照で認められたが、本剤はラット、ウサギの両動物種において催奇形性及び発育毒性を示さなかった。⁴⁾(Borzelleca et al., 1987)

■ 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) 医薬品添物ハンドブック、監修；永井恒司、薬事日報社、2001年pp76
- 2) 食品添加物公定書解説書 第7版、監修；鈴木郁生、野島庄七、谷村顕雄、廣川書店、1999年ppD-784
- 3) Hooson J, Gaunt IF, Kiss IS, Grasso P, Butterworth KR. Long-term toxicity of indigo carmine in mice. Food Cosmet. Toxicol. 1975; 13; 167-76
- 4) Borzelleca JF, Goldenthal EI, Wazeter FX, Schardein JL. Evaluation of the potential teratogenicity of FD & C Blue No.2 in rats and rabbits. Food Chem. Toxicol. 1987; 25; 495-7
- 5) Gaunt IF, Kiss IS, Grasso P, Gangolli SD. Short-term Toxicity Study on Indigo Carmine in the Pig. Food Cosmet. Toxicol. 1969; 7; 17-24

| [メニューへ](#) |

和名 ウコン抽出液
英文名 Turmeric Extract

CAS

別名

収載公定書 食添(7)(ウコン色素) 外原規(2006)(ウコンエキス)

用途 着色剤

■ 最大使用量
経口投与 微量

■ JECFAの評価

ターメリックとしてのラットでの無毒量は混餌投与で0.5%(=5000ppm)であり、これは1日当たり250mg/kg bwに相当する。ヒトでの1日許容摂取量(ADI)は暫定値として、ターメリックは0-2.5mg/kg bw.、クルクミンは0-0.1mg/kg bw.である。1)

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	□ 経口	□ 2g/kg bw	Srimal & Dhawan, 1973 ¹⁾
ラット	□ 経口	□ 5g/kg bw	Wahlstrom & Blennow, 1978 ¹⁾

■ 反復投与毒性

ラット

1群雌雄各5匹のWistar系ラットに、2.5g/kg bwのターメリック又はターメリックのアルコール抽出液を300mg/kg bwを食餌に混入して1日間投与した。その後、対照食を与え、3週間観察した。投与群では対照群と比べ、死亡率、体重又は心、肝、腎の重量、肉眼的所見及び顕微鏡的検査に異常は観察されなかった。¹⁾ (Shankar et al., 1980)

1群雌雄各7匹の白色ラットに、基礎食又は500mg/kg bw/日相当のターメリック含有食を3ヶ月間与えた。対照・投与群間に体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎の相対重量及び組織学的所見に統計学的に有意な変化はなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

1群雄10匹のWistar系白色ラットに、0.3、1.0、10%のターメリック又は0.1、0.5、1.0、2.0%のクルクミンを含有食を8週間与えた。ターメリック10%群では、摂餌量減少に伴うと思われる食餌効率の低下が見られた。他の用量群では、体重、血液学所見、血清の蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロールに影響は見られなかった。死亡例はなく、胃腸管、肝、脾、腎に病理組織学的な変化は認められなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

1群雌雄各20匹のラットに、0.5%の市販のターメリックを含んだ食餌を420日間与えた。対照群には雌雄各15匹を用いた。試験に供した動物の平均寿命は16.5ヶ月で、対照群は17ヶ月であった。成長、血液学的所見、繁殖機能は対照群と同様、正常であった。肝臓の鬱血は、試験動物も対照群も同じように見られた。腫瘍は認められなかった。第一世代の全生涯に亘る追跡調査では、雌ラットの1例に良性腫瘍を認めた以外に異常はなかった。¹⁾ (Truhaut, 1958)

モルモット

1群雄5匹のモルモットに、2.5g/kgのターメリック又はターメリックのアルコール抽出液の300mg/kg bwを食餌に混入して1日間与えた。その後、対照食を与え、3週間観察した。投与群では対照群と比べ、死亡率、体重又は心、肝、腎の重量、肉眼的所見及び顕微鏡的検査に異常は観察されなかった。¹⁾ (Shankar et al., 1980)

成熟した雄のモルモット5匹の群に、500mg/kg bwのターメリック又は60mg/kg bwのターメリックのアルコール抽出液を基礎食に混入して3ヶ月間与えた。観察期間中に死亡例はなく、被

検物質は、体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎・心の相対重量及び組織学的な影響を与えなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

イヌ

雄3匹の子犬の群に、500mg/kg bwのターメリック又は60mg/kg bwのターメリックのアルコール抽出液をミルクに混合して3ヶ月間与えた。観察期間中に死亡例はなく、被検物質は、体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎・心の相対重量及び組織学的な影響を与えなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

2匹のイヌに、市販ターメリックを約1%含む食餌を1年間与えた。対照群の2匹と比較し、有意な影響は認められなかった。¹⁾ (Truhaut, 1958)

ブタ

1群雌雄各4匹のブタに、57、286又は1430mg/kg bw/日のターメリック精油樹脂(クルクミン含量17.5%)を3ヶ月間与えた。対照群には雌雄各6匹のブタを用いた。剖検では変化は認められなかった。詳細な生物学的、生化学的、組織学的報告は不明である。¹⁾ (Poulsen, 1982)

サル

成熟した3匹の雌サル群に、2.5g/kgのターメリック又はターメリックのアルコール抽出液を300mg/kg bwを食餌に混入して3週間で与えた。対照群と比較して投与による影響は、死亡率、体重、心・肝・腎の重量及び顕微鏡の所見に認められなかった。¹⁾ (Shankar et al., 1980)

4匹の雄サルに、500mg/kg bw/日のターメリックをバナナに隠して9ヶ月間与えた。同じような群を対照に供した。血液、尿検査、及び肝、腎、心、脳、脾及び精巣の組織に影響は認められなかった。詳細は不明である。¹⁾ (WHO, 1980)

■ 遺伝毒性

クルクミンの根茎を碎き、水で抽出物を希釈したクルクミン抽出液は、*Allium cepa*の根の先端細胞の細胞分裂中期に異常を来した。主たる異常は染色体破損であった。加えて、C-有糸分裂、体細胞分離、二核細胞、分裂後期の多極性が観察された。¹⁾ (Abraham et al., 1976)

in vitroにおける哺乳類細胞に及ぼすターメリックのアルコール抽出液の影響を、Chineseハムスター(*Cricetus griseus*)の細胞、cactusマウス(*Peromyscus eremicus*)とIndian muntjac(*Muntiacus muntjac*)の細胞株Don及び短期のヒトの培養リンパ球を用いて検討した結果、有糸分裂停止と同様な染色体の形態異常(染色分体の分離、切断、崩壊)が見られた。Chineseハムスター細胞による標識ヌクレオシドの取込みは、ターメリック抽出物の濃度によって著しく抑制されたが、その濃度では染色体の形態に検知しうる変化は生じなかった。¹⁾ (Goodpasture & Arrighi, 1976)

Swiss白色の離乳マウスを用い、対照食、0.5%のターメリック含有食又は0.015%のクルクミン含有食を12週間与え、以下の遺伝毒性研究を行った。クルクミン、ターメリック投与群は共に、小核試験(1群雌8匹)においても骨髓の染色体(1群雌雄5匹)においても細胞遺伝学的な影響は認められなかった。同様に、試験食を与えられた雄15匹と雌45匹のマウスを用いた優性致死試験においても被検物質の影響はなかった。これとは別の、1群雌雄各5匹のラットに0、0.05又は0.5%のターメリックを含有する調剤済みの食餌、又は0.5%のターメリックを含んだ未調剤の食餌を12週間与えた実験においても骨髓の染色体異常は見られなかった。

¹⁾ (Vijayalaxmi, 1980)

ターメリックは、倍数体イースト株B234系の遺伝子交換誘発試験において反応性を示さなかった。¹⁾ (Murthy, 1979; Sankaranayavan & Murphy, 1979)

クルクミンは、TA-98とTA-100を使ったサルモネラ/マイクロゾーム試験、ハムスターの肺線維芽細胞とヒト胎児の繊維芽細胞を用いた姉妹染色分体交換及びカイコの変異試験で活性を示さなかった。反応陽性であったのは、枯草菌(*B. subtilis*)を用いた復帰変異試験及びハムスターの肺線維芽細胞の染色体異常試験であった。¹⁾ (Kawachi et al., 1980)

クルクミン及び市販のターメリック精油樹脂(17.5%のクルクミンを含有)は、1.28、6.4、32.0、160µg/plateの濃度で、TA-1535、TA-100、TA-98を使ったサルモネラ/哺乳類マイクロゾーム試

験では反応性を示さなかった。¹⁾ (Jensen, 1982)

ターメリックの温水抽出液を雄のキロシヨウジョウバエに投与した時、ターメリックは性染色体の欠如及び優性致死変異を誘発しなかった。¹⁾ (Abraham & Kesavan, 1978)

クルクミンはin vitroでChineseハムスターの卵巣細胞において染色体損傷を誘発しなかった。¹⁾ (Au & Hsu, 1979)

■ 癌原性
該当文献なし

■ 生殖発生毒性
妊娠ラットに、ウコン (Curcuma longa) の根茎を石油エーテル、アルコール又は水で抽出した物の100または200mg/kgを妊娠1-7日に、胃ゾンデで投与した結果、出生率は低下した。ウサギに抽出物を200mg/kgまで投与した研究では、排卵抑制は見られなかった。¹⁾ (Garg, 1974)

1群10匹の雄と20匹の雌の白色ラットに、毎日、ターメリック500mg/kg又はターメリックアルコール抽出液60mg/kgを食餌に混入して与えた。2群の対照群を比較グループとして使った。F0世代の投与は生後28日から行った。最初の交配は試験食餌開始12週間後から行った(雄1匹に対して雌2匹)。授乳期間は3週間とした。離乳した雌は次の交配まで2週間休ませた。最初の交配で生まれた同腹仔は離乳時に間引いた。2番目の同腹仔から、雄10匹、雌20匹をそれぞれの群より選んだ。このF1世代は成熟後、親世代と同じように交配させた。研究はF2世代まで続けられた。ここまでは、最初のF0世代の2回の交配の結果だけが利用できる。その結果、各群間に受精率、妊娠率、生育力・授乳指標、仔の体重・数に有意な違いはなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

■ 局所刺激性
該当文献なし

■ その他の毒性
クルクミンの経口投与は、マウスやラットを用いた種々の試験系で炎症反応を抑制することが見出されている(Ghatak & Basu, 1972; Srimal & Dhawan, 1973)。経口投与で160mg/kgまで用量を上げると、クルクミンはマウスのフェニルキノン誘発writhingを抑制しなかった。80mg/kgでは発熱ラットの体温を低下させなかった。また、麻酔ネコにおける血圧及び呼吸は10mg/kgの静注で影響されなかった。¹⁾ (Srimal & Dhawan, 1973)

1群10匹の白色Porter系ラットに、2%のアラビアゴムに懸濁したクルクミンを50又は100mg/kg、6日間経口投与をした。高用量では胃の糜爛が見られ、ムチン含有量の変動が潰瘍の原因であると報告された。アドレナリン、コリン、トリプタミン及びヒスタミン受容体拮抗薬の前処理によって部分的には潰瘍の進展が抑制された。メチアמיד(meiamide)では完全にその障害が防御された。¹⁾ (Gupta et al., 1980)

in vitroで 5.15×10^{-3} Mのクルクミンは、ラットの脳標本の過酸化を95%抑制した。¹⁾ (Sharma, 1976)

■ ヒトにおける知見
該当文献なし

■ 引用文献
1) WHO Food Additives Series 17, 1982 TERMERIC AND CURCUMIN
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17aje30.htm>