

あ/か/さ/た/な/は/ま/や/ら/わ/英数字/

あ行

- アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー分散液
- アジピン酸
- アジピン酸ジイソブチル
- アジピン酸ジイソプロピル
- アジピン酸ジオクチル
- アジピン酸ポリエステル
- 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン
- 亜硝酸ナトリウム
- アスコルビン酸
- アセチルトリブタン
- アセチルトリブタンナトリウム
- アセトアニリド
- アセトン
- アプロチニン液
- アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS
- アミノ安息香酸エチル
- アミノエチルスルホン酸
- アラビアゴム
- アラビアゴム末
- アラントイン
- アラントイン- α -ピロリドンカルボン酸ナトリウム
- アルキルアリルポリエーテルアルコール
- アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム液
- アルギン酸
- アルギン酸ナトリウム
- アルギン酸プロピレングリコール
- アルファチオグリセリン
- アルブミン
- アルモンド油
- 安息香酸
- 安息香酸ナトリウム
- 安息香酸ベンジル
- アンソコウ
- イオウ
- イソシアヌール酸
- イソステアリアルアルコール
- イソステアリアルバルミテート
- イソステアリン酸
- イソステアリン酸ヘキサデシル
- イソプロパノール
- イソ吉草酸イソアミル
- イノシトール
- イブプロフェンアミノカプロン酸
- イリス根末
- インジゴカルミン
- ウコン抽出液

か行

- カアトレジン
- カカオ脂
- 加水分解ゼラチン末
- 加水ラノリン
- カゼイン酸ベプトン
- カプリル酸ナトリウム
- カプリン酸
- カラヤゴム末
- カラギーナン
- カルバコール
- カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム
- カルボキシメチルスターチナトリウム
- カルミン
- カルメロースカリウム
- カルメロースカルシウム
- カルメロースナトリウム
- カロチン液
- カロベプタイド
- 還元麦芽糖アメ
- 還元ラノリン
- 感光素201号
- 含水二酸化ケイ素
- 含水無晶形酸化ケイ素
- 乾燥クローラ
- 乾燥酵母
- 乾燥水酸化アルミニウムゲル
- カンゾウ
- カンゾウエキス
- カンゾウ粗エキス
- キサンタンガム
- キシリトール
- 希塩酸
- 吸着精製ラノリン
- 鉛箔
- グア-ガム
- クエン酸
- クエン酸カルシウム
- クエン酸トリエチル
- クエン酸ナトリウム
- グリチルリチン酸
- グリチルリチン酸三ナトリウム
- グリチルリチン酸二アンモニウム
- グリチルリチン酸二カリウム
- グリチルリチン酸モノアンモニウム
- グリチルリチン酸
- グルコノ- δ -ラクトン
- グルコン酸
- グルコン酸カルシウム
- グルコン酸クロロヘキシジン液
- グルコン酸ナトリウム
- グルコン酸マグネシウム
- クレアチニン
- クレゾール
- クレゾール酸
- クロスカルメロースナトリウム
- クロスボロド
- クロロヒドロキシアルミニウム
- クロクロレソール

- ウルソデオキシコール酸
- 液化石油ガス
- 液状ラノリン
- 液糖
- エステルガム
- エタノール
- エチルセルロース
- エチルマルトール
- エチル尿素
- エチレンカーボネート
- エチレングリコール
- エチレンジアミン
- エチト酸カルシウム二ナトリウム
- エチト酸四ナトリウム
- エーテル
- エリスリトール
- エリソルビン酸
- エリソルビン酸ナトリウム
- 塩化亜鉛
- 塩化亜鉛溶液
- 塩化アルミニウム
- 塩化カルシウム
- 塩化セチルピリジニウム
- 塩化第二鉄
- 塩化ナトリウム
- 塩化ベンザルコニウム
- 塩化ベンザルコニウム液
- 塩化ベンゼトニウム
- 塩化ベンゼトニウム液
- 塩化メチルロザニン
- 塩酸
- 塩酸アルギニン
- 塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液
- 塩酸グルコサミン
- 塩酸クロロヘキシジン
- 塩酸システイン
- 塩酸トリエタノールアミン
- 塩酸メプシルカイン
- 塩酸リジン
- 塩酸リドカイン
- 黄色化鉄
- 黄色ワセリン
- 黄色三二酸化鉄
- オキシベンゾン
- オクチルデシルトリグリセリド
- オクチルデカノール
- オクチルフェノキシエチルエーテルスルホン酸ナトリウム
- オリブ油
- オレイルアルコール
- オレイン酸
- オレイン酸エチル
- オレイン酸オレイル
- オレイン酸デシル
- オレンジ
- オレンジエキス
- オレンジエッセンス
- オレンジ油

[TOP]

- ケイ酸アルミニウムマグネシウム
- ケイ酸カルシウム
- ケイ酸マグネシウム
- ケイ酸マグネシウムアルミニウム
- 軽質酸化アルミニウム
- 軽質無水ケイ酸
- 結晶セルロース
- ゲンチジン酸エタノールアミド
- 高度精製卵黄レシチン
- 合成ケイ酸アルミニウム
- 合成ケイ酸マグネシウムナトリウム
- コハク化ゼラチン
- コポリビドン
- ゴマ油
- コレステロール
- コロイド性含水ケイ酸アルミニウム
- コロジオン

[TOP]

さ行

- サッカリン
- サフラワ-油
- サフラワ-油脂肪酸
- サラシミツロウ
- サリチル酸エチレングリコール
- サリチル酸メチル
- 三二酸化鉄
- 酸化カルシウム
- 酸化チタン
- 酸化亜鉛
- ジイソプロパノールアミン
- ジエタノールアミン
- ジオクチルソジウムスルホサクシネート
- ジステアリン酸ポリエチレングリコール
- ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート
- ジブロピレングリコール
- ジブチルヒドロキシトルエン
- 脂肪酸エステルポリオキシエチレン誘導体
- 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン
- ジメチルエーテル
- ジメチルシロキサン・メチル(ポリオキシエチレン)シロキサン共重合体
- ジメチルポリシロキサン
- ジメチルポリシロキサン(内服用)
- ショウキョウ油
- 消石灰
- 消石灰ナトリウムカリウム
- 消石灰水素カリウム
- 臭化カリウム
- 臭化カルシウム
- 臭化ナトリウム
- 重質無水ケイ酸
- 精製白油
- 硝酸カリウム
- シリコーン樹脂エマルジョン
- ジンコウ末
- 親油性モノオレイン酸グリセリン
- 親油性モノステアリン酸グリセリン

- スクワラン
- スクワレン
- 酢酸
- 酢酸カリウム
- 酢酸カルシウム
- 酢酸トコフェロール
- 酢酸ナトリウム
- 酢酸ワタリ酸セルロース
- 酢酸亜鉛
- 水酸化アルミナマグネシウム
- 水酸化アルミニウム
- 水酸化アルミニウムゲル
- 水酸化マグネシウム
- 水素添加ダイズリン脂質
- 水素添加ラノリンアルコール
- 水素添加ロジングリセリンエステル
- ステアリアルアルコール
- ステアリン酸
- ステアリン酸アルミニウム
- ステアリン酸カリウム
- ステアリン酸カルシウム
- ステアリン酸ナトリウム
- ステアリン酸ポリオキシル40
- ステアリン酸ポリオキシル45
- ステアリン酸ポリオキシル55
- ステアリン酸マグネシウム
- ステアリン酸亜鉛
- 精製カンゾウエキス末
- 精製ラノリン
- 精製大豆レシチン
- 精製白糖
- 石灰水
- 石油ベンジン
- セタノール
- セチルアルコール 脂肪酸エステル
- セチル硫酸ナトリウム
- セッコウ
- セトステアリアルアルコール
- セトステアリアルアルコール・セトステアリン酸ナトリウム混合物
- セトステアリアルアルコール・ラウリル硫酸ナトリウム混合物
- セトマクロゴール
- セバシン酸ジイソプロピル
- セバシン酸ジエチル
- ゼラチン
- ゼラチン加水分解物
- セラック
- セレシン
- センブリ
- 疎水性無水ケイ酸
- ソルビン酸
- ソルビン酸カリウム

|| TOP >

た行

- ダイズ硬化油
- ダイズ油
- 大豆レシチン

- 第三リン酸カルシウム
- タウマチン
- タルク
- 炭酸アンモニウム
- 炭酸プロピレン
- 炭酸水素カリウム
- タンニン酸
- チオグリコール酸
- チオグリコール酸ナトリウム
- チオシアン酸カリウム
- チオリソグロ酸ナトリウム
- チオ硫酸ナトリウム
- チモザール
- チモール
- 中鎖脂肪酸トリグリセリド
- 沈降炭酸カルシウム
- デスオキシコール酸ナトリウム
- テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット
- デヒドロ酢酸
- デヒドロ酢酸ナトリウム
- 低置換ヒドロキシプロピルセルロース
- 天然ケイ酸アルミニウム
- デンプリン酸エステルナトリウム
- 糖酸カルシウム
- トウヒ油
- トウモロコシデンプン
- トコフェロール
- トラガント
- トラガント末
- トリアセチン
- トリイソクタン酸グリセリン
- トリイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリド
- トリイソプロパノールアミン
- トリエタノールアミン
- トリエチレンジグリコール
- トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)
- トリカプリリン
- トリクロロエタン
- トリスチアリン酸ソルビタン
- トリスチアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン
- トリプシン
- トロメタモール
- 豚脂

|| TOP >

な行

- ナタネ油
- ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート
- ニコチン酸ベンジルエステル
- 二酸化ケイ素
- 乳酸
- 乳酸アルミニウム
- 乳酸エチル
- 乳酸セチル
- 乳糖
- 尿素
- 濃グリセリン

|| TOP >

は行

- 塩化ベンザルコニウム液50
- ノナン酸ワニルアミド
- ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム

- 白色セラック
- 白糖
- パラオキシ安息香酸ブチル
- パラオキシ安息香酸メチル
- パラオキシ安息香酸イソプロピル
- パラオキシ安息香酸エチル
- パラフィン
- パラホルムアルデヒド
- パルミチン酸
- パルミチン酸イソプロピル
- パルミチン酸セチル
- ヒアルロン酸ナトリウム
- ビターエッセンス
- ビターココレート
- ヒドロキシプロピルスターチ
- ヒドロキシプロピルセルロース
- ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208
- ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート
- ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
- ヒドロキノン
- ヒマシ油
- ヒマワリ油
- ビロ錠硫酸ナトリウム
- フィチン酸
- フィステロール
- フェニルエチルアルコール
- フェノール
- フェノールレッド
- フェロシアン化カリウム
- フェンプロバメート
- フタル酸ジエチル
- フタル酸ジブチル
- フタル酸トリブチルグリコレート
- フドウ糖
- 部分アルファー化デンプン
- フマル酸
- フマル酸ステアリンナトリウム
- フマル酸ナトリウム
- ブルラン
- プロピオン酸
- プロピオン酸ナトリウム
- ヘキシルデカノール
- ヘスペリジン
- ペパーミントエッセンス
- ペパーミントパウダー
- ペヘニルアルコール
- ペヘン酸
- ペルメチルサルム
- ペンゾトリアゾール
- ホウ砂
- ホウ酸

- ホウ酸アンモニウム
- ポビドン
- ポビドンK17
- ポリオキシエチレン(1)ポリオキシプロピレン(1)セチルエーテル
- ポリオキシエチレン(10)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル
- ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール
- ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール
- ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール
- ポリオキシエチレン(17)ポリオキシプロピレン(23)セチルエーテル
- ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレンジグリコール(70)
- ポリオキシエチレン(3)ポリオキシプロピレン(17)グリコール
- ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール
- ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル
- ポリオキシエチレンオレイルアミン
- ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ジエタノールアミン
- ポリオキシエチレンステアリンエーテルリン酸
- ポリオキシエチレンセチルエーテル
- ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム
- ポリオキシエチレンセトステアリンエーテル
- ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート
- ポリオキシエチレンヒマシ油
- ポリオキシエチレンラノリン
- ポリオキシエチレンラノリンアルコールエーテル(5E.O.)
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油100
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60
- ポリソルベート40
- ポリソルベート65
- ポリビニルアルコール(完全けん化物)
- ポリビニルアルコール(部分けん化物)
- ポリプロピレンジグリコール2000
- ポリ塩化ビニル
- ホルマリン

|| TOP >

ま行

- マクロゴール1000
- マクロゴール1500
- マクロゴール1540
- マクロゴール200
- マクロゴール300
- マクロゴール400
- マクロゴール4000
- マクロゴール600
- マクロゴール6000
- マルチトール
- マルチトール液
- マルトース
- マレイン酸
- マロン酸
- ミリスチルアルコール
- ミリスチン酸

- ミリスチン酸イソプロピル
- ミリスチン酸オクチルドデシル
- ミリスチン酸セチル
- ミリスチン酸ステアリン
- 蒸水ケイ酸水合物
- 蒸水フタル酸
- メグルミン
- メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
- メタスルホ安息香酸ナトリウム
- メタノール
- メタンサルホン酸
- メチルイソブチルケトン
- メチルエチルケトン
- メチルセルローズ
- メチルフェニルポリシロキサン
- 樟炭油
- モノエタノールアミン
- モノステアリン酸アルミニウム
- モノステアリン酸グリセリン
- モノステアリン酸プロピレングリコール
- モノステアリン酸ポリエチレングリコール
- モノラウリン酸ポリエチレングリコール
- モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビット

|| TOP ^

や行

- 薬用炭
- ヤシ油
- ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド
- ヨウ化カリウム
- ヨウ化ナトリウム

|| TOP ^

ら行

- ラウリルアルコール
- ラウリルジメチルアミノキシド液
- ラウリル硫酸ナトリウム
- ラウリン酸ジエタノールアミド
- ラウリン酸ヘキシル
- ラウロイルサルコシンナトリウム
- ラウロマクロゴール
- 酪酸リポフラビン
- ラノリンアルコール
- ラノリン脂肪酸イソプロピル
- 卵黄リン脂質
- 卵白アルブミン
- リドカイン
- リノール酸イソプロピル
- リノール酸エチル
- リポフラビン
- 硫酸オキシキノリン
- 硫酸カリウム
- 硫酸プロタミン

- 硫酸亜鉛
- 硫酸銅
- リン酸
- リン酸ジセチル
- リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル
- リン酸ポリオキシエチレンオレイルエーテル (BMOL)
- リン酸マンガンアンモニウム
- リン酸リポフラビンナトリウム
- リン酸一水素カルシウム
- リン酸一水素ナトリウム・七水和物
- リン酸二水素カルシウム
- リン酸二水素カルシウム
- ロジン

|| TOP ^

わ行

- ワセリン

|| TOP ^

アルファベット

- 1,2,6-ヘキサントリオール
- 1,3-ブチレングリコール
- m-クレゾール

|| TOP ^

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| [Home](#) | [Top](#) | [menu](#) |

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

英文名 Ethyl Acrylate-Methyl Methacrylate Copolymer Dispersion

CAS 9010-88-2

別名 アクリル酸エチル・メタアクリル酸共重合体乳濁液

収載公定書 薬添規(2003) EP(4)

用途 粘着剤

■最大使用量

経口投与 300mg

■JECFAの評価

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 アジピン酸
 英文名 Adipic Acid

CAS 124-04-9
 別名 1,4-Butanedicarboxylic acid, 1,4-Hexanedioic acid
 収載規定書 薬品類(2009) 食品(7) EP
 用途 安定(化)剤, 助溶剤, 溶解補助剤, pH調整剤

最大使用量
 錠口投与 42mg、直腸錠投与 140mg、収虫剤

OECD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 (芳香剤に使用, 1999)

経口投与毒性

動物種別	投与経路	LD50	文献
マウス(雄)	経口	1,900 mg/kg	Horn et al., 1957 ¹⁾
マウス	経口	800 mg/kg	Horn et al., 1957 ¹⁾
ラット(雄)	経口	275 mg/kg	Horn et al., 1957 ¹⁾
ラット(雄)	経口	840 mg/kg	Litton, Bionetics, 1974 ¹⁾
ラット	経口	5,050 mg/kg	Younger Lab., 1975 ¹⁾

口反復投与毒性

ラット
 ラット各群雄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日間経口投与した結果、体重増加に毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Lang and Bertsch, 1953)

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6週間経口投与した結果、高用量群の体重増加抑制以外に体重増加に変化は認められなかった。¹⁾ (Lang and Bertsch, 1953)

ラットにアジピン酸 0, 400, 800 mg/kgに相当する用量を35週間経口投与した結果、高用量群では最初の3週間に下痢及び体重増加抑制が認められた。しかし、この変化はその後回復傾向を示し、試験終了時には対照群と投与群の体重増加に差は認められなかった。また、交配の結果、高用量群の妊娠動物において、出生児にはみられず、母動物の哺育状態に異常は認められなかった。¹⁾ (Lang and Bertsch, 1953)

ラット各群雄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 %群では摂食量の減少もみられた。生存率は対照群、投与群と差は認められなかった。剖検、病理組織学的検査では副腎(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認められなかった。¹⁾ (Horn et al., 1957)

口急性毒性

試験系	濃度	結果	文献
		直接法及び代謝活性化	

性、催奇形性は認められなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

ウサギ

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日に剖検を行った結果、母動物の体重・泌尿生殖器、胎児体重、着床数、吸収胚、生存体数、死亡児数、内臓異常、骨格異常など対照群と投与群と差は認められず、化合物に起因した胚胎毒性、催奇形性は認められなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

皮膚刺激性

ウサギの腹に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。²⁾

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

アジピン酸もしくはナトリウム塩 50 gをヒトに投与した結果、尿へのシュウ酸結晶の増加は認められなかった。³⁾ (Kabeitz, 1943)

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原薬に触れると咳、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・吸引による操作では、2名とも喘息様症状を再現することができたが、Spiramycin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再現し、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、他のヒトでの再現の可能性は否定できない。⁴⁾ (Moscato G. et al., 1984)

ヒトへの刺激性の閾値は20 mg/cu mであった。⁵⁾ (Krapotkina MA et al., 1981)

引用文献

- 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/jeffa/jeffmono/v12a02.htm>)
- Short term test program sponsored by the division of cancer etiology, National Cancer Institute, Dr. David Longfellow, Project officer, p. Y88
- 清水 英佑, 鈴木 勇司, 竹村 道, 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
- Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat. Res. 1991; 250: 321-329
- "Přehled Průmyslové Toxikologie; Organické Látky," Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1988 CODEN Reference: -315,1986
- Krapotkina MA, et al; Gig Trudie Prof Zabolovanija 1981; 5: 48-47
- Moscato G, Naldi L, Candura F Bronchial asthma due to spiramycin and adipic acid Clin Allergy 1984; 14: 355-361

復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA88 TA100,TA1535 TA1537,TA1538	法 (ラット及びハムスター肝 S9) :607-10000 µ g/plate	陰性	Longfellow, ¹⁾
復帰突然変異	ネズミチフス TA88 TA100,TA1535 TA1537,TA1538	直接法及び代謝活性化 法 (ラット肝S9) :1-5000 µ g/plate	陰性	清水ら 1985 ²⁾
復帰突然変異	ネズミチフスTA88 TA100,TA1535 TA1537,TA1538 大腸菌 WP2	直接法及び代謝活性化 法 (ラット肝S9) :0.003-10mg/plate	陰性	Prival et al., 1991 ⁴⁾
マウス リンフォーマ	マウスリンフォーマ 細胞LS178Y(TK+/TK-)	直接法及び代謝活性化 法 (ラット肝S9) : 974-2000 µ g/plate	陰性	Longfellow, ¹⁾
染色体異常 in vitro	ヒト胎児胎細胞 (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⁾
慢性致死	ラット	経口:2.75, 37.5 375mg/kg/day	陰性	Litton Bionetics,1974 ¹⁾

約12週間の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分後にネズミチフス菌 TA-150, G-48, 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体細胞組み換え頻度を調べた結果、ネズミチフス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体細胞組み換え頻度に用量相関性は認められなかった。¹⁾ (Litton Bionetics, 1974)

約12週間の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分後にネズミチフス菌 TA-150, G-48, 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体細胞組み換え頻度を調べた結果、ネズミチフス菌・サッカロミセス菌いずれも有意な頻度の増加は認められなかった。¹⁾ (Litton Bionetics, 1974)

口癌原性

該当文献なし

口生殖発生毒性

マウス

妊娠マウス各群20-24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6-15日)に投与し、妊娠17日に剖検を行った結果、母動物の体重・泌尿生殖器、胎児体重、着床数、吸収胚、生存体数、死亡児数、内臓異常、骨格異常など対照群と投与群と差は認められず、化合物に起因した胚胎毒性、催奇形性は認められなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

ラット

妊娠ラット各群20-24匹ずつにアジピン酸 0, 2.5, 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日に剖検を行った結果、母動物の体重・泌尿生殖器、胎児体重、着床数、吸収胚、生存体数、死亡児数、内臓異常、骨格異常など対照群と投与群と差は認められず、化合物に起因した胚胎毒性、催奇形性は認められなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

ハムスター

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日に剖検を行った結果、母動物の体重・泌尿生殖器、胎児体重、着床数、吸収胚、生存体数、死亡児数、内臓異常、骨格異常など対照群と投与群と差は認められず、化合物に起因した胚胎毒性

和名 アジピン酸ジイソブチル
英名 Diisobutyl Adipate

CAS 141-04-8
別名 ジイソブチルアジペート、アジピン酸ジイソブチル、DIBA、Isobutyl Adipate
収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)
用途 殺菌剤

最大使用量
一般外用剤 2.5 mg/g

OECDの評価
暫定評価として、この薬剤の使用は、最小量の残留物(不純物)の結果が期待できるGMP(good manufacturing practice)に従って製造されたものに制限されるべきである。これらの制限内では、残留物はあつたとしてもなら意味ある毒性作用を持つとは考えられない。¹⁾

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
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⁾

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性

試験	試験薬	濃度 [μg/plate]	結果	文献
優性遺伝変異	本ズミチフス菌 TA97, TA98, TA100, TA102 大腸菌 WP2PKM101	直接法及び代謝活性化法(S9) : 200-10000 μg/plate	陰性	鎌谷ら1994 ³⁾

発癌性
該当文献なし

生殖発生毒性
SD系ラットにアジピン酸ジイソブチル 0.1883, 0.5950, 1.1900, 1.9833 mL/kgを妊婦5, 10, 15日に腹腔内投与し、胚-胎児発生に及ぼす影響を調べた結果、最高用量群では胎児に血管腫などの肉眼的異常が5例、骨格異常が19例、内臓異常が1例にみられ、高用量2群では胎児死亡、吸収胚の増加、骨格異常が認められた。¹⁾ (Singh AR et al. 1973)

以下については該当文献なし。
口鼻所刺激性
口その他の毒性
口ヒトにおける知見

引用文献

- 1) Singh AR, Lawrence WH, Aurlan J Embryonic-fetal Toxicity and Teratogenic Effects of Adipic Acid Esters in Rats. J. Pharmaceut. Sci. 1973; 62: 1598-1600
- 2) German Offenlegungsschrift Patent Document. (U.S. Patent and Trademark Office, Foreign Patents, Washington, DC 20231)
- 3) 鎌谷紀之, 薄澤行雄 プラスチック添加剤の発癌原性試験, 変異原性試験 1994; 3: 147-154

メニューへ |

和名 アジピン酸ジイソプロピル
英名 Diisopropyl Adipate

CAS 8938-04-9
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 薬添規(2003) 外原規(2006)
用途 基剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤

最大使用量
一般外用剤 120mg/g 舌下適用 12mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
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⁾

以下については該当文献なし

反復投与毒性
遺伝毒性
発癌性
生殖発生毒性

口鼻所刺激性
白色ウサギ1群6例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価をつけた。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認められなかった。¹⁾ (CTFA 1973)

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)

白色モルモット6例に0.10%アジピン酸ジイソプロピル水溶液に下半身を浸漬させて37℃4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価をつけた。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 1978¹⁾

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性試験をDraize法に従って実施した。0.1 mL原液を剃毛した腹部皮膚に24時間貼付した。刺激性の評価は最初のロットは1.8、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、評価は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)

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刺激性試験を実施した。New Zealand whiteウサギの腹部を剃毛し、香水原液200 mgをガーゼパッチに含ませ貼付した。適性対照群を含めて貼付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。

90時間目まで観察したが、評価は0で、光刺激性は認められなかった。¹⁾ (FDRL 1980)

口その他の毒性

抗原性
0.7%アジピン酸ジイソプロピルを含む顔用クリームに接触感作能について、(マキシメゼーション法)を用いて調べた。被験物質は鼻刺激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%ウリル酸ナトリウムで処理した試料を24時間閉塞パッチした。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⁾ (URL 1976)

口ヒトにおける知見

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日間累積刺激性試験を男女16名を用いて実施した。原液では8日(8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 1978)

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、光感作性もなかった。RTL 1978¹⁾

アジピン酸ジイソプロピルを3%含有する日焼けクリームについて、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、光アレルギー感作性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 Diisobutyl Adipate and Diisopropyl Adipate. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 101-130

メニューへ |

和名 アジピン酸ジノクトール
英名 Diethyl Adipate

CAS 1103-23-1
別名 ビス(2-エチルヘキシル)アジベート、アジピン酸(2-エチルヘキシル)
収取公差 薬品類(2003) 外販品(2006)
用途 可塑剤

最大使用量
殺虫剤

単回投与毒性

Table with columns: 動物種, 投与経路, LD50, 文献. Lists toxicity data for mice, rats, rabbits, and various species like rabbits and guinea pigs.

反復投与毒性

マウス又はラット
B6C3F1マウス及びF344系ラットそれぞれに1群雄雌6例ずつアジピン酸ジノクトールを飼料に混入して14日間投与した。用量は雄では0, 3100, 8300, 12500, 25000, 50000 ppm, 雌では0, 8300, 12500, 25000, 50000, 100000 ppmとした。体重増加抑制が雄ラットでは50000 ppm群で、雌ラットでは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

件っていた。従って、B6C3F1マウスではアジピン酸ジノクトールの催腫瘍性は陽性とみなした。1) (NTP, 1982)

ラットにアジピン酸ジノクトールを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30種類の腫瘍が観察され、リンパ腫、膵腫が主なものであったが、1例で癌腫が認められた。また、2例で乳癌、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、癌腫発生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ノクトールの催腫瘍性は陰性とみなされた。1) (Hodges et al. 1978)

F344系ラット雄にアジピン酸ジノクトールを飼料に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)

イヌ
イヌにアジピン酸ジノクトールを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. 1978)

生殖発生毒性

ラット
妊娠ラットにアジピン酸ジノクトールを妊娠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日に産産して、胚・胎児毒性を調べた。投与群の胚収率は低用量から5.3, 3.1, 7.0%で対照群とはほぼ同程度か、わずかに高い値であった。胎児奇形は対照群1例、4.7g/kg群1例、9.3g/kg群2例に認められた。骨格異常は対照群0.3%, 低用量群より3.0%, 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。アジピン酸ジノクトー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、催奇形性は陰性とみなした。1,2) (Singh AR et al., 1975)

ラットにアジピン酸ジノクトールを妊娠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)

皮膚刺激性

白色ウサギ6例にアジピン酸ジノクトール原液 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) (GTF A 1987)

白色ウサギ6例にアジピン酸ジノクトール原液 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時間目で軽微な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。一次刺激性評価点は0.83で極めてわずかな刺激性(very mild irritant)とみなされた。1) (GTF A 1987)

白色ウサギ6例を用いて、アジピン酸ジノクトールを0.175%含有する製剤の粘膜炎刺激性を調べた。製剤0.1 mLを粘膜炎に単回投与した。7日間観察したが、刺激性は認められなかった。1) (GTF A, 1982)

その他の毒性

抗炎症
アジピン酸ジノクトールをオリーブ油に0.1%に希釈して、白色モルモット10例の皮内に投与して、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日目に0.05 mLを感作した。観察はいずれも投与24時間後に行い、評価点をつけた。その結果、アジピン酸ジノクトールの感作能はないとみなされた。1) (GTF A, 1987)

口紅における知見

アジピン酸ジノクトールを0.01%含有する口紅の感作能及び刺激性についてSchwartz-Peack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日間の休業後、第2回目の閉塞及び開放パッチを貼付した。48時間後に評価を行った。また、300nmの紫外光を15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微な紅斑が認められ、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、感作能及び刺激性はないとみなされた。1) (GTF A, 1977)

アジピン酸ジノクトールを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

では全例死亡した。雄性マウス50000 ppm群、雌性マウス25000 ppm以上の用量群では体重減少が認められた。1) (NTP, 1982)

B6C3F1マウス及びF344系ラットそれぞれに1群雄雌10例ずつアジピン酸ジノクトールを0, 1800, 3100, 8300, 12500, 25000 ppm 飼料に混入して13週間投与した。その結果、ラットでは高用量の2群の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以上の用量群の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)

ラットにアジピン酸ジノクトール 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、スルフィドリル化合物濃度が上昇した。投与開始初期には肝代謝は抑制されたが、6か月後には亢進していた。1) (NTP, 1982)

ラットにアジピン酸ジノクトール 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) (Andreana GA, 1972)

片断伝毒性

Table with columns: 試験系, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Lists various toxicity tests like Ames test, acute mortality, DNA synthesis, etc.

発癌原性

マウス又はラット
G3H/Anpマウスにアジピン酸ジノクトールを含めて8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。アジピン酸ジノクトールは1群雄雌50例に10 mgを皮下投与し、0.1, 10 mgを脱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は認められなかった。1) (Hodges HC et al. 1978)

B6C3F1マウス雄にアジピン酸ジノクトールを飼料に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)

B6C3F1マウス及びF344系ラットそれぞれに1群雄雌50例ずつアジピン酸ジノクトールを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群のラットそれぞれ、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、投与群では認められなかった。従って、ラットではアジピン酸ジノクトー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群のマウスそれぞれ、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

体後後、11日目の感作パッチを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名では軽微な反応がみられた。重篤な反応は第8回目の開放パッチ後1例、第11日目の感作開放パッチで1例に認められた。1) (GTF A, 1977)

アジピン酸ジノクトールを0.0%含有する化粧水についてDraize-Shelanski patch test法で208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9週間背部皮膚に貼付した。パッチは除去後、次回のパッチ貼付前に評価した。2週間の休業後、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、中等度ないし重篤な紅斑が認められ、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) (GTF A, 1978)

アジピン酸ジノクトールを0.0%含有する化粧水についてDraize-Shelanski patch test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、重篤な感作能、一次刺激性とはみなさなかった。1) (GTF A, 1978)

アジピン酸ジノクトールを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をラットパッチに含ませ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、評価点は72/830であった。そのため、軽微な刺激性(lightly irritating)とみなされた。1) (HTR, 1978)

アジピン酸ジノクトールを0.0%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のパッチを貼付した。24時間後にパッチを除去して(50Wセクションランプで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2回繰り返して、合計6回の照射を行った。10日間後に感作パッチを24時間貼付して、その後光照射を3分を行った。この時の評価点は照射後0.25, 2.4, 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., 1980)

引用文献

- 1) Anonymous Final Report on the Safety Assessment of Diethyl Adipate and Diisopropyl Adipate. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 101-130
2) Anonymous Beratergramm fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA, Gesellschaft Deutscher Chemiker, Weinheim; New York: VCH) 1997; -: 153-
3) Singh AR, Lawrence WH, Autlan J, Dominat 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, Moline M, Meyer L, Boone P, Klein OB, Weng Z et al. Performance of 133 compounds in the lambda da phage induction endpoint of the Microscreen assay and a comparison with S. typhimurium mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. Mutation Research, 1991; 280: 349-387
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, Mathers HB, Irwin RJ, Haseman JK Comparative chronic toxicities and carcinogenic potentials of 2-ethylhexyl-co-occurring compounds in rats and mice. Carcinogenesis 1985; 6: 1577-1583

和名 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン
 英名 Dicyclohexylamine Nitrite

CAS 3129-91-7
 別名 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンモノウム,Dicyclohexylaminonitrite
 収載公定書 薬品類(2003)
 用途 防蝕剤

最大使用量
 記載なし 殺虫剤

JECFAの評価
 記載なし

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	強制経口	205±15mg/kg	McOmie & Anderson, 1949 ¹⁾
ラット	強制経口	240±26mg/kg	McOmie & Anderson, 1949 ¹⁾
モルモット	強制経口	350±50mg/kg	McOmie & Anderson, 1949 ¹⁾

急性毒性試験

試験動物: マウス・ラット・モルモット
 試験方法: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを水溶液またはアサシア・デキストロース懸濁液として、100-800mg/kgの用量で単回強制経口投与した。
 結果: 毒性発現の傾向はマウス・ラット・モルモットで同様であり、100mg/kg以上の投与で、10分から15分後に間代性虚脱が観察された。ラットおよびモルモットでの死亡例の病理検査結果等より、死亡原因は呼吸器障害によるものと推察された。致死量以下で観察された反応は、短時間に完全に消失した。¹⁾(McOmie & Anderson, 1949)

反復投与毒性

34日間反復投与毒性試験
 試験動物: モルモットおよびラット。
 試験目的: 強制経口投与による34日間反復投与毒性の有無。
 試験方法: モルモットに、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを1%濃度で水に溶解、あるいは1%デキストロース水溶液に懸濁して15mg/kgで34日間反復強制経口投与した。
 ラットには、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンの500ppm水溶液を34日間飲水投与した。投与量は平均42.3mg/kg算出された。モルモット、ラットともに投与終了の5および10日後に、2例ずつ屠殺、解剖した。
 結果: 剖検時にはわずかな体重減少が観察されたが、病理解剖学検査で変化は認められなかった。病理組織学的検査において、モルモットで腎臓病変でもある心筋でのリンパ球浸潤が認められた以外、異常は認められなかった。¹⁾(McOmie & Anderson, 1949)

亜急性試験(吸入毒性試験)

試験動物: マウス
 試験目的: 曝露による亜急性毒性の有無。

結果: 2例のウサギにおいて軽度の結膜炎の発症を認めしたが、有意なものではなかった。¹⁾(McOmie & Anderson, 1949)

その他の毒性

ウサギの血圧に対する作用
 試験動物: ウサギ
 試験方法: ベントリル(ベタネクトリウム)麻酔下、亜硝酸ジシクロヘキシルアミン、ジソプロピル亜硝酸塩、亜硝酸塩をウサギ耳動脈に注入後の動脈血圧を測定した。対照として血管収縮薬のニトログリセリンを使用した。
 結果: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンでは明らかな血圧降下作用が認められ、その効果は亜硝酸塩よりも大きかった。作用時間はニトログリセリンより長かったが、亜硝酸塩とほぼ同様であった。¹⁾(McOmie & Anderson, 1949)

肝毒性

試験動物: ラット
 試験方法: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン32.5mg/kgを24例のラットに3日間腹腔内投与した。同様にシクロヘキシルアミン340mg/kgの投与も行った。投与終了後に屠殺し、肝組織について電子顕微鏡観察を行った。
 結果: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン投与群の肝実質細胞で、シクロヘキシルアミン投与群に比して有意な変化が認められた。すなわち、多くの細胞で核の膨化、クロマチン量の減少、グリコーゲン顆粒の減少が認められ、粗面小胞体の拡大も認められるなど、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンはシクロヘキシルアミンに比してより早期かつ著明に肝障害性を示すと結論している。²⁾(Gordienko, 1977)

ロヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) McOmie WA, Anderson HH: The toxicity of dicyclohexylamine nitrite. In: Anderson HH, Alles, GA, Denis TC, editors. University of California Publications in Pharmacology vol. 2 Berkeley and Los Angeles California:University of California Press; 1938, p.231-240.
- 2) Pliasa GB. On the Carcinogenic Activity of Dicyclohexylamine and Dicyclohexylaminonitrite. Voprosy Onkologii. 1958; 4: 659-667.
- 3) Gordienko VM, Didenko MN. Electron microscopic study of rat hepatocytes under the effect of dicyclohexylamine nitrite and oil-soluble cyclohexylamine salt. TSITOL GENET. 1977; 11: 78-78.

メニューへ

試験方法: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを10%濃度で50%メタノール溶液に溶解し、50mlを動物(10例)に噴霧した。コントロールとして、50%メタノール溶液の50mlを動物(10例)に噴霧した。曝露は15日間で10回行った。一回の噴霧時間は約6分間であった。

結果: 10回の曝露終了直後には両群で全ての動物が生きているが、曝露群において、2例は曝露終了後24時間以内に、2例は48時間以内に、3例は5日後死亡し、曝露終了2週間後には1例のみが生きている。コントロール群では、曝露終了2週間後までに1例のみが死亡した。各群2例を最終曝露の3日目に病理解剖した結果、両群において、肺にうっ血が観察された。病理組織学的検査では、両群ともに肺動脈の広範な出血が認められた。肝臓におけるわずかな病理変化が認められたが、腎臓には異常は認められなかった。¹⁾(McOmie & Anderson, 1949)

遺伝毒性

該当文献なし

皮膚原性

試験動物: ラット、マウス
 試験方法: マウスに1%濃度の亜硝酸ジシクロヘキシルアミン0.1ml、12-13ヶ月間皮下投与した。ラットに2%濃度の亜硝酸ジシクロヘキシルアミン0.5mlを11-13ヶ月間皮下投与した。
 結果: 5例のマウスで13-20.5ヶ月後に腫瘍が認められた。腫瘍は、肝細胞癌、肺癌2例、肝原性アデノーマ、乳腺管癌、肺がんであった。7例のラットで腫瘍の発生が認められた。6例は癌腫内腫、1例は皮膚への転移を伴う肺癌であった。発症が12ヶ月後であったことから、発がん性は高いものと考えられた。²⁾(Pliasa, 1958)

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

皮膚一次刺激試験
 試験動物: ウサギ
 試験方法: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを50%メタノールに溶解し、ガーゼ(10×10cm)に湿したものを毛刈りしたウサギの背部に24時間貼付した。コントロールとして50%メタノールをガーゼに湿したものを同様に貼付した。亜硝酸ジシクロヘキシルアミンの投与量は2.5mg/kgに設定した。
 結果: 観察の結果、皮膚刺激性は認められなかった。検体除去後2週間に、全身性の影響も認められなかった。¹⁾(McOmie & Anderson, 1949)

パッチテスト

試験動物: ウサギ
 試験方法: Draize法に従い、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンの固体を直接もしくは10%濃度で50%メタノールに溶解したもの、ウサギ2例の無傷皮膚および擦過皮膚に投与した。さらにコントロールとして50%メタノールを、1例の無傷皮膚および擦過皮膚に投与した。
 結果: 紅斑・浮腫は認められなかった。検体除去後1週間後、損傷皮膚に病理組織学的な障害は認められなかった。¹⁾(McOmie & Anderson, 1949)

眼刺激性試験

試験動物: ウサギ
 試験方法: 10%亜硝酸ジシクロヘキシルアミン溶液の10mlを20日間にわたり15回、体毛を除去した4例のウサギの腹部皮膚(100平方cm)に塗布した。コントロールとして1例に50%メタノール液を同様の頻度で塗布した。塗布終了後塗布群の一例を屠殺して剖検を行った。
 結果: 炎症・紅斑・発毛停止・その他の皮膚反応は認められなかった。肺・腎臓・肝臓・皮膚に反応は見られなかった。¹⁾(McOmie & Anderson, 1949)

眼刺激試験

試験動物: ウサギ
 試験方法: Draize法に従い実施した。

和名 亜硝酸ナトリウム
英文名 Sodium Nitrite

CAS 7332-00-0
別名
食品添加物名:
亜硝酸ナトリウム
収容定容値 食品(7) EU(E 250) CFR(Prior Sanction):181.24
用途 抗酸化剤

最大使用量
使用基準: 殺虫剤

ロJECFAの評価
ADI 0-0.07 mg/kg bw/日(亜硝酸イオンとして) (2002年, 第98回) (ADIには、自然界から由来するすべての亜硝酸イオンを含む。但し、3ヶ月以下の乳幼児を除く。)
亜硝酸ナトリウムは、1981年に開かれたJECFAで評価され、ADI 0-0.4mg/kg bw (亜硝酸ナトリウムとして) (条件付ADI:0.4-0.8)が設定された。
その後、第17回JECFA(1973年)において、ADI 0-0.2mg/kg bw (暫定、亜硝酸ナトリウムとして)に引き下げられ、第20回(1978年)には「3ヶ月以下の乳幼児用食品へは使用すべきではない。」という条件が付けられた。1995年、第44回で再評価され、ADI 0-0.06 mg/kg bw (亜硝酸イオンとして、自然界から由来するすべての亜硝酸塩を含む。)とされ、更に「3ヶ月以下の乳幼児用食品には使用すべきでない。」と変更された。
その後、2002年第98回において硝酸塩、亜硝酸塩について再評価され、ADI 0-0.07 mg/kg bw/日に変更された。
無作用量 (NOEL): ラット(100mL/L、飲料水で投与、10mg/kg bw/dayに相当) (2)

単回投与毒性(1)

Table with 4 columns: 動物種別, 投与経路, LD50, 文献. Rows for Rat and Mouse.

これらのげっ歯類における急性症状として、血管拡張、血圧低下、肝臓中のビタミンA濃度の低下、甲状腺機能障害が認められた。

ラット
単回投与した場合と同量の亜硝酸ナトリウムを数回に分けて投与した場合の影響について、雄ラットを用いて比較した。メトヘモグロビン血症を指標とし、亜硝酸ナトリウム160 mg/kg bw または320 mg/kg bw を少量に分けて(15分投与に3回、続いて30分毎に4回)投与した結果、40 mg/kg bw または80 mg/kg bw をそれぞれ単回投与した場合と比較し、毒性の発現は低かった(D= Vries, 1938)

同様の実験で、亜硝酸ナトリウム100 mg/kg bwをラットに投与し、2時間後に同量を再投与したところ、高い死亡率を示したが、4時間後に同量投与した場合はすべての動物が生きていた。ラットにおけるメトヘモグロビンの半減期は60分と報告されており、この毒性発現結果の差異は、メトヘモグロビンの体内半減期に起因するものと推測される(Shuval & Gruener, 1972)

1群18-24匹からなる生後45-55日齢のLang-Evans Hoodedヘドドラットに0, 50, 75, 100 mg/kg bwの亜硝酸ナトリウムを投与し、行動、血液学的検査、脳の病理組織学的検査を行った。行動変化については、亜硝酸ナトリウムを75 mg/kgの割合で投与した後、25分後に観察し、脳の病理組織学的検査については投与後2時間後に検査した。

340 mg/kg bw/日に相当する。更に、1群雌雄15匹のラットを追加し、同濃度を含有する飲料水を70-71日間で投与した。220 mg/kg bw/日を投与した群の雌1匹が試験終了時に死亡した。310 mg/kg bw/日を投与した雄ラットは対照群と比較し明らかに体重が少なかった。又、310 mg/kg bw/日を投与した群の雄及び雌の雄ラットにおいては、対照群と比較し、14週に長水腫の低下がみられた。一般状態の悪化として、雄に亜硝酸ナトリウムを200, 310 mg/kg bw/日を投与した群、雌では3高投与群の目の褐色化、舌、耳、足にテアラーゼが観察された。網赤血球数は雄及び雌とも増加した。エритроンでは雌雄とも高投与群で、投与後19日に低減したが、14週までに再び増加した。全ての投与群でメトヘモグロビン量は増加し、メトヘモグロビン量に対する割合は雄の対照群0.002%, 200mg/kg bw/日投与群の雄で4.4%, 310 mg/kg bw/日投与群の雄で17%, 雌の対照群で0.37%, 220 mg/kg bw/日投与群で0.8%, 340 mg/kg bw/日投与群で11%であった。

実験者はこれらの影響に対するNOELを算定できなかったと報告している。2高投与群の雌における腎臓および脾臓血球数の増加がみられ、赤血球生成数の亢進が示唆された。最高投与群の雌ラットでは前胃の扁平上皮細胞の過形成が有意に認められた。メトヘモグロビンが3%以下の場合には影響が及ぼすものではないと判断し、120 mg/kg bw/日投与群の精子運動能力の低下を基にNOELは55 mg/kg bw/日とした(National Toxicology Program, 2001) (2)

1群8匹の雄ラットに、亜硝酸ナトリウムを0, 100, 1000, 2000又は3000 mg/Lを含む飲料水を2年間投与した。成長、発育、死亡率、メトヘモグロビン量については亜硝酸ナトリウム投与群と対照群に有意な差異は見られなかった。しかし、亜硝酸ナトリウムを1000, 2000又は3000 mg/L摂取した群では雄メトヘモグロビン量は試験中有意に高く、対照群と比較し、それぞれ5%, 12%, 22%高かった。主要な病理組織学的変化は最高投与群において高、心臓にみられ、心臓に小さな変性と繊維化が観察された。運動量は、通常この年齢でみられるような早く減少する代わりに、遅く減少していた。肺における変化は3000 mg/kg bw/日投与した気管支拡張、肺動脈の極度の拡張が認められ、亜硝酸ナトリウムを1000, 2000又は3000 mg/L摂取した群でのような現象が認められた。この試験におけるNOELは亜硝酸ナトリウムとして100 mg/Lであり、10 mg/kg bw/日に相当し、亜硝酸イオンとして8.7mg/kg bw/日となる(Shuval & Gruener, 1972) (2)

ラット

ラットで見られた副腎皮質球状帯の変化を裏付ける現象として、亜硝酸ナトリウム10 mg/kg bw/日を経口投与により18日間投与し、尿中ステロイドの排泄の変化をみた(Violante et al., 1973)結果、時間の経過と共に、尿中の17-ヒドロコルチン、17-ケトン、17-ケトンの形をしたステロイド類の排泄量が減少した。NaNO2 20 mg/kg bw/日を14日間投与した場合でも17-ヒドロコルチン及び17-ケトステロイドの排泄量が減少した。

遺伝毒性

亜硝酸ナトリウムはSalmonella typhimuriumによるAmesテストで、獲得突然変異性を示したが、市販のSOS-chromotestでは他の変異原性物質と同様に変異がなかった(Brens et al., 1987)。しかし、Nakamuraらによると、SOS-chromotest を用いたテストでは弱い遺伝毒性を示した(1987) (1)。

マウス細胞によるテストで、亜硝酸ナトリウムは代謝活性化系非依存下でsingle strand breaksの増加を認めなかったが、比較的高濃度では投与量に比例して遺伝子突然変異、染色体異常がそれぞれ増加した。この変異原性はおそらくDNAの脱アミノ化によるもので、ニトロ素アミンの生成に起因するものではないと推定される(Kodama et al., 1978) (1)。

V79ハムスター細胞に亜硝酸ナトリウムを約pH5の酸性下で投与すると、6-TG mutantの増加が認められた(Budayoba, 1985) (1)
ハムスター培養細胞による試験では明らかに染色体異常が増加した(Tude et al., 1978)。End-duplicationも同様に報告されている。(Tude & Kato, 1977)

亜硝酸ナトリウムは人胚肺細胞から得た異常細胞を急激に誘導した(Stanford Research Institute, 1972-報告書なし)。マウスリンパ腫 L5178Yによる thymidine kinase assay では、亜硝酸ナトリウムは0.02-1mmol/L濃度で陽性であり、既知の変異原物質、発がん剤に比較し弱い変異原性を示す(Wangenheim & Bolcofoidi, 1988) (1)

Syrianハムスターの妊娠11又は12日目に、亜硝酸ナトリウムを経口投与した。ハムスター胚細胞の培養細胞で薬剤抵抗性を示す変異(8-AG, オウバタン)が増加した。同時に、用量依存性の小核形成の増加が認められたが、染色体異常発現細胞の増加は認められなかった。(Inui et al., 1978) (1)

In vitroで、亜硝酸ナトリウム添加によるハムスター細胞の形質の変化が報告されている(Tude et al., 1973)。In vitroでは胚細胞の変異が生じるが、in vivoでこの変異した細胞を移植すると、腫瘍細胞へ変化した(Inui et al., 1978) (1)

検査前に10分間動物を水に浸漬すると、重量運動失調を生じたが、検査前10分に、脚に程度のショックを与えた場合は検出されなかった。
亜硝酸塩投与によるメトヘモグロビンの変化は認められなかった。 虚血における変化と同様に、海馬形成細胞の賦命作用が示唆された。(Isaacson & Fahay, 1987) (1)

イヌ

イヌに亜硝酸ナトリウム1-2g/kgをソーセージと共に投与したところ、投与後1-2時間内に、呼吸数及び心拍数が増加し、ECGも変化、メトヘモグロビン血症も認められ、血清中のナトリウムが増加しカリウムが減少、ASAT活性も上昇した (Isaacson & Fahay, 1987)

反復投与毒性

マウス
1群5匹のマウスからなる生後6又は55週齢のマウスに、亜硝酸ナトリウム0, 110 mg/kg bwを7日間強制経口投与した。 亜硝酸ナトリウム投与群では強制経口投与の減少、ECG(心電図)の異常、股外腸管腫下で心筋の変化が観察された(Kinoehita et al., 1985) (1)

亜硝酸ナトリウム0, 100, 1000, 1500又は2000 mg/Lを飲料水に添加(0, 10, 100, 150又は200 mg/kg bw/日)に相当する。)は週間投与した結果、マウスの自発運動量が低下した(Gruener & Shuval, 1971) (1)

1群10匹の雄マウスからなる5群に、0, 100, 1000, 1500又は2000 mg/Lの亜硝酸ナトリウムを含む飲料水(0, 100, 1000, 1500又は200 mg/kg bw/日に相当する。)を投与した。
亜硝酸ナトリウム投与群の自発運動量は低下したが、特に最高投与群でその影響が大きかった。メトヘモグロビン血症も同様に観察された。実験者によると、投与群の雄雄効果はメトヘモグロビン血症に起因するものとは認められないとしている(Behroozzi et al., 1971) (1)

1群雄雄10匹のB6C3F1マウスに亜硝酸ナトリウムを0, 375, 750, 1500, 3000又は5000 mg/L含有する飲料水を14週間投与した。
この量は1日平均値では80, 190, 340, 750, 990 mg/kg bw、雌では120, 240, 440, 840 mg/kg bwに相当する。投与後13週で、亜硝酸ナトリウム最高投与群の雄ラットでは、対照群に比較し有意に体重増加率が減少した。
対照群と比較して、雄マウスの脾臓の相対重量、雄マウスの心臓、腎臓、肝臓及び脾臓の相対及び絶対重量の増加がみられた。最高投与群の雄では精子運動能力が低下し、3高投与群の雄ラットでは対照群に比較し発情周期が有意に延長した。2高投与群の雌雄のマウスでは前胃に扁平上皮過形成が認められ、2高投与群の雄マウス及び3高投与群の雌マウスにおいては脾臓の胆外造血が観察された。又、2高投与群の雌マウスでは脾臓に変性も認められた。無作用量は180mg/kgであった。(National Toxicology Program, 2001) (2)

ラット

1群雌雄10匹からなるラットに、亜硝酸ナトリウム0, 0.08, 0.125, 0.25, 0.5又は1%濃度含有する飲料水を8週間投与した。これらの濃度は、亜硝酸ナトリウムとして0, 80, 125, 250, 500又は1000 mg/kg bw/日に相当する。1000 mg/kg bw/日投与群では中等度の体重増加の抑制が認められた。
倒伏の結果、高投与量の2群で血液、脾臓にメトヘモグロビン血症による著明な色調の変化(褐色化)が認められた。飲料水で投与する場合の最大濃度は0.25%であった(Maekawa et al., 1982) (1)

1群雄ラット8匹からなる4群に、亜硝酸ナトリウム0, 100, 300, 2000 mg/L含有する飲料水を2ヶ月間投与した。これらの濃度は、亜硝酸ナトリウムとして0, 10, 30又は200mg/kg bw/日に相当する。最高投与群においてECGの異常が認められたが、その他の投与群ではみられなかった。(Shuval & Gruener, 1972) (1)

1群8匹の生後1ヶ月齢の雄ラットからなる2群に、亜硝酸ナトリウム0又は200mg/Lを含む飲料水を16週間投与した。(亜硝酸ナトリウムとして0又は20mg/kg bw/日に相当する。)メトヘモグロビン濃度は対照群で0-12%であったのに対し、亜硝酸ナトリウム投与群では0.5-3.1%であった。同時に、亜硝酸ナトリウム投与群では肺炎が高頻度で認められた。
同様の実験で、2ヶ月齢のラット(亜硝酸ナトリウム投与群12匹、対照群8匹)に、亜硝酸ナトリウムを飲料水に0, 200 mg/L添加し、14ヶ月間投与した。
メトヘモグロビン濃度は対照群が0-1%であったのに対し、亜硝酸ナトリウム投与群では1-35%とばらついていて、亜硝酸塩を摂取した動物は体重及び肝臓重量も小さく、血清ビロミン濃度も減少し、グルタチオン濃度の低い赤血球も増加し、すべての動物で重症気管肺炎が認められた。(Chow et al., 1980) (1)

1群雌雄各10匹のラットに、亜硝酸ナトリウム0, 380, 750, 1500, 3000 又は5000mg/Lを含む飲料水を14週間投与した。この量は雄ラットでは30, 55, 120, 200, 310 mg/kg bw/日、雌ラットでは40, 80, 130, 220及び240 mg/kg bw/日に相当する。更に、1群雌雄15匹のラットを追加し、同濃度を含有する飲料水を70-71日間で投与した。220 mg/kg bw/日を投与した群の雌1匹が試験終了時に死亡した。310 mg/kg bw/日を投与した雄ラットは対照群と比較し明らかに体重が少なかった。又、310 mg/kg bw/日を投与した群の雄及び雌の雄ラットにおいては、対照群と比較し、14週に長水腫の低下がみられた。一般状態の悪化として、雄に亜硝酸ナトリウムを200, 310 mg/kg bw/日を投与した群、雌では3高投与群の目の褐色化、舌、耳、足にテアラーゼが観察された。網赤血球数は雄及び雌とも増加した。エритроンでは雌雄とも高投与群で、投与後19日に低減したが、14週までに再び増加した。全ての投与群でメトヘモグロビン量は増加し、メトヘモグロビン量に対する割合は雄の対照群0.002%, 200mg/kg bw/日投与群の雄で4.4%, 310 mg/kg bw/日投与群の雄で17%, 雌の対照群で0.37%, 220 mg/kg bw/日投与群で0.8%, 340 mg/kg bw/日投与群で11%であった。

ショウジョウバエ翅毛スポットテスト(wing spot test)で、Graf et al. (1989)は胚体細胞に大小のシングルスポットの出現頻度の変化による突然変異性を観察した。
E. coli K12 uvrB/rec A DNA repairを用いた宿主細胞試験、及びマウス小核試験の2種のin vivo テストで突然変異は認められなかった(Couchell & Friedman, 1975; Hayashi et al., 1981, 1988; Hellmer & Bolcofoidi, 1982) (1)。しかしながら、約210 mg/kg bwになるように亜硝酸ナトリウムを飲料水に溶かし、妊娠ラットの妊娠5-18日及び妊娠ラットにそれぞれ投与したところ、両群共骨髄細胞に染色体異常を誘発し、同様に胎児の肝細胞にも染色体異常が認められた。対照群及び胎児物投与群において、この分岐中期(metaphase)の染色体異常を有する細胞数の割合は成熟細胞の骨髄と比較し、胎児の肝細胞の方が高かった(Ei Nahas et al., 1984; Lucas et al., 1987) (1)。

Zimmermann(1977)によると、亜硝酸塩は次の3段階によって突然変異を誘発するとしている。
(1) DNA中のDNA塩基から脱アミノする。しかしながら、脱アミノはしばしば自然発生的に生じ、これらの損傷に対するDNA修復システムはバクテリアに存在することが知られており、おそらく哺乳類の細胞にも存在すると考えられる。
(2) DNA中のプリン塩基のクロソリンクの形成が2重鎖DNAの場合にヘリックスの歪が生じる。このタイプの損傷の誘発はDNAの近く(ポリアミン、グリコール、アルコール、フェニール等の分子が存在する場合)に増強される(Thomas et al., 1978)。
(3) 亜硝酸塩はニトロ化され易い物質と反応し、N-ニトロ化化合物をつくり、阻害的に変異原性にあらわす。 (1)

Alvanti et al.(1988)は、雄マウスの生殖細胞を用いて、in vivo テストで亜硝酸塩及び硝酸塩の影響を調査した。亜硝酸ナトリウム80もしくは120 mg/kg bw/日を17日間投与後、UDS(処置後17日)及び精子細胞における精子形態異常(処置後11日又は17日)を調査した。硝酸塩2800又は1200 mg/kg bw/日を3日間投与した。この結果、亜硝酸塩(硝酸塩)もUDS反応を誘発しなかった。精子細胞形態異常試験において亜硝酸ナトリウム120 mg/kg bw/日を投与した群では投与11及び17日の検査で陽性が認められた。 (1)

亜硝酸ナトリウムはSalmonella typhimuriumTA100に対して、Aroclor 1254で誘導したハムスター及びラットの肝臓腫瘍による代謝活性化の有無に係らず、変異性を示したが、TA98に対しては陰性であった。雄ラット及びマウスに亜硝酸ナトリウムを腹腔内投与小核試験を行ったが、骨髄の小核形成は認められず、マウスの末梢血球を用いた14週にわたる小核試験でも陰性の結果が得られている(National Toxicology Program, 2001)。 (2)

白血病

1群雄雄50匹のマウスからなる4群に、亜硝酸ナトリウムをそれぞれ0, 1000, 2500又は5000 mg/L含有する飲料水を18ヶ月間投与(0, 200, 500, 1000 mg/kg bw/日にそれぞれ相当する。)した。腫瘍の発生は認められなかった(Inai et al., 1984) (1)。

1000匹からなる近交系のマウスに、0又は0.2%亜硝酸ナトリウムを含有する飲料水を投与した。その内、1群20匹は0.2%亜硝酸ナトリウムに子宮内腫瘍(胎中投与)し、産乳後は0.2%亜硝酸ナトリウム飲料水を投与した。病理組織学的検査では、亜硝酸ナトリウムは腫瘍期間に関係なく中程神経系の腫瘍形成に影響を及ぼさないことが示唆された。この結果は亜硝酸ナトリウムがDNA中の大腸菌系マウスの原癌の可能性があることを示唆する先の実験結果と矛盾するものであった(Hawkes et al., 1992) (1)。

1群雄雄50匹のマウスに亜硝酸ナトリウムを0, 750, 1500又は3000 mg/Lを含む飲料水を2年間投与した。これらの投与量はそれぞれ雄では80, 120, 220 mg/kg bw/日、雌では45, 90, 180 mg/kg bw/日に相当する。投与群の生存率は対照群と変わらない。最高投与群の雌では実験終了まで対照群と比較し体重が小さく、投与群の排水量も対照群に比較し少なかった。雄マウスの前胃の扁平上皮腫瘍及び扁平上皮癌の発生頻度の増加が認められた。最高投与群の雄では対照群に比較し、前胃の扁平上皮の過形成の発生頻度の増加がみられた。しかし、前胃の扁平上皮腫瘍及び扁平上皮癌の発生頻度の増加傾向のみでがん原性を判断することはできなかった(National Toxicology Program, 2001) (2)。

ラット

本剤FDAによる大規模試験(Newbern, 1978, 1979)で、対照群ラット573匹、亜硝酸塩投与群では1383匹のラットにそれぞれ0, 25, 50, 100, 200 mg/kg bwを毎日(又は飲料水に添加)投与した。亜硝酸塩投与群の一部は出生5日前から、その後は哺乳生後投与を開始した。餌は、通常用いる動物飼料及び実験用マウスに用いた半合成飼料の2種類を用いた。(Newbern, 1978, 1979)は全ての亜硝酸塩投与群でリンパ腫の発生が増加したと報告した(投与群の発生率が10.2%に対し、対照群では5.4%であった。)。しかしながら、政府のInteragency Working Groupは同一組織プレラットを精査し異なる結論、即ち、亜硝

腫瘍処理及び対照群とも、リンパ腫の発生率は少数(約1%)であると結論した。この不一致はNewbergがリンパ腫と診断したものを、Interagency Working Groupは対症血、形質細胞増多症又は組織性肉腫と診断し、リンパ腫としては極少数でしかなかったことによる。その他の腫瘍の発生は認められなかった(FDA, 1980a,b) ¹⁾。

1群雄雄50匹のF344ラット3群に、亜硝酸ナトリウムを0.125又は0.25%濃度になるよう飲料水に加え、2年間投与した。発癌の所見は認められなかった。対照群と比較し、高投与群の腫瘍において有意な腫瘍発生率の低下が観察された。この低下の理由の一つとして、この群のラットで自然発生による有糸体(約25%)単核細胞白血病(mononuclear cell leukaemia)に起因するものと思われる(Mokawa et al., 1982) ¹⁾。

1群雄雄24匹からなるF344ラットに、亜硝酸ナトリウムを2000 mg/kg 添加した餌(100 mg/kg bw/日に相当する)を、或いは200 mg/kg bw/日に相当する亜硝酸ナトリウムを高濃度の飲料水で投与した。この結果、癌原性は認められず、亜硝酸塩処理群で腫瘍もにF344ラットに高濃度で自然発生する単核細胞白血球の発現頻度の低下が認められた。亜硝酸塩投与群において、その他の腫瘍発生増加は認められなかった(Lijnsky et al., 1983) ¹⁾。

1群50匹からなる生後8週齢のF344雄ラットを用いて長期投与試験を行った。亜硝酸ナトリウムの0.2又は0.5%を低たん白飼料に混合し115週間投与した。雄20匹からなる対照群は低たん白飼料のみを投与した。亜硝酸ナトリウム投与群では体重増加率が減少し、投与開始1週間後のRBC、PCV及びヘモグロビン量は減少した。RBCは8週後まで引き続き減少したが、徐々に回復し52週には正常に戻った。投与量に依らず、リンパ腫、白血病、骨髄異状細胞の発生頻度は高投与群で認められた。白血病はリンパ腫を持つ動物のみ認められた。この2つの腫瘍には関連性のあることが示唆された。この実験条件下で亜硝酸ナトリウムのラットにおける発癌性は認められず、むしろ、投与量に依らず腫瘍発生率が低減する傾向が見られた(Grant & Butler, 1989) ¹⁾。

1群雄雄50匹のFisher344/Nラットに、亜硝酸ナトリウム0.750、1500、3000 mg/Lを飲料水に添加し、2年間投与した。この量は雄では25、70、130 mg/kg bw、雌では40、80、150 mg/kg bwに相当する。血液亜硝酸塩及び血中ヘモグロビンのトキシコキネティクス検査を目的として、雄雄各10匹に同量の亜硝酸ナトリウムを12ヶ月間投与した。生存率に対照群との差は認められなかった。最高投与群においては対照群に比べ、試験期間を通して平均体重が低く、採水量も低かった。又、その他の投与群における採水量は14週以降で低かった。最高投与群の雄ラットにおいて、前胃の上皮に過形成が認められ、その発生頻度は対照群と比較し有意に高かった。雌ラットにおいて乳線腫瘍の発生は中間投与群で有意に高く、低投与の2群においても多発性の腫瘍の増加が認められたものの、これらの腫瘍の背景値は高濃度であり、高投与群では発生頻度の増加は認められなかった。単核細胞白血球の発生は80、150 mg/kg bw/日投与群の雄雄で有意に減少した。本試験条件下においてがん原性を示唆する結果は認められなかった(National Toxicology Program, 2001) ²⁾。

哺乳発生毒性

生後

1群約15匹からなる妊娠ICRマウスに、亜硝酸ナトリウム0.1、100又は1000 mg/L濃度で含有する飲料水を妊娠7-18日間投与した。亜硝酸ナトリウム投与群と対照群を比較し、胎児の体重、死亡胎児数に、亜硝酸ナトリウムの毒性を示唆する影響は認められなかった。亜硝酸ナトリウム投与群の胎児の外観異常、骨格異常も対照群と比較し差は認められなかった。亜硝酸ナトリウムにより子宮内で暴露された胎児の細胞染色体について観察した結果、染色体切断及びキップの発現頻度には差は認められなかった。以上とおり、この実験条件下において亜硝酸ナトリウムの奇形性、変異原性は認められなかった(Shimaria et al., 1989) ¹⁾。

Swiss CD-1マウスを用い

Swiss CD-1マウスを用い、亜硝酸ナトリウムの繁殖に及ぼす影響を見た。投与量を設定する目的で、同期間中0.08%、0.12%、0.24%の濃度の亜硝酸ナトリウムを含有する飲料水を投与した。同期間中の高投与群におけるF0の体重は減少しなかったものの、採水量は10-17%減少した。亜硝酸ナトリウムの摂取量はそれぞれ120、280、420 mg/kg bwであった。この段階で、0.2%のマウスが死亡したが、0.08%投与群で3匹、0.12%投与群で4匹、0.24%投与群では1匹が死亡した。1対当りの平均産児数、出生児数、生存児数及び出生量は、投与による影響は認められなかった。妊娠期間にも影響はなかった。母体動物は同量から哺乳した。出生児を哺育させた。母体中の死亡率には亜硝酸塩処理による影響は認められなかったが、F1動物の体重増加率は、最高投与群で生後7-21日にかけて12-17%減少した。この原因は母動物の採水量が減少したため、結果として乳の生成が減少したことによるとと思われる。この段階において、繁殖に何ら影響が認められなかったため、対照群及び最高投与群のみについて生産能に対する影響について検査した。この試験期間中、採水量は8%減少した。F1の交配期の初期体重は全ての群で差がなかった。F1マウスの妊娠率、交配率には投与による影響は認められず、生産能も変わらなかった。産児数、生存児

数、F2動物の体重は投与による減少は認められなかった。分娩後、F2動物、F1動物をそれぞれ検査した。産後体重は投与による影響は認められず、各臓器重量にも変化は認められなかった。発情期も変わらな。精巣上体の精子において活動性、濃度、形態に変化は認められなかった。病理組織学的検査では、0.24%投与群のマウスの肝臓、腎臓とも対照群と異ならなかった。このように、亜硝酸ナトリウムはマウスに約1420 mg/kg体重までは生産能への影響は認められず、この値が繁殖毒性のNOELと考えられる(Chapin et al., 1997) ²⁾。

1群12匹の妊娠ラットに亜硝酸ナトリウムを飲料水に0.2000又は3000 mg/L添加し投与した。この濃度は亜硝酸ナトリウムとして0.200、300 mg/kg bw/日に相当する。非妊娠ラットにも同様の処理を行った。亜硝酸ナトリウムを投与した妊娠ラットには貧血症状が認められ、同様の処理を行った非妊娠ラットに比較し血中ヘモグロビン含量も高かった。又、亜硝酸ナトリウムを投与した母ラットにおける新生児の死亡率は対照群に比較し明らかに高く、特に、離乳前3週間において顕著であった。分娩後の死亡率は対照群で8%であったが、2000 mg/kg bwで投与群では30%、3000 mg/kg bwで投与群では53%であった。出生時体重は全ての群で同等であったが、動物群に亜硝酸ナトリウムを投与した群の児ラットの体重増加率は顕著に低かった(Suval & Gruener, 1972)。

亜硝酸ナトリウムを2.5-50 mg/kg bwを妊娠ラットに投与した結果、胎児にヘモグロビンの産生がみられ、化合物の胎盤移行が示唆された(Suval & Gruener, 1972)。

2世代繁殖試験において、亜硝酸ナトリウムを0.240又は480 mg/kg bw含有する餌で妊娠時から28日間飼育した。出生児数、死亡率、生産成長率等に異変は認められなかった。この投与量は、それぞれ、12、23 mg/kg bw/日に相当する。(Shank & Newberg, 1978) ¹⁾。

妊娠Long-Evansラットに妊娠期間を通じて、亜硝酸ナトリウムを0.5、1、2又は3%添加した飲料水を投与した。投与群及び対照群の出現には有意な差異は観察されなかった。その後、動物群に亜硝酸ナトリウムを2又は3%投与した群のF1動物は体重増加率が低下し、著しい貧血を呈し、出生後3週間まで死亡する子ラットも出た。出生後2週間後、子ラットの血中Hb、RBC、MCV(Mean corpuscular volume)は、対照群に比較し顕著に低下した。又、脂肪肝が観察され、血液凝固能も低下した。異なる同種血、腫瘍、免疫性、乳房腫瘍が観察された。病理組織検査では中心小葉肝細胞の細胞空泡化、骨髄、脾臓における血液形成の低下が認められた。1%投与群においては、血液学的変化も認められたが、成長及び死亡率への影響は認められなかった。以上の結果から、0.5%投与群がNOELか又はそれに近い値であった。亜硝酸塩処理による影響をみるには、妊娠中よりも授乳期間の方がより観察しやすい。(Roth et al., 1987) ¹⁾。

妊娠及び授乳期間中、亜硝酸ナトリウムを2又は3%添加した飲料水を投与したLong-Evansラットの親動物から出生した新生児及び授乳児は重篤な小球形貧血及び発育遅延、高死亡率が認められ、更に、脂肪肝、脂肪肝腫瘍、骨髄、脾臓における血液形成低下、血清及び組織中の鉄濃度の低下が観察された。これらは全て飲欠乏症に保つる特徴と一致する。母動物に亜硝酸ナトリウムを投与した新生児ラットに脂肪肝を有する新生児の貧血は消失し、他の亜硝酸塩によって生じた悪影響も消失した(Suval & Gruener, 1972; Roth et al., 1987)。亜硝酸塩投与をした母ラットの母乳中の鉄含量は低減し、胎児又は授乳児で顕著な飲欠乏症が観察された。このように、亜硝酸塩投与を行った母ラットでは胎児及び新生児に対する鉄供給能力が減少することにより、新生児において重篤な飲欠乏症を引き起こす(Roth & Smith, 1988) ¹⁾。

妊娠ラット10匹及び15匹からなる2群に、それぞれ妊娠9日、10日目に亜硝酸ナトリウム3g又は10gを経口投与した。この量は150及び500mg/kg bw/日の相当する。この結果は、何ら胎児毒性、奇形性は認められなかった(Alexandrov et al., 1990) ¹⁾。

モルモット

1群4匹の妊娠モルモットに、亜硝酸ナトリウム0.50又は60 mg/kg bw/日を出産前15日間、皮下投与した。50 mg/kg bw/日投与群では出産は正常であったが、60 mg/kg bw/日投与群では、投与1時間後に胎児数が3例発生し、続いて胎児死亡が観察された。死亡時、母動物及び胎児の血中ヘモグロビン濃度は最濃度で減少し、胎児の血中酸素濃度は対照群に比較し低かった。60 mg/kg bw/日投与群の母動物は1時間後に死亡した(Sinha & Sleight, 1971) ¹⁾。

次に、1群9匹の妊娠モルモットに亜硝酸ナトリウムを0.60 mg/kg bw/日を経験後に皮下注射により単回投与した。親動物は亜硝酸塩投与後0.25-5.0時間の間隔で2回投与された。投与後3時間後に経過した胎児で、胎児の98%が死亡した。繁殖に影響を及ぼさない亜硝酸ナトリウムの投与量と母動物及び胎児の死亡がみられた投与量の差が小さいことが判明した(Sinha & Sleight, 1971) ¹⁾。

ウシ

妊娠ウシに、9.5及び12 mg NO₂⁻/kg bw を30分間点滴投与した。亜硝酸塩を投与した母ウシの用量に依らずに血中のヘモグロビンからヘモグロビンへの転換、平均動脈血圧の30-50%の低下、用量に依存し

た回復期間を伴う心拍数の増加、部分的酸素張力(pO₂)の減少が認められた。胎児における変化はヘモグロビン量の僅かな上昇、心拍数の変化(頻脈及び徐脈)、胎児pO₂の低下が認められた。胎児間でかなり数値にばらつきが認められた。全ての胎児は生存して生まれたが、亜硝酸塩の最高投与群では、投与後2-3日後に3頭の子が早産した。血液学的検査データ及び心血管系に関するデータから、3頭の胎児は他の胎児より更に重大な低酸素血症状態であったことが示唆された(Van't Klooster et al., 1980) ¹⁾。

胎所刺激毒性

報告なし

その他の毒性

慢性腫瘍への形質転換に関する試験¹⁾

マウスBALB/c3T3細胞に亜硝酸ナトリウム(5-20mM)を添加し、72時間培養すると、用量依存的な転座(タイプII)が認められた。この細胞を取り出し、ヌードウシ(免疫不全)に皮下注射したところ(1×10⁶個/ヌードウシ)、腫瘍の進行性が増加した。一方、亜硝酸塩未知数の細胞では腫瘍の増殖は認められなかった。亜硝酸ナトリウムが細胞内成分と反応し発がん物質のN-nitroso化合物を生成することにより腫瘍が出現するのではなく、亜硝酸ナトリウム自身が細胞形質転換作用を持つことが判明した。哺乳動物の活性化されたマクロファージがNO₂⁻を生産することが示唆される(Tsuda & Higashigawa, 1990) ¹⁾。

抗酸化剤との相互作用に関する試験¹⁾

Fisher雄ラットを用いた4週間投与試験により、前胃の細胞増殖に対する亜硝酸ナトリウムと抗酸化剤であるアスコルビン酸の相互作用について検討した。1群12匹の8週齢ラットに、カテコール0.8%、ハイドロキノリン0.8%、TBHQ(tart-butylhydroquinone)1%、gallic acid 2%及びヒドロコロール2%を単独又は0.3%亜硝酸ナトリウムとともに飲料水に添加し、或いはアスコルビン酸ナトリウム1%を添投与した。前胃腫瘍は抗酸化剤単独投与に比較して抗酸化剤とNaNO₂との併用により抑制し、アスコルビン酸ナトリウムの追加投与により更にその阻害を深めた(Yoshida et al., 1994) ¹⁾。

循環器系に及ぼす影響²⁾

亜硝酸塩及び有機硝酸塩は血管拡張作用があり(Nickerson, 1975)、亜硝酸ナトリウム100-300mg/Lを飲料水で2年間投与したラットで筋肉内動脈血圧の拡張及び再狭窄が認められた(Suval & Gruener, 1972)。亜硝酸塩を長期投与することにより、自然発生血圧ラットの血圧を低下させ高血圧による二次病変の予防の有無について検討するため、9匹のラットに亜硝酸ナトリウム又は置換塩50-75mmol/Lを4、8又は12ヶ月投与した。各測定時点における動脈血圧(tail-cuff法で測定)は亜硝酸ナトリウム投与群が有意に低く、亜硝酸塩に対する耐性も認められなかった。同時に、心臓肥大、及び腎臓萎縮の発現頻度の低下傾向もみられた。亜硝酸ナトリウム75mmol/Lの投与は若齢ラットでは十分耐える量ではなかった(Haas et al., 1989) ¹⁾。

腫瘍発生に対する影響²⁾

及知られた発がん物質(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, phenolic compounds, catechol, 3-methoxycatechol and butylated hydroxyanisole)に、0.2-0.3%の亜硝酸ナトリウム投与(200-300mg/Lに相当)を併用投与すると、前胃における腫瘍発生が増加することが多数報告されている。しかし、この濃度より低濃度の研究は見当たらない。前胃の腫瘍はヒトに対し限定的な影響ではないため、これらの結果が食品中の亜硝酸塩の安全性評価に意味を持つものとは考えられない(Hirose et al., 1993; Kawaba et al., 1994; Yoshida et al., 1994; Miyauchi et al., 2002) ¹⁾。最近の研究では、2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridineで発生したラットにおける乳腫瘍の発生率及びその大きさに及ぼす0.2%亜硝酸ナトリウム(200mg/kg bw)に相当)投与の影響を調べた結果、亜硝酸塩は腫瘍発生率に影響を及ぼさず、又、その大きさを縮小させる傾向が認められた。これは比較的高濃度の投与量における結果であり、食品中の亜硝酸塩の安全性評価に影響するものではない(Hirose et al., 2002) ¹⁾。

母ヒトにおける知見

メトヘモグロビン形成¹⁾

食品中の亜硝酸塩による食中毒事故が報告されている。人の経口投与による致死量は33-250 mg NO₂⁻/kg bwとされ、子供及び高齢者では低用量でも適用される(Corre & Brainer, 1979)。メトヘモグロビン血症を誘発する毒性量は1-9.5 mg/kg bwの範囲である(Winton et al., 1971; Simon, 1970)。亜硝酸塩の高濃度暴露による中毒については種々報告されている(Machabert et al., 1984; Dudley &

Selomon, 1993; Bradberry et al., 1994; Kaplan et al., 1990; Walley & Flanagan, 1987)。亜硝酸塩の毒性は吸入によっても、経口によっても認められる。亜硝酸塩イオンとして、0.4-200 mg/kg bwの範囲で、摂取後に亜硝酸塩による中毒症状及びメトヘモグロビン血症が認められる。メトヘモグロビン血症の症状は亜硝酸塩の暴露量に応じ、呼吸困難、顔面蒼白、チアノーゼ、多発性、両虹彩腫、腹痛、めまい、失調等の症状である。メトヘモグロビン血症の患者は酸素及び又はビタミンCとチチンレプルの併用投与で回復するが、重症の場合には交換輸血を行う(Kaplan et al., 1990; Walley & Flanagan, 1987; Bradberry et al., 1994)。人における亜硝酸塩の毒性に関する他の亜硝酸ナトリウムの情報として、血管拡張剤としての使用或いはシンチマーの増量剤としての利用がある。30-300 mg/m (0.5-5 mg/kg bwに相当する。)では毒性効果を示さなかった(NAS, 1981) ¹⁾。

生後3ヶ月以下の乳児は別として、他の遺伝的或いは疾病の影響で生体に異常を来たしている乳母の乳が、硝酸塩や亜硝酸塩によるメトヘモグロビン血症に罹患することがある。この例としては、妊娠(Metzcalfe, 1981)、グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症(Kohl, 1973)、胃酸分泌が低減している成人、遺伝的に赤血球中のNADH又はメトヘモグロビンレダクターゼ欠乏患者(Scott, 1980)、高齢者(Spiegelhalder)で報告されている。同時に、ヘモグロビンが遺伝的に構造異常の人も、食事による亜硝酸塩及び硝酸塩のリスクが高まる(Jaffe & Heiler, 1984, cited in NAS, 1981) ¹⁾。

亜硝酸ナトリウム0.5 mg/kg bw/日、調製した野菜に高濃度3日間投与したところ、人の尿中の17-ヒドロキシ及び17-ケートステロイドの排泄が減少した。この結果は副作用におけるステロイドの生合成が低減したことを示唆し、ウサギにおける報告と一致している(Violante et al., 1973)。このことは、亜硝酸塩を投与したラットにおいて副作用の球状帯細胞の肥大が認められることから支持される(Til et al., 1988, 1989; Boink et al., in press) ¹⁾。

参考文献

- 1) WHO Food Additive Series 35 (NITRITE)and potential endogenous formation Of N-nitroso compounds) (1985)
- 2) WHO Food Additive Series 50 (NITRITE)and potential endogenous formation Of N-nitroso compounds) (2002)

【メニュー】

和名 アスコルビン酸
 英名 Ascorbic Acid

CAS 50-81-7
 別名 L-アスコルビン酸、ビタミンC(110316)
 収載定書 JP(15) 食薬(7) USP/NF(27/22) EP(4)
 用途 安定(化)剤、酸化剤、抗酸化剤、増味剤

口最大用量
 経口投与 500mg、静脈内注射 2.5g、筋肉内注射 1.63g、皮下注射 10mg、局所麻酔注射 50mg、一般外用剤 1mg/g、耳鼻科用剤 4mg/g、眼科外用及び口中用 91.1mg
 GRAS(182,3013, 182,8013)

ECJECFAの評価
 ADIは「特定しない」と評価されている。¹⁾ (1981年)

口専回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	経口	>5000mg/kg	Demole, 1934 ²⁾
マウス	静脈内	>1000mg/kg	Demole, 1934 ²⁾
ラット	経口	>1000mg/kg	Demole, 1934 ²⁾
ラット	静脈内	>1000mg/kg	Demole, 1934 ²⁾
モルモット	経口	>5000mg/kg	Demole, 1934 ²⁾
モルモット	静脈内	>500mg/kg	Demole, 1934 ²⁾

口反復投与毒性

マウス
 マウスにアスコルビン酸500-1000mg/kgを7日間経口、皮下又は静脈内投与した。一般行動及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Demole, 1934)

ラット
 1群8匹のラットにアスコルビン酸0、1、5又は10%含有食を与えた。用量に依存した体重増加抑制、5%群では死亡2匹及び軟便が認められた。¹⁾ (De Albuquerque & Henriques, 1970)

モルモット
 モルモットにアスコルビン酸400-2500mg/kgを8日間経口、皮下又は静脈内投与した。一般行動及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Demole, 1934)

口運送毒性

in vitro
 S. typhimuriumのTA98他4株、S. cerevisiaeのD4株を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、アスコルビン酸及びアスコルビン酸カルシウムは変異原性を示さなかった。¹⁾ (Litton Bionetics, 1975 & 1978)

投与した試験において利尿作用が報告されている。¹⁾ (Evans, 1938)

女性1名、男性3名にアスコルビン酸1000mgを3ヶ月間投与した。血清中、白血球中及び尿中のアスコルビン酸濃度に変化は認められなかった。有害作用も見られなかった。¹⁾ (Lowry et al., 1952)

アスコルビン酸塩を長期間治療に使用した女性に、アスコルビン酸とワルファリンとの相互作用が認められた。¹⁾ (Rosenthal, 1971)

若い健康成人男性にアスコルビン酸4gをサプリメントとして投与した。投与前の毒酸の尿中排泄量は58mgであったが、投与後には822mgに上昇した。¹⁾ (Briggs, 1973)

アスコルビン酸250mgの3ヶ月間投与の二重盲検試験において、有害作用発生率はプラセボ群と同等であったが(Anderman et al. 1972)、311名の健康者を用いた大量(0-8g)かつ長期(9ヶ月間)の二重盲検試験では有害作用は認められなかった。血液生化学検査にも異常は認められなかった。¹⁾ (Lewis et al., 1975)

高用量のアスコルビン酸塩による食物中のビタミンB12破壊に関して相反する報告があるが(Newmark et al., 1976; Herbert & Jacob, 1974)、500mg以上のアスコルビン酸塩を服用した成人の2-3%にビタミンB12欠乏が発生している。¹⁾ (Hines, 1975)

14名の健康成人にアスコルビン酸を3-5日間投与した。過酸化水素による溶血性試験の感受性が上昇した。¹⁾ (Mengel & Green, 1976)

男性5名にアスコルビン酸200mgを15日間投与し、さらに2gを15日間投与した。白血球の収縮作用が著しく低下したが、投与中止により作用は回復した。¹⁾ (Shiloh & Seetharam, 1977)

44組の学童期双生児の一方に体重に応じて500、750又は1000mgのビタミンCを、他方にプラセボを6ヶ月間投与した。血圧、身長、体重、血液および血液生化学検査において顕著な差はなかった。¹⁾ (Miller et al., 1977)

口引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.16 Calcium ascorbate, 1981 (accessed : Oct. 2004 <http://www.inchem.org/documents/jeofa/jeomono/v1/qe08.htm>)
- 2) WHO Food Additive Series No.5 Ascorbic acid and its potassium and sodium salts, 1974 (accessed : May, 2003 <http://www.inchem.org/documents/jeofa/jeomono/v05/qe20.htm>)
- 3) Amacher DE, Paillet SC. Ascorbate is detectably mutagenic in the L5178Y TK⁺/- cell mutation assay. Cancer Lett. 1981 Nov; 14: 151-8
- 4) Norkus EP, Kuenzig W, Conney AH. Studies on the mutagenic activity of ascorbic acid in vitro and in vivo. Mutat Res. 1983 Apr; 117(1-2):183-91
- 5) DeYoung DJ, Bantle JA, Fort DJ. Assessment of the developmental Toxicity of ascorbic acid, sodium ascorbate, coumarin, serotonin, and 13-cis retinoic acid using FETAX. Drug Chem Toxicol. 1991; 14: 127-41

| メニュー |

マウスのリンパ腫L5178Y TK⁺/-細胞を用いて、ミミモル濃度のアスコルビン酸及びアスコルビン酸ナトリウムの変異原性を検討した。毒性用量レベルにおいても遺伝子突然変異は認められなかった。アスコルビン酸による毒性は、細胞存在下にアスコルビン酸と培地の成分が化学反応して形成される物質によるものと思われる。²⁾ (Amacher & Paillet, 1981)

S. typhimuriumのTA100株を用いた復帰突然変異試験において、酸イオン水で調製した培地を用いた試験系ではアスコルビン酸は変異原性を示さなかった。²⁾ (Norkus et al., 1983)

in vivo

組織的用量以上のビタミンC含有食を与えたモルモットを用いたin vivo宿主経由復帰突然変異試験において、変異原性は認められなかった。²⁾ (Norkus et al., 1983)

口感原性

ラット

1群雄雄名28匹のラットに、Lアスコルビン酸0、1000、1500又は2000mg/kg含有食を2年間与えた。血液、尿、血液生化学検査、肉眼的及び病理組織学的検査において被験物質投与に起因する変化は認められず、腫瘍発生率是对照群との間に差はなかった。¹⁾ (Surbur & Cerioli, 1971)

口生殖発生毒性

in vitro

アフリカワメガエルの胚胚にアスコルビン酸、セレンナトリウム、クマリン、セロトニン及び13-cis-レチノイン酸を96時間曝露し、催奇形性を検討した。アスコルビン酸には催奇形性は認められなかった。セレンナトリウムとクマリンには中等度の、セロトニンはそれらよりやや強い、13-cis-レチノイン酸では強い催奇形性が認められた。²⁾ (DeYoung et al., 1991)

マウス

1群20-23匹のCD1マウスに妊娠6日から15日までアスコルビン酸5.2-520mg/kgを経口投与した。母鼠及び胎児の生存率に対照群との間に差はなかった。胎児の外観及び骨格検査において奇形発生率の上昇は認められなかった。¹⁾ (Food & Drug Research Laboratories, 1974)

ラット

1群20-22匹のWistar系ラットに妊娠6日から15日までアスコルビン酸5.5-555mg/kgを経口投与した。母鼠及び胎児の生存率に対照群との間に差はなかった。胎児の外観及び骨格検査において奇形発生率の上昇は認められなかった。¹⁾ (Food & Drug Research Laboratories, 1974)

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

依存性

極めて大量のアスコルビン酸を長期投与したモルモット及びヒトに依存状態が報告されているが(Rhead & Schrauzer, 1971; Sorensen et al., 1974)、GRAS物質として評価されている。¹⁾ (SCOGS, 1979)

口ヒトにおける知見

乳幼児29名、幼稚園児及び学童93名、成人20名にアスコルビン酸を6000mgまで漸増し、1400日間以上投与した。高用量群において、成人では5名に嘔気、嘔吐、下痢、顔面潮紅、頭痛、倦怠感、聴覚障害が、乳幼児では4名に発疹が認められた。¹⁾ (Widenbeur, 1936)

30名の小児(活動期ルマチ群10名、回復期ルマチ群10名、対照群10名)にアスコルビン酸5mgを3日間投与した報告に著しい尿量増加が見られているが(Abbasy, 1937)、心不全患者9名にアスコルビン酸300mgを

和名 N-アセチルトリプトファン
英文名 Acetyltryptophan

CAS 別名
収載定書 EP(5)
用途 安定(化)剤
最大使用量
静脈内注射 461mg

JECFAの評価

単回投与毒性

N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)及びL-トリプトファン(L-Trp)の急性毒性試験をJCL-10Rマウス、Wistar系ラット及び日本白色ウサギを用いて検討した。ウサギにおける最大投与容量(特注)は、200mg/kgであり、これは夫々Acetyl-L-Trp、L-Trpの2,400、2,000mg/kgに相当する。この用量でウサギに死亡は認められなかった。マウス及びラットにおけるLD50 (mg/kg)は以下の通りである。毒性症状としてマウス、ラットでは活動性低下、震顫、腹股下巻、テアノーゼ、体温低下が認められた。また、腹腔内投与では肝臓の虚腫がみられた。1) (Kawaguchi and Kotera 1980)

Table with 5 columns: 動物種, 投与経路, LD50 Acetyl-L-Trp, LD50 L-Trp, 文献. Rows include mouse and rabbit data for oral and intraperitoneal routes.

反復投与毒性

ラット
Wistar系ラットにN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の800、1200又は2400 mg/kg/dayを30日間腹腔内投与し、L-トリプトファン(L-Trp)の500、1000又は2000mg/kg/dayと比較した。Acetyl-L-Trpでは2400mg/kg群で最期の5日間に体重及び体積増加の抑制がみられた。それ以外、血液、血液生化学及び尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に異常は認められなかった。L-Trpでは1000mg/kg以上の用量で死亡、活動性低下、摂餌量、体重増加の抑制、摂水量、尿量の増加、立毛がみられた。血液生化学的検査では2000mg/kg群及び1000mg/kg以上の群の肝臓にGOTの上昇がみられた。雌では全群に肝及び腎臓重量の増加がみられ、病理組織学的には1000mg/kg以上の群で肝細胞の肥大、胸腺の萎縮が認められた。結論として、Acetyl-L-TrpはL-Trpに比し低毒性であり、その最大

最大作用量は1200mg/kg/dayである。2) (Kawaguchi et al., 1980)

Wistar系雄ラットにN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の300、600又は、1200mg/kg/dayを14週間腹腔内投与し、L-トリプトファン(L-Trp)の500又は1000mg/kg/dayと比較した。Acetyl-L-Trpでは最高用量の1200mg/kgでも死亡例はなかった。いずれの投与群においても体重、摂餌量、血液、血液生化学及び尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に異常は認められなかった。一方、L-Trpでは1000mg/kg群で死亡例がみられ、活動性低下、摂餌量、体重増加の抑制、摂水量、尿量の増加、立毛がみられた。血液生化学的検査では500mg/kg以上の群で尿蛋白、血球の上昇、NEFAの低下がみられた。病理組織学的には1000mg/kg群のいくつかの個で巣状の腹膜炎が認められた。結論として、Acetyl-L-TrpはL-Trpに比し低毒性であり、その最大無作用量は1200 mg/kg/day以上である。3) (Kawaguchi et al., 1981)

ウサギ

1群雄各7匹の日本白色ウサギにN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の800、1200又は2400mg/kg/dayを30日間2mL/kg/minの速度で点滴静注を行い、L-トリプトファン(L-Trp)の500、1000又は2000mg/kg/dayと比較した。Acetyl-L-Trpでは2400mg/kg群で軽度の摂餌量低下を伴う体重増加の抑制、貧血傾向及びLDHの上昇が、雌で貧血傾向と腎臓重量の増加がみられた。その他の用量では影響は認められなかった。L-Trpでは2000mg/kgで、10日目に雄各4匹が死亡し、一般状態が悪化したため15日目に生存例も倒れた。その結果、腎臓重量の増加、尿蛋白及び胸腺の萎縮が認められた。1000mg/kgでも30日までに雄2匹、雌1匹が死亡し、生存例においても貧血が認められた。病理組織学的検査では胸腺及び脾臓の萎縮が認められた。500mg/kgでは異常は認められなかった。以上の結果、Acetyl-L-TrpはL-Trpに比し毒性が低く、その最大無作用量は1200mg/kg/day付近と推察された。4) (Kawaguchi et al., 1980)

1群雄各8匹の日本白色ウサギにN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の300、600又は1200 mg/kg/dayを90日間2mL/kg/minの速度で点滴静注を行い、L-トリプトファン(L-Trp)の500又は1000 mg/kg/dayと比較した。Acetyl-L-Trpでは1200mg/kg群で最初の1週間に軽度の体重増加の抑制がみられた。それ以外、いずれの群においても血液、血液生化学及び尿検査値に有意な変化は認められなかった。臓器重量及び病理組織学的検査にも異常は認められなかった。L-Trpで1000mg/kg群で、死亡例、活動性低下、立毛、摂餌量及び体重増加の抑制、摂水量及び尿量の増加がみられた。同群では貧血の指標である赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットは低下し、血球値の上昇がみられた。死亡例では腎臓重量の増加と上皮的扁平化が認められた。以上の結果、Acetyl-L-TrpはL-Trpに比し毒性が低く、その最大無作用量は600mg/kg/day以上と推察された。5) (Kotera et al., 1981)

遺伝毒性

N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の変異原性を、枯草菌H17(rec+)、M45(rec-)を用いた修復試験(rec-assay)及び大腸菌Sd-4、WP2her-、ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538を用いた復帰突然変異試験により検討した。その結果、Acetyl-L-Trpはrec-assayにおいては0.05-5.000 µg/discの濃度でDNA損傷誘発能を示さなかった。復帰突然変異試験においては最大濃度Sd-4系では0.05-5.000 µg/plateの濃度で、WP2her-及びネズミチフス菌の系では0.1-10,000 µg/plateの濃度で有意な復帰突然変異コロニーの増加は認められなかった。また、ラット肝ミクロソーム画分(S-9)併用による代謝活性化系存在下においても大腸菌WP2her-系では0.1-100 µg/plate、ネズミチフス菌の系では0.1-10,000 µg/plateの濃度で復帰突然変異誘発能は認められなかった。6) (Yamasaki et al., 1981)

生殖毒性

該当文献なし

生殖発生毒性

マウス
JCL-10R系妊娠マウスに、妊娠6日より15日までの10日間N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の100、300又は900mg/kgを腹腔内に、2,500又は5,000mg/kgを経口投与した。腹腔内投与した母動物の2/3及び経口投与した全母動物は倒れて胎児に及ぼす影響を検討すると共に腹腔内投与の残り1/3の母動物は自然分娩させ産産の観察を行った。妊娠期間中、腹腔内900mg/kg群では摂餌量の減少がみられたが、全ての投与群において母動物の体重、血液及び血液生化学的検査値、妊娠期間、分娩及び保育状態に影響は認められなかった。胎児観察では、いずれの群においても死亡、体重に化化なく、外形、骨格及び内臓にも異常は認められなかった。出産後の観察では腹腔内900 mg/kg群で出生時及び離乳時までの体重はや

や軽かったが、離乳後は回復した。雄投与による外形異常はなく、出産回数、骨格及び死亡率、更にはIrwin試験、Open-field試験、Water T-maze試験においても異常は認められなかった。F1児の生殖能にも変化なく、F2世代においても異常は認められなかった。7) (Ueshima et al., 1980)

ラット

Wistar系ラットに、N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の150、300又は600mg/kgを雄では交配前60-80日に、雌では交配14日前から妊娠17日まで腹腔内投与した。交配前、妊娠前、体重増加、摂餌量、臓器重量に異常なく、血液及び血液生化学的検査値にも影響は認められなかった。骨体数、着床率、胎児死亡率、胎児体重に有意な変化は認められなかった。外形、骨格及び内臓にも影響は認められなかったが、変異として増加骨、椎体分離、第14肋骨、胸骨非対称、胸骨未化骨等がみられたが、いずれも対照群と比べて有意な増加はなく、化骨進行度にも影響は認められなかった。8) (Maruoka et al., 1980)

Wistar系妊娠ラットに、妊娠7日から17日までの11日間N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の150、300又は600mg/kgを腹腔内に、2.5又は5.0g/kgを経口投与した。母動物の2/3は妊娠20日目に剖検して胎児の観察を、残りの1/3は自然分娩させ産産の観察を行った。腹腔内投与群においては母動物の体重、摂餌量に低下なく、着床率、胎児の死亡率、体重、体長にも変化なく、外形、骨格及び内臓も認められなかった。出生児(F1)の体重、生後発育、行動及び生殖能並びにその胎児(F2)にも影響は認められなかった。経口投与群においては5.0g/kg群で母体重の抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加がみられ、それらの胎児では死亡及び低体重とそれに伴う化骨遅延がみられた。しかし、外形異常、骨格及び内臓奇形は認められなかった。9) (Kadota et al., 1980)

Wistar系妊娠ラットに、妊娠17日から分娩後21日までN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の150、300又は600mg/kgを腹腔内投与した。F0母動物の半数は胎児(F1)観察の、残り半数は自然分娩させ産産児(F1)の観察を行った。F0母動物の体重増加、摂餌量、分娩、投乳、哺育に影響は認められなかった。F1胎児に奇形はみられずF1出生児の体重、生存率、死亡率、生後発育、行動及び生殖能にも影響は認められなかった。F1妊娠ラットの着床率、胎児(F2)死亡率にも有意な変化なく、F2胎児に奇形は認められなかった。唯一の変化はF2胎児の体重は対照群に比し小さかったが、自然分娩させたF2出生児の体重には抑制はみられず、Acetyl-L-Trp投与の影響とは考え難い。10) (Kadota et al., 1980)

ウサギ

日本白色妊娠ウサギに、妊娠8日から18日までの間N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の125、250、500又は1000mg/kgを静脈内投与した。妊娠29日目に剖検し胎児を観察した。500mg/kg以下では母動物の摂餌量、血液検査所見、胎児の死亡率、体重に変化なく、外形、骨格及び内臓にも影響は認められなかった。最高用量の1000mg/kgでは妊娠28日及び29日にそれぞれ1匹が出生した。母動物に軽度の体重抑制、摂餌量減少及び貧血傾向がみられた。同群では胎児体重の抑制がみられたが有意な変化はなく、外形、骨格及び内臓にも異常はなく、骨格奇形は認められなかった。11) (Ueshima et al., 1980)

以下については該当文献なし

- 局所刺激性
その他の毒性
ヒトにおける知見

参考文献

- 1) 川口龍郎、小寺敏一 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第1報) マウス、ラット及びウサギにおける急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 635-45
2) 川口龍郎、小寺敏一、竹本龍枝 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第2報) ラットにおける亜急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 646-65
3) 川口龍郎、林茂尚、竹本龍枝、小寺敏一 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第4報) ラットにおける慢性毒性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 129-43
4) 川口龍郎、小寺敏一、竹本龍枝 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第3報) ウサギにおける亜急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 666-81
5) 小寺敏一、川口龍郎、竹本龍枝 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第10報) ウサギにおける慢性毒性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 144-49
6) 山崎良治、新宮平三、杉本 比 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第11報) 細菌変異株を用いた突然変異試験 医薬品研究、1981; 12(1): 183-71
7) 藤島基雄、竹本龍枝、丸岡久雄 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第8報) マウスにおける器管形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 743-63
8) 丸岡久雄、門田越三、上道卓司、竹本龍枝、 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第4報) ラットにお

- ける妊娠前及び妊娠初期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 662-9
9) 門田越三、上道卓司、竹本龍枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第5報) ラットにおける器管形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 690-712
10) 門田越三、上道卓司、竹本龍枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第6報) ラットにおける産産期及び授乳期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 713-34
11) 藤島基雄、竹本龍枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第7報) ウサギにおける器管形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 735-42

メニュー

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| [Home](#) | [Top](#) | [menu](#) |

和名 アセチルトリプトファンナトリウム

英文名 Sodium Acetyl Tryptophan

用途 安定(化)剤

CAS

別名

収載公定書 薬添規(2003) EP(4)

■最大使用量

静脈内注射 536.5mg、皮下注射 215mg

以下についてはアセチルトリプトファンの項を参照

■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](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 アセトアニリド

英文名 Acetanilide

CAS 103-84-4

別名 アセタニリド、Acetylaniline

収載公定書 外原規(2006)

■最大使用量

一般外用剤 0.004g/mL、耳鼻科用剤 0.3mg/mL、その他の外用 0.3mg/mL

下記について文献を絞りきれず、該当文献の有無不明。

動物実験ではヘモグロビン酸化によるメトヘモグロビンの形成、小核試験での変異原性陽性、ヒトでは貧血、チアノーゼ等がいくつかの総説、成書に記載されている。

■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

| [メニューへ](#) |

和名 アセトン
英名 Acetone

CAS 67-64-1

別名
収載定書 薬価規(2003) 食品(7) 製造薬・配合規(1999) USP/NF(28/23) EP JP
用途 可溶(化)剤, 溶剤, 溶解剤, 溶解補助剤

口最大使用量
一般外用剤 392mg/g

ROEJGFAの評価
暫定評価として、この溶剤の使用は、最小量の毒物(不純物)の結果が期待できるGMP(good manufacturing practice)に従って製造されたものに制限されるべきである。これらの制限内では、毒物物はあつたとしてもなら意味ある毒性作用を持つとは考えられない。¹⁾

口鼻投与毒性

動物種	投与経路	LD50 ¹⁾	LD100 ²⁾	文献
マウス	吸入	-	4800ppm	Schultze, 1932 ¹⁾
	経口	10700mg/kg	-	Smyth et al., 1982 ¹⁾ Shell Chemical Co., 1989 ¹⁾
		8700mg/kg	-	Spector, 1956 ¹⁾
	静脈内	-	4mL/kg	Walton et al., 1928 ¹⁾
	吸入	-	3200ppm/4h	Smyth et al., 1982 ¹⁾ Shell Chemical Co., 1989 ¹⁾
ラット	吸入	78mg/m ³ /4h 50.1mg/m ³ /8h	-	Pozzani et al., 1959 ³⁾
ウサギ	経口	5340mg/kg	-	Spector, 1956 ¹⁾
		-	5-10mL/kg	Walton et al., 1928 ¹⁾
	静脈内	-	8-9mL/kg	Walton et al., 1928 ¹⁾
	経皮	>20mL/kg	-	Smyth et al., 1982 ¹⁾ Shell Chemical Co., 1989 ¹⁾
イヌ	経口	-	8g/kg	Albertoni, 1884 ¹⁾

皮下投与毒性

マウス
1群雄雌各5匹のB6C3F1系マウスに、0, 5000, 10000, 20000, 50000又は100000ppm濃度のアセトンを飲料水に投入して14日間自由に摂取させた(夫々0, 1250, 2500, 5000, 12500又は25000mg/kg bw/日に相当)。

対照群と比べて、12500及び25000mg/kg群では尿水量が減少した。25000mg/kg群では雌雄共に体重増加率がみられ、雄の方が著しかった。
12500及び25000mg/kgでは雌雄共に腎の相対重量に統計的に有意な増加が見られた。1250, 2500 mg/kg群の雄、5000, 12500mg/kg群の雌雄及び25000mg/kg群の雌には、肝の相対重量に有意な増加が観察された。病理組織学的には5000mg/kg群の雄及び12500, 25000mg/kg群の雌に、軽微ない程度の小葉中心性の肝細胞肥大が、25000 mg/kg群の雌に中等度のそれが認められた。²⁾ (Dietz, 1991)

1群雄雌各5匹のB6C3F1系マウスに、雄では0, 1250, 2500, 5000, 10000又は20000ppm濃度の、雌では0, 2500, 5000, 10000, 20000又は50000ppm濃度のアセトンを飲料水に投入して13週間自由に摂取させた(夫々雄では0, 213, 825, 1250, 2500又は5000mg/kg bw/日に相当、雌では0, 825, 1250, 2500, 5000又は12500mg/kg bw/日に相当)。対照群と比べ、雌の全身で尿水量の減少がみられた。
雌の最高用量の12500mg/kg群では肝、脾の絶対及び相対重量の有意な増加が見られ、極めて軽微な小葉中心性肝細胞肥大が同群の2匹に認められた。
しかし、雄では被験物に関連した病変は見られなかった。無影響量(NOEL)は2500mg/kg bw/日であった²⁾ (Dietz, 1991)。

ラット

1群雄雌各5匹のFischer 344/Nラットに、0, 5000, 10000, 20000, 50000又は100000ppm濃度のアセトンを飲料水に投入して14日間自由に摂取させた(夫々0, 500, 1000, 2000, 5000又は10000mg/kg bw/日に相当)、2000mg/kg群の雄及び5000, 10000mg/kg群の雌において、尿水量が減少したが尿量の減少は認められなかった。5000mg/kgの雄及び10000mg/kg群の雌では体重の減少が見られた。2000及び5000mg/kg群では雌雄共に肝、腎の相対重量に有意な増加が観察された。更に、5000mg/kg群では腎の相対重量の増加がみられたが、10000mg/kg群では見られなかった。組織病理学的には、いずれの投与群においても異常は認められなかった。²⁾ (Dietz, 1991)

1群雄雌各10匹のラットに、0, 2500, 5000, 10000, 20000又は50000ppm濃度のアセトンを飲料水に投入して13週間自由に摂取させた(夫々0, 250, 500, 1000, 2000又は5000mg/kg bw/日に相当)。2000mg/kg群の雄及び5000mg/kg群の雌では尿水量が減少したが、尿量の減少は認められなかった。5000mg/kg群では雌雄共に体重増加抑制が観察された。2000mg/kg群雄、5000mg/kg群雌では、腎の相対重量の有意な増加が認められた。ニューロバシナー等の発症頻度は対照群を含む全ての群の雌に見られたが、2000mg/kg以上の高用量群では頻度も高かつ重篤であった。
2000mg/kg群及び5000mg/kg群の雌に肝の相対重量増加が見られたが、2000mg/kg未満の用量では相対重量に有意な変化は認められなかった。腎臓の相対重量の有意な増加は5000mg/kg群で見られた。若者は、上記の器官重量の変化はアセトン大量投与における体重の変化を伴っていることから、その解釈は困難で、生物学的な意義はないとみなした。さらに、腎臓に対する毒性は典型的に腎臓重量を減少させる。
精子の運動性、尾重量及び精巣上体重量の低下及び異常精子の発生頻度の増加もまた5000mg/kg群で見られた。無影響量(NOEL)は1000mg/kg bw/日であった。²⁾ (Dietz, 1991)

1群雄雌各30匹のSprague-Dawleyラットに80日間、100, 500, 2500mg/kg bw/日のアセトンを強制経口投与した。中・高用量群の雌では腎絶対重量が増加した。腎、肝、脾の相対重量増加が最高用量群の雌雄に見られた。45日目の雄及び90日目の雌の最高用量群では赤血球の有意な増加があった。
病理組織学的検査では、500mg/kg群の雄及び2500mg/kg群の雌に尿管管炎性と精子濾過網の有意な増加が見られた。しかし、投与に起因した変化は、肝及び腎の組織学的検査で認められなかった。無影響量(NOEL)は100mg/kg bw/日であった。²⁾ (Soneswale, 1988)

ウサギ又はイヌ

ウサギに8mlを5-22日間、またはイヌに8-10mlを8から35日間強制経口投与によって、アルブミン尿、または腎臓血管の上皮壊死が認められた。¹⁾ (Albertoni and Piesent, 1887)。

6匹のイヌに1-2.5g/kgのアセトンを9-18日間、毎日強制経口投与することによって、腎臓血管壊死を伴う腎炎がみられた。¹⁾ (Poliak, 1925)

遺伝毒性

試験	試験系	濃度 µg/plate	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌、TA100	0.1-1000	陰性	Rapson et al., 1980 ²⁾
...
...	ネズミチフス菌 TA98, 100, 1535, 1537	174	陰性	Florin et al., 1980 ²⁾

...	ネズミチフス菌 TA98, 100	-	陰性	Florin et al., 1980 ²⁾
...	ネズミチフス菌 TA98, 100	24mg/plate	陰性	Yamaguchi, 1985 ²⁾
...	ネズミチフス菌 TA97, 98, 100, 1535, 1537	<10000	陰性	McCann et al., 1975 ²⁾
...	ネズミチフス菌 TA97, 98, 100, 1535, 1537	<10000	陰性	Zelger et al., 1992 ²⁾
...	ネズミチフス菌 TA100	500	陰性	Yamaguchi 1982 ²⁾
rec突然変異	枯草菌	-	陰性	Kawachi et al., 1980 ²⁾
...	枯草菌	-	陰性	Ishizaki et al., 1979 ²⁾
正突然変異	分裂酵母菌	3.75%	陰性	Abbondandolo et al., 1980 ²⁾
...	マウス リンフォーマ L5178Y TK+/-	0.134-0.421 mol/L	陰性	Amacher et al., 1980 ²⁾
異数性	出芽酵母菌	8.98, 7.41, 7.83%	陰性	Zimmermann et al., 1985 ²⁾
姉妹染色分体交換	CHO細胞	<10 µg/ml	陰性	Sasaki et al., 1980 ²⁾
...	CHO細胞	<5020 µg/ml	陰性	Loveday et al., 1990 ²⁾
...	二倍体ヒト繊維芽細胞	5 µg/ml	陰性	Sasaki et al., 1980 ²⁾
...	ヒトリンパ球	395 µg/ml	陰性	Norppa et al., 1983 ²⁾
...	ヒト胎児繊維芽細胞	-	陰性	Kawachi et al., 1980 ²⁾
...	ハムスター胎児繊維芽細胞	-	陰性	Kawachi et al., 1980 ²⁾
染色体異常	CHO細胞	<5020 µg/ml	陰性	Loveday et al., 1990 ²⁾
...	ハムスター胎児繊維芽細胞	-	陰性	Kawachi et al., 1980 ²⁾
小体 (in vivo)	マウス抹消赤血球	5-20g/L 飲水混入投与	陰性	NTP, 1991; Dietz et al., 1991 ²⁾
...	チャイニーズハムスター抹 消赤血球	885mg/kg 腹腔内投与	陰性	Basler, 1988 ²⁾

肌刺激性

マウス
60匹の雌マウスの背中を剃り、週3回、447日間(84週間)アセトンを塗布した結果、局所の乳頭腫瘍、癌腫はみられなかった。¹⁾ (van Duuren et al., 1985)

生殖発生毒性

CD-1マウス雌50例にアセトン 0, 3500mg/kgを妊娠6-15日に強制経口投与した。母体毒性(死亡率、体重、一般状態)、出生時の死産数、出生時の児体重、生後5日目の淘汰時の一頭体重、生後28日間の児体重、投与群2例で死亡に至る臨床徴候がみられたが、アセトンによるものとは考えられなかった。生存例では臨床徴候、体重にも影響はみられなかった。アセトンによる変化としてはreproductive indexの減少、妊娠期

間の延長、出生時体重の減少、出生児数の減少、出生児体重増加の亢進であった。³⁾ (EHRT, 1987)

肌局所刺激性

ウサギにアセトン1.0mLを剃毛した背部に閉塞することなく塗布した結果、24時間後には刺激性は認められなかった。¹⁾ (Smyth et al., 1982)

CD-1マウスにアセトン0.2mLを塗布した結果、表皮のDNA合成、中等度の過形成がみられたことから、軽度な刺激性があるとみなした。¹⁾ (Iversen et al., 1988)

ヘアレスマウスにアセトン0.1mLを週2回18週間塗布した結果、表皮の過形成がみられた。¹⁾ (Iversen et al., 1988)

ウサギにアセトン0.005mLを点眼した結果、眼の重度な炎症と角膜壊死が認められた。¹⁾ (Carpenter & Smyth, 1988; Smyth et al., 1982)

ウサギにアセトン3.9mLを3分間点眼した結果、角膜浮腫が認められた。¹⁾ (Larson et al., 1956)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

多くの職種で長期使用(≧2000ppm 15年間吸入)され、骨痛の程度で中毒例が報告されたが、血液学的あるいは臓器への特異的障害例は報告されていない。¹⁾ (Browning, 1985; Rowe & Wolf, 1983; Fassett, 1983)。

高用量の経口投与による肝と腎への可逆的な変化は、アルブミン尿、尿沈渣中の赤血球及び白血球の存在、ウロビリノゲン尿及び血中ビリルビンの増加であった。ヒトでの致死量は約50mLと見られる。死因は呼吸の低下によるものである。¹⁾ (API Toxicological Reviews, 1955) TLVは1000ppmである。¹⁾

数日間以上におわたって15.2gを経口的に摂取した場合、軽度の嘔吐状態を来す以外、他に異常はない。¹⁾ (Albertoni, 1884)

ヒトにおける急性中毒は、虚脱及び肝、腎臓への障害である。¹⁾ (Seck, 1940; Smith & Meyers, 1944; Harris & Jackson, 1952)

ヒトでは、特異的な皮膚接触による皮膚炎、眼及び鼻粘膜への刺激性が見られた。¹⁾ (Parneggiani & Sassi, 1954)

吸入したアセトンの約10%は皮膚から排泄される。¹⁾ (Parneggiani & Sassi, 1954)

参考文献

- FAO Nutrition Meetings Report Series 48a, 1970
- WHO Food Additives Series 42, 1999
- Environmental Health Criteria 207, 1988

和名 アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS

英文名 Aminoalkyl Methacrylate Copolymer RS

CAS

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・methymethacrylate・trimethylammonioethylmethacrylatechlorid

収載公定書 薬添規(2003)

用途 結合剤、コーティング剤、分散剤、賦形剤

■最大使用量

経口投与 300mg、歯科外用及び口中用 20mg/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

雌性New Zealand白色ウサギの眼にDraize変法に従いオイドラギットRS100(RS)またはRL100(RL)を点眼して眼粘膜刺激性を調べた結果、24時間まで角膜、虹彩、および結膜に刺激はみられなかった。これよりRSおよびRLは眼科用製剤として無刺激性の媒体と思われた。¹⁾ (Pignatello et al., 2002)

以下については該当文献なし、

■その他の毒性

■ヒトにおける知見

■引用文献

1) Pignatello R, Bucolo C, Puglisi G, Ocular tolerability of Eudragit RS100® and RL100® nanosuspensions as carriers for ophthalmic controlled drug delivery, J. Pharm. Sci. 2002; 91:2636-41

和名 アミノ安息香酸エチル
英名 Ethyl aminobenzoate

CAS 94-09-7
別名 アネスタミン、ベンゾカイン
収載定書 JP(15) USP/NF(28/23)Benzocaine EP(5) (Benzocaine)
用途 無痛化剤

口最大使用量
歯科外用及び口中用 70mg、耳鼻科用剤 10mg/g

口鼻回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50, 文献. Rows for Mouse (腹腔内, 210 mg/kg) and Rabbit (経口, 1150 mg/kg).

以下については該当文献なし
口皮膚投与毒性
口経口毒性
口生殖発生毒性
口遺伝毒性

口鼻所刺激性

モルモット10匹の皮膚に50%ベンゾカイン溶液(アセトン/PEG400)を48時間閉塞貼付した結果、軽微な刺激性が認められた。モルモット4匹に同じ濃度の10%ベンゾカイン溶液を24時間閉塞貼付した場合には、刺激性は認められなかった。 (Kimber et al., 1981)

マウス10匹の皮膚に15%ベンゾカイン溶液(アセトン/水/Tween 80)を開放塗布した結果、刺激性は認められなかった。 (Malsey & Miller, 1988)

口その他の毒性

Sprague-Dawleyラット雌雄に20%ベンゾカイン含有Americaine軟膏をポリエチレンカテーテルの潤滑のために用いて実験を実施している。この軟膏0.1 mLをラットの皮下に投与して10分後に採血してメトヘモグロビン濃度を求めた結果、対照群と比較して0.8%~28.5%の上昇が認められた。 (Englebach & Harp, 1988)

被験物質の感作性をモルモットのマキシミゼーション皮膚感作性試験法で評価した。アジュバントと生理食塩液混濁色0.1 mLをPb/white白色モルモットの頸部皮膚に4回皮内投与を行った。24時間適用した1週間後に被験物質は白色ワセリンに置き、を皮内投与部位に48時間適用して刺激性を惹起しない最高濃度を調べた。さらに1週間後に刺激性のない最高濃度をモルモットの側腹部に24時間被験物質を適用して24、48時間目に適用部位の紅腫、浮腫の程度を評価した。被験物質は2,4-dinitrochlorobenzene (DNCl), p-phenylenediamine (PPDA), 1-(3-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline (2CPY), formaldehyde, benzocaine, penicillin-G, benzyl-salicylat, potassium-dichromate, isoeugenolについて調べた結果、全ての物質は陽性を示し、DNCl, 2CPY, PPDA, formaldehyde, benzocaine, penicillin-Gの程度は標準法と同等であった。 (Mauet et al., 1989)

9) Logan BK, Gordon AM, Death of an infant involving benzocaine, J Forensic Sci., 2005; 50: 1486-1488
10) Duarte I, Lazzarini R, Buense R, Interference of the position of substances in an epicutaneous patch test battery with the occurrence of false-positive results, Am. J. Contact Dermatitis, 2002; 13: 125-132
11) Heinonen OP et al. In: Birth defects and drugs in pregnancy. Edited by Kaufman DW, Publ Sci Group, Inc, Littleton, MA, 1977, 357-65
12) Friedmann JM: Teratogen update: Anesthetic agents. Teratology 37: 69-77, 1988.

| メニュー |

イヌの掻痒性皮膚治療のためにベンゾカインを含有する製品をイヌ3匹に局所適用した結果、メトヘモグロビン血症を惹起した。この製品はヒト用に販売されているものであった。イヌ2匹には、5%ベンゾカイン含有の皮膚ローションを適用後2-3時間ショック状態に陥った。1匹でメトヘモグロビン血症を誘発した結果、メトヘモグロビンの51%を占めた。イヌ2匹は全量血液交換後に回復した。3番目のイヌには、20%ベンゾカイン含有の局所作用のあるエアソール少量を数週間投与したところ、食慾不振、昏睡状態となった。メトヘモグロビン血症は30%を示し、ハイツ小体は赤血球の20%に認められた。そのスプレイを中断すると速やかにメトヘモグロビンとハイツ小体は消退した。このメトヘモグロビン血症を惹起させたベンゾカインを含有する2種類の製品を臨床的に通常で皮膚に塗布しないイヌに与えてメトヘモグロビンの増加は検出できなかった。また、これらの製品を通常のイヌに経口投与したところ、メトヘモグロビン血症のわずかな増加は認められた。このことから、メトヘモグロビン血症を惹起したイヌ3匹のメトヘモグロビンの増加には何らかの傷害があり、ベンゾカインの吸収が促進された結果、メトヘモグロビンが生成されたものと考えられた。 (Harvey et al., 1978)

口ヒトにおける知見

ベンゾカイン(アミノ安息香酸エチル)は内視鏡検査の前に皮膚、粘膜の局所麻酔を目的として一般に用いられる局所麻酔薬である。メトヘモグロビン血症(一般に酸欠と結合して運ぶことができないヘモグロビン)がベンゾカインを適用した患者で認められている。これは、ベンゾカイン惹起メトヘモグロビン血症が通常の被験者で認められた最初の報告である。本被験者では27%のメトヘモグロビン含量がみられ、著明なチアノーゼを示した。チアノーゼ以外の有害な副作用は認められなかった。これらの結果から約30%メトヘモグロビン濃度は通常の被験者における耐量とみなされた。 (Kuschner et al., 2000)

食道からの心エコー図検査前処置した2例でベンゾカイン惹起メトヘモグロビン血症を認めたことで報告する。2例ともメチレンブルーの静脈内投与によりチアノーゼは消退した。 (Sachdeva et al., 2003)

ベンゾカインによると考えられる4か月齢男児死亡例を報告する。検死時ベンゾカイン濃度は3.48 mg/Lでメトヘモグロビン濃度は36%(正常値は0.4-1.5)であった。メトヘモグロビン血症はベンゾカイン毒性によるものとみなされた。検死官は毒性検体からみてベンゾカインの供給源を幼児に適用したZenith社 Goldline allergen ear dropsと特定し、これにはベンゾカイン0.25% w/v, antipyrine 5.4% w/vが含まれていた。幼児は死亡前に看護婦により処方量の3倍量を適用された。その他のベンゾカインに依存しない死亡例における血中ベンゾカイン濃度は<0.05-5.3 mg/L(平均1.48 mg/L)であった。9例中7例は薬物乱用者で、1例は良く知られた薬物乱用者であった。ベンゾカイン毒性例のメトヘモグロビンは60-85%で、検死時にはメトヘモグロビン濃度は上昇する傾向があり、診断時には注意が必要となる。 (Logan et al., 2005)

被験者200名を用いて標準パッチ法で化学物質の刺激性を調べた結果、ベンゾカイン5%パッチで陽性を示した。 (Duarte et al., 2002)

妊娠16週までにベンゾカインを投与した47人、もしくは妊娠中いつでもベンゾカインを投与した238人の婦人の子において、先天異常の発現率の増加が認められた。 (Heinonen et al., 1977)

母親への局所麻酔としての使用において、胎児への影響はなさそうである。ヒトの催奇形性発現の危険性は低いものと考えられている。 (Friedman, 1988)

口引用文献

- 1) Fitzgerald TJ, Doull J, DeFeo FG, Raioprotective activity of p-aminopropiophenone, A structure-activity investigation, J. Med. Chem., 1974; 17: 900-902
2) Kimber I, Hilton J, Botham P.A, Basketter D.A, Scholes EW, Miller K, et al., The murine local lymph node assay: results of an inter-laboratory trial, Toxicol. Letters, 1991; 55: 203-213
3) Malsey J, Miller K, Assessment of the ability of mice fed on vitamin A supplemented diet to respond to a variety of potential contact sensitizers Assessment of the ability of mice fed on vitamin A supplemented diet to respond to a variety of potential contact sensitizers, Contact Dermatitis, 1986; 15: 17-23
4) Englebach I, Harp J.R, Benzocaine-induced methemoglobinemia in Sprague-Dawley rats, anesthesiology, 1986; 64: 132
5) Maurer T, Hesa R, The Maximization Test for Skin Sensitization Potential Updating the Standard Protocol and Validation of a Modified Protocol, Food Chem. Toxicol., 1988; 27: 807-811
6) Harvey JW, Sameck JH, Burgard FJ, Benzocaine-induced methemoglobinemia in dogs, J Am Vet Med Assoc., 1978; 175: 1171-1175
7) Kuschner WG, Chikara RK, Ganfield J Jr, Poblete Coleman LM, Cunningham BA, Sarinas PS, Benzocaine-associated methemoglobinemia following bronchoscopy in a healthy research participant, Respir. Care, 2000; 45: 953-958
8) Sachdeva R, Pugaed JG, Casale LR, Meizlich JL, Zurich SW, Benzocaine-induced methemoglobinemia: a potentially fatal complication of transesophageal echocardiography, Tex Heart Inst J. 2003; 30: 308-310

和名 タウリン
 英名 Aminoethyl sulfonic acid

CAS 107-35-7
 別名 アミノエチルスルホン酸
 収載公定書 USP/NF(28/23)(Taurine)JP(16)
 用途 安定(化)剤、緩衝剤、矯味剤、結合剤、等張化剤、賦形剤、防腐剤

最大使用量
 経口投与 210mg、静脈内注射 40mg、筋肉内注射 40mg、眼科用剤 7mg/g

単回投与毒性
 該当文献なし

反復投与毒性
 Wistarラットにタウリンを0.5%、5.0%飼料に混入して18か月間与えた結果、気管支炎、腎盂腎炎、糸球体炎、線維腫、副腎皮質の脂肪化が投与群、対照群と同様な程度と頻度で観察された。高用量群でみられた毛細血管の拡張以外、タウリン大量投与による組織学的変化は認められなかった。¹⁾ (Takahashi et al., 1972)

遺伝毒性

試験項目	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	4入ミツス菌 (TA97, TA98, TA100, TA1535)	100-1000 μg/plate	陰性	Zeiger, et al. 1988 ²⁾

発癌性
 該当文献なし

生殖発生毒性
 ICRマウスにタウリン4 g/kgを妊娠7日～14日に経口投与した結果、母体の体重増加、臓器の大きさに影響はみられなかった。一腹あたりの産床数、出生児数、出生児体重は投与群と対照群で有意な差は認められなかった。胎児の内臓・骨格観察では奇形は投与群、対照群とみられなかった。ICRマウスにタウリンを5%濃度で飼料に混入して三世代観察した結果、いずれの世代でも投与による発育遅延がみられ、対照群に比べて投与群の産床数の減少が要因とみなされた。タウリンの高用量の摂取がマウスの生殖能に影響を及ぼさないとみなされた。F3マウスの心臓、肺、脾臓は対照群と比べて投与群では有意に小さかったが、組織学的な異常は認められなかった。他の器官は内臓、顕微鏡的検査で正常を示したが、脾臓では対照群と比較して精子数の多い例がみられた。³⁾ (Takahashi et al., 1972)

Wistarラットタウリン300、1000、3000 mg/kgを妊娠7日～17日に経口投与した結果、母体の一般状態、体重、産床・産水量、妊娠期間、分娩に影響は認められなかった。一腹の胎児数、胎児死亡、胎児体重に薬物の影響はなかった。胎児の外観観察、骨格観察で投与による影響はなかった。出生児の発育(体重増加、分化、一般行動、情動性、学習、繁殖能)への影響はみられなかった。⁴⁾ (Yamada et al., 1981)

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) Takahashi H, Mori T, Fujihira E, Long-term feeding of taurine in rats, Oyo Yakuri, 1972; 6: 529-534
- 2) Takahashi H, Kaneda S, Fukuda K, Fujihira E and Nakazawa M: Studies on the teratology and three generation reproduction of taurine in mice. Oyo Yakuri 1972; 8: 535-540.
- 3) Yamada T, Nogariya T, Nakane S And Sessajima M: Reproduction studies of taurine. Kiso to Rinsho 1981; 15:4229-4240.
- 4) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Salmonella mutagenicity test: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ Mol Mutagen, 1988; 11(suppl. 12): 1-158.

[メニューへ]

和名 アプロチニン液
 英名 Aprotinin Solution

CAS
 別名
 収載公定書 JP(15) USP/NF(29/24) EP(5)
 用途 安定(化)剤

最大使用量
 その他の外用 120 U

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
- 発癌性
- 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

止血用組織接着剤が臨床導入されて以来、その安全性に関心が持たれている。最もよく利用されているものは強白分解阻害剤アプロチニンであり、このものはフィブリン塊を安定化させる。アプロチニンには抗原性がある。一般的なアレルギー反応を呈する患者で外科手術後の?管閉塞のために注射したフィブリンシーラント(アプロチニン含有)に対し、再度曝露したアプロチニンによって発症した。血清学的検査でアプロチニンに対するIgE及びIgG抗体が認められた。1990年から1998年の間に用いられたフィブリンシーラント100万件のうち5件のアレルギー反応が報告されている。結論として、アプロチニンによる過敏反応の頻度は10万件に対し0.5件、量最多的ものは10万件に対し0.3件と極めて稀ではあるが、数週間以内に繰り返してフィブリンシーラントを使用する場合には注意を要する。¹⁾ (Beierlein et al., 2000)

アプロチニンのアナフィラキシー危険性について1983年から2003年の約40年間の調査を行い、その危険性は再使用患者で約2.8%であった。アプロチニンによるアナフィラキシーは124例について81の文献に報告されており、この内11名が死亡した。再投与が3ヶ月以内に行われた患者は72%であった(53名中37名)。²⁾ (Beierlein et al., 2005)

引用文献

- 1) Beierlein W, Scheule AM, Antoniadis G, Braun C, Schoesser R. An immediate, allergic skin reaction to aprotinin after reexposure to fibrin sealant. Transfusion 2000; 40(3): 302-5
- 2) Beierlein W, Scheule AM, Dietrich W, Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. Ann. Thorac. Surg. 2005; 79(2): 741-8

[メニューへ]

日本医薬品添加剤協会

Japanese Association of Pharmaceutical Excipients

[Home | Top | menu]

和名 アラビアゴム

英名 Acacia

CAS 9000-01-5

別名

収載公定書 JP(14) 食品 膨脹剤・膨脹剤 USP/NF(28/23) EP(5)

用途 結合剤・懸濁(化)剤・コーティング剤・粘着剤・賦形剤・分散剤

最大使用量

経口投与 498mg、筋肉内注射 25mg、一般外用剤 8mg/g、舌下に適用 0.8mg、歯科外用及び口中用 48mg

GRASO

JECFAの評価
制限しない

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	18g/kgbw	Margareidge, 1972 ²⁾
ラット	経口	18g/kgbw	Margareidge, 1972 ²⁾
ハムスター	経口	18g/kgbw	Margareidge, 1972 ²⁾
ウサギ	経口	8g/kgbw	Margareidge, 1972 ²⁾

反復投与毒性

B6C3F1マウス1群雌雄10匹にアラビアゴム0, 6300, 12500, 25000, 50000, 100000 ppm(0, 0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10%)濃度で飼料に投入して13週間与えた。その結果、生存率、剖検、顕微鏡所見に被験物質に起因した変化は認められなかった。投与群の屠殺時体重、投与量は軽度減少する傾向がみられた。(National Toxicology Program, 1980)²⁾

ラットにアラビアゴム0%および15%混入食を82日間与えたが、下痢が認められた以外は、体重増加、食餌効率、血液学的所見および臓器重量は正常であった(Booth et al., 1963)²⁾

F344ラット1群雌雄各10匹にアラビアゴム0, 6300, 12500, 25000, 50000, 100000 ppm(0, 0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10%)濃度で飼料に投入して13週間与えた。その結果、生存率、剖検、顕微鏡所見に被験物質に起因した変化は認められなかった。投与量は軽度減少がみられた。投与群の屠殺時体重、投与量は軽度減少する傾向がみられた。(National Toxicology Program, 1980)²⁾

ウサギ1群4匹にアラビアゴムを20%濃度でカゼイン飼料に44週間投与させたところ体重増加を促進させた(Hove and Herndon, 1957)²⁾

イス3匹にアラビアゴムを投与期間78日間に32-35回静脈内投与した結果、その累積投与量は15.7-47.7 mg/kgであった。最高用量では肝臓肥大を惹起し死したが、4ヵ月間投与の最終投与後に死亡したものの死因は不明であった。残り2匹の一般状態は良好で、26ヵ月目の最終投与後の肝臓のバイオプシーではアラビアゴムが認められた。(Smalley et al., 1945)¹⁾

遺伝毒性

ヒトにおける知見

腎性尿腫患者8名に投与期間8週間に1-4回の静脈内投与を行った結果、累積投与量は80-325 gであった。その結果、肝臓の重量はみられず、その他の合併症もなかった。8名中5名の原中には、投与10-30日間で投与量の5.5%-38%が排泄された。(Johnson & Newman, 1945)¹⁾

引用文献

- 1) Arabic gum (WHO Food Additives Series No. 5)
- 2) Arabic gum (WHO Food Additives Series 17)
- 3) Gum arabic (WHO Food Additives Series 26)
- 4) Arabic gum (FAO Nutrition Meetings Report Series 46a)

[メニューへ]

変異原性

Saccharomyces Cerevisiae D4株, Salmonella typhimurium TA1635, TA1537およびTA1538株を用いた *in vitro* 試験で直接法、代謝活性化法ともに遺伝毒性は認められなかった。(Brusick, 1975)²⁾

ショウジョウバエを用いる伴性逆性致死試験において突然変異原性はないと結論された(Valencia & Abrahamson)²⁾

口毒性

マウス

B6C3F1マウス1群雌雄50匹ずつアラビアゴム0, 2500ppm, 5000ppm(0, 2.5, または5%)を飼料に混ぜ103週間投与させた。その後、屠殺まで2週間は対照群の飼料を与えた。投与群の摂食量は低下したが、体重増加、生存率、一般状態内臓的・顕微鏡的所見に被験物質の影響は認められなかった。肝臓腫瘍は対照群49例中2例、低用量群50例中0例、高用量群49例中6例で、肝臓腫瘍は対照群49例中1例、低用量群50例中2例、高用量群50例中6例であった。肝臓腫瘍、のカルシノーマやアデノマなど対照群や基礎データから見て、アラビアゴムに関連するがんの発生の増加は認められなかった。(National Toxicology Program, 1980)²⁾

ラット

F344ラット1群雌雄50匹ずつアラビアゴム0, 25000, 50000ppm(0, 0.5, 5%)を飼料に混ぜ103週間投与させた。ラットは屠殺前2週間は対照群の飼料を投与させた。投与群では体重増加は対照群と差はなかったが、投与群の体重増加はやや減少した。その変化には用量相関性はなかった。摂食量は対照群と比較して、投与群は減少した。被験物質に起因する一般状態、生存率、剖検、顕微鏡学的所見等は見られなかった。(National Toxicology Program, 1980)²⁾

生殖発生毒性

Wistar系由来ラット雌1群21-24匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0, 16, 75, 350, 1800mg/kgを妊娠6-18日に強制経口投与した。母体生存率、着床数、胎児生存率、出生児の硬軟組織の奇形頻度に被験物質と関連した変化は認められなかった。出生時平均胎児体重は高用量群でやや減少した。(Margareidge, 1972)²⁾

CD-1マウス1群雌19-21匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0, 16, 75, 350, 1800mg/kgを妊娠6-15日に強制経口投与した。母体生存率、着床数、胎児生存率、出生児の硬軟組織の奇形頻度に被験物質と関連した変化は認められなかった。(Margareidge, 1972)²⁾

ゴールデンハムスター1群雌19-21匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0, 16, 75, 350, 1800 mg/kgを妊娠6-10日に強制経口投与した。母体生存率、着床数、胎児生存率、出生児の硬軟組織の奇形頻度に被験物質と関連した変化は認められなかった。(Margareidge, 1972)²⁾

Dutch-beltedウサギ1群雌14-21匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0.8, 37, 173, 800mg/kgを妊娠6-18日に強制経口投与した。37mg/kg以下の用量群では母体生存率、着床数、胎児生存率、出生児に被験物質と関連した変化は明らかでなかった。この群でみられた胎児の軟組織、骨格の奇形の型、数は対照群にみられた自然発生の奇形と数的に差はなかったが、173, 800 mg/kg群では母体毒性がみられ、800mg/kg群の多くは死亡した。重篤な血便の下痢、尿失禁、食欲不振が死亡前48-72時間観察された。剖検では小腸粘膜の出血以外、著変はなかった。高用量群の生存例では、外見上正常で、胎児も正常であった。これらのことから、この試験条件下では、ウサギに対する奇形性は認められなかった。(Margareidge, 1972)²⁾

4週齢のOsborne-Mendelラット1群雌雄にアラビアゴムを0, 1, 2, 4, 7.5, 15%濃度で飼料に投入して交配前4週間与えた。交配期間、妊娠期間も同様に高用量群を与えた。交配の確率後、1群雌41-47匹とした。妊娠期間中、投与群では1%高用量群では683 g/kg/日、15%高用量群では10847 g/kg/日の投与量となった。母体所見、胎児数、胎児生存率、胎児の外観・内臓・骨格観察に投与に起因した変化は認められなかった。(Collins et al., 1978)²⁾

局所刺激性

モルモットで感受性有りとされている。

その他の毒性

抗原性

モルモットを用いたアラビアゴムの抗原抗体反応で陽性を示した。(Rice, 1955; Silvette et al., 1955)²⁾

和名 アラビアゴム末

英文名 Powdered

CAS

別名

収載公定書 JP(15)

用途 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, コーティング剤, 糖衣剤, 粘着剤, 賦形剤, 分散剤

■最大使用量

経口投与 18000mg、筋肉内注射 40mg、皮下注射 12.5mg、一般外用剤 30mg/g、舌下適用 460mg、直腸腔尿道適用 4g、歯科外用及び口中用 510mg、注腸7800mg

■反復投与毒性

モルモット20匹にアラビアゴム末を15%濃度で飼料に混入して6週間与えた。対照群10例にはアラビアゴム末を加えない飼料を与えた。投与群で体重増加が良かった。(Booth et al., 1949)¹⁾

以下については該当文献なし【アラビアゴム】を参照

■単回投与毒性

■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

1) WHO Food Additives Series No. 5

| [メニューへ](#) |