

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 液化石油ガス

英文名 Liquefied Petroleum Gas

CAS 68476-85-7

別名 LPガス

収載公定書 外原規(2006)

用途 噴射剤

☒最大使用量

一般外用剤 47.4 mg/g、殺虫剤

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 |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 液状ラノリン

英文名 Liquid lanolin

CAS 8038-43-5

別名 lanolin oil

収載公定書 粧原基・粧配規(1999)

用途 基剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 30mg/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](#) |

和名 糖糖
英名名 Liquid Sugar

CAS
別名
収載公定書 薬添規(2003)
用途 甘味料、増味料

の最大使用量
経口投与22g

液相100g中に精製白糖(Sucrose:CAS 57-50-1)を60.6~68.5gを含むために、精製白糖の成績を以下に記載する

□ GRAS (Sucrose: GRAS 184.1854)

□ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	腹腔内	14000 mg/kg	Babakina et al., 1965 ¹⁾
ラット	経口	雄: 35.4 g/kg 雌: 29.7 g/kg	Boyd et al., 1965 ²⁾
イヌ	経口内	> 10 g/kg	Kuriyama, 1917 ³⁾

□ 反復投与毒性

ラットに精製白糖、果糖、ブドウ糖を80%濃度に投入した飼料を26週間与えた結果、体重量はいずれの投与群も対照群と比較して低値を示した。体重増加は対照群と差が認められなかったが、ブドウ糖群では体重増加抑制がみられた。心臓・肝臓・腎臓重量の増加、肝臓の脂肪沈着、血中コレステロールの上昇、男性及び肝臓の水分含量の減少、肝臓の蛋白含量の減少が認められ、その程度はブドウ糖、精製白糖、果糖の順に明らかであった。Harper & Worden, 1964⁴⁾

□ 遺伝毒性

ショ糖の成績

試験	試験系	濃度	結果	文献
染色体異常	CHO細胞	275nmol/L	陰性	Galloway et al. ⁵⁾
マウスリンフォーマ TK試験	マウスリンフォーマL5178Y	直接法: 158.2-5000 μg/mL 代謝活性化法: 312.5-5000 μg/mL	陰性	McGregor et al., 1987 ⁶⁾
マウスリンフォーマ TK試験	マウスリンフォーマL5178Y	直接法: 158-5000 μg/mL 代謝活性化法: 500-5000 μg/mL	陰性	Mitchell et al., 1988 ⁷⁾

□ 生殖発生毒性

糖尿病ラット及び健常ラットに精製白糖を飼料に7%混入して発癌性を調べた。精製白糖群は糖尿病ラット

で妊娠期間中に、健常ラットで妊娠3-4週間及び妊娠期間中及び妊娠期間中に投与した結果、健常ラットに精製白糖を投与した2群では、いずれも胎児に奇形が認められた。しかし、血糖濃度の増加を考慮すると精製白糖による変化とは言い難い。一方、糖尿病ラット対照群では血糖濃度が低下しているにもかかわらず、奇形の発現は糖尿病ラット精製白糖群より低値であった。そのため、胎児への影響は、血糖濃度の変動によるものと考えられた。Ornoy & Cohen, 1980⁸⁾

BHE妊娠ラットに精製白糖を飼料に65%混入して、妊娠期間中、授乳期間中、妊娠期間及び授乳期間、離乳後の出生児への投与をそれぞれ投与した。出生児は142日に屠殺した結果、出生児数及び出生児体重に変化は認められなかった。しかし、授乳期間中の体重増加は対照群と比較して妊娠期間中投与群及び授乳期間中投与群ともに抑制がみられた。Berdanier, 1975⁹⁾

フェレットに精製白糖及びエタノールを妊娠15-35日に強制経口投与した結果、精製白糖43.5%液を12 mL/kg (54810 mg/kg)投与した群では、胎児毒性が認められた。McLain & Roe 1984¹⁰⁾

以下については該当文献なし

- 癌原性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

□ 引用文献

- 1) Babakina GS, Berzovskaya IV, Dmitrieva NV, Kagramanova KA, Kivman Gya, Kobakova AS et al. Use of ionizing radiations for increasing the microbial purity of solid drugs. Pharm. Chem. J. 1981; 15: 139-148
- 2) Boyd EM, Godl I, Abel M Acute oral toxicity of sucrose. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1965; 7: 609-618
- 3) Kuriyama S the fate of sucrose parenterally administered. Am. J. Physiol. 1917; 43: 343-350
- 4) Harper KH, Worden AM Comparative toxicity studies on glucose, fructose and sucrose. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1964; 6: 385
- 5) Galloway SM, Desay DA, Bean GL, Kraynak AR, Armstrong MJ, Bradley MO Effects of high osmotic strength on chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and DNA strand breaks, and the relation to toxicity. Mutation Research. 1987; 189: 15-25
- 6) McGregor DB, Martin R, Cattanech P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ Responses of the L5178Y tk+/k- mouse lymphoma cell forward mutation assay to coded chemicals 1. Results for nine compounds. Environ Mutagen 1987; 9: 143-160
- 7) Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRJ international. Environ. Mol. Mutagen 1988; 12: 103-194
- 8) Ornoy A, Cohen AM Teratogenic effects of sucrose diet in diabetic and nondiabetic rats. Br. J. Med. Sci. 1980; 16: 789-791
- 9) Berdanier CD Effect of maternal sucrose intake on the metabolic patterns of mature rat progeny. Am. J. Clin. Nutr. 1975; 28: 1418-1421
- 10) McLain DE, Roe DA Fetal alcohol syndrome in the ferret (Mustela putorius) Teratology 1984; 30: 203-210

|メニューへ|

和名 エステルガム
英文名 Ester Gum

CAS 20633-97-0

別名 Glycerol ester of wood resin[JECFA], 0727エスター, エスターガム
収載公定書 薬価簿(2003) 食薬(7) 新薬審-新薬規(1999)

用途 粘着剤、粘着増強剤、基剤

最大使用量

一般外用剤 453.6mg/g、経皮 75.5mg、その他の外用 60mg/g、口腔内咀嚼 239.5mg/g

口JECFAの評価

(1986年, 第40回)

NOAEL(無毒性量)又はNOEL(無影響量):ラットの13週間毒性試験, 2500 mg/kg体重/日¹⁾

ヒトのADI(1日摂取許容量):0-25 mg/kg¹⁾

口単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50orLD50%, 文献. Rows include Mouse, Rat, and Marmoset with oral administration and LD50 values.

口反復投与毒性

ラット

ラット 90日間反復投与毒性試験

Sprague-Dawleyラット(雌雄各10匹)の群にエステルガム80を0.01, 0.05, 0.2, 1.0または5.0% (6, 31, 120, 630, 2860 mg/kg体重/日に相当) (本物質の30%コーン油溶液を調製し基礎飼料に混合)で90日間投与した。...

ラット 90日間反復投与毒性試験

Sprague-Dawleyラットの群(雌雄各10匹)に対して、0, 0.01, 0.05, 0.2, あるいは1.0% (0, 5.4, 38, 119, 874 mg/kg体重/日に相当)のN-ウッドロジン(40%コーン油溶液とて基礎飼料に添加)を90日間投与した。...

ラット 90日間反復投与毒性試験

Sprague-Dawleyラット(雌雄各30匹, 個体別に飼育)に対して、ロジン含有コーン油をロジン濃度0, 0.05, 0.2, 1% (0, 24, 88, 434 mg/kg体重/日に相当)となるように24ヶ月間投与した。...

Table with 5 columns: 試験種, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Rows include Ames test and CHO/細胞遺伝学的試験.

マウス 姉妹染色分体交換, 染色体異常試験
マウスに50, 100, 150 mg/kgを経口投与し、姉妹染色分体交換, 染色体異常試験を行なった。...

ラット肝S-9分画添加および無添加のいずれも実施

Table with 5 columns: 試験種, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Rows include Ames test and Mutagenicity test.

ラット肝S-9分画添加および無添加のいずれも実施

口臨床性

ラット

ラット 24ヶ月間反復投与毒性/癌原性試験

雌乳Sprague-Dawleyラット(雌雄各30匹, 個体別に飼育)に対して、ロジン含有コーン油をロジン濃度0, 0.05, 0.2, 1% (0, 24, 88, 434 mg/kg体重/日に相当)となるように24ヶ月間投与した。...

ヒト

ヒト 24ヶ月間反復投与毒性/癌原性試験

ビーグル犬の群(雌雄各3匹)に対して、N-ウッドロジン濃度が0.05%または1.0% (14または260 mg/kg体重/日に相当)となるようにN-ウッドロジン含有コーン油を24ヶ月間投与した。...

口生殖発生毒性

試験文献なし

口局所刺激性

試験文献なし

投与群の体重増加は抑制され、その後の体重増加は、対照群と同じであった。しかし、1.0%投与群の雄の体重は、第1対照群と比較した場合の有意に低かったが、第2対照群と比較した場合はそうではなかった。...

ラット 13週間反復投与毒性試験

約4週齢のCharles River Fischer 344ラット(雌雄各20匹)からなる群に、エステルガム80を0, 0.25, 1.25% (または2500 mg/kg体重/日に13週間投与した(NIH Open Formula Diet)。...

ラット 24ヶ月間反復投与毒性/癌原性試験

雌乳Sprague-Dawleyラット(雌雄各30匹, 個体別に飼育)に対して、ロジン含有コーン油をロジン濃度0, 0.05, 0.2, 1% (0, 24, 88, 434 mg/kg体重/日に相当)となるように24ヶ月間投与した。...

ラット 24ヶ月間反復投与毒性/癌原性試験

ラット 24ヶ月間反復投与毒性/癌原性試験
ラット(雌雄各30匹, 個体別に飼育)に対して、ロジン含有コーン油をロジン濃度0, 0.05, 0.2, 1% (0, 24, 88, 434 mg/kg体重/日に相当)となるように24ヶ月間投与した。...

ヒト

ヒト 24ヶ月間反復投与毒性/癌原性試験

ビーグル犬の群(雌雄各3匹)に対して、N-ウッドロジン濃度が0.05%または1.0% (14または260 mg/kg体重/日に相当)となるようにN-ウッドロジン含有コーン油を24ヶ月間投与した。...

口遺伝毒性

ラットロジングリセリンエステルに対する遺伝毒性試験結果²⁾

Table with 5 columns: 試験種, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Rows include Ames test and Sister chromatid exchange test.

試験文献なし

口その他の毒性

試験文献なし

口ヒトにおける知見

口抗原性試験

複充剤を繰り返し適用した後には口内炎を発現した歯科患者に対して、パッチテストを行ったところ、松や(ロジン)に対して多少悪作が認められた。...

歯科治療で使用される薬剤および材料に対して、術前に反応を認めなかった合計133例の歯科患者が松やに示す悪作性は無視できる程度であり、1例(0.8%)のみパッチテスト結果が陽性になった²⁾ (Kochet al, 1979)。

歯科医が、複充剤(periodontal dressing)由来のロジンに対して接触アレルギーを示す33歳男性の症例を報告した。...

女性150例を対象としたパッチテストで、化粧品およびトイレタリー用品(ロジン含有製品を含む)による接触アレルギーを調べた。...

患者1785例について行ったパッチテスト試験では、松や(ロジン)を含め、強いのある数種類のアレルギーに対する接触過敏症が調査された。...

医師の報告によると、22歳女性が1日に数回リップスティックを使用したところ、唇に丘疹、乾燥、色素沈着を認めた。...

医師の報告によると、8歳男児が18ヶ月間わたって口唇皮膚炎を繰り返し再発していた。患者は皮膚炎症状の各発現前に歯肉にガムをかんでいた。...

口引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.37 GLYCEROL ESTER OF WOOD ROSIN 1998 (accessed : Dec. 2004, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v37je02.htm)
2) WHO Food Additive Series No.35 GLYCEROL ESTER OF WOOD ROSIN 1998 (accessed : Dec. 2004, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je05.htm)
3) 第7版食品添加物公定書解説書

和名 エタノール
英名 Ethanol

CAS 84-17-5

別名 アルコール(109811)、エチルアルコール
収載公定書 JPK(14) USP/NF(28/23)(Alcohol) EP(5)(Ethanol) FDA
用途 安定(化)剤、可溶(化)剤、基剤、増味剤、懸濁(化)剤、着色料・香料、消泡剤、乳化剤、分散剤、防腐剤、保存剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤

最大使用量

経口投与 3mL、その他の内用 0.997mL、静脈内注射 800mg、筋肉内注射 0.15mL、一般外用剤
300mg/mL、経皮 0.6mL/mL、舌下適用 0.36mL/mL、直腸腔内適用 0.05mL/mL、眼科用剤 0.08mL/mL、
耳鼻科用剤 0.01mL/mL、歯科外科用及び口中用 0.75mL/mL、その他の外用 0.7mL/mL、皮下注射 2mg
GRAS(184.1280)(Ethyl alcohol)

JECFAの評価

本剤の使用はGMPで特定されるものに制限すべきである。食卓における役割を考慮するとごく少量の懸濁液を認めることは緊急の案件ではないが、GMPの結果として生じる懸濁液が重要な毒性を有することはないと考えられる。

単回投与毒性

LD50 (FAO Nutrition Meetings Report) 2)

Table with columns: 動物種, 投与経路, LD50, LD100, 文献. Rows include Mouse, Rat, Mole, Rabbit, Guinea Pig, Cat, Dog, Pig, and Human.

反復投与毒性

動物率に対する有害作用が、100 mg/dLという低い血中濃度で発現する。(Gilman, 1980)

数種類の系統 (Swiss, BALB/c, DBA/2, CBA, C57BL/6, B6D2F1) の雌雄マウスに、95%エタノールの経皮投与
(day 0, 2) 及びFCAの皮下投与 (day 2) を行い、day 9に95%エタノールの0.05 mLを耳介皮膚に経皮投与し、
投与24時間後に厚さを計測した結果、皮膚の厚さは認められなかった。Swiss系マウスにFCAとエタノールの
混合物の0.05 mLを背脊皮下に投与するとともに腹腔に経皮投与した。day 3, 5, 7, 10, 12, 14にエタノール
を経皮投与し、day 7にFCAを皮下投与した。day 26に耳介皮膚に経皮投与し、24及び48時間後に厚さを測定
した結果、変化は認められなかった。(Descotes, 1988)

ヒトにおける知見

誤用
該当文献なし

その他 (FAO Nutrition Meetings Report) 2)
エチルアルコールは経口もしくは吸入により主に脳に作用し、初めは高次機能の抑制に働き、それから麻酔
のようになる。ヒトの致死量は8-10 mL/kgもしくは1クオートのウィスキーあるいは0.5%以上の血中濃度である。
(Haag et al. 1951, von Ottingen, 1943)

重篤でおそれる非可逆的な中枢神経系の障害により死亡が発現する。急性中毒は視力、視野、目の協調運動
及び距離の判断に影響を及ぼす。蒸気は、目及び気道系粘膜に軽度の刺激性を示す。ヒトと同様に動物
においても毒性の形成が認められている。吸入では3500 ppmまでの濃度においては、刺激性を示さないが、
自覚症状がないか、もしくは血中アルコール濃度の上昇も認めない。(Treon, 1958)

中等度の用量は、欲求及び食事の吸収を刺激する。高濃度では、胃粘膜に対する刺激性を示す。(Jacobs,
1947)

0.5 g/kg未満の摂取量ではヒトの行動への影響は認められず、0.5-2 g/kgでは何らかの障害が現れ、2 g/kgを
超えると重篤な麻痺を示す。(von Ottingen, 1943)

慢性的摂取により、視覚障害及び隨意筋の非協調運動を示す。(Browning, 1965)

毎日180 gを超えるアルコールの10年以上の摂取により、肝硬変を誘発する。(Thaler, 1969)

肝臓におけるエタノールの特異的な酸化は、アルコール脱水素酵素活性の抑制にもかかわらず細胞内生化学
の変化及び病理学的損傷を誘発し、NADを他の箇所から移動させる。(Mistlitz & Birchall, 1969)

ヒトでは栄養不足の二次的変化として、電解質及び無機質の不均衡が生じる。心臓毒性は、マグネシウム減少
症及び重篤減少症により発現する。エタノールは利尿剤であり、比較的大量の水分を消費すると、結果として
マグネシウム尿及び重篤尿が生じる。長期化した場合、心臓のマグネシウム (Heggqvist, 1964) もしくは
重篤 (Wendt et al. 1986) の低下の二次的変化として心臓の障害が発現する。

20% w/v濃度の腹腔内投与により、化学物質による腹膜炎、肺炎及び腹腔内臓器の癒着が生じる。(Wiberg
et al. 1989)

引用文献

- 1) Descotes J; J Toxicol Cutan Ocular Toxicol 7(4): 263-72, 1988.
2) FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48A (accessed: Oct. 2004,
http://www.inchem.org/documents/jsofa/jsofmono/v48aj18.htm)
3) Gilman AG, Goodman LS, and Gilman A (eds.): Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of
Therapeutics, 8th ed. New York: Macmillan Publishing Co. Inc, 1980, p.378.
4) Holmberg B and Ekstrom T: The effects of long-term oral administration of ethanol on Sprague-Dawley
rats ? a condensed report; Toxicology 96(2): 133-145, 1995.
5) Marciniak M et al; Neuropatol Pol 12(1): 27-33, 1974.
6) Ross GP et al; Can J Cardiol 2:180-183, 1988.
7) Wengenheim J and Bolcsfoldi G: Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50
compounds; Murgensis 3(3): 193-205, 1988.
8) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: Salmonella mutagenicity tests. V. Results
from testing of 311 chemicals; Environ Mol Mutagen 19(suppl 21): 2-141, 1992.

マウス

1群10匹のマウスに通常飼料及び0.8, 4, 20%のエチルアルコールを含む飲料水を6週間供与した。投与量に
依存した死亡率の増加がみられたが、生存動物の平均体重に影響は認められなかった。(College
Pharmaceutical Society, 1962)

18匹のマウスに50%アルコール溶液の0.1 mLを2日に1回、547日間腹腔内投与した。2匹の動物に腫瘍がみ
られ、1匹では肉腫であった。別の実験では、雌雄各10匹に50%アルコール溶液の0.1 mLを2日に1回、554日
間経口投与した。腎臓に2つの腫瘍が発見された。(O'Keefe, 1928)

ラット

5匹の雌性ラットに40%アルコール水溶液の1 mLを、週3回41日間経口投与した。腫瘍の発現は認められな
かった。(Russell et al. 1941)

雄性ラットに15%アルコールを飲料水として供与した。177日後、腫瘍発現は認められなかった。(Best et al
1949)

エチルアルコール含有飼料を300日間供与したラットにおいて、病理学的変化は認められなかった。(Nakahara
& Mori, 1939)

ウサギ

64匹のウサギに20%アルコールの20-100 mL/日を、胃管を用いて304日間投与した。13匹が悪炎症により死
亡したが、生存例に腫瘍の発現は認められなかった。(Gonner, 1940)

イヌ

23匹のイヌに40%水溶液の10 mL/kgを6-28か月間投与した結果、腫瘍の発現は認められなかった。(Mehdler
& Donney, 1932)

日遺伝毒性

Table with columns: 試験, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Rows include Chromosomal Abnormalities and Gene Mutation Assays.

発癌性

SD系雌雄ラットに、1及び3%濃度のエタノールを含む飲水で104週間供与した結果、がん原性を示唆する変
化は認められなかった。(Holmberg B et al. 1995)

生殖発生毒性

妊娠イヌに妊娠1日から20週間、500 mL/日を経口投与した結果、発動物に軽度ながら明らかな中枢神経系
の形態学的及び生化学的変化が認められた。(Marciniak et al. 1974)

SD系妊娠ラットの妊娠8日-12日に12.5%エタノールの0.015 mL/gを腹腔内投与した。妊娠12日に発動物の
帝王切開を行い、胎児の検査を行った。160例中4例の胎児に心臓原基の発達の遅延が認められた。心臓
の分化の遅れにより、S*状心臓の拍動がみられた。臓器の形状及び中枢神経系の欠損も何例かにみられ
た。(Ross et al. 1988)

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

エタノールによる直接の心臓機能低下が、実験動物への急性投与により認められた。心筋の収縮性及び運

メニューへ

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 エチルセルロース
英名 Ethylcellulose

CAS 9004-57-3
別名 Ethocel, Cellulose ethylether
収載公定書 薬品規(2003) USP/NF(28/23) EP5
用途 結合剤、コーティング剤、増粘剤、粘着剤、固形剤、防湿剤、基剤

最大使用量
経口投与 485mg、一般外用剤 2mg/mL、歯科外用及び口中用 30mg/g

JEFCFAの評価
食品添加物として使用する際には嚥下作用に注意する必要がある。1日許容摂取量(ADI)は推定できず規定していない。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	5000mg/kg	Moreno, 1977
ウサギ	経皮	5000mg/kg	Moreno, 1977

反復投与毒性

ラット
80匹のラットにエチルセルロースを1.2%含有する飼料を与え、副作用を認めなかった。この用量は体重あたり182mg/kgに相当する。¹⁾ (Hake & Rowe, 1983)

SD系ラットの1群雌雄各20匹に希釈しないアークコートECCエチルセルロース水性分散剤の903、2709又は4515mg/kg(乾燥重量換算)を90日間経口投与した。対照群には高用量群と同じ容量の水を与えた。毎日体重及び摂食量を記録し、投与終了時に血液学的検査及び臨床化学分析を行った。生存例は91又は94日目に剖検し、臓器重量測定及び組織学的検査を行った。投与に関連する唯一の所見として中及び高用量群では糞便の色調の希薄化が認められた。体重、摂食量及び臓器重量には対照群に比べ有意な変化は見られなかった。血液学的検査においても投与に起因する変化はなかった。臨床化学分析の結果、中及び高用量群の雄で総蛋白及びγグロブリン量の有意な減少及びGPT、GOTの有意な上昇が見られた。臓器の肉眼的及び顕微鏡的所見には異常は見られなかった。最大無作用量は雄では903mg/kg、雌では4515mg/kg以上であった。²⁾ (Kotkooskie & Freeman, 1988)

遺伝毒性
該当文献なし

発癌性
該当文献なし

生殖発生毒性

ラット
1群25匹のSD系経口ラットに、希釈しないアークコートECCエチルセルロース水性分散剤の903、2709又は4515mg/kg(乾燥重量換算)を妊娠6-15日に強制経口投与した。妊娠20日目に帝王切開し、胎仔重量を測

り、外観、内臓及び骨格奇形を検討した。投与ミスによる死亡例が14日目に1例高用量群で認められた以外死亡例はなかった。中及び高用量群では糞便の色調が希薄であった。母獣の測定項目には有意な変化は見られなかった。胎仔の性比、体重はすべての群で類似していた。胎仔における唯一の変化は胎仔の不完全な消化管及び消化管が高用量群で、胎仔の濃染化(thickened ribs)胎仔が中及び高用量群で有意に増加していたことである。これらの所見は通常時にも観察され、他との関連性もないことから投与に起因する副作用とは考え難い。最大無作用量は4515mg/kg以上である。¹⁾ (Palmeri et al, 2000)

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) WHO Food Additive Series No.28. Modified cellulose. (accessed: Nov, 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28j08.htm>)
- 2) Kotkooskie LA, Freeman C. Subchronic oral toxicity study of Aquacoat ECD ethylcellulose aqueous dispersion in the rat. Food Chem Toxicol 1988; 38: 705-9
- 3) Palmeri MA, Freeman C, Kotkooskie LA. Developmental toxicity study of Aquacoat ECD ethylcellulose aqueous dispersion administered orally to rats. Food Chem Toxicol 2000; 38: 71-4

| 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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 エチルマルトール
英名 Ethymaltol

CAS 4840-11-8
別名 エチルマルトール
収載公定書 薬品規(2003)
用途 着色剤・香料

最大使用量
経口投与 適量

JEFCFAの評価
ラットでの無毒性量は0.4%(4000ppm)であり、200mg/kg bwに相当する。ヒトにおける1日許容摂取量(ADI)は0-2mg/kg体重と規定されている。

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	780mg/kg bw	Gralla et al., 1989 ¹⁾
ラット	経口	1150mg/kg bw	Gralla et al., 1989 ¹⁾
ヒナ雞	経口	1270mg/kg bw	Gralla et al., 1989 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
1群雌雄各10匹のラットにエチルマルトール 0、250、500、1000mg/kg bwの投与量に相当する濃度の飼料を90日間与えた。生存率、成長、臓器重量、血液、尿、組織肉眼所見、病理組織ともに異常は認められなかったが、250mg/kgの用量で腎臓がみられる個体が存在した。500及び1000mg/kg投与量に相当する群では体重のわずかな抑制が、また250mg/kgに相当する群ではさらなる体重の減少がみられた。唯一の病理学的な異常は最も高用量でみられ、特に蛋白が欠損した腎糸球体の拡張とネフロン空と腎原細管の脱落が認められた。¹⁾ (Gralla et al., 1989)

25匹の雌雄ラット4群へ0.50、100、200mg/kg bwに相当するエチルマルトールを含む飼料を2年間与えたと、成長率、飼料摂取量、尿分析、血液像については何ら異常は見られなかった。実験開始1年目に雌雄5匹ずつの動物を2年目に選り取りの動物を用いて、成長、組織重量、生存率、尿分析、血液像、臨床検査、遺伝性、肉眼的及び組織病理検査に関して、対照群と比較したが違いは認められなかった。¹⁾ (Gralla et al., 1989)

イヌ

ビーグル犬にエチルマルトールを1日1回、0、125、250 and 500 mg/kgの各用量を90日間経口投与し続けた。死亡率、体重増加、血液像、尿分析、病理学的所見に異常はみられなかった。僅かな異値が高用量投与群で2例の血清中にみられたが、この色の変化は、エチルマルトールによって生成した鉄錯体による可能性もある。高用量投与群では、嘔吐する動物もいた。¹⁾(Gralla et al., 1989)

これとは別に、2年間エチルマルトールを各群8匹で、1日1回0、50、100及び200 mg/kgの用量で経口投与し続けた。死亡率、体重、組織重量、血液像、尿分析、病理学的所見に異常はみられず、200 mg/kg投与群の雌2匹で胸骨骨髄の骨髄過形成がみられた。¹⁾(Gralla et al., 1989)

以下該当文献なし
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

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series 8. Eighteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Wild Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No.557
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v08j03.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 エチル尿素
英名 Ethylurea

CAS 625-52-5
別名
収載公定書 薬価規(2003)
用途 形質補助剤

口最大使用量
筋肉内注射 3mg、静脈内注射 3mg

口 急性投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	口	2000mg/kg ¹⁾	Teramoto et al., 1981
ラット	口	2000mg/kg ¹⁾	Teramoto et al., 1981

口 反復投与毒性
該当文献なし

口 遺伝毒性

ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験
エチル尿素の0.1 Mをショウジョウバエに2日間処理し、伴性劣性致死試験を実施した。その結果、対照群と比較して突然変異頻度の上昇はみられなかった。²⁾ (Inoue et al., 1981)

ショウジョウバエを用いた眼色スポットテスト
エチル尿素の5および10 mMをショウジョウバエに3日間処理し、眼色スポットテストを実施した。その結果、弱いながら陽性を示した。³⁾ (Ekkhart and Nivard, 1983)

口 宿主経由試験

エチル尿素の2 g/kgを雄性Swiss (ICR) マウス(20~30 g)に経口投与し、宿主経由試験を実施した。検定菌としてSalmonella typhimurium G48を用いた。その結果、対照群と比較して変異コロニー数の有意な増加は認められず陰性であった⁴⁾。(Couch and Friedman, 1975)

口 癌原性

エチル尿素の100 mg/kg/dayをSyrianハムスターに妊娠9~15日の閉経口投与し、出生前に暴露された雄14匹、雌24匹について2年間の癌原性を評価した。その結果、無処置群と比較して癌の発生に差はなかった⁵⁾。(Rustia, 1975)

口 生殖発生毒性

マウス
エチル尿素の2000 mg/kgを妊娠10日目のICRマウスに経口単回投与し、妊娠18日目に屠殺した。対照群と比較して着床数の減少による生存胎児数の有意な減少が認められたものの、胎児の体重に変化はみられず、胎児吸収および奇形の増加は観察されなかった。¹⁾ (Teramoto et al., 1981)

ラット

エチル尿素の2000 mg/kgを妊娠12日目のWistarラットに経口単回投与し、妊娠20日目に屠殺した。対照群と比較して着床数、生存胎児数、胎児の体重に変化はみられず、胎児吸収および奇形の増加は観察されなかった。¹⁾ (Teramoto et al., 1981)

口 局所刺激性
該当文献なし

口 その他の毒性
該当文献なし

口 ヒトにおける知見
該当文献なし

口 引用文献

- 1) Teramoto S, Kaneda M, Aoyama H, Shirasu Y. Correlation between the molecular structure of N-ethylurea and N-skythiurea and their teratogenic properties. *Teratology* 1981; 23: 335-42
- 2) Inoue H, Fukunaga A, Okubo S. Mutagenic effects of nitrogen dioxide combined with methylurea and ethylurea in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 1981; 88: 281-90
- 3) Ekkhart W, vogel, Madeline J.M, Nivard. Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* essay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 1983; 8: 57-81
- 4) Couch DB, Friedman MA. Interactive mutagenicity of sodium nitrite, dimethylamine, methylurea and ethylurea. *Mutat. Res.* 1975; 31: 109-14
- 5) Rustia M. Inhibitory effect of sodium ascorbate on ethylurea and sodium nitrite carcinogenesis and negative findings in progeny after intestinal inoculation of precursors into pregnant hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.* 1975; 55: 1389-94

| メニューへ |

和名 エチレンカーボネート
英名 Ethylene Carbonate

CAS 98-49-1
別名 Carbonic acid, cyclic ethylene ester (8CI, 8CI); Cyclic ethylene carbonate; Ethylene glycol carbonate;
Glycol carbonate
収載公定書 薬品類(2003)
用途 薬剤

口最大用量
一般外用剤 10.5 mg/kg

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg)体 重	文献
ラット	経口	10 g/kg	UCDS, 1971 ¹⁾ , Lewis, 1996 ²⁾
ウサギ	経皮	3 g/kg	EPASR, 年代不明 ³⁾

口反復投与毒性
該当文献なし

口伝毒性
該当文献なし

口癌原性
多量にわたって使用されている14種類の化合物の経口投与による発癌性を検討するため、経口のチャールズリバーCDラットを用いた試験を行った。本試験において、陽性コントロールであるN-2-fluorenylacetylacetamideに加えて、propane sulton, propyleneimineおよびethylenethioureaに発癌性が認められた。Avadex, bis(2-chloroethyl) ether, K bis(2-hydroxyethyl)thiocarbamate, ethylene carbonateおよびisemicarbazide-HClには発癌性が認められなかった。Dithioamide, glycerol α -monochlorohydrinおよびthiosemicarbazide-HClについては、毒性量である高用量を投与したにもかかわらず、それらの発癌性はやや不明瞭であった。Na₂S, Na bisulfideおよびvinylene carbonateを投与された動物の生存数は不適切であり、あるいは、最大の試験感受性を得るべく十分な高用量の試験化合物が投与されなかった可能性が考えられた。しかし、本試験においてこれら3化合物に発癌性の発現は認められなかった。⁴⁾ (Weisburger, 1981)

口生殖発生毒性
ラット

1,3-Dioxolan-2-one (Ethylene carbonate, CAS # 98-49-1)の催奇形性を評価するために、0 (経口水投与コントロール群)および750, 1500, 3000 mg/kg/dayのethylene carbonateを、妊娠日6日目から15日目の108匹のSDラット(1群27匹)へ経口投与した。投与過剰のため、1500および3000 mg/kg/day投与群のラットがそれぞれ一匹ずつ死亡した。ethylene carbonate投与による毒性所見として、750, 1500および3000 mg/kg/day投与群において胎鼠、1500 mg/kg/day投与群において胎鼠症、1500および3000 mg/kg/day投与群において呼吸困難、3000 mg/kg/day投与群において尿毒症、胎鼠強度の低下、胎鼠性の低下および呼吸困難が認められた。3000 mg/kg/day投与群において、平均体重増加量が生物学的に有意に抑制されたが、投与量に影響は認められなかった。妊娠日20日目において、ラットは1匹当たり少なくとも24から26匹の胎仔を妊娠しており、1群当たり337から382匹の胎仔になるが、胎死死亡率、妊娠動物数、着床部位数、

生存胎仔数、死亡胎仔数、早期及び後期流産、黄体、胎仔の性別比、着床前・後の着床数および比率については、薬物投与群とコントロール群間に統計学的な有意差は認められなかった(p^0) (Tosaco Inc, 1991)

口局所刺激性
ウサギ 経皮 650 mg/kg 中等度の刺激作用 UCDS, 1971¹⁾

口その他の毒性

エチレンカーボネートはエチレングリコールに代謝されて毒性を発揮するかどうかについて、ラットを用いて以下の実験を行った。In vitroにおいて、エチレンカーボネートは加水分解されない。結晶の間に、200 mg/kgのC14で標識したエチレンカーボネート又は141 mg/kgのC14で標識したエチレングリコールを344匹の雄性Fischerラットへ投与した。In vivoにおいて、上記の量のエチレンカーボネートをラットへ投与すると素早く代謝され、投与3時間後においてその80%が呼吸においてCO₂として、また27%が尿中に排出された。上記の量のエチレングリコールをラットへ投与すると、投与24時間後においてその90%が呼吸または尿中に排泄された。エチレングリコールはエチレンカーボネートの代謝物として唯一排出された。上記の量のエチレンカーボネートをラットへ投与した後、エチレンカーボネートとエチレングリコールのCmaxは、それぞれ0.028 μ mol/gおよび2.3 μ mol/gであった。エチレンカーボネートとエチレングリコールのt_{1/2}は、それぞれ0.25 hおよび2 hであった。上記の量のエチレングリコールをラットへ投与した後、エチレングリコールのCmaxは1.1 μ mol/gであり、t_{1/2}は3 hであった。以上の結果より、In vivoにおいてエチレンカーボネートはエチレングリコールへ迅速に代謝されることが明らかとなった。エチレンカーボネートを経口投与した後に生じる全身性の毒性は、おそらくエチレングリコールへ変換されたために生じると考えられている。同様にによる再試験が実施された。⁵⁾ (Hanley et al, 1989)

口ヒトにおける知見

健康に及ぼす作用:

吸入:急性曝露時には、咽喉炎および咳を伴った呼吸器系の刺激症状を生じる可能性がある。当該化合物の濃縮蒸気をラットへ8時間曝露しても、死亡は認められなかった。慢性曝露時には、鼻、喉、肺に慢性的な刺激症状を生じる可能性がある。⁶⁾(MSDS-OHS)

皮膚接触:

急性曝露時には、軽度の刺激症状を生じる可能性がある。ヒトに40%の当該水溶液を皮膚へ急性曝露したときに、悪作あるいは刺激症状は報告されていない。ウサギへ慢性曝露(反復投与)したときには、影響が認められなかった。⁷⁾(MSDS-OHS)

眼球への接触:ウサギへ急性曝露することにより、中等度の結膜刺激症状及びわずかな角膜障害が生じると報告されている。慢性曝露(反復あるいは長期曝露)したときには、結膜炎が生じる可能性がある。⁷⁾(MSDS-OHS)

摂取:急性曝露時には、腹痛、悪心、嘔吐、消化管刺激症状および下痢を生じる可能性がある。エチレンカーボネートはエチレングリコールに代謝されて、中枢神経抑制、悪心、アシドーシス、腎不全、呼吸停止および心血管虚脱などの作用が生じる可能性がある。動物実験において、慢性曝露したときには、腎臓および肝臓に障害が生じたと報告されている。⁷⁾(MSDS-OHS)

口引用文献

- 1) UCDS: Union Carbide Data Sheet (Union carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817), 1971;7/21/1971
- 2) Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996 :1741
- 3) EPASR: United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances (U.S. Environmental Protection Agency, 401 M St., SW, Washington, DC 20460) History unknown
- 4) Weisburger, Elizabeth K. Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. Journal of the National Cancer Institute 1981; 67(1): 75-88
- 5) Tosaco Inc: Developmental Toxicity Study in Rats with 1,3-Dioxolan-2-one (Ethylene Carbonate) (Final Report) 1991;05/17/1991
- 6) Hanley, T.R. Jr. et al. Toxicology and Applied Pharmacology 1989; 100(1): 24-31
- 7) MSDS-OHS (Material Safety Data Sheets-Occupational Health Service Inc) : Ethylene carbonate OHS09345, Section 11 Toxicological Information

[メニューへ]

和名 エチレングリコール
 英名 Ethylene glycol

CAS 107-21-1
 別名 1,2-Ethandiol (9CI); Glycol (EG, 7CI) 1,2-Dihydroxyethane; 1,2-Ethylene glycol; 146AR; 2-Hydroxyethanol; Dowtherm SR 1; Ethylene alcohol; Ethylene dihydrate
 収載規定書 薬品規(2003) 外原規(2006)
 用途

最大使用量
 該当文献なし

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50orLD50	文献
マウス	経口	≦500 mg/kg	GISAAA 32(3), 31, 1987 ¹⁾ VCVGC - 139, 1984 ²⁾ VCVGC - 139, 1984 ²⁾ VCVGC - 139, 1984 ²⁾
	皮下	≦700 mg/kg	
	腹腔内	≦700 mg/kg	
	静脈内	≦900 mg/kg	
ラット	経口	≦4700 mg/kg	VCVGC - 139, 1984 ²⁾ NPIRI 1, 49, 1974 ³⁾ KRKRD 9, 36, 1981 ⁴⁾ KRKRD 9, 36, 1981 ⁴⁾
	皮下	≦2800 mg/kg	
	腹腔内	≦5010 mg/kg	
	静脈内	≦2280 mg/kg	
モルモット	経口	≦8600 mg/kg	JHTAB 23, 259, 1941 ⁵⁾
ネコ	経口	≦2000 mg/kg	VCVGC - 139, 1984 ²⁾
ウサギ	皮下	≦1,9500E+04 mg/kg	VCVGC - 139, 1984 ²⁾
イヌ	経口	≦6500 mg/kg	RMVEAG 154, 137, 1978 ⁶⁾

反復投与毒性

投与経路	投与量	期間	所見	文献
経口	最低毒性量 548 g/kg	13週間持続的	肝臓・肝細胞壊死 尿管の変化 体重減少と体重増加量の減少	NTPTR NTP-TR-413 1983 ⁷⁾

ラット

投与経路	投与量	期間	所見	文献
経口	最低毒性量 14 mL/kg	2週間持続的	肝重量変化など 腎重量変化	JOUOD4 13, 13, 1991 ⁸⁾

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

誤用
 未知量のエチレングリコールを経口摂取し5時間後に昏睡状態の23歳男性が入院した。血中濃度は112.6mg/100mL、重篤な代謝性アシドーシスがみられ、処置を行うも27時間後に死亡した。²³⁾ (Hanson P et al, 2002)

その他

20例の被験者に対してエチレングリコールのエアゾルが暴露された。平均一日濃度3.56-88.6mg/m³を20-22hr/日、4週間専用のチャンパー内での暴露により、のどの刺激、頭痛が出現した。140mg/m³では著しい上気道の刺激が見られ、203mg/m³で発現する刺激と咳については忍容性に問題があると考えられた。血液及び尿中のエチレングリコール及び代謝物の測定値は、暴露されなかった対照群14例との間に有意差はみられなかった。²⁴⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001)

過量投与の摂取により、嘔気、嘔吐、腹痛、脱力、めまい、知覚脱失、けいれん、抑うつが発現が認められる可能性がある。直接接触により目、鼻、皮膚の刺激や、感作が惹起される可能性がある。²⁵⁾ (O'Neil, M.J. (ed.), 2001)

引用文献

- 1) GISAAA: *Gigiena i Sanitariya* 1987; 32(3): 31
- 2) VCVGC: Bandman et al., "Vrednie chemicheskii veshestva, galogen i kislorod sodergashie organicheskie soedinenia" (Hazardous substances, Galogen and oxygen containing substances), *Chimica* 1984; -: 139
- 3) NPIRI: *Raw Material Data Handbook* (National Assoc. of Printing Ink Research Institute, Francie McDonald Sinclair Memorial Laboratory, Lehigh Univ., Bethlehem, PA 18015) 1974; 1:49
- 4) KRKRD: *Kriobiologiya i Kriomeditsina Cryobiology and Cryomedicine* 1981; 9: 36
- 5) JHTAB: *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology* 1941; 23: 259
- 6) RMVEAG: *Recueil de Medecine Veterinaire* (Masson Pub. USA, Inc., Year Book Medical Pub., 35 E. Wacker Dr., Chicago IL 60601) 1978; 154: 137
- 7) NTPTR: *National Toxicology Program Technical Report Series* (Research Triangle Park, NC 27709) 1983; NTP-TR-413
- 8) JOUOD4: *Journal of UOEH* (University of Occupational and Environmental Health) (Univ. of Occupational and Environmental Health, 1-1 Isagoike, Yahata-nishi-ku, Kitakyushu 807, Japan) 1991; 13: 13
- 9) TGANAK: *Tsitologiya i genetika Cytology and Genetics* 1985; 15: 436
- 10) PAACA3: *Proceedings of the American association for Cancer Research* (Waverly Press, 428 E. Preston St., Baltimore, MD 21202) 1980; 21: 74
- 11) PNAS8: *Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America* (National Academy of Sciences, Printing & Pub. Office, 2101 Constitution Ave., Washington, DC 20418) 1982; 78: 1171
- 12) CHYCDW: *Zhonghua Yufangyixue Zazhi Chinese Journal of Preventive Medicine* (China International Book Trading Corp., POB 2820, Beijing, Peop. Rep. China) 1988; 20: 289
- 13) WDZAK: *Weisheng Dulixue zazhi Journal of Health Toxicology* (Weisheng Dulixue Zazhi Bianbu, Dongdaocuo, Chaoyang Menwai, Beijing, Peop. Rep. China) 1994; 8: 12
- 14) NTIS: *National Technical Information Service* (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information #PB88-204328/AS
- 15) TXAPA8: *Toxicology and Applied Pharmacology* (Academic Press, Inc., 1 E. First St., Dulth, MN 55802) 1985; 81: 113
- 16) NTIS: *National Technical Information Service* #PB84241108
- 17) NTIS: *National Technical Information Service* #PB86177383
- 18) NTIS: *National Technical Information Service* #PB91-211219

生殖毒性

試験系	試験系	濃度	結果	文献
胎胎遺伝学的分析	ラット(経口投与)	1200 mg/kg	陽性	TGANAK 19, 436, 1985 ⁹⁾
染色体異常試験	マウスリンパ球	100 mmol/L	陽性	PAACA3 21, 74, 1980 ¹⁰⁾
DNA阻害試験	ヒトリンパ球	320 mmol/L	陽性	PNASA5 78, 1171, 1982 ¹¹⁾

致癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

投与経路	投与量	期間	所見	文献
経口	最低毒性量 8580 mg/kg	妊娠6-15日目	胚-胎児への影響 胎児毒性、骨格筋発育異常	CHYCDW 20, 289, 1988 ¹²⁾
経口	最低毒性量 5.1948E+04 mg/kg	交配前の雄に 13週間	父系への影響 睾丸、副睾丸、輸精管の異常	WDZAK 8, 12, 1994 ¹³⁾
経口	最低毒性量 3.3750E+04 mg/kg	妊娠6-20日目	受胎への影響 胎児死亡率 新生仔への影響 生育率、体重減少 特異的発育障害 中脳神経系、筋骨格系	NTIS #PB88-2043 28/AS ¹⁴⁾

マウス

投与経路	投与量	期間	所見	文献
経口	最低毒性量 7500 mg/kg	妊娠6-15日目	胚-胎児への影響 胎児毒性、筋骨格系異常	TXAPA8 81, 113, 1985 ¹⁵⁾
経口	最低毒性量 294 g/kg	交配前の雄に15 週間	新生仔への影響 成長統計学(体重増加量の減少)	NTIS #PB88177383 ¹⁷⁾
経口	最低毒性量 29.75 g/kg	交配前の雄に7 日間/ 交配前の雄に7 日間/ 妊娠後の雄に21 日間	新生仔への影響 成長統計学(体重増加量の減少)	NTIS #PB8424110 ¹⁸⁾

ウサギ

投与経路	投与量	期間	所見	文献
経口	最低毒性量 28 g/kg	妊娠6-19日目	受胎率への影響 新生仔への影響死産	NTIS #PB91-2112 19 ¹⁶⁾

局所刺激性

ウサギ

投与経路	投与量	曝露時間	影響	文献

18) UCDS: Union Carbide Data sheet (Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817) 1965; 7: 21

20) 85JCAE: "Pnehid Prumyslove Toxikologie; Organicka Latky", Merhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986; -: 205

21) NTIS: *National Technical Information Service* LMF-69

22) BUYRAI: *Bulletin of Parenteral Drug Association* (Philadelphia, PA) 1977; 31: 25

23) Hampton P. et al. *Am J Forensic Med Pathol*. 2002; 23(2): 159-61

24) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs. *Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices for 2001*. Cincinnati, OH, 2001; 6

25) O'Neil M.J.(ed.). *The Merck Index* 13 Edition, 2001: 675

メニューへ |

和名 エチレンジアミン
 英名 Ethylenediamine

CAS 107-15-3
 別名 1,2-ethanediamine
 収載公定書 JP(15) USP/NF(23/23) EP(5)
 用途 安定(化)剤、培養補助剤

最大使用量
 静脈内注射 30mg、皮下注射 30mg

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50/L050	文献
マウス	腹腔内	200 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
	皮下	424 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
ラット	経口	500 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
	腹腔内	76 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
	皮下	300 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
モルモット	経口	470 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
ウサギ	経皮	730 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾

反復投与毒性

ウサギにおいて、エチレンジアミンの反復投与により、出血及び気管支肺炎、腎炎、肝臓の毒性を伴う肺浮腫が認められた。⁸⁾ (Clayton ed.) 1993-1994)

エチレンジアミン含有飼料 (2.7 g/kg/day) を7日間、ラットもしくはマウスに供与した。体重増加量及び臓器重量の低下が高用量でみられた。ラットに担飼料を用いて0.05, 0.25, 1.00 g/kg/dayを3ヵ月間供与した結果、体重増加量の顕著な低下が高用量群の雌雄で認められた。投与期間中の死亡はみられなかった。用量依存的な肝臓の多形性及び軽度の肝細胞毒性が認められた。⁹⁾ (Yang et al. 1983)

マウスを用いた90日間経口投与試験において、600 mg/kg群では全例が死亡した。無毒性量は100 mg/kg/dayであった。より高い用量において、腎臓の障害が認められた。ラットでは、800 mg/kg群で85%が死亡した。腎臓及び子宮への影響が、800及び600 mg/kg群で認められた。眼の充血(白内障、結膜炎、角膜の厚薄、網膜の萎縮)が、ラットのすべての用量でみられた。¹⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991)

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	メスフェラス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	0.01-1 mg/plate (±S9)	陰性	Leung, 1994
	メスフェラス菌 (TA7001, TA7002, TA7003, TA1537, TA98)	50-1000 µg/mL (-S9)	陰性	Geo, 1998

7) Lewis RJ (ed.): Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 9th ed. Volume 1-3, New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1995, p.1947.
 8) Slesinski RS et al: Mutat Res 124(3-4): 299-314, 1983.
 9) U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) on Ethylene diamine (107-15-3) Available form: <http://www.epa.gov/nepq/ris> on the substance file list as of March 15, 2000.
 10) Yang RSH et al: Fundam Appl Toxicol 3(6): 512-520, 1983.

メニューへ |

	メスフェラス菌 (TA7004, TA7005, TA7006)	50-1000 µg/mL (-S9)	陰性	Geo, 1998
	メスフェラス菌 (TA7006)	50-500 µg/mL (-S9)	陰性	Geo, 1998
優劣致死試験	ラット	? (交配前23週間投与)	陰性	Slesinski RS, 1983 ⁸⁾

日産原性

Classification: D (ヒトのがん原性物質には分類されない) ¹⁰⁾ (IRIS, 2000)

G3H系統性マウスに、1%エチレンジアミン水溶液の25 µLを一生に相当する期間経皮投与した。がん原性を示唆する変化は認められなかった。⁴⁾ (Depass et al. 1984)

生殖発生毒性

CD-1系妊娠マウスにエチレンジアミンの400 mg/kgを、妊娠6-13日に飲水に混ぜて供与した。出生児体重の低下がみられた。母動物への影響は認められなかった。⁵⁾ (Hardin et al. 1987)

妊娠ウサギ (NZW) の妊娠6-19日に、エチレンジアミン0, 10, 40, 80 mg/kgを経口投与した。ウサギの胎児形成期投与における無毒性量は80 mg/kg以上と考えられた。(ATO, 1993)

皮膚刺激性

エチレンジアミンの蒸気は眼、粘膜、気道に対する刺激性を示し、液体は皮膚腐食性及び角質剥離の原因となる。ラットにおける蒸気 (484 ppm) の反復曝露により、脱毛、肺、腎臓、肝臓の損傷が出現し、225及び132 ppmにおいてより軽度の発現が認められる。125 ppmの37時間曝露では、影響はみられなかった。ラットにおいて、300 mg/kgの腹腔内投与により尿管管障害及び蛋白尿が認められた。⁶⁾ (Clayton (ed.), 1981-1982)

エチレンジアミンの原液はウサギの皮膚において腐食性を示し、6-12分で組織は完全に破壊された。10%濃度では中等度の、1%では軽度の刺激性を示し、0.1%では皮膚反応は認められなかった。¹⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991)

その他の毒性

感作性

Hartley系アルビノモルモットを用いてEDTA Naもしくはエチレンジアミンのパッチテストを行った。エチレンジアミン投与動物において、感作性が確認された。(Henck JW et al. 1980)

モルモットを用いて、エチレンジアミン (EDA) の感作性をDNQBと比較した。EDAの感作性が認められた。経口投与による免疫寛容は、いずれの化合物においても認められなかった。³⁾ (Eriksen K, 1979)

ヒトにおける知見

該当文献なし

参考文献

- 1) American Conference of Government Industrial Hygienists, Inc. Documentation of the Threshold Limit Value and Biological Exposure Indices, 6th ed. Volume I, II, III, Cincinnati, OH: ACGIH, 1991, p.803.
- 2) Clayton GD and Clayton FE (eds.): Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, volume 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology, 3rd ed. New York: John Wiley Sons, 1981-1982, p.3138.
- 3) Department of Health, Human services, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program: Developmental Toxicity Studies of ethylenediamine (CAS no. 107-15-3) in New Zealand White rabbits. NTP study no. TER92020. (March 1993). <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htmldocs/pub-TT0.html> as of August 19, 2002.
- 4) Depass LR, Fowler EH, Tang RSH: Dermal oncogenicity studies on ethylenediamine in male G3H mice: Fundam Appl Toxicol 4(4):641-645, 1984.
- 5) Eriksen K: Contact Dermatitis 5(5): 293-298, 1979.
- 6) Hardin BD et al: Teratog Carcinog Mutagen 7: 29-48, 1987.

名 エチルジエチルカルシウム二ナトリウム
英名名 Calcium Diodium Edetate

CAS 62-33-9

別名 エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム, Calcium Diodium Ethylenediaminetetraacetate, 収載定書 薬品誌(2003) USP/NF(28/23) 用途 安定(化)剤

最大使用量

経口投与 10mg、静脈内注射 30mg、皮下注射 0.09mg、筋内注射 25mg、骨髄腔内注射 0.01mg、その他
の注射 0.01mg、歯科外用及び口中用 2mg/g、医薬品製造用 40mg

急性毒性

CaNa2EDTAは、腸管吸収はほとんどない。本化合物の代謝は認められず、生体内蓄積も見られない。金属
中毒量における顕大な臨床使用経験から、ヒトでは安全であることが示されている。ラットの長期摂取
実験およびヒトにおける1年間の実験において、両動物種における臓器代謝を妨害しないことが判明した。
血漿代謝への有害作用や腎毒性は、高用量の経口投与後のみ認められた。毒性作用を生じない用量：ラ
ット 食餌中 50, 000ppm、250 mg/kg/日相当。ヒトに対する一日摂取許容量の概算：条件なしの
許容量 0-1.25 mg/kg; 条件付の許容量 1.25-2.5 mg/kg

慢性投与毒性

Table with 4 columns: Species, Route, Dose, Reference. Rows include Rat (oral, 10000-740), Guinea Pig (oral, 7000), Guinea Pig (intraperitoneal, 500), and Mouse (oral, 12000).

ラット経口投与のLD50は、胃内の食餌の存在、またはCa、Fe、CuまたはMnの不足状態による影響
を受けなかった(Oser et al., 1983a)。250 mg/動物以上の経口投与により、若齢ラットに下痢が起こっ
た(Foreman et al., 1953)。Ca-EDTAの過量の非経口投与による腎臓障害が引き起こされたとする文獻
は多い。Lachnit (1981c)による試験がある。ヒトでのEDTAネフローゼに類似する腎障害は、ラットでも生
じた。EDTA二ナトリウムを400-600 mg/動物内21日間投与で、腎臓の近位尿管細管の重篤な水溶性毒性
を引き起こした。CaNa2EDTAは、58%の動物に極めて小の水溶性毒性が生じたが、注射の中止により2週間
後には消失した(Reuber and Schmieller, 1982b)。

反復投与毒性

ラット
各群5匹のラット群にCaNa2EDTA250または600 mg/kgを腹腔内に毎日2-21日間投与し、数匹はさらに2週
間投与した。体重増加は良好で、胎、甲状腺、腎臓、肝臓、小腸および心臓は、組織学的に正常であ
った。500mg投与で、赤血球ループ被膜下の面から中等度の黒状腐敗と増殖のある水溶性毒性が認められ
た。250mgでは極めて軽微な毒性で、完全に回復した。コルチソンの同時投与で降毒の程度は、少なかつ
た。(Reuber and Schmieller, 1982d)。

雄雄3匹のラット群に通常の塩分混合物の半量含有低塩質食(2.5%に對し、1.25%)にCaNa2EDTAを0%お
よび1.5%添加量を4ヶ月与えた。試験群は、体重増加が減少したが、一般的な動物の状態には明らかな相違
はなかった(Yang, 1964a)。

生物学的系では、カルシウムイオンは通常EDTAに最も接近し易いであろう。一般的に亜鉛がそれに続くと思
われる。他の生理学的上重要な金属の全利用率は、おそらく順序がある: Cu>Fe>Mn>Co (Chenoweth, 1981)
)。

EDTAは鉄キレートを形成することから、pH7.4でフェリチンから鉄イオンの1.4%を除去する (Westerfiel
d, 1961)。

In vitroでのFe-トランスフェリンからEDTA鉄の移行は、24時間で1%以下の割合で起こる。ウサギを用いた
in vivo実験で、鉄の移行はFeEDTAからトランスフェリンにのみ起こり、逆は起こらないことが明らかであ
った。組織鉄がEDTAを含めて各種キレート剤と反応するのは、鉄が過剰に存在するのみと見られる (Clouston
et al., 1963)m)

EDTAとシドロフィリン混合液の均一分布はEDTA:シドロフィリンが20-26:1の比のときにのみ得られた
(Rubin, 1981)n)

雄雄FeEDTAの85%が糞中に排泄され、尿中には存在しなかったけれども、ヒトの鉄欠乏性をFeEDTA微量
し、治療に成功した。しかし、赤血球は鉄欠乏を含有しており、顕内系取り込みが起こっていた。静脈内投与
したFeEDTAは、定量的に尿中に回収されるので、FeEDTAを経口投与したときには、吸収される前に分解さ
れると結論された(Lapinleimu and Wegelius, 1959)g)。

ウサギに経口投与したFeEDTAは、約10%が吸収され、残りは糞中に排泄された。糞血ラットでは、6mg/kg
FeEDTAを経口投与すると50%吸収されたが、FeSO4では25%が吸収された(Rubin and Princiotti, 1960)
o)。

鉄およびカルシウムを微量以上に含有する餌に1%のFeEDTAを加えてラットに投与すると、鉄の吸収および貯蔵
が低下し、血漿および尿中量が増加した。しかし、カルシウム代謝には影響しなかった(Larsen et al., 1980)p)
。

ラットに0.15 mg鉄、4.26 mgカルシウムおよび1 mg EDTA(餌に100ppm相当)で含有食を83日間投与すると、肝臓や血漿
の鉄含有量など、カルシウムや鉄代謝にほとんど影響はなかった(Hawkins, 1982)q)。

CaNa2EDTAは、亜鉛の排泄を促進した(Perry and Perry, 1959)r)。

CaNa2EDTAは、大豆含有食中の亜鉛の利用を増加した(Knutzer et al., 1959)s)。

CaNa2EDTAは、Co, Hg, Mn, Ni, Pb, TlおよびWの排泄を促進した。CaEDTAによる重金属中毒の治癒は確立
している。鉛などの通常の金属毒への使用は文獻にはほとんど報告されない(Foreman, 1981)t)。

EDTAは、キレート中の90Si, 101Ru, 141Baおよび226Raの蓄積を阻害しなかった。91Y, 239Puおよび23
8UはEDTAによく反応して、排泄は促進された(Catth, 1981)u)。

EDTAは、経口又は静脈内投与により血清コレステロール低下作用を示した。血清のコレステロール輸送能
が減少することによるかもしれない(Lielvie and Betz, 1961)v)。

Na2EDTAおよびCaNa2EDTAの静脈内投与は、ネコの血圧に一定程度の薬理学的影響を与えた。0-20
mg/kg Na2EDTA(Caとして)は僅かに上昇; 20-50mg/kgは2相性反応; 50mg/kgは明らかに低下
(Marquardt and Schumacher, 1957)。In vitroの作用については省略した。

口における知見

CaNa2EDTAは、ヒトでも僅かしか吸収されなかった。投与した3gのうち2.5%が尿中に排泄された(Srbova
and Teisinger, 1957)h)。

健康人にセラランカプセルで1.5 mgの14C標識CaNa2EDTAを投与すると5%程度が吸収された(Foreman
and Trujillo, 1954)k)。

引用文献

- 1) Oser, B.L., Oser, M. and Spencer, Toxicol. Appl. Pharmacol., 5, 142 (1963)
2) Bauer, R.O., Rullo, F.R., Spooner, G. and Woodman, E. Fed. Proc., 11, 321 (1952)
3) Lachnit, V., Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., 18, 495 (1961)
4) Reuber, M.D. and Schmieller, G.O., Arch. Environ. Health, 5, 430 (1962)

雄雄6-13匹のラット群にCaNa2EDTAを0%, 0.5%および1.0%含有低塩質食を205日間与えた。対照群
に比べ、体重増加、死亡率、組織全体の病理、肝臓、腎臓および脾臓の組織病理学に因しては明らかな相違
はなかった。しかし、肝臓の腫瘍のわずかな拡大が見られた。血液凝固時間、血清鉄および血中カルシウム
レベルには影響はなかった。白血球の明らかな減少は認められなかった。基礎代謝は正常の範囲であった
(Chan, 1964)l)。

雄雄25匹のラット群に0.50, 1.25, および250 mg/kgのCaNa2EDTA含有食を2年間投与した。投与は4
世代に渡って成功した。ラット各群は、12週間投与後交配させ、そして3週間授乳させ、次世代胎児を作る前
の1週間は授乳を停止した。各群の雄雄10匹(F1世代)および雌雌10匹(F2世代)は、胎児を2回産ませた。
F1F2およびF2の胎児は、対照と250 mg/kg群のみが、F0世代の2年間の実験の最後まで継続した。
F1F2F1およびF0世代にそれぞれ、0.05, 1.5または2年間試験食を摂取したラットについて、最後の所見を概
要することが出来た。全ての世代で、哺乳期間の12週間後は、外見や行動に重要な異常は認められなかった。
授乳投与実験は、体重増加、食餌効率、血球形成、血腫、非タンパク質窒素、血清カルシウム、尿、臓器重量
および肝臓、腎臓、脾臓、心臓、副腎、甲状腺および性腺の組織病理学について統計的に有意な差異は認め
られなかった。繁殖力、授乳および離乳は交配に影響しなかった。死亡率および発生率は、投与量とは何の
関係もなかった。プロロンピン時間は、正常であった。骨および歯の石灰化におけるキレート作用に
対する知見は何もなかった。肝臓キサンテンオキシダーゼおよび血中尿酸脱水酵素は変化しなかった(Oser
et al., 1963) m)。

イヌ

1匹のオスおよび3匹のメス4群の雑種犬(mongrel)に、0.50, 1.25および250 mg/kgのCaNa2EDTA含有
食を毎日、12ヶ月間与えた。全体的に良好な健康状態、血液細胞、ヘモグロビン、尿(pH, アルブミン、糖、
沈渣)に特に変化はなかった。血腫、非タンパク質窒素およびプロロンピン時間は正常であった。胎児および
長骨のレントゲン写真は、250mg群では変化は認められなかった。全てのイヌは1年間生存した。全体的
および個体的知見は正常であった(Oser, 1963) n)。

- 以下該当文献なし
口産毒性
口経毒性
口生殖発生毒性
口所別毒性

その他の毒性

14C標識CaNa2EDTAを、50mg/kgで食餌としてラット群に与えたとき、わずかに2-4%の範囲で吸収され
た。投与量の80-90%が、24時間以内に糞中に排泄された。吸収は48時間たつても行われていた。胃の低いp
Hではカルシウムキレートは解離し、遊離酸の状態で、これは腸で緩やかに再度溶解する(Foreman et al., 1953)j)
。

摂取実験において、ラット群にEDTA2Na0.5, 1.0および6%で遊餌により与えらる、糞中の排泄物とし
て各99.4, 98.2および97.6%が含まれていた(Yang, 1964) e)。

同様にラット用いた実験では、実質的にほぼ同様な結果が得られた。95 mgEDTA2Na/ラットの単回投与
32時間後に93%が腸管から回収された。EDTA2Na47.5, 95.0, 0および142.5 mgを投与した後、尿中に回収
したEDTA量は、投与量に正比例していた。このことはEDTAは腎臓管から受動拡散により吸収されたこと
を示している。腸の有動毒性は本化合物に本化合物を受けなかった(Chan, 1964) f)。

糞では未変化体で体内を通過した最大血中レベルは、投与後約50分に見られた。本物質の0.1%以下は、
酸化されてCO2となり、どの動物においても本物質を濃縮しなかった。静脈内注射後、CaNa2EDTAは、急速
に系血管を通過し、約90%が体液と混ざったが、赤血球へは侵入せず、赤血球を過と同様に尿細管排泄に
よって腎臓からろ過された(Foreman et al., 1953)g)。

ラットに非経口投与後、注射した14C標識CaNa2EDTAの95-98%が、6時間以内に尿中に出現した。同様な
ことは、14C標識CaNa2EDTAを用いてヒトでも認められた。2人の被験者に3,000 mgを静脈内投与したと
き、12-18時間以内にほとんど全部排泄された(Srbova and Teisinger, 1957)h)。

14C標識CaNa2EDTAを皮膚に塗布後、尿中の最大放射能活性は、わずかに10ppmであった(Foreman and
Trujillo, 1954)k)。

- 5) Yang, S.S., Food Cosmet. Toxicol., 2, 783 (1964)
6) Chan, M.S., Food Cosmet. Toxicol., 2, 783-785 (1964)
7) Foreman, H., Vier, M. and Magee, M., J. Biol. Chem., 203, 1045 (1953)
8) Srbova, J. and Teisinger, J., Arch. Gewerbepathol., 15, 572 (1957)
9) Foreman, H. and Trujillo, T.T., J. Lab. Clin. Med., 43, 586 (1954)
10) Chenoweth, M.B., Fed. Proc., 20 (Suppl.10), 125 (1961)
11) Westerfield, W.W., Fed. Proc., 20 (Suppl. 10), 158 (1961)
12) Clouston, F., Turnbull, and Finch, C.A., 42, 327 (1963)
13) Rubin, M., Fed. Proc., 20 (Suppl. 10), 149 (1961)
14) Rubin, M. and Princiotti, J.V., Ann. N.Y. Acad. Sci., 88, 450 (1960)
15) Larsen, B.A., Bidwell, R.G.S. and Hawkins, W.W., Canad. J. Biochem., 38, 51 (1960)
16) Lapinleimu, K. and Wegelius, R., Antibiotic Med. Clin. Ther. (Br. Ed.), 6, 151 (1959)
17) Hawkins, W.W., Leonard, V.G., Maxwell, J.E. and Restogi, K.S., Canad. J. Biochem., 40, 391 (1962)
18) Perry, H.M. and Perry, E.F., J. Clin. Invest., 38, 1452 (1959)
19) Kratzer, F.H., Allred, J.A., Davis, P.M., Marshall, B.J. and Vohra, P., J. Nutr., 88, 313 (1959)
20) Foreman, H., Fed. Proc., 20 (Suppl. 10), 201 (1961)
21) Gatsch, A., Fed. Proc., 20 (Suppl. 10), 206 (1961)
22) Lielvie, P. and Betz, E.H., C.R. Soc. Biol. (Paris), 155, 1890 (1961)

メニューへ |

和名 エデト酸四ナトリウム

英文名 Tetrasodium Edetate Dihydrate

CAS 64-02-8

別名 エデト酸四ナトリウム二水塩、エチレンジアミン四酢酸四ナトリウム二水塩、Tetrasodium ethylenediamine tetraacetate dihydrate

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 安定(化)剤、保存剤

最大使用量

一般外用剤 5mg/g、眼科用剤 30 μ g/g

JECFAの評価

下記内容についてはエチレンジアミンを参照されたい。ここでは本品目に限定した一部のデータのみを追加する

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

エチレンジアミン四酢酸四ナトリウム(Na-EDTA)の毒性について正常ラットの培養腎細胞(NRK-52E)を用いて、細胞死及びコロニー形成能減少を指標に検討した。培地中のCa⁺⁺を全てキレートするのに必要な量より低い100 μ Mの濃度では、Zn-EDTA又はFe-EDTAは毒性を示さなかったがCu-EDTA及びNa-EDTAは同様の毒性を示した。しかし、5 μ MのNa-EDTA又はZn-EDTAを培地に加え7週間まで培養した場合には毒性は観察されなかった。1)
(Hugenschmidt et al., 1993)

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

1) Hugenschmidt S, Planas-Bohne F, Tailor DM. On the toxicity of low dose of tetrasodium-ethylenediamine-tetraacetate(Na-EDTA) in normal rat kidney(NRK) cells in culture. Arch Toxicol 1993; 67: 76-8

| メニューへ |

和名 エーテル
英名 Ether

CAS 60-29-7
別名 ジエチルエーテル, Diethyl ether, Ethyl ether
収載定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 潤滑剤, 溶解剤, 溶解補助剤

最大使用量
一般外用剤 0.1ml/mL

以下については該当文献なし
口車回投与毒性
口反復投与毒性
口速伝毒性
口発毒性

口生殖発生毒性
(CS7B1/C34)F1マウスを用い、麻酔剤曝露後の副精巣精子細胞の異常有無をWyrback and Bruceの精子移動アッセイ法により調べた。検出した高剤量は至酸化窒素、ジエチルエーテル、クロロホルム、トリクロロエチレン、ハロタン、メトキシフルラン、エンフルラン、イソフルランで、いずれも各2濃度で計20時間(4hr/day x 5day)曝露した28日後に、副精巣精子細胞を形態学的に観察した。クロロホルム、トリクロロエチレン、エンフルラン曝露では対照に比し異常精子細胞%の有意な上昇が認められた。これらのデータは、全身麻酔薬曝露後の生殖細胞の試験は生殖発生毒性、遺伝毒性を研究する上で有用である。(Land et al, 1981)

SDラットを用い、母鼠をエチルエーテル、クロロホルム、テルペンチン(マツヤニ)又はシンナーに暴露した産出した胎仔について、出生後24、48及び72時間後に身体測定及び小脳の形態発生を観察した。その結果、①シンナー又はテルペンチン曝露母体から生まれた仔の死亡率は夫々20、59%であった。②体重、大きさ、頭部頂径を指標とした母鼠の子宮内における成長遅延はクロロホルム曝露群に見られた。③小脳の成熟遅延はシンナー、テルペンチン曝露群で見られた。④ブルキン細胞数の有意な減少はエチルエーテル、クロロホルム曝露群に見られた。シンナー、テルペンチン曝露では影響はより少なかった。(Garcia-Extrada et al, 1990)

口局所刺激性
該当文献なし

口その他の毒性
中枢系に対する作用
動物に有機溶媒を急性的に吸入させると中枢神経抑制剤(バルビツレート、アルコール)に類似した神経行動学的影響が見られる。マウスを用い、9種類の有機溶媒(1,1,1-トリクロロエタン(TCE)、エーテル、フルロチン)について、行動学的及び量的評価を行う21時間の測定からなるワグネルの観察法(FOB, functional observational battery)を実施した。TCEとエーテルはスタンダード内投与した時と同様のパターンが得られた。この抑制プロファイルは姿勢の悪化、覚醒の低下、歩行障害、前肢握力低下、前肢握力、共同性起立運動障害等を含む。フルロチンも用量に依って作用が見られたが、抑制性溶媒とは異なり筋肉緊張、前肢握力、前肢握力等の平衡機能又は接触反応、尾はさみ反応を含む感覚及び運動の反応には影響は見られなかった。フルロチンでは、数匹のマウスにおいて手で触れることにより痙攣を惹起した。これらの有機溶媒吸入による急性症状の回復は速やかであり、動物を曝露室から隔離して数分以内に回復した。以上の結果は、これらの溶媒を曝露した際の可逆的影響プロファイルは中枢抑制剤やアルコールのプロファイルに類似する。また、FOBはこれらの溶媒のプロファイルの明確化及び比較に有用である。(Watanabe and Kuwabara, 1984)

上の結果は、肝におけるエーテル代謝とアンモニア代謝の相互作用を示唆する。(Watanabe and Kuwabara, 1984)

口ヒトにおける知覚使用濃限

36歳の女性でエーテルを静脈内に自己注射し急性呼吸器痛症候群(ARDS)の典型的な症状を示した。血漿期では血圧低下を伴った正常な血流パターンが見られたが、背腹のレントゲン写真は複雑性且つ両側性の肺野陰影が認められた。過度な症状から呼吸器を保護するために酸化窒素の吸入、抗炎症ステロイド投与が選択的治療法となる。(Lambermont et al, 1988)

その他

エーテル膀胱炎の4例目の症例報告。Foreyカテーテルバルーンの溶解にエーテルを使用した後膀胱炎を発症した。障害の程度は、正常な排尿を維持するために小腸膀胱形成術を必要とする程度であった。Foreyカテーテルバルーンのエーテルによる溶解は機械的な崩壊による方法と比べて替えるべきである。(Gattagno et al, 1988)

参考文献

- 1) Land PG, Owen EL, Linde HW. Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. Anesthesiology. 1981; 54(1): 53-8
2) Garcia-Extrada J, Navarro-Ruiz A, Banuelos-Pineda J, Gomez V, Albarran-Rodriguez E, Garzon P. Inhalation of organic solvents during the last third of pregnancy in Sprague-Dawley rats. Somatomeric and cerebellar consequences in newborn animals. Arch. Invest. Med. 1980; 21(4): 311-7
3) Bown SE, Wiley JL, Evans EB, Tokarz ME, Balster RL. Functional observational battery comparing effects of ethanol, 1,1,1-trichloroethane, ether, and flurothyl. Neurotoxicol. Teratol. 1986; 18(5): 577-85
4) Peaz-Martinez M, Cruz SL, Lopez-Rubalcava C. Comparative study of the effects of toluene, benzene, 1,1,1-trichloroethane, diethyl ether, and flurothyl on anxiety and nociception in mice. Toxicol Appl. Pharmacol. 2003; 183(1): 9-18
5) Lesniewska B, Miskowski B, Nowak M, Malendowicz LK. Sex differences in adreno-cortical structure and function. XXVII. The effect of ether stress on ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized, and testosterone- or estradiol-replaced rats. Res. Exp. Med(Berl). 1980; 180(2): 95-103
6) Glowa JR. Behavioral and neuroendocrine effects of diethyl ether exposure in the mouse. Neurotoxicol. Teratol. 1993; 15(4): 215-21
7) Arens AC, Pereira OC. Neonatal inhalatory anesthetic exposure: reproductive changes in male rats. Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. 2002; 123(4): 833-40
8) Stanek KA, Davis MH Jr, Coleman TG. Residual effects of ether anesthesia on whole-body hemodynamics and organ blood flows in the rat. J. Pharmacol. Methods. 1988; 20(2): 95-101
9) Perez-Llamas F, Zamora S, Rosique MJ, Sastre JF. Effects of inhalation of ethyl-ether on glycemia and on some variables of intermediate metabolism in rats. Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys. 1992; 100(5): 335-7
10) Watanabe A, Kuwabara Y. Hyperammonemia induced in rats by inhalation anesthesia with ether. Res. Exp. Med(Berl). 1984; 184(3): 157-84
11) Lambermont B, Dubois C, Fraipont V, Radoux L, D'Oris V. Near fatal respiratory distress following massive ether intravenous injection. Intensive Care Med. 1998; 24(6): 824-5. Comment in: ibid. 1999; 25(3): 337-8
12) Gattagno b, Michel F, Thibault P. A serious complication of vesical ether instillation: ether cystitis. J. Urol. 1988; 139(2): 357-8. Comment in: ibid. 1989; 142(1): 141

マウストルエン(1,000-4,000ppm)、ベンゼン(1,000-4,000ppm)、1,1-トリクロロエタン(TCE, 2,000-12,000ppm)、ジエチルエーテル(10,000-30,000ppm)、またはフルロチン(200-600ppm)を曝露した。30分間曝露させた後、不安条件防衛試験(CDB, anxiety paradigm conditioned defensive burying test)またはホットプレート試験(hot plate test)を行った。フルロチン以外の溶媒では不安解抑制行動が見られ、その強さはトルエン>ベンゼン>TCE>ジエチルエーテルであった。ホットプレート試験では痛み受容作用の増強がトルエン、TCEで、減弱作用がフルロチンで見られ、ベンゼン、ジエチルエーテルでは効果なかった。(Peaz-Martinez et al, 2003)

内分泌系に対する作用

ラットを用い、正常及び雄摘除後テストステロン又はエストラジオール投与したラットのエーテルストレスに対する投与下部-下巻体-副腎皮質系の反応を検討した。エーテルストレス負荷及び無負荷20、40分後に血中のACTH(副腎皮質性ホルモン)及びコルチコステロン、下巻体前葉のACTH、副腎のコルチコステロンを測定した。エーテルストレスにより血中ACTH及びコルチコステロンは上昇し、副腎のコルチコステロンも上昇した。しかし、下巻体ACTHはストレス無負荷に比し著しく減少した。この反応は雄よりも雌で顕著であった。睾丸を摘除後テストステロンを処置したラットではエーテルストレスに対する血中ACTH及びコルチコステロン反応は正常な雄と同様であった。一方、脚葉を摘除したラットでは正常雄と同様の反応を示したが、エストラジオール投与により正常雄と同様な反応を示した。このようにエーテルストレスに対する雄ラットの下巻体-副腎皮質系への過剰反応はエストラジオールの刺激効果によるものである。(Lesniewska et al, 1990)

ジエチルエーテルは種々の行動的影響を有し、ストレスホルモンを刺激するがそれらを惹起する濃度については余り注目されていない。成熟したNIH雄マウスを用い、エーテルを1,000-30,000ppmの吸入室で吸入させた行動及び神経内分泌反応を調べた。ミルク指示F0-40秒間スケジュールで反応を記録した時、1,000ppm、30分間の吸入では行動への影響は最小であった。3,000-10,000ppmでは反応数は2倍以上上昇したが、それ以上の濃度では反応は殆ど完全に消失した。5分間の吸入では同様の濃度で30分間吸入の時よりも小さい濃度依存性の変化が見られた。幼若マウスで同様の濃度範囲でジエチルエーテルを吸入させた結果、血中ACTH及びコルチコステロンの濃度は吸入時間及び吸入濃度依存的な上昇が認められた。10,000ppm、5分間の吸入ではACTHは25.85pg/mLから310.5pg/mLへと上昇し、コルチコステロンには影響なかった。30,000ppm、30分間吸入ではコルチコステロンは70ng/mLから418ng/mLへ、ACTHは19.13pg/mLから80.5pg/mLへ濃度依存的に上昇した。30分間吸入による影響は10,000ppm、5分間吸入の時ほど大きかった。(Glowa, 1993)

新生仔鼠の性分化時に吸入したエーテルの、雄ラットの成熟後の繁殖性及び性行動に対する影響を検討した。雄ラットの生誕直後にエーテルを吸入させた。成熟時の体重、精巣重量、血中テストステロンには影響は見られなかったが繁殖性に変化が認められた。即ち、精子細胞及び精子数の減少、副精巣の精子通過時間の増加並びに精子産生量の低下が見られた。性行動は低下し、去勢した雄にエストロジェン投与した際に見られるホモ種行動が見られた。恐らく、エーテルは性分化時のテストステロンのピークを遅らせるか低下させ、それが投与下部を介する雄化を促進させるものと思われる。この結果は、胎仔期の性分化の臨界期である分娩前後にエーテルに曝露すると内分泌に異常を来し、雄ラットの繁殖性及び性行動に長期間の影響が見られ、中枢神経系の不完全な雄化を介した内分泌障害を示唆する。(Arens and Pereira, 2002)

循環系に対する作用

18匹のSD高血圧性ラットを用い、エーテル麻酔前、麻酔下手術適応時及び麻酔終了後20分、1時間、3時間18匹に心拍出量、血圧分布を測定した。エーテル麻酔により動脈圧は低下し、心臓インデックスは上昇、末梢抵抗は低下した。その後過剰効果として動脈圧は徐々に上昇し、末梢抵抗も上昇した。麻酔終了1時間後には心臓インデックスは正常に回復した。脳及び心臓への血流量は、エーテル麻酔中に増加し1時間後には有意であった。腎、脾、小腸等他臓器では麻酔中に血流量は減少し、少なくとも20分間は持続した。(Stanek et al, 1988)

その他に対する作用

麻酔剤であるジエチルエーテルの血中グルコース、インシュリン及び脂質に対する影響を絶食下のWistar系ラットで検討した。ジエチルエーテルはストレス、カテコラミン及びグルココルチコイドの遊離放出のみならず組織のグルコース利用の結果として血中グルコースを有意に上昇させた。しかし、トリグリセリド、コレステロール及びリン脂質には有意な変化は見られなかった。高血糖状態に陥ってもインシュリンの上昇も見られなかったが、ケトン尿、アシドーシス及び酸イオン増加が見られた。これらのラットにインシュリンを投与すると高血糖は是正された。以上の知見はエーテル麻酔下では膵臓のインシュリン分泌促進刺激としてのグルコースを認識する能力を失っていることを示唆している。(Perez-Llamas et al, 1992)

ラットをエーテル麻酔すると一過性の高アンモニア血症を呈する。血中アンモニアの上昇は四酸化炭素曝露ラットやインドメタシン投与ラットで最も顕著であるが、フルニバルビタール投与ラットでは見られなかった。以

和名 エリスリール
英名 Erythritol

CAS 149-32-6
別名 エリスリール, Erythrol
収載公定書 薬添規(2003) EP(5)
用途 甜味料

最大使用量
経口投与5g

JECFAの評価
甘味料としての1日許容摂取量(ADI)は、規定できない。

単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50, 文献. Lists LD50 values for various species like mice, rats, and rabbits.

反復投与毒性

マウス
1群各10匹の雌雄CD-1マウスにエリスリールの7.5、15および30 g/kg/day相当量を13週間経口投与した。...

ラット

1群各6匹の雌Wistarラットにエリスリールの5および10 g/kg/day相当量を28日間経口投与した。...

1群各10匹の雌雄Wistarラットにエリスリールの、雄では5.4および11 g/kg/day相当量、雌では5.4および9.9 g/kg/day相当量を28日間経口投与した。...

1群各50匹の雌雄Wistarラットにエリスリールを雄で0.86、2.2および4.6 g/kg/day相当量、雌で0、1、2.8および5.4 g/kg/day相当量を10週間経口投与した。...

生殖発生毒性

受胎前および着床までの初期発生
1群24匹の雄CD-1(ICR)マウスにエリスリールの0、1、2、4および8 g/kg/dayを6週齢から交配までの9週間...

1群24匹の雄CD-1(ICR)マウスにエリスリールの0、1、1.73および3 g/kg/dayを6週齢から交配までの9週間...

1群各24匹の雌雄Wistarラットにエリスリールの0、2.5、5および10%を連続2世代経口投与した。...

胚-胎児発生

1群42匹の雄CD-1(ICR)マウスにエリスリールの0、1、2および4 g/kg/dayを妊娠6日から15日まで経口投与した。...

1群32匹のWistarラットにエリスリールの0、1.7、3.3および6.6 g/kg/day相当量を妊娠0日から21日まで経口投与した。...

1群17匹のウサギにエリスリールの0、1.2、2.2および4.5 g/kg/dayを妊娠6日から18日に毎日経口投与した。...

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

腎毒性
1群12匹の雌Wistarラットにエリスリールの8 g/kg/dayを4週間経口投与し、電解質添加水を自由に与え、...

1群8匹の雄腎臓抽出ラットにエリスリールの0、1.1および2.7 g/kg/day相当量を、雌手術ラットには0、1.1および2.9 g/kg/day相当量を4週間経口投与した。...

1群各12匹の雌雄Wistarラットにエリスリールの0、1、2、4および8 g/kg/dayを13週間経口投与した。...

1群各15匹の雌Wistarラットにエリスリールの0、2.5、5および10 g/kg/day相当量を13週間経口投与した。...

1群各22匹の雌雄Wistarラットにエリスリールの0、1、1.73および3 g/kg/dayを180日間経口投与した。...

イヌ

1群各3匹の雌雄ビーグルにエリスリールの0、1.25、2.5および5 g/kg/dayを13週間経口投与した。...

1群各4匹の雌雄ビーグルにエリスリールの0、1、2.2および5 g/kg/dayを180日間経口投与した。...

1群各4匹の雌雄ビーグルにエリスリールの0、0.7、1.7および3.8 g/kg/day相当量を53週間経口投与した。...

遺伝毒性

Table with 5 columns: 試験項目, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Lists genetic toxicity tests like Ames test and chromosome aberration tests.

長期毒性

長期毒性試験とがん原性

ラット
1群各20匹の雌雄Wistarラットにエリスリールを雄で0、0.46、1.4および5 g/kg/day相当量、雌で0、0.54、1.7および5.5 g/kg/day相当量を78週間経口投与した。...

1群各20匹の雌雄Wistarラットにエリスリールを雄で0、0.46、1.4および5 g/kg/day相当量、雌で0、0.54、1.7および5.5 g/kg/day相当量を78週間経口投与した。...

赤血球および血小板の増加、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの上昇が、腎臓抽出ラット群では血清アルブミン、...

ヒトにおける知見

該当文献なし

その他

8人の男性(26-46歳)にエリスリールの30、40、50および80 gを単回経口投与した。...

12人の健康人(8人の男性および4人の女性)にエリスリールの30、40および50 gを単回経口投与した。...

5人の健康男性(45-58歳、54-85 kg)に12時間の絶食後、エリスリールの0.3 g/kgを投与した。...

3人の健康男女(24-43歳)に1晩の絶食後、エリスリールの1 g/kgを単回投与した。...

各12人の健康男女(20-46歳)にエリスリールの0.4および0.8 g/kgを単回投与した。...

5人のインスリン非依存性糖尿病患者(平均年齢52.19歳)にエリスリールの0.4および0.8 g/kgを単回経口投与した。...

7人の男性にエリスリールの25、50および75 gを、12人の女性に25、37.5および52.5 gを1または2日間の禁食中...

8人の健康男性(27-59歳で平均45歳、56-81kgで平均63 kg)および2人の健康女性(48および63歳、両者54 kg)...

8人の健康男性(30-53歳、平均体重74 kg)にエリスリールを含むコーヒーマルチ1日当たり5杯を3日間連続投与した。...

8人の健康男性(30-53歳、平均体重70 kg)にエリスリールを含む紅茶1日当たり5杯を3日間連続投与した。...

12人の健康男性(22-48歳、65-98 kg)にエリスリールの1 g/kg/dayを5日間投与した。...

3人の男性(平均年齢55.8歳)および8人の女性(平均年齢50.4歳)インスリン非依存性糖尿病患者にエリスリールの20 g/dayを14日間投与した。...

引用文献

WHO Food Additive Series No.44 Erythritol. (accessed: November 2005, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44/jec4402.htm)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home | Top | menu]

和名 エリソルビン酸
英名 Erythorbic Acid

CAS 89-65-6
別名 G-イソアスコルビン酸、アラボアスコルビン酸、Isoscorbic acid、D-Arboascorbic acid、D-Erythrohex-2-enonic acid γ -lactone、INS 315
収載定書 薬品類(2003) 食品(7) 外原薬(2006)
用途 安定(化)剤、抗酸化剤

口最大使用量
経口投与 539.52mg

REJECFAの評価
各種の実験動物、微生物等における毒性試験等にもとづいて、一日許容摂取量(ADI)は特定しない(第37回会議(1990))¹⁾。

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50/LC50	文献
マウス 雄	経口	8300 mg/kg	Orahovata, 1957 ¹⁾
ラット	経口	18000 mg/kg	Orahovata, 1957 ¹⁾

口反復投与毒性

ラット9週間反復投与試験:1群10匹の雄ラットに、エリソルビン酸を1%若しくは0%含む飼料を9週間与えた。生長速度、死亡率は投与群と対照群間で差がなかった。種々臓器の内臓及び顕微鏡検査の結果、エリソルビン酸投与による病変は認められなかった。¹⁾(Fitzugh & Nelson, 1948)

ラット2年間反復投与試験:1群10匹のラットに、エリソルビン酸を1%若しくは0%含む飼料を2年間与えた。生育速度、死亡率及び病理組織検査結果は、エリソルビン酸投与による異常は認められなかった。¹⁾(Lehman et al, 1951)

ラット長期反復投与試験:1群 匹のF344雄ラットに、エリソルビン酸を5%若しくは0%含む飼料を168日間与えた。8、16、24週に尿検査と共に膀胱上皮を走査顕微鏡で調べた。エリソルビン酸投与群ラットの尿は投与日数の経過と共にpHが上昇し、濃度は低下した。しかし、肥厚など形態学上の変化は顕微鏡では認められなかった。²⁾(Shibata et al, 1985)

モルモット¹⁾
(Williams & Hughes, 1972) 記載未了

イヌ

イヌ長期反復投与試験:一群雌雄それぞれ2匹のビーグル犬に、エリソルビン酸を経口で週日1g 240日間、若しくはクエン酸を経口で週日5g 50日間次いで7.5g 190日間与え、第三群は無添加の対照群とした。その結果、投与による毒性はいずれの群でも認められなかった。すなわち、血液生化学、血液学試験で、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、沈降速度、尿蛋白量、フィブリノーゲン、グルコース、および遊離体コステロール、総たん白、アルブミン、グロブリン、無機リン、アルカリホスファターゼ、尿素、BUN、pH、尿試験では尿中血液、糖、たん白において、投与による変化は認められなかった。投与終了後全動物を解剖した。内臓及び組織学的検査でも変化は認められなかった。¹⁾(Orahovata, 1957)。なお、本試験報告は要約のみであった。

口遺伝毒性¹⁾

試験	試験系	濃度	結果
Ames	S. typhimurium TA100 TA92, TA1532 TA94, TA98, TA1537	Erythorbic acid 5-50mg/plate	弱陽性 陰性

(他 多数あり、記載未了)

口癌原性

該当文献なし

口生殖発生毒性

マウス妊娠前期毒性試験:CD-1マウスにエリソルビン酸0、10.3、47.8、221.9、若しくは1030 mg/kg体重を強制経口で妊娠6日から15日まで与えた。17日に帝王切開して胎児を取り出し着床数と胎児の胎性異常を調査した。生育胎児数と胎児体重を測定した後、胎児の外観を調査し異常の有無を調べた。次いで胎児を剖検して骨格及び軟組織(soft tissue、内臓?)異常を調査した。これら指標において胎児群は対照群と有意な差を認めなかった。¹⁾(Food and Drug Res. Labo., 1974)。

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

(Effect on bone mineralization)
(Collagen and elastin synthesis in vivo)
(Effect on bioavailability and toxicity of metals)
(Interactions between erythorbic acid ascorbic acid)
(Nitrosation in vivo)

口ヒトにおける知見

組織中のアスコルビン酸がエリソルビン酸で置き換えられる可能性を検討する目的で、予め500 mgのアスコルビン酸を7日間与えた健康人5人に300 mgのエリソルビン酸を摂取させ、尿中のアスコルビン酸濃度を測定した。尿分析の結果エリソルビン酸はアスコルビン酸排泄に影響を与えず、尿中のアスコルビン酸濃度を置換することはなかった。¹⁾(Kadin & Osada, 1959)。

アスコルビン酸の代謝、状態(status)にエリソルビン酸が与える影響を健康な非妊婦の女性11人で検討した。被験者は代謝条件下、ビタミンCを除いた規定食を54日間摂取した。24日後に、エリソルビン酸600mg/日の有り、なしの条件下、アスコルビン酸量を次順に増加させて摂取させた(30mg/日、60mg/日、90mg/日、それぞれ10日間) (以下、要約未了) (Sauberlich, et al, 1988)。

口引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.28 Eryorbic acid and its sodium salt 1991 (accessed: Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono>)
- 2) Shibata et al., J. Toxicol. Soc 1985; 10: 197-206

[メニューへ]

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home | Top | menu]

和名 エリソルビン酸ナトリウム

英名 Sodium Erythorbate

CAS 6381-77-7
別名 イソアスコルビン酸ナトリウム、Sodium isoscorbate、Sodium salt of 2,3- dihydro-D-erythro-hexono-1,4-lactone
収載定書 薬品類(2003) 食品(7)
用途 安定(化)剤、酸化(化)剤

口最大使用量
経口投与782.2mg、一般外用剤 1mg/g、その他の内用 782.2mg

REJECFAの評価
各種の実験動物、微生物等における毒性試験等にもとづいて、一日許容摂取量(ADI)は特定しない。(第37回会議, 1990)

口単回投与毒性
該当文献なし、エリソルビン酸を参照。

口反復投与毒性

マウス
マウス10週間反復投与試験:1群10匹の8週令B6C3F1雌マウスに、エリソルビン酸ナトリウムを0、0.825、1.25、2.5、5、若しくは10%含む飲水を10週間与えた。投与終了後の生存動物をと殺、解剖し主要内臓臓器につき病理組織検査した。5%雄群の平均体重増は対照群の80%以下であったが、同群は対象群より高く、最大許容量(MTD)は雄、雌それぞれ2.5、5%であった。同最大許容量以上の濃度を与えた動物の薬物の組織学的に検査した結果、肝臓細胞の顕著な萎縮、脾臓リンパ節の顕著な萎縮と胃小腸上皮の水疱が認められた。対象群及びMTD若しくはそれ以下の濃度群動物ではこれら変化は認められなかった。なお、本試験では処理群の飲水中のナトリウムイオンに対する対照は設けられていない。¹⁾(1, Inai et al, 1989)

口ラット

ラット19週間反復投与試験:1群10匹のF344/Du/Du雄ラットに、エリソルビン酸ナトリウムを0、0.825、1.25、2.5、5、若しくは10%含む飲水を13週間与えた。10投与群動物は全て飲水を8週令から8週令とした。5%投与群動物の0匹、同雄群動物の1匹が投与開始後4日以内に死亡下、2.5%投与群動物は全て投与終了まで生存した。増体重は、飲水中2.5%投与群は雄で12%、雌で8%対照群より抑制された。¹⁾(1, Abe et al, 1984)

口遺伝毒性

Ames試験、染色体異常試験において陰性であった。

口癌原性
長期毒性・癌原性

マウス
マウス長期毒性・癌原性試験:1群50匹のB6C3F1雄マウスに、エリソルビン酸ナトリウムを0、1.25、若しくは2.5%(MTD)含む飲水を、また、雌マウスには同量物質を0、2.5、若しくは5%(MTD)含む飲水を8週令から8週令与え、次いで通常の飲水を14週間与えた。試験動物は定期的に体重を測定し、飼育途中で死亡若しくは瀕死状態の動物は解剖した。飼育期間終了後全ての動物をと殺、解剖した。その内臓及び腫瘍の重量を測定し、剖検及び組織学的検査を行った。投与群動物の平均体重は対照群と全般的に同等であったが、試験終了時点の体重は用量依存的に投与群で増加し、運動して心臓、肺、腎臓、及び脳の相対重

量は低下した。肝臓、造血器官、肺、外皮組織を含め様々な部位で腫瘍が認められたが、頻度及び腫瘍原因で死亡に到る期間が、対照群に比べて投与群が有意に高い部位はなかった。エリソルビン酸ナトリウムはB6C3F1マウスへの経口投与で腫瘍誘発性はないものと結論される。¹⁾(Inai et al, 1989)

口ラット

ラット104週間反復投与試験:雄、雌それぞれ1群52匹、50匹のF344/Du/Duラットに、エリソルビン酸ナトリウムを0、1.25若しくは2.5%含む飲水を8週令から104週間与え、次いで通常の飲水を8週令与え、飼育を終了した。全てのラットを剖検し、主要臓器、病変(詳細情報掲載なし)について病理組織検査した。2.5%投与群は両性とも40週から90週までの体重増が抑制され、対照群に比べての不足量は雄、第88週において8.5%、雌、第85週において15.5%であった。1.25%投与群では体重増の抑制はなかった。投与群における投与の最終摂取量は、雄の1.25%、2.5%投与群においてそれぞれ217g/ラット、430g/ラット、雌の1.25%、2.5%投与群においてそれぞれ206g/ラット、583g/ラットであった。試験期間生存動物数の割合は80%から82%、腫瘍を認め動物の平均寿命は3群間で同等であった:即ち、雄の対照群、1.25%、2.5%群でそれぞれ117週、114週、111週、雌ではそれぞれ114週、113週、113週であった。高用量群の2匹を除いて雄動物では、精巣の間質細胞腫が認められた(本ラット系統株に特徴)。雄動物における他の腫瘍の頻度は対照群、1.25%、2.5%群で、それぞれ80%、89%、78%で、白血球、肝クローム細胞腫、乳腺線維腫、及び中皮腫(mesothelioma)が8 - 18%と、比較的多かった。雌動物における腫瘍頻度は対照群、1.25%、2.5%群で、それぞれ94%、88%、78%であり、高投与群の頻度は対照群より有意に低く、腫瘍の種類は3群間で同様であった。投与に起因する腫瘍の誘発若しくは良性腫瘍から悪性腫瘍への変換(transformation)はなく、エリソルビン酸ナトリウムはF344ラットで発がん性はない、と結論されている。¹⁾(Abe et al, 1984)

口生殖発生毒性

ラット
ラット妊娠前期毒性試験:Wistarラットにエリソルビン酸ナトリウムを0、0.05%、0.5%、若しくは5%含む飼料を妊娠7日から14日まで与えた。妊娠20日目にそれぞれの群の母動物5-7匹をと殺し、胎児の胎性異常を調べた。外傷異常を記録し、同胎児の半数について胎性異常を調べた。残りの半数胎児はBowen液で固定し、軟組織(soft tissue、内臓?)異常をWilson法で調べた。別に、それぞれの群の5匹の母動物を分娩させ生存胎児及び死産胎児数を記録した。同群の小動物数は雄、雌それぞれ4匹に標準化し、新生児の生育を飼育まで10週間さらに飼育した。離乳後母動物をと殺し、着床着床動物数を数えた。妊娠中母動物の増体重の異常、毒性の兆候が認められた母動物はなかった。投与群と対照群間で、子宮内胎児死亡率、母動物当りの生存胎児数、胎児性別比、胎児体重若しくは胎児重量の有意差はなかった。投与母動物群からの新生児の外傷、骨格、軟組織検査で胎性異常はなく、又、発生発達は正常であった。¹⁾(Ema et al, 1985)

ラット妊娠前期毒性試験:Wistarラットにエリソルビン酸ナトリウムを0、9.0、41.8、194若しくは900mg/kg体重で妊娠6日から10日まで経口投与した。投与群と対照群間で着床率、出生生存胎児数に差はなく、又、外傷、骨格及び軟組織の胎性異常は認めなかった。¹⁾(Food and Drug Research Laboratories, 1974)

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

Effect on bone mineralization
Collagen and elastin synthesis in vivo
Effect on bioavailability and toxicity of metals
Interactions between erythorbic acid ascorbic acid
Nitrosation in vivo
Tumor promotion

口ヒトにおける知見

該当文献なし

口引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.28 Eryorbic acid and its sodium salt 1991 (accessed: Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono>)

和名 塩化亜鉛
英名 Zinc Chloride

CAS 7646-85-7

別名
収載公定書 JP(15)、外原規(2006)、USP/NF(28/23) EP(5)
用途 安定(化)剤、充填剤、着色剤、賦形剤

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

口JECFAの評価
塩化亜鉛単独としての評価はない。元素としての亜鉛の栄養学的必要量と毒性量の間には大きな開きがある。硫酸亜鉛を1日量 400mg(亜鉛として200mg)に相当)までを1日2回に分けて数ヶ月間投与した臨床研究の結果に基づいて、亜鉛としてのヒトでの最大摂取耐用量を暫定値として0.3-1.0mg/kgと設定している。¹⁾(WHO Food Additives Series 17, 第26回会議, 1982年)

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

口単回投与毒性

化合物	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
硫酸亜鉛	マウス	口経口	111	Caujolle et al, 1964 ¹⁾
硫酸亜鉛	ラット	口経口	1374	Caujolle et al, 1964 ¹⁾
硫酸亜鉛7水塩	ラット	口経口	750	Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾
酢酸亜鉛7水塩	ラット	口経口	750	Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾
酢酸亜鉛7水塩	ラット	口経口	2480	Smith et al., 1969 ¹⁾
塩化亜鉛	ラット	口経口	750	Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾
塩化亜鉛	ウサギ	口経口	750	Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾
硫酸亜鉛	ラット	口経口	920	Litton Bionetics, 1973 ¹⁾

口反復投与毒性

ラット
1群25匹のWistar系ラットに、食餌に混入した塩化亜鉛の0、80、120又は600mg/dayを投与した。120mg/day以下の群では15ヶ月間の投与で何ら有害作用は見られなかった。最高用量の600mg/day群では投与開始2週間後から著しい体重低下が見られ、死亡例も出現するようになり、その後10日間で13匹が死亡した。6ヶ月間投与での生存例は6匹であり、消化管の虚脱及び腎の腫脹が認められた。¹⁾(Wikins, 1948)

ウサギ

New Zealand白色ウサギの同腹仔を用いて、生後11日から17日まで塩化亜鉛16mg/dayを皮下投与した。対照群には高濃度食塩水を同様処理した。塩化亜鉛投与群では自発運動の低下、軽度の運動失調、骨髄の虚脱化、反射の低下が見られた。これらの所見は脳の白質-灰白質における神経膠症(gliosis)、星状細胞核の対合(pairing of astrocytic nuclei)と関連したものであるが、脳重量、脳質の低下又は脳内亜鉛量

とは関連しなかった。神経細胞の減少、血管系の障害、脳又は脊髄の変性等の所見はない。中枢神経系への影響は、腎皮細胞の拡張、尿細管上皮細胞内の顆粒形成及び腎亜鉛量と一致する所見である。¹⁾(Prensky and Hillman, 1977)

口遺伝毒性

塩化亜鉛は、枯草菌H17(Rec⁺, arg⁻, trp⁻)及びM45(Rec⁻, arg⁻, trp⁻)を用いた組換え修復能欠損アッセイ(recombination-repair-deficient assay)で変異原性、DNA傷害性を示さなかった。¹⁾(Kanamatsu et al, 1980)

口癌原性

1群49匹のSyrianハムスターを用い、4%の塩化亜鉛溶液の0.05mlを直接精巢(毒丸)に注射した。投与は毎日1回、6週間続けた。17又は18週に動物を屠殺し、精巣及び下葉腺を摘出して組織学的検査を行った。発癌の精巣において顕微鏡死像が見られ、周囲には色素沈着、泡球化したマクロファージが認められた。2匹については10週間で見逃した。その内、1群の精巣では増殖死部分に隣接して胎生期癌(embryonal carcinoma)の小さな病巣が認められた。しかし、転移病はなく、また他のいずれのハムスターにおいても精巣に新生物は見られなかった。¹⁾(Guthrie and Guthrie, 1974)

口生殖発生毒性

幼若ラットに、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、炭酸亜鉛の0、0.25又は0.5%含有食を与え続けた後、交配して生まれた新生仔に対して離乳後要に同一の飼料で飼育した。毒性徴候は見られず、ラットはいずれも正常な発育を示し、外観、臓器重量、繁殖性に影響は認められなかった。¹⁾(Heller and Burke, 1927)

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

該当文献なし

口引用文献

1) Zinc (WHO Food Additives Series 17), The 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization, Geneva 1982 (accessed, Oct. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffaono/v17/j7a33.htm>)

和名 塩化亜鉛溶液

英文名 Zinc Chloride Solution

CAS

別名

収載公定書

用途 安定(化)剤

☑最大使用量

皮下注射 0.356mg

☑JECFAの評価

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

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

以下の項目については、【塩化亜鉛】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

1) Zinc (WHO Food Additives Series 17), The 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization, Geneva 1982 (accessed; Oct. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm>)

和名 塩化アルミニウム
英文名 Aluminum Chloride

CAS 7446-70-0
別名 Aluminum Chloride, Pearsall, Trichloroaluminum, Aluminium Trichloride
収載文献書 薬品類(2003)、外原規(2006)、USP/NF(28/23)、EP(5)
用途 増強剤

最大使用量
筋肉内注射 1.5mg、皮下注射 1.5mg

JECFAの評価
アルミニウムの暫定週間容許摂取量は7.0mg/kgである。

以下の項目については、肝臓系、腎臓系及び呼吸器系の項目も参照されたい。なお、WHOの第28回会報の記録には、その他の至約値(医薬品添加剤には指定されていない)についての記載もあるので併せて参照されたい。

母体投与毒性

Table with 4 columns: Species, Route, LD50 (mg/kg body weight), and Reference. Rows include Mouse (oral), Rat (oral), and Rat (intraperitoneal).

反復投与毒性

ラット
ラット20匹に塩化アルミニウムを毎日3カ月間腹腔内投与した。骨中にアルミニウムが蓄積した(163±9ppm骨灰中)。それらは遊離骨中に観察される量に匹敵し、約8週で骨軟化症に達した。投与終了後、軟骨内骨化は正常に復した。増加した骨アルミニウムと骨軟化症は、49日間持続した。(Ellis et al., 1979)

アルミニウム経口投与後の血液形態学的パラメータの経時的・用量依存的变化を評価することを目的に研究を行った。雌性Wistarラットに塩化アルミニウム(100mg/kg)を21日間投与した。形態学的評価項目は赤血球(RBC)、ヘモグロビン(HGB)、ヘマトクリット(HCT)、血清鉄濃度(Fe)、MCH、MCHC、絶対補正網状赤血球数、白血球数、血小板数であり、3、7、14、21日目には評価した。その結果、投与1週後にラット血中のRBC、HCT、HGB、Feが減少した。血小板数の増加が他のパラメータの変化に先駆けて起こった。ラットへのアルミニウム経口投与は正性赤血球を引起することが明らかになった。(Chmielewska et al., 1994)

4週齢の正常Wistar Kyotoラットを無作為にアルミニウム投与群と対照群に分割した。投与群は16週間隔日、1日量として4%塩化アルミニウム0.3mlを腹腔内投与した。対照群は塩化アルミニウム投与開始日、12、16週後に透過型電子顕微鏡(TEM)とエネルギー分散型X線分析(EDXA)で観察した。アルミニウム投与群では血清アルミニウム濃度が統計的に有意に増加した(P<0.001)。また注射開始16週後に網膜の超微構造、網膜色素上皮層の非薄化、視細胞の外嚢膜、内嚢膜及び視細胞の消失、外嚢膜層・内嚢膜層、内嚢膜層・内嚢膜層の高密度の不規則顆粒、網膜色素上皮層と内嚢膜層の間に増った細胞の高密度顆粒を認めた。EDXAでは高密度不規則顆粒中にアルミニウムを認め、腹腔内投与されたアルミニウムはラット

母体における知見

ヨウ素デンプン法で片側片側皮膚多汗症と診断された若齢女性(原因不明)にアルコール性20%塩化アルミニウム6水和物溶液(Drysol)をプラスチック製ワップを使用し適用した。反応は良好であったが、繰り返しの使用で汗疹(あせも)を生じた。(Dworin et al., 1978)

アルミニウムに対する過敏性反応はかなり遅発性でアルミニウム含有制汗剤の連続使用や誤嚥療法・ワックスのアルミニウムアジュバントによって起ることが報告されている。免疫療法を受けて、持続性過敏性皮膚下結節を生じた5人の患者とその結節は、組織学的にはアルミニウムに対する遅延型過敏性と同様に肉芽腫反応を呈していた。2%塩化アルミニウム水溶液でのパッチテストでは3人が陽性で、他の金属(ニッケル、コバルト)の陽性結果とよく相関していた。(Garcia-Patos et al., 1990)

1985年1月1日から1990年12月31日にDi-Te-Polワックスで免疫された個体にかゆみ、皮下発疹を起した子供らフィンチンバーあるいは2%塩化アルミニウム水溶液でパッチテストを受けた。Di-Te-Polワックスは水酸化アルミニウムを含む。アルミニウム接触アレルギーを起したのは32人(女20、男12)であった。3つのパッチテスト法の中最も高感度を示したのはフィンチンバーで被覆された2%塩化アルミニウム水溶液での試験であった。したがって、アルミニウムアレルギーのある子供らはアルミニウムを含有しないワックスで免疫接種すべきである。(Hudklinikken et al., 1992)

通常のパッチテストでアルミニウムフィンチンバーに反応した10歳男子は、更に塩化アルミニウム水溶液でのパッチテストで、アルミニウムに対する接触アレルギーと診断された。8歳の弟もアルミニウムフィンチンバーに反応し、兄弟共に幼時より顔と四肢の慢性皮膚疹を患っていた。(Dwyer et al., 1993)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No 24 Aluminium. (accessed; Sep. 2004).http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024j07.htm
2) Barnuzzi V, Desor D, Lehr PR. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. Teratology. 1989; 40: 21-7
3) Pendlebury WW, Parl DP, Schwentker A, Pingree TM, Solomon PR. Aluminum-induced neurofibrillary degeneration disrupts acquisition of the rabbit's classically conditioned nictitating membrane response. Behav. Neurosci. 1988; 102:515-20
4) Ellis HA, McCarthy JA, Harrington J. Bone aluminum in haemodialysed patients and in rats injected with aluminum chloride. J. Clin. Pathol. 1979; 32: 832-44
5) Muller G, Hutin MF, Burnel D, Lehr PR. Aluminum transfer through milk in female rats intoxicated by aluminum chloride. Biol. Trace Elem. Res. 1992; 34: 79-87
6) Chmielewska J, Nasiadek M, Pinkowski R, Paradowski M. Disturbances of morphological parameters in blood of rats orally exposed to aluminum chloride. Biol. Trace Elem. Res. 1994; 42: 191-9
7) Cherronet G, Capolighi B, Hutin MF, Burnel D, Desor D, Lehr PR. Effects of postnatal aluminum exposure on biological parameters in the rat plasma. Toxicol. Lett. 1995; 78: 119-25
8) Lu ZY, Gong H, Ameniya T. Aluminum chloride induces retinal changes in the rat. Toxicol. Sci. 2002; 68: 253-60
9) Sehlin G, Teskin T, Benli K, Duru S. Impairment of motor coordination in mice after ingestion of aluminum chloride. Biol. Trace Elem. Res. 1995; 50:79-85
10) Dworin A, Sober AJ. Unilateral segmental hyperhidrosis. Response to 20% aluminum chloride solution and plastic wrap. Arch. Dermatol. 1978; 114: 770-1
11) Garcia-Patos V, Alomar A, Leonart R, Cistero A, Matias-Guiu X. Subcutaneous nodules and sensitivity to aluminum in patients undergoing hypotensivity immunotherapy. Med. Cutan. Iber. Lat. Am. 1990; 18: 83-8
12) Nielsen AO, Kasber K, Veien NK. Aluminum allergy caused by DTP vaccine. Ugeskr. Laeger. 1992; 154: 1900-1
13) Dwyer CM, Kerr RE. Contact allergy to aluminum in 2 brothers. Contact Dermatitis. 1993; 29: 39-8

網膜に異なり視細胞を破壊し網膜に有害であることが明らかになった。(Lu et al., 2002)

口伝毒性
該当文献なし

口腐毒性
該当文献なし

出生発生毒性

マウスに塩化アルミニウム平均19.3mg/kg/dayを飲水として与え、3世代観察した。第1世代では、生殖発生への有害作用あるいは肝臓、脾臓、腎臓への組織病理学的変化を示さなかった。血液学的にも変化は示されなかった。しかし、アルミニウム用量を2倍にすると第2、3世代では成長が遅れた。(Ondrejka et al., 1986)

BALB/C雌マウス40匹に妊娠7-16日の間塩化アルミニウムを与え、母体、胎仔に対する毒性、組織損傷を検討した。用量は腹腔内投与で200mg/kg/day、経口投与で最高300mg/kg/dayであった。腹腔内投与では200mg/kg/dayで母動物が全例妊娠10日目に死亡。150mg/kg/dayで胎仔アルミニウム含量が有意に上昇した。胎仔中アルミニウム含量も有意に上昇したが用量反応性は明確でなかった。経口投与では母体肝臓中のアルミニウム含量、胎仔あるいは胎盤重量に影響を与えなかった。胎盤、胎仔中のアルミニウム含量はわずかに上昇したが、用量反応性は示さなかった。アルミニウム投与群の母体では用量に依存して胎仔吸収が増加し産仔数が低下した。(Gramer et al., 1988)

妊娠ラットへ塩化アルミニウムあるいは硫酸アルミニウムを妊娠第1日から第21日まで毎日の用量で経口投与した。胎仔の致死率、体重増加、運動神経の成熟への影響を検討した。胎仔数に対する影響は認められなかったが、第1週に致死率が増大し、その作用は硫酸アルミニウムより塩化アルミニウムが強かった。体重増加は一時的に遅延し回復したが、回復は胎仔数の減少に併せられた。生存胎仔の運動神経の成熟の検討には、生後2週間重大障害を示した。(Bernuzzi et al., 1989)

離乳ラットに分娩後12日間塩化アルミニウム(10mg/kg/day)を腹腔内投与した。摂食量減少とそれに伴う体重減少が観察された。出生後7日目より、薬物投与された雌鼠の仔らは成長遅延を示した。対照と比較して、投与1日目に産乳の母乳中かなり高レベルのアルミニウムが認められた。更に血液、肝臓、脾臓、腎臓のアルミニウムレベルも対照と比較して有意に高値を示した。他方、投与群、非投与群の雌鼠の仔らの同一組織ではアルミニウムレベルに相違はなかったアルミニウム投与による血漿鉄レベルの変化は母仔共に認められなかった。(Muller et al., 1992)

若齢ラットに胃内挿管法により、塩化アルミニウム(100mg/kg/day)と硫酸アルミニウム(100と200mg/kg/day)を生後5-14日に投与した。この処置により体重が減少し、α1グロブリンは増加したが、全タンパク質の血漿中濃度が減少した。平均体重の減少は摂食量低下、一時的栄養不足、肝臓の蛋白質合成低下など種々の理由に帰せられる。α1グロブリンの増加は炎症の進展を示す。(Cherronet et al., 1995)

筋肉刺激性
該当文献なし

その他の毒性

マウス
マウスを用い、rotarod treadmill上での熱運動運動能に対する塩化アルミニウムの影響を検討した。その結果、塩化アルミニウムはその投与期間に比してマウスの運動協調性を障害した。(Sehlin et al., 1995)

ウサギ

ウサギに塩化アルミニウム、塩酸(対照群)の腹腔内注射を行った。また、無知群も用意した。手術後8日目より4日間、条件刺激(音調)と無条件刺激(空気吹音)への条件反射の古典的条件付け(1日100回)を行った。無知群、塩酸群では容易に条件付け応答を獲得した。一方、アルミニウム投与群では4日経っても条件付け応答を得られなかった。アルミニウム投与群での条件付けの破壊は、感覚あるいは運動過程の欠落、病気に帰せられなかった。神経病理学的分析により、広範囲の神経原線維縮小の生成に由来することが示された。さらに神経原線維縮小の程度は条件付けの程度と有意な負の相関を示した。(Pendlebury et al., 1988)

和名 塩化カルシウム水和物

英文名 Calcium Chloride

CAS 10035-04-8

別名 塩化カルシウム

収載公定書 JP(15) 食添(7) USP/NF(28/23) EP(5)(Calcium chloride dehydrate)

用途 安定(化)剤、懸濁(化)剤、等張化剤

☐最大使用量

経口投与150mg、静脈内注射3.455mg/kg(体重)、眼科用剤0.16mg/g、一般外用剤3.2mg/g

☑JECFAの評価

ADIは「設定せず」と評価されている。(第17回会議、1973年)

☑単回投与毒性

該当文献なし

☑反復投与毒性

塩化カルシウム及び酢酸カルシウムに特異的な毒性は報告されていない。ラットを用いた0.25%酢酸の飲水投与試験においては毒性徴候が認められなかったが、0.5%酢酸の飲水投与で軽度体重増加抑制が認められた。¹⁾ (Sollmann, 1921)

以下については該当文献なし

☑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) WHO Food Additive No.5 Calcium Chloride 1973 (accessed ; Feb. 2005)

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je83.htm>

和名 塩化セチルピリジニウム
英名 Cetylpyridinium Chloride

CAS 8004-24-8, 123-03-5(Anhydrous)
別名
収載公定書 局外類(2002) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 安定(化)剤、乳化剤、防腐剤、保存剤

口最大使用量
歯科外用及び口中用 1mg/g

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	108 mg/kg	Lewis, 1998 ³⁾
	腹腔内	10 mg/kg	Lewis, 1998 ³⁾
ラット	経口	200 mg/kg	Lewis, 1998 ³⁾
	静脈内	30 mg/kg	Lewis, 1998 ³⁾
	皮下	250 mg/kg	Lewis, 1998 ³⁾
	腹腔内	8 mg/kg	Lewis, 1998 ³⁾
ウサギ	経口	400mg/kg	Lewis, 1998 ³⁾
	静脈内	38mg/kg	Lewis, 1998 ³⁾
ラット	吸入(4時間)	0.09mg/L(LC ₅₀)	Lin, 1991 ⁴⁾

口反復投与毒性

塩化セチルピリジニウムの腹腔内投与による一般状態悪化のため殺菌分したラットにおいて、血漿中コリンエステラーゼ活性の低下はみられなかったが、赤血球中コリンエステラーゼ活性の50%抑制が認められた。¹⁾(Gosselin, 1984)

ラット、ウサギ及びイヌにおける塩化セチルピリジニウムの非経口的注射により、急性に一過性の四肢麻痺が出現し、時に致死的な呼吸器筋の麻痺が認められた。¹⁾(Gosselin, 1984)

ウサギにおいて、塩化セチルピリジニウムを含む陽イオン界面活性剤の硝子体内投与により、尿水、乾燥重量の低下、ナトリウム濃度の増加、カリウム濃度の低下を特徴とする白内障発現の可能性が示唆された。²⁾(Sanders et al, 1974)

以下については該当文献なし

- 口遺伝毒性
- 口発癌性
- 口生殖発生毒性

皮膚刺激性

軽度の皮膚刺激性あり。³⁾(Sittig M, 1985)

眼粘膜刺激性あり。³⁾(Lewis RJ, 1996)

塩化セチルピリジニウムの10~1000 µg/eyeにおける眼一次刺激性について検討した。100 µg/eyeまでの用量では、刺激性変化はみられたが角膜の変化は認められなかった。100 µg/eyeを超える用量では角膜の変化が認められ、1000 µg/eyeで28日間の観察期間において回復性は確認されなかった。安全な反復使用濃度として、3 mM未満が推奨された。²⁾(Green, 1985)

口その他の毒性

該当資料なし

口ヒトにおける知見

その他

妊娠1期に、この化合物の投与を受けた292人の妊婦の出産児について検査した結果、9例の奇形が認められた。平均発生率が16/1000であるのに対し、その発生率は31/1000であった。発現率の増加に、統計学的有意差は認められなかった。⁴⁾(Shepard, 1988)

大量投与により、悪心、嘔吐、虚脱、痙攣及び昏睡の発現が推察された。⁷⁾(Sittig, 1985)

口引用文献

- 1) Gosselin RE, RP Smith, HC Hodge: Clinical Toxicology of Commercial Products, 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984, p. 111-65.
- 2) Green K and Marmelstein R: Dose-effect response of the rabbit eye to cetylpyridinium chloride; J. Toxicol Cut & Ocular Toxicol 4(1), 13-26, 1985.
- 3) Lewis, RJ: Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 9th ed. volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996, 691.
- 4) Lin G HY, Voss KA and Davidson TJ: Acute inhalation toxicity of cetylpyridinium chloride; Food Chem Toxicol 29(12): 851-854, 1991.
- 5) Sanders et al: Exp Eye Res 19(1): 35-42, 1974.
- 6) Shepard, T.H.: Catalog of Teratogenic Agents, 5th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1988, p. 112
- 7) Sittig M: Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens, 2nd ed. Park Ridge, NJ: Noyes Data Corporation, 1985, p. 200

| メニューへ |