

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 セトマクロゴール1000

英文名 Cetomacrogol 1000

CAS 9004-95-9

別名 ポリオキシエチレンセチルエーテル(23E.O.)(108826)、ポリエチレングリコール1000モノセチルエーテル(008802)

収載公定書 薬添規(2003)

用途 界面活性剤, 基剤, 懸濁(化)剤, 乳化剤, 賦形剤

最大使用量

一般外用剤 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

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 セバシン酸ジイソプロピル

英文名 Diisopropyl Sebacate

CAS 7491-02-3

別名

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 溶解補助剤

☑最大使用量

一般外用剤 50mg/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 セバシン酸ジエチル
英名 Diethyl Sebacate

CAS 110-40-7
別名 ジエチルセバケート(101816), ニッコールDES(104534), Diethyl Decanedioate, Diethyl 1,8-Octanedicarboxylate, Ethyl Decanedioate, Ethyl Sebacate
収載公定書 薬品規(2003) 外原規(2008)
用途 界面活性剤, 可溶(化)剤, 高剤, 乳化剤, 溶剤, 溶解剤, 溶解補助剤

口最大使用量
一般外用剤 400mg/g, 舌下適用 150µL/mL, 畜料外用および口中用 20mg/g

口JECFAの評価
香料剤として現在使用されている量においては安全性に問題ない。

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス, モルモット	口経口	7.3g/kg	Jenner et al., 1984 ¹⁾
ウサギ	口経皮	5.0g/kg	Levenstein, 1975 ¹⁾

用量は不明であるが、経口投与によりモルモットで尿流量増加、モルモットとラットで神経系由来の行動抑制が報告されている。¹⁾ (Jenner et al., 1984)

口反復投与毒性

ラット
雌雄各5例のラットをセバシン酸ジエチル1000ppm(約50mg/kg/日)含有飼料で27-29週、あるいは約500mg/kg/日で17-18週にて飼育後では、一般状態に異常を認めず、多くの臓器でも異常を認めなかった。尿量、発育、血液組成は正常であった。¹⁾ (Hagan et al., 1987)

口マウス

一齢3-4例の雄性マウスをセバシン酸ジエチル10%(約12-15g/kg/日)含有飼料で10日間飼育後では、肝ペルオキシソーム酵素の活性増加を認めたが、肝重量、ペルオキシソーム増殖関連パラメータは不変であった。¹⁾ (Lundgren et al., 1982)

口遺伝毒性

大腸菌E.coliを用いた試験(哺乳類代謝活性化試験を除く)で遺伝毒性は認められていない。¹⁾ (Szybalaki, 1958)

口発癌性

マウスにセバシン酸ジエチルを腹腔内投与して抗腫瘍性が認められた。¹⁾ (Tolnai&Morgan 1982; Townsend et al., 1982)

口生殖発生毒性

該当文献なし

口皮膚刺激性

ウサギの無毛覆あるいは剛毛皮膚に24時間閉塞パッチを行った時、軽度皮膚刺激性であった。¹⁾ (Levenstein, 1975)

口その他の毒性

該当文献なし

口口における知見

25名の志願者に対し、4%セバシン酸ジエチル含有ワセリンの48時間閉塞パッチを行ったところ、無刺激性であった。¹⁾ (Kingman, 1975; Kingman & Epstein, 1975)

20%または30%セバシン酸ジエチル含有のそれぞれ反復用局所製剤またはワセリンの48時間閉塞パッチでは大部分のヒトで無刺激性であった。¹⁾ (De Groot et al., 1991; Schneider, 1980)

25名の志願者で4%セバシン酸ジエチル含有ワセリンを48時間閉塞パッチ5回反復処置し、10-14日後の同ワセリンのチャレンジで悪作性は認められなかった。¹⁾ (Kingman, 1975)

241名の健康志願者で20%セバシン酸ジエチル含有製品のパッチ試験で局所反応なし、同製品(含量不明)の210名での同テストでも同様の結果であった。¹⁾ (Berlin & Miller, 1976)

2事例において好結果が報告されている10%または20%セバシン酸ジエチル含有製品を種々の皮膚状態の患者8例の治療に使用して、接触性皮膚炎が誘起された。5例の患者で10%または20%セバシン酸ジエチル含有のエタノール、ポリエチレングリコール、ワセリン、または製品で24/48時間閉塞パッチ試験を行い、全例に反応を認めた。¹⁾ (Berlin & Miller, 1976; Kabasawa & Kanzaki, 1980; Moss, 1974; Schneider, 1980)

皮膚用ローション中のセバシン酸ジイソプロピルに感作された患者1例で、3-30%セバシン酸ジエチル含有ワセリンに交叉反応が認められた。¹⁾ (De Groot et al., 1991)

口引用文献

1) BIRA Information Services Ltd. Toxicity profile Diethyl sebacate 4p, 1986

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ゼラチン
英文名 Gelatin

CAS 9000-70-8

別名 Gelatine

収載公定書 JP(15) USP/NF(27/22) EP(4)

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 光沢化剤, コーティング剤, 剤皮, 糖衣剤, 乳化剤, 粘着剤, 粘稠剤, 賦形剤, 崩壊剤

■最大使用量

経口投与 2.0g、筋肉内注射 0.1mg、皮下注射 1mg、その他の注射 0.1mg、一般外用剤 100mg/g、経皮 1988mg、舌下適用 210mg、直腸腔尿道適用 1.22mg、歯科外科用及び口中用 72mg、その他の外用 107.345mg/g

■JECFAの評価

ADI: 制限なし

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 ゼラチン加水分解物
英文名 Hydrolyzed Gelatin

CAS

別名

収載公定書

用途 安定(化)剤

☐最大使用量

皮下注射 6.25mg、静脈内注射 40mg

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

和名 セラック
 英名 Shellac

CAS 9000-59-3
 別名 シェラック、Lacca
 収載公定書 JPC(14)(精製セラック、白色セラック) 食薬(7)(セラック) 外原規(2008) USP/NF(28/23) EP
 (5) FDA
 用途 結合剤、コーティング剤、塗布剤

最大使用量
 経口投与 108 mg

JECFAの評価量
 ADIは「現行の使用条件下で許容」と記載されている。(第30回会議、1992年)

単回投与毒性

動物種別	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	CD5g/kg	Levenstein, 1980 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
 ラットを用いた90日間反復毒性試験
 42匹の雄SIV 50系ラット(平均体重76g)に0又は2%セラック含有食を与え、90日間反復毒性試験を実施した。なお、2%群には2群を設定し、異なるタイプの食品用セラックを与えた。摂取量及び体重は対照群のそれらと差は認められなかった。腎臓肥大、結腸起始部の腫脹がセラック群に認められたが、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、肝臓及び腎臓の病理組織学的所見に異常は認められなかった。¹⁾ (Buchloch, 1979)

遺伝毒性

優待変異試験

試験物質	試験系	結果	文献
食品用漂白セラック	サルモネラ菌TA1535 TA1537, TA98, TA100	陰性	Jaganath & Myln, 1981 ¹⁾
セラックワックス	サルモネラ菌TA1535 TA1537, TA1538	陰性	Brusick, 1975 ¹⁾
セラックワックス	Saccharomyces cerevisiae D4	陰性	Brusick, 1975 ¹⁾

皮膚毒性

該当文献なし

生殖発生毒性

ラットを用いた次世代試験

1群雄雄各25匹の親世代SD系ラットに0、1000、3000又は10000ppmセラック含有食を交配前28日間、第1世代ラットに90日間同容量のセラック含有食を与えた。親世代ラットの投与は継続し、産は投与開始11週後、親世代の雌及び第1世代の雄は与開始13週後に殺処分した。死亡率、一般行動、摂取量、体重、繁殖能、発育、血液、血液化学及び尿の各検査ならびに病理組織学的所見に被験物質に起因する異常は認められなかった。¹⁾ (FDRL, 1984)

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

セラック含有ヘアースプレーを10又は30秒噴霧後5分閉塞の条件下で、急性吸入毒性試験が女性を用いて実施されたが、有害作用は認められなかった。セラックの用量は下記に要約される。¹⁾ (Draize et al, 1959)

スプレー時間(分)	セラック量(g)	空气中不揮発セラック量(g)	吸入不揮発セラック量(g)
10	8.8	0.0024	0.00016
30	22.5	0.0038	0.0002

美容用品の使用及び製造関係者に特に気管支喘息や皮膚の反応を伴うアレルギーが惹起されることがあり、ゴム、ラッカー、セラック及び美容用品製造原料の混合物が原因と考えられている。呼吸器アレルギーはセラック吸入に起因するものでなく、溶剤によるものと著者は示唆している。¹⁾ (Gelfand 1963)

セラックを長期投与したヒトの報告はほとんどない。キャビネット製造業55歳男性の法医学解剖において胃内にセラックの塊が認められた。死因は転倒による頭蓋の外傷と報告されている。どのようにしてセラックが体内に取り込まれたかは不明である。¹⁾ (Janica, 1983)

この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

引用文献

1) WHO Food Additive No. 30 Shellac, 1992 (accessed : Apr. 2005)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19q15.htm>

|メニューへ|

和名 セレシン
 英名 Ceresin

CAS 8001-75-0
 別名 Purified Ozokerite, Earth Wax, Mineral Wax, Cerosin, Cerin
 収載公定書 薬品規(2003) 外原規(2008)
 用途 基剤

最大使用量
 一般外用剤 150mg/g

単回投与毒性

2%セレシン含有口紅製品5g/kgを10例のラットに経口投与して単回経口投与毒性をしらべたが、LD50は求められなかった。¹⁾ (CTFA, 1979)

以下については該当文献なし

反復投与毒性

遺伝毒性

皮膚毒性

生殖発生毒性

局所刺激性

皮膚刺激性

2%セレシン含有口紅製品の皮膚刺激性をドレーズ法(最大PIスコア 8.0)にて8例のウサギで試験した。0.5mlで一次刺激性評点は0.79と最小刺激性を認めた。¹⁾ (CTFA, 1979)

5%または8%セレシン含有クレンジングクリーム、8%セレシン含有アイクリーム3種の皮膚刺激性をそれぞれ4例のニュージールランド系アルビノウサギで試験した。試料0.5mlを皮膚の脚毛部、無毛部、顔面部に24時間閉塞適用し、その72時間後までドレーズ法(最大PIスコア 8.0)で評価した。上記試料の順にPI評点1.25、1.83、1.00、0.88、0.8で、最小ないし軽度刺激性であった。¹⁾ (CTFA, 1980)

眼刺激性

2%セレシン含有口紅製品の眼刺激性を8例のウサギで試験し、72時間後まで評点0.0と眼刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1979)

8%セレシン含有アイクリーム2種、クレンジングクリームそれぞれ0.1mlの眼刺激性をそれぞれ5例のニュージールランド系ウサギの片眼にて無洗浄で試験し、7日後まで観察した(評点0-110)。アイクリーム1では結膜でのみ1時間で最大評点8であったが、72時間以後では刺激性は消失し、軽度刺激性であった。¹⁾ (CTFA, 1980)

アイクリーム2では1時間後のみ虹彩に軽度刺激性(評点1)で、結膜刺激性は1時間で最大評点8であったが、48時間以後では刺激性は消失し、軽度刺激性であった。¹⁾ (CTFA, 1980)

クレンジングクリームでは1時間後のみ虹彩に軽度刺激性(評点2)で、結膜刺激性は1時間で最大評点8、48時間以後では刺激性は消失し、軽度刺激性であった。¹⁾ (CTFA, 1980)

その他の毒性

経皮毒性

2.0%セレシン含有口紅製品の経皮毒性を10例のウサギで試験した。2.0g/kg投与したが経皮LD50は求められなかった。¹⁾ (CTFA, 1979)

ヒトにおける知見

2%セレシン含有口紅製品を102例のヒトにてシュバルツベック法による開放または閉塞パッチ試験、50例でドレーズ-シェラック法反復毒性パッチ試験を行い、ほぼ無反応であった。前者の試験後に光感作性を調べるため紫外線150W、12インチ、1分照射して48時間後の同部位光感作性を試験し、ほぼ無反応であった。¹⁾ (CTFA, 1979)

2%セレシン含有口紅製品をシュバルツベック法によりヒト背部にて閉塞パッチ試験、上腕内側に開放パッチ試験を48時間行った(第1パッチ試験)。14日後、同様の第2パッチ試験を行い、次いで紫外線150Wを12インチの距離から照射して光感作性を閉塞パッチ試験で試験し、48時間後に評価した。試験参加1,078例のうち1例が第1試験で弱い非水溶性反応を示した以外、全例で第2試験後、照射試験後とも無反応であった。¹⁾ (CTFA, 1973)

2%セレシン含有口紅製品をヒト背部にて閉塞パッチ、上腕にて開放パッチを24時間行い、24時間の回復期間後に10回の24時間パッチ試験を行った(試験期間)。この期間中、1、4、7、10回目に紫外線を照射し、光感作性を試験した。この後2-3週後に非処理部に48時間パッチ処理(チャレンジ)を行った。試験参加500例のうち1例が試験時2回目の閉塞パッチ部に弱い非水溶性反応を示し、1例が試験時6回目の閉塞パッチ部に浮腫性の反応が認められたのみであった。¹⁾ (CTFA, 1973)

引用文献

1) Final report on the safety assessment of fossil and synthetic waxes, J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 43-99

|メニューへ|

和名 センブリ
英名 Swertia Herb

CAS
別名 呂薬
収載分定書 JP(15)
用途 鎮痛剤

口最大用量
経口投与 0.14g

口単回投与毒性
該当文献なし

口反復投与毒性
該当文献なし

口遺伝毒性
メタノール抽出液を用いたrec assay、並びに水抽出液(代謝活性化系存在下及び非存在下)及びエタノール抽出液(代謝活性化系存在下)を用いたAmes test (TA100)において陽性反応が認められた。¹⁾
(Morimoto et al, 1982)

センブリの突異原性は、抽出液中のhydroxyxanthoneに91%含まれるbellidifolinに起因することが示唆された。
²⁾(Nozaka et al, 1984)

以下については該当文献なし

口癌原性
口生殖発生毒性
口局所刺激性

口その他の毒性
一般薬理³⁾(山原徳二他, 1978)

腸管内炭末輸送に対する作用: dd系雄性マウスにセンブリのメタノール抽出液を経口投与し、20分後に炭末を経口投与した。炭末投与の30分後に開腹し小腸全長に対する炭末の移動率を求めた。2000 mg/kgにおいても炭末輸送能に対する作用は認められなかった。

一般状態に対する作用: dd系雄性マウスにセンブリのメタノール抽出液を経口投与し、投与後の一般状態を観察した結果、100 mg/kgにおいて異常は認められなかった。

自発運動量に対する作用: dd系雄性マウスにセンブリのメタノール抽出液を経口投与し、投与後60分間の自発運動量を計測した結果、1000 mg/kgにおいて異常は認められなかった。

その他に、Hexobarbital睡眠、Apomorphineの常同行動、痙攣並びにMorphineの拮抗反応に対する作用、鎮痛作用及び体温に対する作用について検討した結果、いずれの検査項目においてもセンブリのメタノール抽出液の経口投与による影響は認められなかった。

口ヒトにおける知見
該当文献なし

口引用文献

- 1) Morimoto I et al: Mutagenicity screening of crude drugs with Bacillus subtilis rec-assay and Salmonella/microsome reversion assay, Mutation Research, 97 81-102, 1982.
- 2) Nozaka T et al: Mutagenic activities of bellidifolin, methylbellidifolin, and methylswertinin in the methanol extract from Swertiae herba (Gentianaceae), Shoyokugaku Zasshi, 38 98-101, 1984.
- 3) Yamahara J et al: Biological active principles of crude drugs: Pharmacological actions of Swertia japonica extracts, Swertiomartin and Gentianine, Yakugaku Zasshi, 98 (11) 1446-1451, 1978.

| メニューへ |

和名 疎水性軽質無水ケイ酸

英文名 Hydrophobic Light Anhydrous Silicic Acid

CAS

別名

収載公定書

用途 分散剤

☑ 最大使用量

直腸腔尿道適用 0.15g

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

和名 ソルビン酸
英名 Sorbic Acid

CAS 110-44-1
別名 2,4-Hexadienoic acid, 2-Propenyl acrylic acid, INS 200
収載定書 薬品規(2003)食品(7) 外原規(2006) USP/NF(27/22) EP(4) FDA
用途 防腐剤, 保存剤

最大使用量
錠口投与 34.8mg, 一般外用剤 2mg/g, 直腸薬尿道通薬 0.9mg/g, 眼科用剤 2mg/g, 動物外用及び口中用 25mg/g

GRAS (182.3089)

JECFAの評価
実験動物における無毒性量, 2500mg/kg bw/dayに安全係数100を適用し, 一日許容摂取量(ADI)は20-25mg/kg bw, (第17回会議, 1974)

口鼻投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	口投与	0.500mg/kg	Deuel et al, 1954 ¹⁾
ラット	口投与	7.400mg/kg	Witter et al, 1950 ¹⁾
ラット	口投与	7.350mg/kg	Smyth & Carpenter, 1948 ¹⁾

口反復投与毒性

マウス
1群雌雄各25匹のマウスに, 体重1kg当たり0又は40mgのソルビン酸を強制経口で2ヶ月間 毎日与えた。死亡率, 体重増加, 摂食量は投与群と対照群間で差がなかった。投与終了6日間, 給餌を50%に制限したところ死亡率, 体重減少は対照より影響が少なかった。4塩化炭素を0.1ml(50%油液)投与した時の死亡率は, 投与群は対照群より少なかった。(Shtenberg & Ignatov, 1970)

1群雌雄各50匹のマウスに, 体重1kg当たり0又は80mgのソルビン酸を強制経口で3ヶ月間毎日与えた。投与群の成長は対照に比べ若干抑制された。18日間, 給餌を90%に制限したところ死亡率は対照と変わりなかった。4塩化炭素を0.1ml(50%油液)投与した時, 対照群は30%死亡したが, 投与群はゼロであった。(Shtenberg & Ignatov, 1970)

ラット
ラットに, ソルビン酸を1%若しくは10%含む餌を90日間与えた。成長, 内臓器官の組織に異常は認められなかった。(Kramer & Terjan, 1982)

2系統のラットに, ソルビン酸を4%若しくは8%含む餌を90日間与えた。体重増加に影響はなかった。4%群は腎臓, 肝臓等の組織の異常はなかった。8%群は相対肝重量が増加していた。しかし病理組織は正常であった。(Deuel et al, 1954)

雌雄5匹のラットに, ソルビン酸を0%若しくは10%含む餌を120日間与えた。投与群の一般状態, 摂食量は正

常だったが, 数匹の相対肝重量比が増大していた。(Demarcq et al, 1955)

ラットに, ソルビン酸を1%若しくは10%含む餌を4ヶ月間与えた。1%群は血中コレステロール濃度は正常だったが, 10%群は肉濃度が高く, 内臓器官に脂肪の蓄積が認められた。2ヶ月後白血球数が減少し, コリンエステラーゼ活性が若干低下した。(Slavkov & Petrova, 1964)

ラット雌雄各50匹にソルビン酸を0%若しくは5%含む餌を2世代にわたり与えた。第1代は終生飼育した。雌雄いずれでも投与群の生存期間は対照群より長かった。これは胎児感染が防止されたためと推測される。第2代は250日まで飼育後対照群と共に一般して主要臓器の病理検査を行ったが異常は認められなかった。2世代を通じて, 体重増加, 繁殖性, 一般状態に影響はなかった。(Lang 1980, 1987)

ラット雌雄各10匹にソルビン酸を濃度により40mg/kg毎日17ヶ月間与えた。血液のpH, C反応性たん白濃度, 組織硬さは対照群と同等であった。また, 血清セロブラスチン, 血清補体, 白血球の食細胞にも有意の変化は認められなかった。(Shtenberg & Ignatov, 1970)

イヌ

複数のイヌに, ソルビン酸若しくはカプロン酸を4%加えたチューブース50%を含む餌を3ヶ月間与えた。一般症状は投与群と対照群とかわりなかった。また, 病理組織検査でも異常は認められなかった。(Deuel et al, 1954a)

ウサギ

ウサギに, ソルビン酸を3.2g/kg体重, 毎日与えたが有害な症状は認められなかった。(Kuhn, 1937)

口経毒性
該当文献なし

口癌原性

マウス

雌雄マウス33匹に, ソルビン酸を油に溶かして毎日44回皮下投与し, 合計 21mg与えた。33匹の対照群には油のみ与えた。マウスの生存期間は平均40週であった。皮下投与局部に悪性腫瘍は生じなかった。投与群と対照群で同数の自然発症の乳がんが認められた。(Gericke, 1968)

雌雄マウス各50匹に, ソルビン酸40mg/kg体重を濃度で17ヶ月間与えた。腫瘍は投与群, 対照群いずれでも認められなかった。一般状態, 行動, 増体重, 生体率は投与群と対照群間で差がなかった。投与群の肝臓, 腎臓, 精巣の相対重量は対照群より少なかった。(Shtenberg & Ignatov, 1970)

ラット

ラットにソルビン酸を, 油若しくは水溶液で皮下で反復投与したところ, いずれの場合も投与局部に肉腫が生じた。ソルビン酸カリウムは同様の投与で腫瘍は認められなかった。ソルビン酸を軟水混入で(10mg/100ml) 64週間, ソルビン酸カリウムを軟水混入で(0.3%), 若しくは濃度で(0.1%)100週間与えた。いずれの群でも投与による腫瘍は生じなかった。(Dickens et al, 1966, 1968)

ラット8匹にソルビン酸水溶液(2mg/0.5ml)で, 皮下投与により週2回, 56 - 60週 間与えた。別にラット1群各12匹に, ソルビン酸の油溶液若しくは対照として油のみを同様与えた。油のみを与えた対照群では局部並びに遠隔部位に腫瘍は認められなかった。ソルビン酸水溶液で与えた群は注射局部に腫瘍肉腫が2つ出来た。ソルビン酸油溶液で与えた群では局部に腫瘍は認められなかった。(Dickens, et al, 1968)

生殖発生毒性

マウス

マウスにソルビン酸を0%若しくは40mg/kg体重, ナイシン2mg/kg体重を8ヶ月間与えた後交配させ, F1世代からF4世代まで繁殖させた。体重増はそれぞれの世代につき生後3.5ヶ月で比較した。F4世代においてのみソルビン酸投与群は対照群に比べて体重増が多かった。(Shtenberg & Ignatov, 1970)

ラット

1群5匹の雌雄ラットにソルビン酸0%若しくは10%含む餌を120日間与えた。80日後交配させたところ同数の子が生まれた。F1世代14匹を対照群, 19匹を10%ソルビン酸餌で70日間飼育後交配させた。子の数は両群で差がなかった。肝重量は雌の投与群は対照群と差がなかったが, 雄では抑制されていた。(Demarcq et al, 1955)

眼所刺激性
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

引用文献

1) WHO Food Additive Series No.5 Sorbic acid and its calcium, potassium and sodium salts 1974 (accessed: Aug. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/>)

| メニューへ |

和名 ソルビン酸カリウム
英名 Potassium Sorbate

CAS 590-00-1
別名 Potassium (E,E)-2,4-hexadienoate, Potassium salt of trans, trans 2,4-hexadienoic acid
収載公定書 薬品規(2003)食品(7) USP/NF(27/22)EP(4) FDA
用途 防腐剤, 保存剤

最大使用量
錠口投与 240mg, 一般外用剤 0.1mg/g, 眼科用剤 1mg/g

GRAS (182,3840)

JECFAの評価量
実験動物における無毒性量、2500mg/kg bw/dayに安全係数100を適用し、一日許容摂取量(ADI)は0-25mg/kg bw。¹⁾ (第17回会議, 1974)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	口投与	4,920mg/kg	Mellon Institute, 1954 ¹⁾ (solid isomer)
ラット	口投与	8,170mg/kg	Mellon Institute, 1954 ¹⁾ (mixed isomer)
ラット	口投与	4,200mg/kg	
マウス	腹腔内投与	1,300mg/kg	Rhone-Poulenc, 1985 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
1群雌雄各10匹のラットに、ソルビン酸カリウムを0, 1, 2, 5及び10%含有する餌を3ヶ月間与えた。初期に10%群及び5%群の体重増加が抑制された。実験終了時10%群の体重は対照群よりわずかに少なかったが、食餌摂取量も低下しており、食餌効率も対照群と差がなかった。10%群に腎重量の増大が見られたが、高カリウム摂取によるものと考えられた。剖検時の肉眼観察では10%群でも異常は認められなかった。¹⁾ (Mellon Institute, 1954)

1群6匹のラットに、ソルビン酸カリウムを0.1%含有する餌、若しくは0.3%含む飲水を60日間与えた。生存率及び一般状態に良好であった。65日経過後の腹壁切開、また、全動物が死亡した100日経過後において異常はなく、腫瘍発生性は認められなかった。¹⁾ (Dickens, et al, 1988)

イヌ
1群8匹(但し対照群は4匹)のイヌに、ソルビン酸カリウムを0, 1, 2%含有する餌を3ヶ月間与えた。体重増加及び剖検時の肉眼観察で、検体投与による毒性学的影響は認められなかった。¹⁾ (Mellon Institute, 1954)

遺伝毒性
該当文献なし

発癌性

ラット
ラットに、ソルビン酸カリウムを油若しくは水溶液で皮下で反復投与したところ、いずれの群でも腫瘍は認められなかった。ソルビン酸カリウムを飲水添入で(0.3%)、若しくは遊離で(0.1%)100日間与えた。いずれの群でも投与による腫瘍は生じなかった。¹⁾ (Dickens et al, 1988, 1988)

6匹のラットに、ソルビン酸カリウム(結晶)を水溶液(2mg/0.5ml)で、皮下投与により週2回、50-60日間与えた。別に、1群各12匹のラットに、ソルビン酸カリウム(Hoechst製)を水若しくは油に溶かして同様に与えた。12匹のラットに油のみを与えた対照群では局部並びに遠隔部位に腫瘍は認められなかった。いずれの検体投与群においても腫瘍は認められなかった。¹⁾ (Dickens, et al, 1988)

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

1) WHO Food Additive Series No.5 Sorbic acid and its calcium, potassium and sodium salts 1974 (accessed: Aug. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/>)

| メニューへ |

和名 **ダイズ硬化油**

英文名 **Soybean Hydrogenated Oil**

CAS 8001-22-7(ダイズ油)

別名 **ステロテックスHM**

収載公定書 **USP/NF(27/22) EP(4)**

用途 **賦形剤, 滑沢剤**

最大使用量

経口投与 **45mg.**

以下については該当文献なし。【ダイズ油】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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 **ダイズ油**
英名 **Soybean Oil**

CAS 8001-22-7

別名 大豆油

収載公定書 JP(15) 外原規(2006) USP/NF(28/23)

用途 可溶(化)剤, 基剤, 保存剤, 矯味剤, 賦形剤, 分散剤, 溶解補助剤

最大使用量

経口投与 1982mg, 静脈内注射 300mg, 一般外用剤 395mg/g, 経皮 3720mg, 直腸腔尿道適用 1850mg, その他の外用 0.3 mL/mL, 殺虫剤

JECFAの評価量

委員会は、供試したピーナッツ油及びダイズ油の精製法が明確に記載されていないことに注目していた。臨床試験に供試したこれらの油のタンパク含有量も明確ではなかった。さらに使用した分析法の質及び残留タンパク濃度の定量法が検出されていないことが懸念されていた。これらを考慮し、安全な製品を生産する明確な製造方法がないものと判断した。

委員会は、代表的な精製ピーナッツ油及びダイズ油を用いた試験の結果が、評価のために必要であると指示した。そのような試験では、世界中の種々の精製方法による油に関する多くの情報を提供しなくてはならない。使用した油における精製方法の説明、並びに適切に計画された臨床試験においてアレルギー原性がないことを示す結果を提供しなければならない。油中のタンパクの特性及び含有量は、使用した油の特性を確定する重要な要素であった。¹⁾ (World Health Organization, 2000)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	□静脈内	□22.1 g/kg	Sweet ed. ²⁾ 1987
ラット	□静脈内	□16.5 g/kg	Sweet ed. ²⁾ 1987

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
- 局所刺激性
- その他の毒性

ヒトにおける知見

8名の小児(性別、年齢不詳)に前胸の2か所に抗血清を皮内注射した。24及び48時間後、朝食前に40~55gのダイズ油を服用させた。一種類の油は未加工であったが他の油の品質は不明であり、各油の割り当て人数は明らかにされなかった。1~24時間後の観察において、患部部位の皮膚反応は認められなかった。ダイズ油の懸濁液を服用した場合、すべての小児において陽性反応がみられた。³⁾ (Ratner et al., 1955)

ダイズに感受性がある18~43歳の男性3名、女性4名を、ダイズ油のアレルギー性について検討するプラセボを対照としたクロスオーバーによる二重盲検試験に参画した。アレルギー反応を示した前回の曝露からの期間は、1年未満から10年であった。試験には、部分的な水素化植物油、非硬化油及び冷搾法により抽出したダイズ油を使用し、対照としてオリーブ油を用いた。投与の順序は無作為化を行った。投与開始前にすべての

被験者についてダイズ抽出液を用いたブリック試験を行い、陽性例がないことを確認した。7人中8人についてRASTを用いて測定した血清IgE抗体のダイズ抗原に対する結合率は、対照血清の230~280%であった。試験2日目、被験者にゼラチンカプセルに充填した、5もしくは8 mLの各剤を服用させた。投与容量はいずれも等容量とし、食前とともに服用した。投与後、30分間の観察を行った。各投与の間隔は、少なくとも8日間とした。いずれのダイズ油においても、急性もしくは遅延型のアレルギー性もしくは非アレルギー性の反応は認められなかった。⁴⁾ (Bush et al., 1985)

1989年、UK Medical Devices Agencyはダイズ油を含有する人工乳房の自主回収を公表した。⁵⁾ (Bradbury, 1989)

ダイズ蛋白の血清脂質への影響について検討した大規模試験において、ダイズ蛋白摂取群では血清脂質の有意な低下が認められた。⁶⁾ (Anderson et al., 1995)

引用文献

- 1) Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ ed.: Handbook of pharmaceutical excipients; 4th ed. Pharmaceutical Press, UK, 2003: 11.
- 2) Sweet DV, ed.(1987): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Cincinnati: US Department of Health, 4454.
- 3) Ratner B, Untracht S, Crawford L.V., Malone H.J. & Retzina M. (1955) Allergenicity of modified and processed foodstuffs. V. Soybean; influence of heat on its allergenicity; use of soybean preparations as milk substitutes. Am. J. Dis. Child, 89, 187-193.
- 4) Bush, R.K., Taylor, S.L., Nordlee, J.A. & Busse, W.W. (1985) Soybean oil is not allergenic to soybean-sensitive individuals. J. Allergy Clin. Immunol, 76, 242-245.
- 5) Bradbury J. (1989): Breast implants containing soy-bean oil withdrawn in UK [news]. Lancet, 353, 903.
- 6) Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME (1995): Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med, 333(5): 276-282.
- 7) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec11.htm>

| メニュー |

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 **大豆レシチン**

英名 **Soybean Lecithin, S.B.Phosphatide**

CAS 8002-43-5 (lecithin)

別名 大豆リン脂質(110854), Soybean phospholipids, Vegetable lecithin, Soya lecithin

収載公定書 薬協規(2003) 外原規(2006)(大豆リン脂質)

用途 可溶(化)剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, 抗酸化剤, 乳化剤, 賦形剤, 分散剤, 溶解補助剤, 溶剤

最大使用量

経口投与 300mg, その他の内用 134mg, 一般外用剤 20mg/g, 直腸腔尿道適用 120mg, 吸入剤 3.36mg

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

大豆レシチンマイクロエマルジョンゲルの皮膚刺激性を評価するために、単一ラメラ大豆レシチンリポソーム製剤と溶解であるIsopropyl palmitate (IPP)との比較のもとにヒトを対象としてin vivoの急性刺激性と累積刺激性試験を実施した。急性刺激性は151名の48時間パッチテストにより、累積刺激性は20名の21日間repeated insult patch testにより実施した。急性刺激性はゲルが2名(1.3%), リポソームが3名(2.0%), IPPが2名(1.3%)で限局的な紅斑のみであった。累積刺激性は、被験者の50%が刺激を起こす時間であるIT50は、ゲルが13日、リポソームが14日、IPPが17日、ゲルはいずれも低い刺激性であった。¹⁾ (Dreher et al., 1998)

大豆レシチンにより生じた喘息の2名のバネ屋の症例。この添加物による職業性曝露に関連した臨床症状を呈した。大豆レシチンでの皮膚試験は陽性、RASTは大豆に感作を示し、その10-3希釈液による気管拡張試験は陽性。²⁾ (Lavaud et al., 1994)

□この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

引用文献

- 1) Dreher F, Walde P, Luisi PL, Eisner P. Human skin irritation studies of a lecithin microemulsion gel and of lecithin liposomes. Skin Pharmacol, 1998; 9(2): 124-9.
- 2) Lavaud F, Perdu D, Prevost A, Vaillerand H, Gossart C, Pessemerd F. Baker's asthma related to soybean lecithin exposure. Allergy, 1994 Mar; 49(3): 159-62.

| メニュー |

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

和名 タウマチン
英名 SThaumatococin

GAS 53850-34-3
別名 ソーマチン
収載定書 薬品類(2003) 食品(7)
用途

最大用量
経口投与 未定 (医薬品添加剤)

JECFAの評価(1985年, 第29回)
ヒトのADI(1日摂取許容量)
"Not specified" (特定せず)¹⁾

動物投与毒性

動物種別	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	>20,000 mg/kg bw ¹⁾	Ben-Dyke, 1975
ラット	経口	>20,000 mg/kg bw	Ben-Dyke & Joseph, 1978

反復投与毒性

ラット
ラット 90日間反復投与毒性試験
雌雄各10匹のODラットから成る各群に飼料中濃度1.0, 4.0, 8.0% (w/w)として本物質を混和投与した。対照群には、蛋白摂取量を高くするためにカゼインを8.0% (w/w)添加した基礎飼料を与えた。いずれの群においても死亡はみられなかった。雄の4.0または8.0%のソーマチン投与群の体重増加量は、カゼインを摂取した対照群と比較して低かった(添加濃度4.0%の場合で6%, 添加濃度8.0%の場合で9%低かった)。雌ラットの体重増加量は投与の影響を受けなかった。4.0または8.0%の雌雄ソーマチン投与群の体重増加量は、カゼイン投与対照群と比較して5~11%低かった。8.0%のソーマチンを与えた雌ラットのヘモグロビン量に統計学的に有意な低下が認められた(3.2%, p<0.05)。しかし、値は年齢および体重が同等の動物において通常認められる範囲内であった。その他、血液および尿の細胞学組成は投与によって影響を受けなかった。8.0%のソーマチンをラットに与え、第12週に肝臓(プロモスルホンフタレイン試験)および腎臓(濃縮試験)では、カゼイン対照群で得られた結果と同様の反応が見られた。二重盲検法(Uchiteron法)で調べたところ、13週間ソーマチン投与した群の血清でソーマチンに対する抗体が検出されたという結果は得られなかった。雄で8.0%ソーマチン投与群において肝臓の絶対重量(14%)と相対重量(17%)に統計学的に有意な増加(p<0.05)を認め、広範囲な組織に対して行った詳細な肉眼的および病理組織学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった¹⁾ (Ben-Dyke et al., 1978)

ラット 90日間反復投与毒性試験

雌雄各20匹から成るODラット各群に飼料中濃度0, 0.3, 1.0または3.0% (w/w)でソーマチンを90日間投与投与した。投与期間中、体重および摂食量を記録した。さらに、0.3または1.0%投与群から得られた肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓および脳を組織学的に検査した。肉眼的観察で投与の影響は認められなかった。ソーマチン投与の結果として死亡した動物はみられなかった。雄の0.3%投与群の体重は、経路群群中、対照群と比較して4%増加した。雄1.0%投与群は、8週間後以降に0%の体重減少を示した。雄の3.0%投与群の相対重量は、投与期間中、対照群よりも増加した。投与に関連した影響は低用量または組織学的検査では観察されなかった。血液および血清検査では、第12週にヘマトクリット値の有意な増加が、雄の1.0%投与群で5%、3.0%投与群で13%とみられたが、雄で

生殖発生毒性

ラット
ラット 催奇形性試験
妊娠ODラット20匹から成る各群に妊娠8~15日目(15日目を含む)に0.2, 0.8または2.0 mg/kgのソーマチンを強制経口投与した。対照群には同期期中、ソーマチンの投与量と同一10 mL/kgの溶液(精製水)を投与した。妊娠21日目に全ラットを解剖し、各胎児の質体重、着床数、着床位置および着床状態を記録した。生存胎児の体重測定、性別確認および外観検査を実施した。残りの胎児および胎盤を解剖して調べ、続いて実施する有奇形性のために処置を行った。妊娠経過および胎児の反応(同腹死数、胎児体重、着床前消失、着床後消失)に有害作用は認められなかった。胎児に、投与に起因する内臓異常あるいは骨格異常は認められなかった¹⁾ (Tesh et al., 1977b)。

皮膚刺激性

ラット
ラット 抗原性試験
ソーマチン10 μgまたは卵白アルブミン10 μgのいずれかを Freund's アジュバントとともに皮下注射して感作させたラットの試験によると、受身皮内アナフィラキシー法(passive subcutaneous anaphylaxis dilution-titration)で測定したアナフィラキシー抗体の血清中濃度は、卵白アルブミンと比べてソーマチンの方が1桁に低かった¹⁾ (Stanworth, 1977)。

ラット ヒスタミン放出試験 (in vitro)

ソーマチンの非免疫学的なヒスタミン放出試験を調べた in vitro 試験によると、ラット培養マスト細胞標本から得られる最大ヒスタミン量の50%を放出させるには、およそ1 mMのソーマチンが必要であった。この試験で使用された標準ヒスタミン放出薬であるSynacthen (ACTH β 1-24ピペチド)は、かなり低い濃度(2 μM)で最大ヒスタミン量の50%を放出した。この結果は正常なヒストミンを用いて in vivo で確認された。エンズプレの静注直後、ソーマチン1 mMを皮下注射しても同様の結果を示すのみであったが、Synacthen 1 μMを注射した場合には評価可能な陽性反応を示した¹⁾ (Stanworth, 1977)。

モルモット

モルモット 抗原性試験
ソーマチン50 mgまたは卵白アルブミン50 mgのいずれかを (H2n抗体反応陽性によく用いられる不完全アジュバントとともに)、筋肉内注射して感作させたモルモット(5匹/群)から抽出した回縮標本で試験を実施したところ、反応を誘発するソーマチンの最小用量は250 ngであった。これは、卵白アルブミンに感作させた対照動物の血清でアナフィラキシー反応を誘発するために必要な卵白アルブミンの最小用量と同程度であった。蛋白および完全 Freund's アジュバントで感作させたモルモットから抽出した回縮標本で試験したところ、本質的に同程度の結果が得られたが、ソーマチン50 ngは反応を誘発したのに対し、同用量の卵白アルブミンは反応を誘発しなかったため、ソーマチンの方がわずかに強い感¹⁾ (Stanworth, 1977)。

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

副作用

その他

ヒト

英国外科医会がThaumatococcus daniielliiの果実の強い甘味についてPharmaceutical Journalに最初に発表した(Danieli, 1855)。

現在、都市部では甘味料は広く砂糖に置き換わっているが、ガーナおよび象牙海岸において、甘味料としてヒトがその果実を利用してきた歴史は長く、摂取後に異常なほどの毒性作用がみられないことは、村落に住む高齢者から得た多数の供述書(affidavit)で証明される¹⁾ (Higinbotham & Stephens, 1984)。

ヒト

二重盲検クロスオーバー試験で、ゼラチンカプセルに充填した100 mg/日のソーマチンまたはラクトースを4名の女性および6名の男性に14日間与え、ヒトの口腔内アレルギー性についてソーマチンを評価した。被験者を無作為に各群5名から成る2群に割り付け、被験動物質としてラクトースのいずれかを与えた。試験前に全被験者に対して、既知アレルギーおよびソーマチン溶液についてブリック試験を実施した。ソーマチンに対してブリック試験のそのものによって感作されるか明らかにするため、試験前に7名の被験者にはソーマチン2回目の検査を行ったが、感作は認められなかった。試験終了時に、ソーマチン摂取後に感作が発生するかわりに明らかにするため、追加のブリック試験を実施したが、感作は認められなかった。開始時および28日間の試験

は有意な減少が0.3%投与群で10%、1.0%投与群で12%みられた。投与第4週および第12週に、投与量と相関した最高0%のトリグリセリド濃度の減少が観察された。尿検査結果は投与による影響を受けなかった。

試験時に全動物について実施した詳細な肉眼的検査で、投与に関連した変化は認められなかった。雄の投与群の腎臓は8%増加し、相対重量では、その増加量は19%となった。甲狀腺重量は、対照群と比較して、雄の腎臓および相対重量のいずれにおいても、雄の全投与群で有意に高く、雄の全投与群で有意に低くなった。雌は甲狀腺重量の減少を有意に示した。有意なものとは結論しなかった。なぜならば、雄の対照群の甲狀腺絶対重量は腎臓データと比較して有意に低く、雄の投与群の平均重量は、引用された腎臓データの一の範囲内であった。一方、雄の対照群の甲狀腺絶対重量は、腎臓データの範囲内であった。つまり、甲狀腺の絶対重量および相対重量に投与に関連した見かけ上の減少が認められたわけである。病理組織学的検査を実施したところ、対照群および3.0%投与群の組織に、投与に関連した変化は認められなかった。さらに、全群の全動物から得られた甲狀腺の組織学的検査において、投与に関連した変化は認められなかった¹⁾ (Hiscox et al., 1981; Wood, 1984)。

ラット 4週間反復投与毒性試験

ODラットを用いて追加試験を実施し、甲狀腺機能低下または亢進作用がないことが確認された。雌雄各10匹から成る各群に、3%のソーマチンまたは3%の卵白アルブミンを含む飼料を4週間与えた。投与期間終了後、チロキシン(T4)およびトリヨードサイロニン(T3)について、採取した血液試料を検査した。ソーマチン投与群および卵白アルブミン投与群間で甲狀腺ホルモン濃度に統計学的に有意な差は認められなかった。ソーマチン飼料中濃度3%で与えられたラットの甲狀腺機能に影響は認められなかったと結論された(Danks et al., 1984)。

イヌ

90日間反復投与毒性試験

雌雄各4頭のビーグル犬から成る群に0, 0.3, 1.0または3.0% (w/w)の濃度でソーマチンを90日以上連続投与投与した。投与期間中、毎週体重を記録し、摂食量を毎日記録した。投与終了時、詳細な肉眼的検査を実施した。副腎、肝臓、心臓、腎臓、脾臓、膵臓、下消化管、前立腺、肺臓、精巣、甲狀腺および子宮の重量を記録した。全動物から得られたこれらの臓器とその他の広範囲な組織に対して病理組織学的検査を実施した。

死亡はなく、投与による明らかな影響は認められなかった。雄のソーマチン投与群では、対照群と比較してわずかな体重増加が認められた。摂食量および尿量は投与の影響を受けなかった。尿学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。投与第4週および第12週に実施した血液学的検査では、雄の3.0%ソーマチン投与群にヘモグロビン濃度、赤血球数、およびヘマトクリットのわずかな減少が認められた。しかし、これらの値は過去に対照群が示した測定値の範囲内であった。血液生化学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。尿検査は投与の影響を受けなかった。終了時に実施した肉眼的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。絶対腎臓量の増加(20%)が雄の3.0%ソーマチン投与群で認められた。相対重量とした場合、臓器重量には投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査からは、ソーマチン投与に関連した変化は認められなかった¹⁾ (Barker et al., 1981)。

免疫毒性

獲得突然変異試験

Salmonella typhimurium菌株TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538またはEscherichia coli菌株WP2を用いたAmes試験において、5-8ミウスの添加あるいは無添加のいずれにおいても50 mg/プレートまでの用量で、ソーマチンに、変異原性は認められなかった¹⁾ (Higinbotham, 1980; Higinbotham et al., 1983)。

慢性致死試験

慢性致死試験では15匹の雄性OD1マウスから成る各群に200または2000 mg/kg/日のソーマチンを5日間連続経口投与した。100 mg/kg/日のトリメチルシリル酸(陽性対照)または溶媒である精製水(陰性対照)についても同様に投与した。投与終了後、各群を最高7日間/週までの無給食の雄と交配させ、これを連続7週間繰り返した。陽性対照群において、生殖器に影響を受けなかったが、投与後最初の2週間には胚と胎児の死亡率は著しく、受胎期の状態発育抑制において有害な影響が見られた。一方、ソーマチン投与群においては、交配4, 11または18日後に胎児を産出して評価したところ、雄の交配胎動および受胎期、胎子の受胎、受胎期の発育および生存、着床前、着床後胚死率において、ソーマチン投与による影響は認められなかった。実施した試験条件下においてソーマチンは雄マウス配偶子に慢性致死突然変異を誘発しなかったと結論された¹⁾ (Tesh et al., 1977a)。

皮膚刺激性

該当文献なし

試験後に被験者から血液を採取した。ヒトおよびアカゲザルを用いて受身皮下アナフィラキシー法で行った。ソーマチンに対する抗体を調べる血清検査では見られなかった経口投与によりソーマチンを感作させたが、反応は認められなかった。臨床評価では、投与に関連したアレルギー作用は認められなかった¹⁾ (Easton et al., 1981)。

ヒト

ソーマチンのヒト口腔内での感受性と刺激性について評価した。150 ppmのソーマチンを含むチューイングガムを25名の被験者に与えた。各被験者は、1枚につき15分間、1日5枚、5.3 gのガムを噛み、これを28日間続けた。25名の被験者から成る同様な設定をした群にはソーマチン無添加のガムを与えた。試験開始および対照群への被験者の割り付けは無作為化し、二重盲検法で実施した。試験実施期間前後において、被験者にのみ与えられたプレア反応は認められなかった。また、追加または無添加のガムを噛んだ後に、口腔粘膜上に肉眼的に観察できる刺激反応またはアレルギー反応の徴候は認められなかった。ソーマチンは本試験条件下で口腔粘膜の刺激またはアレルギー反応の原因ではないと結論された¹⁾ (McLeod et al., 1981)。

ヒト

血液学的パラメータおよび血液生化学的パラメータに対するソーマチンの作用を明らかにするために、臨床試験が実施された。18名の男性被験者および12名の女性被験者を無作為に2群に割り付けた。各被験者には1週間分のカプセルが与えられた。各カプセルには200 mgのソーマチンまたは210 mgの卵白アルブミンが含まれており、毎朝午前9時にカプセルを採取するように依頼した。この方法は連続13週間実施した。カプセルにはコードが付けられ、成分は医師および担当病理学者にしか分からないようにし、試験開始前および4, 8, 12週間後に血液を採取して、検査を実施した。血液の化学成分または細胞成分に関して、対照群と比較して、ソーマチンを採取した被験者には、投与に関連した変化は認められなかった。これら被験者によるソーマチンの累積摂取量は25で、これは、消費量の最大推定摂取量の約140倍となる¹⁾ (Tompkins & Enticknap, 1984)。

ヒト

ソーマチンを間欠的に最高7年間吸入していた実験担当者を対象としたブリック試験によると、およそ2分の1(87/140)の被験者は一般的な吸入アレルギーに反応を示した。13例の被験者はソーマチンに対する陽性反応が認められたが、1例を除いて全例がアトピーまたはアレルギーを有する者であった¹⁾ (Higinbotham et al., 1983)。

参考文献

1) WHO Food Additive Series No.20 Taumatinn, 1985 (accessed : Dec, 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v20q15.htm>)

| ニュー |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

Home | Top | menu

和名 タルク
英名 Talc

CAS 14807-98-6

別名 Purified talc, Talcum, 553b, Magill Osmanthus, Magill Star, powdered talc, purified French chalk, Purulac, soapstone, steatite.
収載公定書 JP(14) 食品(7) USP/NF(27/22) EP(4) FDA
用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 基剤, 光沢化剤, コーティング剤, 着色剤, 顔料, 流動化剤, 乳化剤, 粘着増強剤, 賦形剤, 崩壊剤, 防湿剤

最大使用量

錠口投与 3384mg, 一般外用剤 787mg/g, 舌下適用 24mg, 直腸腔内適用 12.6mg, 歯科外用及び口中用 650mg, その他の外用 740mg/g, 殺虫剤 990mg/g

安全性の評価

実験動物に対するタルクの発癌性エビデンスは不十分である。アスベスト様繊維を含むタルクのヒトに対する発癌性エビデンスは不十分であるが、アスベスト様繊維を含むタルクのヒトに対する発癌性エビデンスは十分である。

単回投与毒性

グレートの異なるタルクをマウス、ラット、ハムスターを対象に腹腔内、胸腔内、胸膜腔内経路など様々な投与経路で調べた。これらの研究はほとんどが不十分であった。タルクはラットに対して単回の胸腔内投与または4回の腹腔内注射のいずれによっても、また食餌投与によっても腫瘍を誘発しなかった。タルクの単回皮下注射でマウスに局所的な腫瘍は生じなかった。¹⁾(IARC Monographs, 1987)

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

ヒトに対するタルクの遺伝的影響および関連効果に関して利用できるデータはなかった。

タルクはin vivoで処理したラットの骨髄細胞に染色体突然変異または染色体異常を誘発せず、in vitroのヒト細胞にも染色体異常を誘発しなかった。宿主細胞試験でも、タルクにイーストまたは細菌に対する変異原性はなかった。²⁾(IARC Monographs, 1987)

発癌性

タルクによる影響の評価は、タルク鉱床が炭酸塩、水晶、蛇紋石、角閃石(アスベスト様またはアスベスト様でないもの)など様々な鉱物によって混ざることがあるため、はっきりしない。¹⁾(IARC Monographs, 1987)

症例研究では、中皮腫とアスベスト様繊維を含むタルクへの曝露との関連性が示唆されている。¹⁾(IARC Monographs, 1987)

アスベスト様繊維角閃石を含むタルクの採掘者および製粉工を対象とした比例死亡率研究では、過剰な肺癌および1例の中皮腫が明らかになった。透角閃石、直角閃石、蛇紋石の鉱物を含むタルクの採掘者および製粉工に罹患する労働者を対象とした他のコホート研究では、肺癌および非悪性呼吸器疾患による顯著に過剰な死亡率が明らかになった。肺癌による死亡率は潜伏期とともに増加した。¹⁾(IARC Monographs, 1987)

死亡率に関するいくつかの研究を行い、ほんの微量のアスベスト含有が報告されたタルクの採掘者および製粉工における死亡率を評価した。タルクの採掘者および製粉工の死亡率に関するコホート研究では、製粉工ではなく地下の採掘者に過剰な肺癌が判明した。採掘者における肺癌リスクの病因的原因として、ラドン様核種の反照は除外できなかった。他に発表された3つの研究に関しては、方法論的限界という懸念があり、解釈は不可能であった。¹⁾(IARC Monographs, 1987)

シリカおよびタルクに曝露する陶器製造者を対象としたコホート研究では、過剰な肺癌リスクが明らかになった(標準化死亡率(SMR)143;観察された死亡数52,期待死亡数36.3)。高温度のシリカに曝露した人の中では、非繊維性のタルクに曝露した人のSMRが254(観察された死亡数21,期待死亡数8.3;P<0.05)であった。これに対し、タルクに曝露しなかった人のSMRは137(観察された死亡数16,期待死亡数13.2;P>0.05)であった。肺癌による死亡率はタルクへの曝露期間が長くなるにつれて増加した(曝露が15年以上に及ぶ人のSMRは384)が、シリカへの曝露期間は長くなっても増加することはなかった。²⁾(Thomas et al., 1987)

症例対照研究では、タルクを含む生薬品を使用している女性の肺癌相対リスクが約2倍であることが示唆されているが、選択バイアスの可能性は除外できない。¹⁾(IARC Monographs, 1987)

以下については該当文献なし

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) IARC Monographs 1987; 42: 185-224
- 2) Thomas, T.L. & Stewart, P.A. Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica and talc. Am. J. Epidemiol. 1987; 125: 35-43
- 3) IARC Monographs 1987; Suppl. 6: 504-5-5

メニュー

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 第三リン酸カルシウム

英名 Tribasic Calcium Phosphate

CAS 12187-74-7

別名 リン酸三カルシウム, Calcium phosphate
収載公定書 薬品規(2003) USP/NF(28/23)
用途 コーティング剤, 賦形剤, 流動化剤

最大使用量

錠口投与 210mg

単回投与毒性

該当文献なし

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537及びE. coli WP2uvrAを用いたAmes試験で、β-リン酸三カルシウムとβ-O-carboxymethyl-chitinから成る多孔性スポンジ抽出液をそのままあるいは59分間で代謝活性化させたものは、5mg/mLで変異原性を示さなかった。また、GHL/TU細胞において、5mg/mLで染色体異常は認められなかった。さらに、BALB/c 3T3細胞、V79細胞およびmutant TG1細胞において、4mg/mLで経プロモーション活性は認められなかった。¹⁾(Marumatsu et al., 2004)

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

リン酸三カルシウム、リン酸三カルシウム及びリン酸一カルシウムには顕著に對して催奇形性はない。リン酸一ナトリウム、ピロリン酸四ナトリウム及び六メタリン酸ナトリウムは胎児形成期の胚に注射した際には、胎児は構造的なものであるが種々の異常が見られ、催奇形性のあることが見出されている。²⁾(Verrett et al., 1980)

局所刺激性

リン酸三カルシウムを主剤とする試作根管充填用シーラーのラットの組織刺激性試験において、充填後1週の後根尖部歯肉切断面に炎症反応は観察されず、根尖孔外の歯周組織にも著しい変化はなかった。4週後も著変は観察されず、6週を経過すると根尖孔が封鎖され、周囲組織は正常であった。³⁾(上田ら, 1995)

リン酸三カルシウム系根管充填剤のラット皮下結合組織刺激性試験で、内径1mm、長さ10mmのシリコンチューブ内に材料を注入したものを背部皮下埋設後3日で軽度ないし中等度の炎症性細胞浸潤が認められ、術後7日で歯周組織に壊死層が形成されて、その周囲を纖維芽細胞が取り囲んでいた。術後28日で壊死層は認めず、炎症性細胞は消失、纖維芽細胞が取り囲んでいた。³⁾(菅谷ら, 1991)

その他の毒性

抗原性

モルモットをA社製およびB社製リン酸三カルシウム(800mg/kg)浮遊液で1次免疫を行い数日すると注射部位は炎症より大きく腫脹し、特に Freund 完全アジュバント使用群では腫脹は著明になった。注射後13または14日目になると、アジュバント使用群では炎症がひき続いて認められ、両部は硬結や発赤が認められ腫脹は高度であった。アジュバントを使用しない群では炎症はかなり消退していた。皮内反応発起注射後(0.4mg/0.2ml)リン酸三カルシウム浮遊液、数分で注射部よりの出血や発赤が現れ数時間で消失した。免疫群ではアジュバントの有無に関わらず、発赤は4mm以下で硬結も認められなかった。非免疫群でもすべて反応陰性であった。C社製リン酸三カルシウム浮遊液では、アジュバント使用免疫群で皮内反応陽性(発赤と硬結)になった。組織学的には、真皮に主に単核球よりなる軽度または中等度の細胞浸潤が認められた。⁴⁾(佐岡, 1992)

細胞毒性

マウス結合組織由来L細胞を子ウシ血清10%添加イーグルMEM培地で培養し、β-リン酸三カルシウム焼結体薄片(10mm x 4mm x 0.2 mm)を加え48時間培養後、中性フォルマリン固定、ヘマトキシリン染色、直接透過光によって細胞の形態変化を観察した。形態は全く正常であった。⁵⁾(赤尾ら, 1987)

ラット膀胱上皮BC細胞において、リン酸三カルシウムは25 mMで細胞毒性を示した。⁶⁾(Cohen et al., 2000)

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) Marumatsu K et al. J Biomed Mater Res Pt A 71A(4): 635-643, 2004.
- 2) 上田善弘ら 日本歯科保存学雑誌 38(2): 592-611, 1995.
- 3) 菅谷一彦ら 日本歯科保存学雑誌 34(6): 1585-1594, 1991.
- 4) 佐岡邦典 日本口腔外科学会雑誌 38(10): 1508-1523, 1992.
- 5) 赤尾勝ら 石膏と石灰 209: 225-228, 1987.
- 6) Cohen SM et al. Carcinogenesis 21(4): 783-792, 2000.

メニュー

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

和名 炭酸アンモニウム
英文名

CAS 504-87-6 別名
収載規定書 薬効規(2003) 外国規(2006)
用途 賦形剤

口最大使用量
経口投与

口毒性研究
短期間研究

6匹の雌ラットばかりのHolbrookラット(性別は明示されていない)の群に、5週間、食餌に入れて0と5%の炭酸アンモニウムを与えた。限られた研究のパラメーターが検査された。成長の減退とBUNの上昇が生じた。(Findayson & Baumann,1958)

6匹のSprague-Dawleyラット(225g-275g、性別は明示されていない)の群に、6日間、飲水か胃管によって、0または1.28g/kg/日の炭酸アンモニウムを与えた。投与に関連する腎臓の肥大が観察されたが、腎臓の放射線のあるチミジンの摂取の増加は起きなかった。これは腎臓肥大の間、DNA合成あるいは細胞分裂の促進が起きないということを示している。その他には投与に関連した影響は観察されなかった。(Janicki,1970)

6匹の雄のHoltzmanラット(200g-250g)の群に、7日間、0または1.5%の炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。腎臓のDNAとRNAの濃度が増加することを伴って、腎臓肥大が観察された。その他には投与に関連した影響は報告されなかった。同じような影響が、6日間、0または3%の炭酸アンモニウムを食餌に入れて与えられたラットのもう一つの実験でも観察された。(Thompson & Halliburton,1955)

7匹から12匹の雄の成体Sprague-Dawleyラットの群に、330日間、0または1.5%の炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。同じ研究室の同時に行った研究では、6匹から9匹の類似した動物の群に、6ヶ月間、0または2%の炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。動物は骨の有機物質と3ネラルの喪失によって骨粗鬆症になった。成長の減退も投与された動物に起きた。炭酸アンモニウムによって生じた骨粗鬆症は、重炭酸塩の補充で治ったが、カルシウムの補充では治らなかった。(Barzel & Jowsey,1969;Barzel, 1969)

ウサギ

6~7匹の雌のチンチラ(生後8から14ヶ月)の群に、5ヶ月から18ヶ月のいろいろな期間、0と100-200mg/kgの炭酸アンモニウムを胃管によって与えた。3週間与えて1週間与えたいというサイクルで、検体は隔日を与えられた。投与に関連して、乳汁分泌、胎胎と實體の増殖と同じように、副腎、肝臓、乳腺と子宮の腫大が生じた。これらの影響は投与に関連したアシドーシスによって刺激された下流体のgonadotropin生産の増加に起因した。(Fazekas,1949)

同じ研究室で類似した研究が、6匹の雄と雌のチンチラ(生後8から10ヶ月)の群で行われた。この群に、5ヶ月から26ヶ月の範囲で、0と0.1-0.2g/kgの炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。投与サイクルは3週間投与し、その後検体を与えずに1週間とした。著しい影響は副甲状腺の肥大だけだった。(Fazekas,1954b)

ウサギに、1~17ヶ月の間で、胃管で0と83-200mg/kgの水酸化アンモニウムを与えた。腎臓と肝臓と副甲状腺の肥大が記録され、同時に甲状腺機能亢進症でもあった。(Fazekas,1939,1949,1954a)

9匹のウサギ(性別と血統は明示されていない)の群に、4週間、毎日0.6-1.0gの炭酸アンモニウムを胃管で与えた。血清のCo2i-20から30%の減少が観察された。ほかにはアシドーシスな影響は報告されなかった。(Jooling & Meeker,1938)

9匹の平均2kgの体重のウサギの群に、11日間から11ヶ月の間、18.6gから188gの範囲で胃管によって炭酸アンモニウムを与えた。6匹の対照群を使った。異なるアシドーシスが認められ、尿に内注とアルブミンが出現した。腎の組織学的検査では糸球腎の急性炎症性と著明な後遺症が見られた。これらの影響はこのアシドーシス招来性食餌を中断することで可逆性であった。(Seegal,1927)

イヌ

4匹の雄の雑種のイヌに、7日間、カプセルで毎日6gの炭酸アンモニウムを食べさせた。5匹目のイヌを対照群とした。尿中、酸度とアンモニアの増加が観察された。ほかの投与に関連した影響は報告されなかった。(Polak et al,1955)

もう一つの研究では、雑種の成犬(1dog/treatment level)に、7日間、カプセルで、0、25.5、45.0、91.0または170.0mg/kgの炭酸アンモニウムを与えた。軽度の軽血症を伴って、投与に関連した尿pHと比重の減少が観察された。(Short & Hammond,1964)

口ヒトにおける知見

炭酸アンモニウムについて、1週間未満の臨床研究が行われた。1つの報告書では、ヒトに3日間食事に混ぜて0.2gの炭酸アンモニウムが与えられた。赤血球数の増加、BUNの増加、血漿pH(Guest & Rapoport,1940)の減少を除いて、影響は報告されなかった。もう一つの研究では、3名の若いヒトに、3~5日間以上、52から105gの範囲で飲水に入れて炭酸アンモニウムを与えた。頭痛、不眠、吐き気、下痢が炭酸アンモニウムの増加を伴って起きた。グルコース耐性の減少も認められた。ブドウ糖摂取に続く高血糖、遅延な空腹時血糖値への戻りから成る。(Thompson et al,1933)

妊婦した女性(6人は普通、8人は妊娠中毒症、3人は高血圧)に、3日間、飲み物に入れて15g/日の炭酸アンモニウムを与えた。投与された女性は、hyperventilation、食欲不振、のどの渴きの減少、吐き気、体重の減少を経験した。ヘマトクリットは増加した。一方、尿中の炭酸、カリウム、酸度と量はすべて増加し、血液のpHとCo2は減少した。(Assali et al,1955)

6から8日間、毎日8-8gの炭酸アンモニウムを経口投与された21歳から38歳の11名のリウマチ関節炎に罹患する年齢を明示していない5人の女性がこの研究に選ばれた。彼女らに23から33日間、試験混合物を与えた。若年性体液喪失が認められたが、ほかのアシドーシスな影響は報告されなかった。(Owen & Robinson,1953;Jacobson et al,1942)

23~37歳の3人の女性と3人の男性に、6日間毎日、8gの炭酸アンモニウムを経口投与した。投与された群はマグネシウム、カルシウム、リン酸の尿中排泄の増加と尿中pHの減少を観察した。ほかの炭酸アンモニウムに得る影響はなかった。これらの結果は、カプセルで0.1kgの炭酸アンモニウム(Martin & Jones,1961)を与えられた年齢を明示しない18人の男性と6人の女性の24時間の研究で、確認された。(Lavan, 1969)

中年、またそれより年老いた4、5人の患者に毎日8gの炭酸アンモニウムを経口投与した3日間の研究で、アシドーシスな影響は報告されなかった。(Jellor et al,1947)

22~80歳の13人の女性と2人の男性に、3ヶ月間隔に1ヶ月連続して20日間、3g/日の炭酸アンモニウムを経口投与した。食欲と脂肪沈着の増加が認められ、著者は処置に関連するアシドーシスとそのための別腎皮質機能の亢進のためとしている。(Fazekas,1955)

毒性研究

変異原性試験における特別研究

炭酸アンモニウム、炭酸カルシウム、重炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウムの変異原性、活性化無菌の条件下で微生物分析系(プレートおよび菌落)で調べた。酵母一種(Saccharomyces cerevisiae)およびネズミ胚系3種により、陽性-陰性対照を用いて試験した。どの化合物も使用した分析系で変異原性を示すものはなかった(Litton Bionetics,1975,1977)

繁殖と奇形胎の特別研究

24、21、22、23、30匹の妊婦した具系交配OD-1のマウスに、それぞれ0、6、27、125、580mg/kgの重炭酸ナトリウムを妊娠6~15日の間胃管で与えた。類似した研究は、同じ研究室で、炭酸ナトリウムと炭酸カルシウムでも行われた。投与に関連したアシドーシスな影響は、処置群にも対照群にも見られなかった。(Food & Drug Research Lab., 1973b,1975)

ラット

220,20,21,21および22匹の妊娠ウイスターラットに0,3,4,15,8,73-および340mg/kgの重炭酸ナトリウムを毎日

胃管で妊娠6~15日の間投与した。同じ研究室で炭酸ナトリウムと炭酸カルシウムの同様の試験を実施した。着床あるいは奇形胎および胎児生存に処置に関連するアシドーシスな影響は認められなかった。骨格および軟組織の異常発生率は処置群と対照群の間に差がなかった。(Food and Drug Research Lab.,1974b)

ウサギ

11、13、12、11と12匹の妊婦したDutch-beltedウサギの群に、それぞれ、0、3.3、15.3、71.2と330mg/kgの重炭酸ナトリウムを胃管で毎日与えた。類似した研究は、11、12、13、14と12匹のウサギに、それぞれ毎日胃管で0、1.8、8.3、38.6と179mg/kgの炭酸ナトリウムを妊娠6~18日の間与えた。投与に関連したアシドーシスな影響は、着床に、また母と胎児の生存になかった。骨格と軟組織の異常の発生率は投与した群と対照群で等しかった。(Food and Drug Research Lab.,1974b)

ヒトにおける知見

これらの化合物(アンモニウムイオンと重炭酸イオン)はヒトでは通常の代謝物である。炭酸アンモニウムと重炭酸アンモニウムの明確な毒性のデータは限られているけれども、アンモニウム化合物(主として塩化アンモニウム)と炭酸ナトリウムと炭酸カルシウムの研究の結果から推定は評価の根拠となる。ヒトにおける臨床研究は高用量の炭酸アンモニウム、または重炭酸アンモニウム投与の結果は酸の塩基バランスにおける変化を招来することを示している。これは通常の生理反応である。食品に添加されている食餌中の炭酸アンモニウムと重炭酸アンモニウムのレベルは身体的変化の原因になるのに必要なレベルより極端に少ない。毒性学的障害の危険はない。

評価

ヒトでの一日摂取許容量の決定
特定しない

「ADI(特定しない)」の提示は、入手できるデータ(毒性学的、生理学的、その他)に基づき、その物質の毎日の摂取量の合計は(使用または要求される影響を成し遂げるのに必要なレベルで使うことから起こること、また許容される食品内容からの)。委員会の意見では、健康に対する危険を減らすという意味である。この理由のために、そして、個別の評価に述べた理由から、一日摂取許容量(ADI)を決定する必要がないと思われる。

和名 炭酸プロピレン
英名名 Propylene Carbonate

CAS 108-32-7

別名 プロピレンカーボネート(10340), Carbonic acid, cyclic propylene ester, cyclic methylene carbonate, cyclic propylene carbonate, (±)-4-methyl-1,3-dioxolane-2-one, 1,2-propanediol carbonate, 1,2-propylene carbonate, propylene glycol cyclic carbonate, 4-methyl-2-oxo-1,3-dioxolane
収載公定書 薬価規程(2003) USP/NF(21/22) FDA
用途 可燃(化)剤, 薬剤, 溶剤, 溶解補助剤

最大使用量
一般外溶剤 100mg/kg

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)
マウス	経口	20.7 g/kg
ラット	経口	29.1 g/kg
ウサギ	経口	20 ml/kg 以上
ウサギ	皮下	5 g/kg 以上
ウサギ	経皮膚	20 ml/kg 以上

雄雄Sprague Dawleyラット5匹に未希釈炭酸プロピレンを5 g/kgの用量で強制経口投与した。動物を投与後14日間観察した。単回投与後には異常は認められなかった。死亡動物はなく、死後剖検で病変は観察されなかった。1群5匹の非断乳Carruth-Wistarラットに炭酸プロピレンを対照用量で経口投与し、その単回投与後14日間動物を観察した。ThompsonおよびUwellの方法を用いたLD50および信頼区間を算出した。急性経口LD50は28.1 g/kgであった。HodgeおよびStorerの毒性分類法によると、炭酸プロピレンは経口投与で「比較的無害」であった。

雄の白色マウスにおける炭酸プロピレン単回投与時のLD50は20.7 g/kgであった。詳細は報告されていない。20%炭酸プロピレンを含有する試験の皮下ステックの急性経口毒性をSprague Dawleyラット10匹(雄5匹、雌5匹)を用いて評価した。選択的期薬イリド18(パート1500.3)に記載されている方法を用いて試験した。製品0.5 g/kgを25%w/wの油懸液として単回経口投与した。動物を投与後14日間観察した。投与直後に「嘔吐」および「または」呼吸困難がみられ、雄5匹中1匹は死亡した。生存雄4匹は2日から14日まで正常であった。観察しつづける生計し、14日の観察期間を通じて正常であった。すべての生存動物は正常な体重増加を示し、剖検はすべて正常に内臓の病変は観察されなかった。

炭酸プロピレンを各2%含有するクリーム類紅および発汗抑制剤の急性経口毒性を評価した。断乳Harian Wistarラット(雄各5匹)にクリーム類紅5 g/kgを25%w/wウモコシ油懸液として単回経口投与した。投与3時間後に身長の減少および赤色軟便がみられ、3日間持続した。7日の試験終了時に雄ラットの平均体重は25%減少したが、雌は平均37%増加した。発汗抑制剤は10 mL/kgを白色ラット10匹(雄各5匹)に胃管で単回経口投与した。一般症状はラットで観察され、いずれも炭酸プロピレンに関連した症状は認められなかった。消化管のガス膨満とこれに伴う暗色粘液状内容物が雄2匹で観察された。3日目以降に腎臓のうっ血がみられた。雌には剖検で病変は認められなかった。動物はすべて生存し、14日の試験期間に十分な体重増加を示した。発汗抑制剤の経口LD50は10 mL/kgより大きかった。

炭酸プロピレンを含有する3種のリップ製品の急性経口毒性をSprague Dawleyラットで試験した。3種の試験材料はリップスリッカー(licker)2種(それぞれ炭酸プロピレン約0.54%含有)およびリップグロス1種であった。リップグロスは精油に50%の濃度で混合して試験し、リップグロス/精油混合液は約0.25%の炭酸プロピレンを含有した。

検体	試験品	濃度	毒性	結果
検体	サルモネラ菌TA1535 TA1537, TA1538, TA98	50-5000 μg/plate	陰性	Anonymous 1987 ①
検体	サルモネラ菌TA100	50-5000 μg/plate	陰性	Anonymous 1987 ①
遺伝子毒性 (in vitro)	ラット肝細胞培養細胞	4000 μg/plate	陰性	Anonymous 1987 ①

生殖毒性
該当文献なし

生殖発生毒性
該当文献なし

局所刺激性
眼刺激性

雄3匹、雌3匹の白色ウサギの各右眼に未希釈炭酸プロピレン(0.1 mL, pH 8.82)を滴下注入した。その後、Draizeの方法に従って眼刺激性を評価した。1, 24, 48, 72時間後および7日目の平均スコアはそれぞれ12.5, 8.8, 5.1, 4.8および0.0で、刺激性はごく軽微であると示している。試験したウサギ6匹中、5匹は刺激のみの刺激性で、1匹は角膜、虹彩および結膜に刺激性がみられた。

10%, 17.5%および100%炭酸プロピレンの眼刺激性作用を3群のウサギについて評価した。各3匹のウサギ(濃度あたり2匹)の片側の結膜内にいずれかの試験材料を一滴注入した。他眼は無投与対照とした。毎日連続14日間滴下注入した。100%炭酸プロピレン投与群のウサギ3匹中2匹で目赤に黄色病変が認められた。1匹の化学的検査所見は観察されなかった。低濃度の群の炭酸プロピレン投与ウサギ4匹には結膜刺激性は認められなかった。第2群の試験で、CarpenterとSmithが報告した方法で、この化粧品成分による眼障害を評価した。炭酸プロピレン0.5 mLをウサギ眼球の結膜腔内に注入すると、24時間以内に結膜に著明な紅斑、強膜に血管新生並びに眼瞼および瞬膜に浮腫が生じた。7日目まですべての眼球は正常に戻った。

炭酸プロピレンを各3% (w/w) 含有する5種の「有機溶剤クレイ・マスターゲル」の眼刺激性を評価した。試験方法は、フランス共和国公報に記載されている方法を修正して使用した。ニューゼラランド雄ウサギ各6匹の右眼の結膜腔内に未希釈試験材料0.1 mLを単回注入し、各動物の左眼は無投与対照とした。投与後の水洗を行なった。5種の試験材料のそれぞれにつき、試験あたり6匹の動物を使用した(試験材料: 試験あたり6匹)。注入の1時間後および1, 2, 3, 4および7日目に眼の結膜、虹彩および角膜炎を調査した。KeyとCalandraの方法に従って、刺激性を0(刺激性なし)から110(著明刺激性)のスケールでスコアした。スコアは18.5から17.7の範囲であり、これらの試験材料はウサギ眼球に刺激性があるが、「軽度」刺激性があることを示している。

炭酸プロピレンを含有する化粧品類の眼刺激性を異なる9試験で検討した。8試験のうち3試験で、雄雄クリーム1種(2%炭酸プロピレン)およびリップスリッカー2種(それぞれ0.54%炭酸プロピレン含有)を白色ウサギ6匹の群を用いて評価した。片側の眼球にウサギ4匹、製品0.1 mLを単回注入した。産卵後の後遺症は行わず、無痛麻酔を無投与対照とした。産卵後ウサギ3-7日間毎日観察した。眼球クリーム(2%炭酸プロピレン)の投与1時間後に眼刺激性が認められた。しかしながら、この刺激性は24時間後の評価時まで消失した。角膜および虹彩には刺激性は認められなかった。2種のリップスリッカー(0.54%炭酸プロピレン)のうち1種でもウサギ1匹で眼刺激性が出現した。この刺激性は24時間後の評価時点で観察されたが、48時間後の判定時までには消失していた。第2のリップスリッカー(0.54%炭酸プロピレン)産卵後は眼刺激性は観察されなかった。

第4群の試験で、炭酸プロピレン0.5%を含有するリップグロス10をニューゼラランド雄ウサギ6匹の各片側の結膜腔内に注入した。産卵後4-3匹は投与4秒後に塩化ナトリウム水溶液で洗い、産卵した3匹は洗浄しなかった。無痛麻酔を対照とした。投与24, 48および72時間後にウサギを観察した。眼刺激性は認められなかった。8試験のうち72時間の試験で、炭酸プロピレン1.85%を含有するアイライナー0.1 mLをニューゼラランド雄ウサギ9匹の各片眼に注入した。ウサギ9匹の眼は注入後洗浄しなかった。第2群のウサギ3匹の眼は投与2秒後に塩化ナトリウム水溶液で洗い、第1群のウサギ3匹の眼は産卵直後4秒後に同様に洗浄した。無痛麻酔を無投与対照とした。刺激性を投与24, 48および72時間後に判定した。炭酸プロピレン1.85%を含有するアイライナー1眼刺激性を起こさなかった。

第6群の試験で、選択的期薬イリド18(パート1500.42)に記載されている方法を用いて、炭酸プロピレンを20%含有する試験の皮下ステックの眼刺激性を評価した。製品0.1 gを白色ウサギ9匹の各片側の結膜腔

内に含有した。1群10匹の成胎ラット(雄5匹、雌5匹)に各試験材料を単回経口投与した。リップスリッカー2種は20 mL/kgの用量で強制投与し、リップグロス/精油混合液は15 g/kgの用量で投与した。動物30匹を14日間観察した。死亡動物または毒性作用は観察されなかった。

急性皮膚毒性

未希釈炭酸プロピレンを2 mg/kgの用量で白色ウサギ雄5匹および雌5匹の整った皮膚に単回塗布した。投与部位をガーゼおよびバウムで覆って試験材料の蒸散を避けた。24時間後に包帯を除き、その後ウサギを14日間観察した。2日目にすべての動物に軽度皮膚紅斑が認められたが、3日目にはすべての投与部位は正常な外観を示した。死亡動物はなく、すべての動物は正常な体重増加を示した。剖検で病変は観察されなかった。

炭酸プロピレンの急性皮膚LD50はウサギで5 g/kgより大きかった。試験の詳細は報告されていない。炭酸プロピレンの急性皮膚毒性および皮膚透過性をDraizeが報告した24時間プラスチックスリーブ法で評価した。体重2.5-3.5 kgの雄ニューゼラランド白色ウサギのそれぞれ対照した皮膚に未希釈材料を不透過性プラスチックスリーブ下に塗布した。体表温度の約10分の1をそれぞれ対照した皮膚に未希釈材料を不透過性プラスチックスリーブ下に塗布した。体表温度の約10分の1をそれぞれ対照した皮膚に未希釈材料を不透過性プラスチックスリーブ下に塗布した。2日目にすべての動物に軽度皮膚紅斑が認められたが、3日目にはすべての投与部位は正常な外観を示した。死亡動物はなく、すべての動物は正常な体重増加を示した。剖検で病変は観察されなかった。

第2群の試験で、プラスチックバインダー下で試験材料を塗布する同様の方法を用いて、20%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤の皮膚毒性を評価した。雄2匹および雌2匹の白色ウサギの対照した無傷皮膚を10 mL/kgの未希釈製品に24時間接触させた。程度抑つが毎日1回塗布した。死亡動物は認められなかった。「腫瘍」の初期体重減少に伴って、すべての動物は十分な体重増加を示した。ウサギ1匹に軽度努力性呼吸が出現し、投与後3日まで持続した。ウサギ2匹で投与後5および8日に運動失調が観察された。発汗抑制剤の急性皮膚LD50は10 mL/kgより大きかった。

20%炭酸プロピレンを含有する試験の皮下ステックの急性皮膚毒性を評価した。選択的期薬イリド18(パート1500.40)に記載されている方法を用いて試験した。白色ウサギ10匹の対照した背脊の皮膚に製品0.2 g/kgを単回投与した。動物5匹(雄2匹および雌3匹)の皮膚は塗布されたが、残りの動物(雄3匹および雌2匹)の皮膚は無傷のままとした。投与部位をガーゼパッチで覆って、不透過性プラスチックスリーブによって外に固定した。24時間後にガーゼ包帯を除いた。すべての動物は生存し、14日の観察期間を通じて正常な外観を示した。軽微から軽度の皮膚紅斑がパッチ除去時に観察され、雄1匹および雌1匹で試験の最後の7日目に軽度体重減少がみられた。麻酔の剖検で雄1匹および雌1匹に「陥凹腎臓(pitted kidney)」並びに別の雄1匹の腎臓に「限局性出血部位」が認められた。残りの7匹の動物で別病変は認められなかった。

反復投与毒性

3.5, 10.5および17.5%炭酸プロピレン含有生理食塩水の亜慢性皮膚毒性をKuramotoらが評価した。各試験材料をWistarラットの対毛した背脊皮膚に毎日、週0日、1か月間塗布した。対照群には10%生理食塩水を同様に塗布した。皮膚試験の試験所見として、高用量2群のラットの投与部位に角化亢進および基底細胞数の増加がみられた。唾液腺、胃および小腸の粘液分泌、肝臓、心臓、腎臓、脾臓、膵臓、胃、腎臓、肺臓、精巣、甲状腺および腸管(sperm duct)の収縮、投与ラットに腸管に関連した影響は認められなかった。投与動物と対照動物で行動、摂食量および飲水量、体重増加、麻酔重さ、血液学的検査値(ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数および白血球数)、血液化学(尿素窒素(アルカリホスファターゼ、糖、血清蛋白、血清トランスアミンナーゼ)および尿検査値(尿量、pH、糖)に関して差は認められなかった。

1000 mg/kgの用量の炭酸プロピレンのウサギへの毎日2週間亜慢性皮膚塗布により「薬理学的毒性または病理変化」は発生しなかった。この試験のこれ以上の詳細は報告されていない。

5種の含有有機溶剤クレイ・マスターゲルの皮膚刺激性毒性をフランス共和国公報に記載されている方法の修正法として試験した。炭酸プロピレンを各3% (w/w) 含有するクレイ・マスターゲルの組成は既述のとおりである(眼刺激性の項参照)。ニューゼラランド雄ウサギ雄3匹の対毛した側腹部に未希釈試験材料1.0 gを2回塗布し、48時間塗布した。試験物質を手に皮膚に均一に塗布し、皮膚を30秒間乾かす(マッシュ)して材料が皮膚に最大浸透するようにした。過剰材料はガーゼで拭き取り、投与部位の虹彩、浮腫、肥厚、材料および発毛を毎日観察した。体重は毎日記録した。6週後に、各動物の投与皮膚から2つの生検材料を採取した。0(皮膚刺激性なし)から8(重度皮膚刺激性)のスケールを用いて「平均最大刺激指数」を計算した。スコアは1.67-2.87で、試験材料は白色ウサギの皮膚に「軽度」から「中等」の刺激性があることを示している。投与皮膚の剖検および組織に基づき、試験医師は試験材料について、「悪性」は比較的良好であるが、または「軽度」刺激性を起こすと結論した。

眼刺激性

試験	試験品	濃度	結果	文献

内に単回注入した。無痛麻酔を対照とした。ウサギ9匹中6匹は注入後の洗浄を行わず、残りの3匹は製品産卵30秒後に投与水を水(1000 mL/分)で洗った。注入1時間後並びに1, 2, 3および7日目に投与部位を観察した。虹彩または角膜に病変は観察されなかった。すべてのウサギの結膜に軽微刺激性が認められた。しかしながら、この刺激性の重症度は通常7日目で低下し、また水洗するとともに低下した。無痛麻酔の平均眼刺激性スコアは、1時間後、1, 2, 3および7日目にそれぞれ0.7, 7.7, 4.3, 3.0および2.7であった。洗浄後の同時点の平均眼刺激性スコアは、それぞれ4.0, 2.0, 2.0, 2.0および0.7であった。試験医師は、本品は眼刺激性が「ない」と結論した。8試験のうち7群の試験で、Draizeの方法を用いて炭酸プロピレンを2.0%および1.87%含有する2種の発汗抑制剤を評価した。試験した各発汗抑制剤について、製品0.1 mLをニューゼラランド雄ウサギ10匹の各片眼に単回注入した。投与した10群中8群は発汗抑制剤の注入後に水洗せず、残りの2群は試験材料の注入4秒後に水洗した。無痛麻酔を対照とした。2種の発汗抑制剤のそれぞれに対する眼刺激性は7日目の観察期間と同様であった。水洗していないウサギでは注入3-4日後で軽微眼刺激性が観察された。角膜および虹彩の眼刺激性は認められなかったが、この刺激性はいずれの例でも48時間の判定時点までに消失した。水洗ウサギの試験および眼刺激性は軽微であった。眼刺激性は投与後3日以上は持続せず、虹彩刺激性は投与後1時間以上持続しなかった。水洗ウサギに角膜病変は認められなかった。

吸入

Smythらは用量設定試験で、炭酸プロピレンの「蒸発濃度」を8時間吸入させてもラット6匹は14日の観察期間中に死亡しなかったと報告した。この試験は炭酸プロピレンの蒸気濃度は報告されていない。イヌ、モルモットおよびラットで吸入試験を実施し、動物を2.8 mg/Lの濃度で炭酸プロピレンのエアゾールに1日6時間、週5日、21日間曝露した。ラットにおいて鼻道および下咽が炎症した。他に毒性の影響は発生しなかった。

筋刺激性

炭酸プロピレンの組織刺激性をニワトリ胸筋で試験した。炭酸プロピレン0.5 mLを7-8週齢の雄Hubbard鶏種ワグネルの右胸筋および左胸筋内に0.5 cm²の皮に注入した。単回注入には20g針を使用した。注入1, 3および7日後に2匹を屠殺して剖検し、注射部位の病変を評価した。試験動物の組織刺激性を1(軽微的組織障害または染色なし)から5(著明)までのスケールを用いて評価した。各動物の右胸筋および左胸筋のスコアは5であり、組織壊死を意味していた。投与部位の組織内に試験材料は認められなかった。

皮膚毒性

1群10匹のdd-系雄マウスに9.8-20 mL/kgの用量範囲の炭酸プロピレンを単回皮下投与した。雄Wistarラットに同様に9.8-20 mL/kgの用量範囲の炭酸プロピレンを単回皮下投与した。両動物を投与後72時間観察すると、「全般的に活動性低下が観察された。」皮下投与炭酸プロピレン用量で15.8 mL/kgおよびラット11.1 mL/kgであった。

皮膚刺激性

未希釈炭酸プロピレン(pH 8.8)を白色ウサギ各5匹(雄3匹および雌3匹)の無傷および擦過、対毛皮膚に塗布した。投与24および72時間後に皮膚反応を評価した。24時間後の評価時に軽度から明らかな眼赤および軽度浮腫が認められた。72時間後にはすべての投与部位は正常であった。皮膚一時刺激性指数は0.2(最大=8.0)であり、軽度皮膚刺激性を示している。

炭酸プロピレンの刺激性を白色ウサギ9匹の対毛皮膚に局所塗布して評価した。未希釈試験材料0.01 mLの塗布で24時間以内に軽度皮膚刺激性が生じた。

炭酸プロピレンを各3% (w/w) 含有する5種の「有機溶剤クレイ・マスターゲル」の皮膚刺激性を評価した。クレイ・マスターゲルの組成については既に記述した(眼刺激性の項参照)。フランス共和国公報に記載されている方法を修正して眼刺激性試験を行った。未希釈試験材料0.1 mLを含む開放および1)閉鎖パッチをニューゼラランド雄ウサギの整った皮膚に貼付した。試験あたり6匹の動物を使用した(試験材料: 試験あたり6匹)。皮膚に試験材料を貼付した後、パッチを剥いて試験部位の虹彩および浮腫を評価した。試験動物の投与72時間後に2日目の評価を行った。皮膚刺激性を0(刺激性なし)から8(重度刺激性あり)のスケールで評価した。5種類の試験物質の「皮膚一時刺激性指数」は0-3.25の範囲にあり、5種の試験物質は白色ウサギの皮膚に刺激性がないが、「軽度」刺激性あるいは「中等」刺激性があることを示している。

第7群の試験で、炭酸プロピレン0.51-20%を含む化粧品がウサギに「軽度」から「中等」の皮膚刺激性が認められた。これらの試験を以下に説明する。

選択的期薬イリド18(パート1500.41)に記載されている方法を用いて、炭酸プロピレンを20%含有する試験の皮下ステックの皮膚刺激性を評価した。製品を白色ウサギ9匹のそれぞれに擦過および無傷皮膚に投与した。投与部位はガーゼパッチで覆い、ウサギの体幹周りに不透過性プラスチックスリーブを巻いて動物に固定した。24時間後にガーゼ包帯を除き、投与24および72時間後に投与部位の虹彩および浮腫を評価した。ウサギ6匹中4匹で軽度虹彩がみられ、8匹中2匹で軽度浮腫がみられた。皮下ステックの皮膚一時刺

濃度は0.48であり、軽度刺激性が認められた。

第2の試験で、炭酸プロピレン2.0%を含有する顔料クリーム(0.5 mL)を白色ウサギ3匹の顔面背部に毎日4日間塗布した。7日の観察期間の8日と7日に軽度浮腫および脱水が観察された。0(刺激性なし)から5.0(劇毒性)のスケールで評価した「皮膚刺激指数」は0.3であり、軽度刺激性が認められた。

第3の試験で、2%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤ニューージーランドウサギ4匹の毛毛した無傷皮膚に「フタステック(バインダー)」下で24時間塗布した。初期皮膚反応として軽度から中等度紅斑とこれに伴う軽度浮腫がみられた。浮腫は投与後5日までに、紅斑は7日までに完全に消退した。すべての動物で5日目に軽度から中等度の痒痒が出現し、投与後12日までに持続した。

第4および第5の試験で、2%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤および1.07%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤をそれぞれ評価した。各試験で、ニューージーランドウサギ4匹の毛毛した皮膚に製剤を密封包装で24時間塗布した。透過皮膚部位および無傷皮膚部位と0.5 mLを投与した。刺激をDrizeらの方法に従って、0(刺激性なし)から8.0(劇毒性)のスケールで評価した。2%炭酸プロピレン含有発汗抑制剤の一次皮膚刺激性指数は0.84であり、もう一方の1.07%炭酸プロピレン含有発汗抑制剤では0.88で、いずれの場合も軽度刺激性が認められた。第6および第7の試験で、それぞれ0.54%炭酸プロピレンを含有するリップスリッカーおよび0.51%炭酸プロピレンを含有するリップグロスを含有するリップグロスの皮膚刺激性を評価した。各リップ製品を0.5 mLまたは0.5 gの用量でニューージーランドウサギ4匹の毛毛した皮膚に3日間塗布した。各塗布の直後には開放パッチを使用した。リップグロスで24時間の評価時にウサギ2匹の皮膚に軽度紅斑がみられたが、48時間の評価時点では両動物に刺激性は認められなかった。同時に、リップスリッカーで24および48時間の評価時にウサギ2匹(軽度紅斑が観察されたが、72時間の時点ではこの刺激症状は消退していた)。

その他の毒性
依存性
該当文献なし。

抗原性
該当文献なし。

ロヒトにおける知見

臨床試験で、未希釈炭酸プロピレンで中等度の皮膚刺激性がみられたが、5%および10%炭酸プロピレン水溶液では皮膚刺激性または悪化は認められなかった。20%炭酸プロピレンを含有するエタノール希薄液で被験者に軽度から中等度の皮膚刺激性が現れた。炭酸プロピレンを0.54~20%含有する化粧品またはゲルには基本的に悪化はなく、せいぜい、ヒト皮膚に中等度刺激性を示す程度であった。炭酸プロピレンを1.51~20%含有する製品は一般的に光毒性および光感作性を示さなかった。しかしながら、20%炭酸プロピレンを含有する1製品で、被験者25例中8例で低レベルの光アレルギー反応が生じた可能性がある。未希釈炭酸プロピレンの皮膚刺激性を白人男女大学生5名のグループについて試験した。試験材料(100 μL)を布ディスクに付け、水透過性の非密封テープで私用皮膚に貼付した。炭酸プロピレンは1日3日間投与した。判定は24時間前に行ったが、72時間の判定(ディスク除去後30分)をスコアの計算に使用した。皮膚反応は、0(刺激性なし)から4(融合した重度紅斑で、時に浮腫、壊死または水膨形成を伴う)までの5点スケールで判定した。72時間の時点の各被験者の平均スコアは1.5~2.4の範囲にあり、中等度の皮膚刺激性を示した。

2群の被験者について5または10重量%の炭酸プロピレンを含有する水溶液で反復曝露パッチテストを行った時、皮膚刺激性、疲労または悪化は観察されなかった。この試験法は被験者あたり16の密封パッチを必要とした。被験者50例を各濃度で試験した。それ以上の試験法の詳細は報告されていない。26例の被験者について20%炭酸プロピレンをそれぞれ含有する試験的腋下スティックおよびフェイシャル水溶液の重複試験を評価した。投与前に、試験材料(0.2 gまたは0.2 mL)をパッチ上に30分間おいてゼリー製剤を高濃度させた。パッチを毎日(月~金曜日)背部皮膚に計10回貼付した。腋下スティックを投与した被験者に「発熱」または「灼傷」(大部分の被験者)から「明赤色紅斑」(被験者9名)までの皮膚反応がみられた。また、皮膚の乾燥、色素沈着、軽度浮腫および小水疱が少数被験者で観察された。12例の被験者はエタノール炭酸プロピレン濃度皮膚反応を示した。この12例の反応のうち、11例が「発熱」皮膚紅斑で、1例が「明赤色」紅斑であった。また、この被験者12例に色素沈着過度および乾燥もみられた。1例は両材料に「多少腫脹反応パターン」を示すと認められ、「angry-beach」様所見(または「前悪化」反応)の可能性が示唆された。試験的腋下スティックおよびエタノール炭酸プロピレン溶液の「累積刺激性」評価は、最大可能スコア2184(被験者25例 × 21日 × 最大刺激スコア4)のうち、それぞれ27.5および66.0であった。陰性対照(ノルブニール)の累積刺激指数は4.5であった。

20%炭酸プロピレンを含有する試験的腋下スティックの皮膚刺激性および感作性を反復曝露パッチテストで

試験条件下において刺激性、感作性および光感作性はないと判断した。

同一の3種の眼帯製品について、被験者149例を対象とした第2の試験でUV曝露を行う反復曝露パッチ法で試験した。試験方法および皮膚反応の判定方法は、それぞれSchwarzおよびWilkinsonの方法に従った。製品(1.51~1.98%炭酸プロピレン)をつけた開放および閉鎖パッチを皮膚に隔日24時間貼付した。開放曝露投与を計10回および閉鎖曝露投与を計10回行った。各曝露パッチの間は皮膚は24時間無傷状態とした。10日目の曝露パッチの2~3週後に、皮膚に48時間の閉鎖曝露パッチを行った。初回、4、7および10日目の曝露パッチの評価後並びに閉鎖曝露パッチ後に閉鎖曝露部位をUV光に曝露した。光源は、波長365 nmを含むスペクトルのスペクトルロスB-100ブロードスペクトルランプを用いた。皮膚から12センチの位置で1分間照射した。曝露期および曝露期とも少数被験者(反応者2~6例/評価時)に軽度の非水溶性皮膚反応が観察されたが、反応は閉鎖曝露部位に限られた。8および7日目の曝露時に閉鎖曝露部位で悪化の強い(浮腫性または水疱性)反応も認められた。開放曝露またはUV光ではいずれも皮膚反応は観察されなかった。試験医師は、1.51~1.98%炭酸プロピレンを含有する3種の眼帯製品は皮膚に対する刺激性、感作性および光感作性はないと判断した。被験者をUV照射および20%炭酸プロピレンを含有する試験的腋下スティック製品の両者に曝露した時、光毒性は観察されなかった。製品(50 mg)は被験者10例(23~71歳の白人男女)の背部皮膚に半密封(開放)パッチにて投与された。24時間後にパッチを除いた後、製品の投与部位を320~400 nmの発光スペクトルのフィルター光源(UVAおよびUVB)280~400 nmの連続発光スペクトルをもつキセノンアークSolar Stimulator(150 W)および紅斑誘発装置UVB290~320 nmを放射するSchott WG 345フィルター)で12分間照射した。UV曝露24および48時間後に皮膚反応を評価した。48時間後の評価で、被験者10例中8例の製品を投与しUV光を照射した部位並びに照射のみの部位に色素沈着過度が観察され、2例の被験者では皮膚反応はみられなかった。24時間後評価時の反応も同様であった。24または48時間に試験的腋下スティックのみを投与した部位に皮膚反応は認められなかった。試験医師は、試験的腋下スティックに光毒性の証拠はないと結論した。

同一の試験的腋下スティック(20%炭酸プロピレン)について、被験者25例で光アレルギー性を評価した。被験者は18~75歳の白人男女であった。曝露期に、製品(50 mg)を週2(月および水曜日)半密封パッチで各被験者の背部皮膚に投与した。計8回曝露投与を行った。各曝露投与後24時間後に投与部位を各被験者のMED(最少紅斑量)の倍の用量に曝露した。光源は、UVAおよびUVBレンジ(280~400 nm)の発光スペクトルをもつキセノンアークSolar Stimulator(150 W)とした。7日の無傷曝露期間をおいた後、製品を含む曝露パッチを非曝露部位に貼付した。24時間後、蒸気パッチを除き、投与部位にUVA(320~400 nm)を3分間照射した。製品投与24時間後、照射24、48および72時間後に蒸気期の皮膚反応を評価した。被験者25例のうち、14例で蒸気期に皮膚反応が現れた。14例の反応のうち、9例は「発熱」(または「悪化しい」)紅斑で、2例は「色素沈着過度」3例は「軽度」から「中等度」紅斑であった。この後の3例(被験者A、BおよびC)にはさらに色素沈着過度または種々な程度の浮腫がみられた。この3例のうち、2例(B、C)は非密封対照部位(製品曝露のみ)にも同様に反応がみられた。密封対照部位(UVA曝露のみ)は、25例のいずれの被験者でも反応はみられなかった。1例の反応者(A)は再蒸気試験を終了した。この被験者に現れた反応は「おそらく」光刺激性であると推定され、「症レベル」の光アレルギーの可能性は「除外できない」。試験医師は、被験者25例中24例は光アレルギー所見はないと結論した。曝露期の結果は報告されていない。

その他
加水分解されて二酸化炭素とプロピレングリコールになるが、本反応を触媒する酵素がラット肝臓に存在し、生成するプロピレングリコールの毒性が示唆されている。²⁾ (Yang et al., 1998)

引用文献

- Anonymous (1987) Final report on the safety assessment of propylene carbonate. J Am Coll Toxicol 6 (1), 23-51.
- Yang Y-L et al. (1998) Enzymatic hydrolysis organic cyclic carbonates. J Biol Chem 273(14), 7814-7817.

| ニューヘ |

評価した。試験群は18~78歳の男女91例からなった。主に白人であったが、ヒスパニック、黒人およびアジア系も含まれた。曝露期は試験材料(200 mg)を含む密封パッチを貼付して開始した。しかしながら、3回投与後に、製品は密封(閉鎖)条件下で試験するに刺激性が強すぎることが「判明した」。製品50 mgおよび半密封(開放)パッチを使用して、新たな部位で試験を再開した。曝露は週1回、48時間パッチとし、金曜日に貼付したパッチは72時間そのままにした。14日目の無傷曝露期間をおいた後、10日目の曝露を行った。蒸気は、それまでの無傷曝露期間に1回48時間の曝露を行った。蒸気パッチに対する皮膚反応を製品投与後48および72時間に評価した。曝露期間中の反応は、通常「かろうじて認められる」「悪化しい」紅斑から「閉鎖」紅斑の範囲であった。被験者によっては時に浮腫もみられた。被験者10例で蒸気パッチにより皮膚反応が現れた。これら10例の反応のうち、8例は「かろうじて認められる」「悪化しい」紅斑で、4例は「閉鎖」紅斑または軽度浮腫であった。後者の4例の反応者(被験者A、B、CおよびD)のうち、3例(A、B、C)は再蒸気試験に同意した。再蒸気試験の結果は被験者BおよびCの曝露は陰性で、被験者Aは再蒸気パッチでかろうじて認められる「悪化しい」紅斑が現れた。試験医師は、20%炭酸プロピレンを含有する試験的腋下スティックは本試験条件下において刺激性はないと結論した。各約3.5%の炭酸プロピレンを含有する4種のゲル(A、B、CおよびD)の皮膚刺激性および感作性を試験した。ゲルAは、被験者54例(男子3例、女子51例)の上腕部または背部に24時間密封パッチを行った。毎週月、水および金曜日にパッチを貼付し計10回投与した。14日目の無傷曝露期間をおいた後、元々の曝露部位に24時間の蒸気パッチを行った。蒸気後48時間に皮膚反応を観察した。ゲルB、CおよびDには、異なる試験法を使用した。これらの各3材料では、24時間密封パッチで月、水および木曜日に計15回曝露を行った。17日間の無傷曝露期間をおいた後、蒸気曝露期間に24時間の蒸気パッチを行った。曝露部位を蒸気後48時間に観察した。ゲルBは49例の被験者群(男子9例、女子40例)について試験し、ゲルCおよびDは51例の被験者群(男子5例、女子46例)について試験した。4種のゲルに曝露した被験者154例のうち、ゲルDで2例に皮膚反応が現れた。これら2例の反応者の皮膚反応は、1例が4および5日目の曝露時にみられた軽度から中等度皮膚紅斑で、もう1例は10日目の曝露時の紅斑および浮腫であった。これらの皮膚反応は初回曝露時より遅れて出現し、接触部位を変えたり再発しないことから、試験医師は「疲労」を意味すると考え、3.5%炭酸プロピレンを含有するゲルDは累積刺激性または感作性があると結論した。

20%炭酸プロピレンを含有するクリーム類紅の皮膚刺激性および感作性を判定するために、Shawinski-Jordanの反復曝露パッチテストを実施した。製品を付けた密封パッケージを各210例の被験者の上腕部に24時間貼付した。毎週月、水および金曜日に5週間計10回曝露パッチを行った。最終曝露後10~14日に、48時間蒸気パッチを実施した。初回蒸気7~10日後に、2回目の48時間蒸気パッチを実施した。皮膚反応その(反応なし)から4+(著明浮腫および小水疱)まで判定した。2例の被験者に1日2回の反応(蒸気および反復)が観察された。これらの反応のうち8例目の曝露評価時に観察され、もう1例の反応は9日目の曝露評価時に観察された。これら両反応は「非特異的刺激性反応」と報告された。曝露期または蒸気期に他の皮膚反応は認められなかった。クリーム類紅に「強い刺激性および接触感作性はない」と結論された。

20%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤は、成人白人被験者51例(男子19例および女子32例)を対象とした反復曝露パッチテストで「基本的に刺激性はない」と、感作性も示さなかった。製品の修正法を使用した。製品0.5 mLを含む密封パッチを上腕部の透過部位に毎週月、水および金曜日に連続3週間(10回曝露)24時間貼付した。6週に、元の無傷曝露部位に蒸気パッチを貼付し24時間を実施した。被験者4例は無傷曝露部位に皮膚紅斑並びに他の4例の透過部位に蒸気曝露期間を通じて様々な悪化をみられた。これらの反応は1、2回の評価時のみで持続しなかった。蒸気パッチに対する反応は観察されなかった。

炭酸プロピレン約1.85%および0.54%をそれぞれ含有するアイライナーおよびリップスリッカーの皮膚感作性を評価した。リップスリッカーは206例の被験者、アイライナーは210例の被験者について試験した。製品を付けた密封パッチを上腕部に月、水および金曜日に連続3週間貼付した。この曝露期間終了試験に、2週間の無傷曝露期間をおいた後、2回の連続48時間蒸気パッチを行った。蒸気パッチは元の曝露部位および隣接部位に行った。蒸気後48および96時間に皮膚反応を判定した。いずれの製品にも感作性は観察されなかった。

304例の被験者を対象として、1.51~1.98%の炭酸プロピレンを含有する3種の「眼帯製品」の皮膚刺激性、感作性および光感作性を評価した。試験方法はSchwarzおよびPeakの報告した方法を使用した。皮膚反応はWilkinsonのスコアリング法に従った。曝露期に、各被験者の皮膚に1回10時間の閉鎖曝露パッチおよび1回の開放曝露パッチを48時間貼付した。蒸気曝露は、曝露期の10~14日後に2回の48時間開放および閉鎖曝露パッチを行った。曝露および蒸気の判定は閉鎖曝露部位に紫外線(UV)光を照射した。光源は、波長365 nmを含むスペクトルのスペクトルロスB-100ブロードスペクトルランプを用いた。皮膚から12センチの位置にランプを置いて1分間照射した。曝露期に曝露した304例の被験者のうち、閉鎖曝露パッチで例に軽度(非水溶性)皮膚反応および1例に「著明(水疱性および浮腫性)皮膚反応」がみられた。開放曝露パッチの結果あるいはUV曝露の結果として反応は観察されなかった。蒸気曝露に曝露した304例の被験者のうち、閉鎖曝露パッチで例に軽度の非水溶性皮膚反応がみられたのに対し、UV光で4例に皮膚反応が現れ、開放曝露パッチでは反応は観察されなかった。過度の閉鎖曝露パッチ条件およびUV光でみられた少数の陽性反応が炭酸プロピレンによるか、あるいは製品中の他の成分によるかは確認できなかった。試験医師は、この3種の眼帯製品は本

和名 炭酸水素カリウム
英名 Potassium Bicarbonate

CAS 288-14-8
別名 重炭酸カリウム
収載定書 USP/NF (28/23) EP (5) (Potassium hydrogen carbonate)
用途 安定(化)剤

日最大使用量
経口投与1.5g

□ GRAS (184.1813)

□ JEGFAの評価量
1日許容摂取量 (ADI): 特定せず (WHO Food Additive Series 17)
これらの添加物に由来した栄養素または陰イオンの合計摂取量を考慮することが可能であれば、GMPIに従ったこれらの使用を制限するような毒性学的所見は認められなかった。(FAO Nutrition Meeting Report Series 40abc)

□ 単回投与毒性
該当文献なし

□ 反復投与毒性
ラット
Water系雄雄ラットに、2%もしくは4% KHCO₃含有飼料を4、13週間あるいは18か月間供与した。一般状態及び死亡率に投与物の影響はみられなかったが、体重増加の抑制、尿水量の増加が認められた。臨床検査では、血清中カリウム濃度の高値、尿量増加、尿pH上昇並びに尿中カリウム排泄量の増加がみられた。病理組織学的変化として、4週間投与試験では副腎の球状帯細胞の肥大が、13週間投与試験では腎臓細胞の好酸性顆粒細胞の出現頻度の増加が、18ヶ月間投与試験では膀胱移行上皮の過形成、乳腺腫、移行上皮癌の出現頻度の増加が認められた。¹⁾ (Lina & Kuipers, 2004)

□ 遺伝毒性
(WHO Food Additive Series 17)
ネズミチフス菌3菌株及びビール酵母菌1菌株を用いた変異原性試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず炭酸水素カリウムの変異原性を示唆する結果は認められなかった。²⁾ (Litton Biometrics, 1975)

□ 発癌性
Water系雄雄ラットに、2%もしくは4% KHCO₃含有飼料を30か月間供与した。一般状態及び死亡率に投与物投与の影響はみられなかったが、体重増加の抑制、尿水量の増加が認められた。臨床検査では、血清中カリウム濃度の高値、尿量増加、尿pH上昇並びに尿中カリウム排泄量の増加がみられた。病理組織学的検査では、副腎の球状帯細胞の肥大、腎臓細胞の好酸性顆粒細胞、並びに膀胱移行上皮の過形成、乳腺腫、及び移行上皮癌の出現頻度の増加が認められた。¹⁾ (Lina & Kuipers, 2004)

以下については該当文献なし
□ 生殖発生毒性
□ 局所刺激性
□ その他の毒性

□ 引用文献

- 1) Lina B.A.R., Kuipers M.H.M. (2004): Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkalogenic diets in rats: effects of feeding NH₄Cl, KHCO₃ or KCl, Food and Chemical Toxicology, 42, 135-153.
- 2) Litton Biometrics, Inc. (1975): Mutagenic evaluation of potassium bicarbonate (compound FDA 73-76). Prepared for US Food and Drug Administration under DHEW contract No. FDA 223-74-2104, Kensington, MD. Submitted by FDA to World Health Organization, 1982.

| ホーム |

和名 タンニン酸
 英名 Tannic Acid

CAS 1401-55-4
 別名 Gallotannic Acid, Gallotannin, Glycerite
 収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)
 用途 調味料

最大使用量
 錠口投与 66mg

GRAS(184.1097)

JECFAの評価
 1日許容摂取量(ADI)については特定せず。

単回投与毒性

動物種別	投与経路	化合物	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	Aleppo tannin	1550	Food and Drug Res Lab (1964)
ラット	経口	Tara tannin	3700	Food and Drug Res Lab (1964)
ラット	経口	Chinese tannin	2800	Food and Drug Res Lab (1965)
ラット	経口	Sicilian sumac tannin	2650	Food and Drug Res Lab (1967)
ラット	経口	Douglas fir tannin	7500	Food and Drug Res Lab (1967)

反復投与毒性

ラット
 1群雌雄各15匹のラットに、0, 8, 80, 800 mg/kgのAleppo tanninもしくはtara tanninを12週間経口投与した。体重及び摂餌量に変化はみられず、肝臓重量及び腎臓重量に被験物質投与の影響は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査においても異常は認められなかった。¹⁾ (Food and Drug Res Lab, 1964) Chinese tannin (Food and Drug Res Lab, 1965), Sicilian sumac tannin (Food and Drug Res Lab, 1967), Douglas fir tannin (Food and Drug Res Lab, 1967) においても同様の用量を用いた試験が行われ、異常は認められなかった。

1群雌雄各50匹のラットに、0, 0.25, 0.234, 0.125, 0.117%のPeruvian tara tanninを2年間経口投与した。タンニン酸を0.5%含有するチューイングガムを飼料に混合した。生存率、体重推移、摂餌量、血液学的検査値、臓器機能検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。²⁾ (Rosner-Hixon Lab, 1965)

イヌ
 1群雌雄各4匹のイヌに、0, 0.25, 0.234, 0.125, 0.117%のPeruvian tara tanninを2年間経口投与した。タンニン酸を0.5%含有するチューイングガムを飼料に混合した。行動、摂餌量、血液学的検査値、臓器機能検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。³⁾ (Rosner-Hixon Lab., 1965)

遺伝毒性
 ネズミマウス菌及び大腸菌を用いたAmes testにおいて、変異原性は認められなかった。⁴⁾ (Chen, 2000),⁵⁾

(Watanabe, 1998)

致癌性

ラットにおける皮下投与によるがん原性試験において、肝臓腫瘍の発生が認められた。マウスに加水分解性タンニン酸を皮下投与した結果、肝臓腫瘍が発生し、濃縮タンニン酸では局所の肉腫及び肝臓腫瘍の発生が認められた。⁶⁾ (IARC Summary & Evaluation, 1978)

F344系雄ラットにタンニン酸の0, 0.25, 0.5% 水溶液を飲水に用いて2年間投与した。がん原性を示唆する結果は認められなかった。⁷⁾ (Onodera, et al, 1994)

がん原性総合評価: Group 3 ヒトにおけるがん原性物質には分類されない。⁷⁾ (IARC, 1987)

生殖発生毒性

1世代につき2回産仔を用いた3世代試験は、1群雌雄各20匹のラットに、0.0及び0.234%, 0.0, 0.117及び0.058%のPeruvian tara tanninを含む飼料を投与した。0.234%群の出生仔の離乳時体重は、対照群に比べ明らかに低値を示した。他の低濃度群ではこのような変化はみられず、また、いずれの群においても受胎能、妊娠、生存率及び授乳への影響は認められなかった。⁸⁾ (Rosner-Hixon Lab., 1965)

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

1gを超える大量摂取により、消化管刺激、悪心及び嘔吐が誘発される。⁹⁾ (Raymonds & Martindale, 1990) これらの症状は、タンニン酸を含む洗剤によっても生じる。¹⁰⁾ (Lucke et al, 1963)

タンニン酸には便秘作用があり、嘔吐を誘発する。¹¹⁾ (Gilman et al, 1980)

この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

引用文献

- 1) Food and Drug Res Lab (1964): Food and Drug Research Laboratories (1964, 1965, 1967) Unpublished reports submitted to WHO
- 2) Rosner-Hixon Laboratories (1965): Unpublished report submitted to WHO.
- 3) Chen SC and Chung KT: Mutagenicity and antimutagenicity studies of tannic acid and its related compounds: Food Chem Toxicol, 38(1): 1-5, 2000
- 4) Watanabe K, Sasaki T and Kawakami K: Comparison of chemically-induced mutation among four bacterial strains: *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2838, and *Escherichia coli* wp2/PKM101 and wp2 *uvrA*/PKM101: Collaborative study III and evaluation of the usefulness of these strains; Mutat Res. 418(3): 165-181, 1998.
- 5) IARC Summary & Evaluation (1978): International Agency for Research on Cancer (IARC) - Summaries & Evaluations: TANNIC ACID AND TANNINS, vol. 10, 1978.
- 6) Onodera H, Kitaura K, Mizumori K, Yoshida J, Yasuhara K, Shimo T, Takahashi M and Hayashi Y: Study on the carcinogenicity of tannic acid in F344 rats; Food Chem Toxicol, 32(12): 1101-1108, 1994.
- 7) IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to men. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, p.57 72, 1987
- 8) Rosner-Hixon Laboratories (1965): Unpublished report submitted to WHO.
- 9) Reynolds JEF: Martindale: The Extra Pharmacopoeia (electronic version). The Pharmaceutical Press, London UK (Internet Version). Edition expires 1990; provided by Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, CO.
- 10) Lucke HH, Hodge KE & Pett NL: Fatal liver damage after barium enemas containing tannic acid. J Can Med Assoc 1963; 89: 1111-1114
- 11) Gilman AG, Goodman LS & Gilman A: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed, The

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

Home | Top | menu

和名 テオグリコール酸
英名 Thioglycolic Acid

OAS 68-11-1

別名 メルカプト酢酸, mercaptoacetic acid, thioglycolic acid, 2-mercaptoethanoic acid, thiovanic acid, mercaptoacetic acid sodium salt, sodium mercaptoacetate
収載公定書 薬品類(2003) 外原規(1991)
用途 安定(化)剤, 溶解補助剤

最大使用量

静脈内注射 2.5mg, 筋肉内注射 2.5mg, 皮下注射 2.5mg

以下はテオグリコール酸及びその塩、誘導体を含む。

単回投与毒性

マウスおよびラットの胃に投与したときのテオグリコール酸毒性の主要パラメータは、マウスの場合LD10 205 mg/kg, LD50 250 mg/kg (229~292 mg/kg), LD84 312 mg/kg, ラットの場合はそれぞれLD10 72 mg/kg, LD50 120 mg/kg (89~105mg/kg)およびLD84 160 mg/kgであった。内臓の組織学的検討に肝臓の脂肪変性、脾臓への出血および肺のうっ血像が認められた。テオグリコール酸の毒性試験の際に単回吸入投与で投与を死亡させることはできなかったが、これはおそらくテオグリコール酸の揮発性が低いためである。2)

急性吸入毒性

テオグリコール酸アンモニウム
水性テオグリコール酸アンモニウム(80%テオグリコール酸)を含有する液滴エアロルの急性吸入毒性をラット(動物数(number)および系統の記載なし)で評価した。動物をエアロルに1時間曝露した後、14日観察した。LC50は2.75 mg/Lを超えた。死亡動物はみられなかった。呼吸困難に呼吸困難がみられ、曝露後24時間を越えたと症状は観察されなかった。剖検で、軽微肺腫が観察された。

急性経口毒性

テオグリコール酸グリセリルを投与したラットで、LD50は0.1~0.5 mL/kgであった。また、ラットにおいて18.9~22.0%のテオグリコール酸グリセリルを含有するウェーブ剤の LD_{50} の用量はLD50より低かった。17.5%テオグリコール酸アンモニウムを含有するコールドウェーブ剤1 g/kgをラットに投与した試験でも同様の結果が報告されている。テオグリコール酸アンモニウム原薬を用いた試験は実施されていない。

短期経口毒性

テオグリコール酸アンモニウム
2.0 g/kgのテオグリコール酸アンモニウムを2日間投与したイス(平均体重=11.0 kg)に毒性症状は認められなかった。用量を5.0 g/kgに増量すると嘔吐が発現した。

急性腹腔内および静脈内投与毒性

テオグリコール酸ならびにこのアンモニウム塩およびナトリウム塩の急性腹腔内および静脈内投与毒性試験を下表にまとめる。

Thioglycolic acid	□dy mice	□p, LD_{50} =368-737 mg/kg
Sodium thioglycolate	□CF1 mice	□p, LD_{50} =200-300 mg/kg
Sodium thioglycolate (5%)	ten Osborne-Mendel rats (140-200 g)	□p, LD_{50} =120±9 mg/kg

片道伝毒性

変異原性

テオグリコール酸アンモニウム
テオグリコール酸アンモニウムの変異原性をAmesらの方法でネズミチフス菌の1535、1537および1538株を用いて評価した。1535および1538株は0.25~5.0 mg/プレートの濃度で、1537株は0.5~5.0 mg/プレートの濃度で試験した。テオグリコール酸アンモニウムに変異原性はみられなかった。

テオグリコール酸

テオグリコール酸の変異原性をAmesらの方法でネズミチフス菌のTA 1535、TA 1537およびTA 1438株を用いて評価した。テオグリコール酸(DMSOで希釈)は、代謝活性化系存在下および非存在下で、1.0、100および1000 μg/プレートの濃度で試験した。すべての濃度を各菌株に加えて48時間(37°C)培養した後、復帰変異コロニー数を測定した。DMSOを陰性対照とした。β-ナフトールアゼン、ニューラルレッドおよび2-アセチルアミノフルオレンを陽性対照として用いた。代謝活性化系存在下および非存在下ともにテオグリコール酸に変異原性はみられなかった。

別の試験で、テオグリコール酸の変異原性を大腸菌のSd-4-73株を用いてペーパー-ディスク法で評価した。栄養プロブおよびストレプトマイシン(20 μg/mL)を含む培地に菌を接種した。試験物質の溶液1滴(0.01~0.25 mL)または結晶を各栄養プレート上に置いた後培地をペーパー-ディスクに付着させた。変異原性は、ストレプトマイシン依存性株から非依存性株への復帰突然変異数の増加によって検出される。テオグリコール酸に変異原性はみられなかった。性染色体致死突然変異試験を用いてテオグリコール酸の変異原性を評価した。テオグリコール酸(0.5 mL)を対照溶液10 mLに溶解して試験物質の0.5%溶液を調製した。対照溶液は1M KOHおよびカルミン(赤色色素)を含有する1%スクロース液を用いた。Canton-S系統ハエ(4~5日齢)に試験溶液に浸したハエから採卵した(24時間)。産卵が赤色色素で覆われたハエだけが変異原性試験に使用した。試験溶液は試験した30%のX染色体のいずれにも変異原性を示さなかった。

テオグリコール酸ナトリウム

テオグリコール酸ナトリウムの変異原性をサルモネラ菌/腸炎菌コロニーを用いた変異原性試験で評価した。ネズミチフス菌のTA 1535、TA 100、TA 1538、TA 98およびTA 1537株にそれぞれテオグリコール酸ナトリウムを5回以上加えて代謝活性化系存在下および非存在下で試験した。最高試験濃度は3800 μg/プレートとした。試験したいずれの菌株においても試験物質は変異原性を示さなかった。

別の試験で、テオグリコール酸ナトリウムの変異原性を性染色体致死突然変異試験を用いて評価した。25 mMテオグリコール酸ナトリウム(8.0%スクロース液)を1回(LD50近似値)、Benin K(野生型)およびBase系キロシラジウムハエに与えた。3連続回ハエの各々に2回ずつ試験した約1200のX染色体を観察した。試験は、時に10の同胞ハエのみを試験した。F2世代を2匹以下の野生型とするとともに飼育して常法によりF3世代で再試験し、性染色体致死突然変異を確認した。試験物質に変異原性はみられなかった。

テオグリコール酸ナトリウムの変異原性を小児試験でも評価した。試験物質を2回(各285 mg/kg)、および24日にマウス3匹に腹腔内投与した。動物1匹を対照群とした。初回投与の30時間後に骨髄塗抹標本作製した。マウス1匹あたり1000個の多染色赤血球を観察した。試験物質に変異原性はみられなかった。

皮膚毒性

テオグリコール酸ナトリウム

テオグリコール酸ナトリウムの皮膚毒性をEppleyコロニーの雌Swissマウス94匹(7週齢)ならびに雌ウサギ10匹(8週齢)を用いて評価した。試験物質の1.0%アセトン溶液(0.02 mL)をマウス4匹の各(前甲間部)の剃した皮膚ならびにウサギ5匹の各左耳内側に2回塗布した。また、テオグリコール酸ナトリウムを2%アセトン溶液の濃度でマウス45匹ならびにウサギ5匹に同様に塗布した。マウス90匹およびウサギ5匹を陰性対照群とした。マウス40匹およびウサギ5匹の陽性対照群には7.12-ジメチルベンズ[α]アントラセンを使用した。マウスはすべて死亡時まで試験したが、ウサギは第85週に屠殺された。投与群マウスおよび対照群マウスは、いずれも投与120週を超えて生存しなかった。少数動物に肺および肝臓などの感染症疾患が発見し、死亡数が増加する結果となった。投与群および陰性対照群マウスに多数の腫瘍、すなわち、リンパ腫、肺腫瘍、肝管癌、卵巣腫瘍および皮膚癌腫瘍が観察された。上皮腫瘍は観察されなかった。投与群と陰性対照群のマウスの腫瘍の発現頻度に有意差はみられなかった。ウサギに腫瘍は観察されなかった。投与群マウスまたはウサギにおいて寿命の有意減少は観察されなかった。テオグリコール酸ナトリウムに皮膚毒性はみられなかった。

生殖発生毒性³⁾

テオグリコール酸ナトリウムを経口投与経路6-9日ラットに200 mg/kg/dayで投与したところ、母ラットの体重減少、体重増加、加水増加、1匹の死亡が認められた。胎児の体重減少を認めたが、発育形態は認めなかった。ウサギの妊娠6-28日に200 mg/kg/dayで投与したところ、胎児の発育形態は認めなかった。

Sodium thioglycolate (5%)	ten CAF1 mice (15-24 g)	□p, LD_{50} =505±57 mg/kg
Thioglycolic acid (5%)	□dog	□v, [500 and 800 mg/kg doses caused death
Thioglycolic acid (5%)	□one monkey	□v, [300 mg/kg dose caused death at 10 h postinjection

急性皮膚毒性

10.88%テオグリコール酸アンモニウムおよび1.0%ジテオグリコール酸2アンモニウムを含有するパーマネントウェーブ液(pH 7.0)の皮膚毒性をニューージーランド白色ウサギ24匹(雌12匹、雄12匹、2.3~3.0 kg)を用いて評価した。溶液を不透過性スリーブを用いて体幹部の(毛を刈った)皮膚に24時間接触させた。動物12匹の皮膚を塗布前に擦過した。試験した各動物の投与部位に軽度紅斑が認められた。平均LD50(動物24匹)は7.9±0.5 mL/kgであった。

反復投与毒性

亜慢性腹腔内投与毒性

テオグリコール酸ナトリウム

テオグリコール酸ナトリウム5%溶液100 mg/kgを断続したOsborne-Mendel(Yale)系雄ラット5匹(125±32.1 g)に腹腔内投与した。同一系統のラット5匹を無投与対照群とした。週日、24週間投与した。投与群の動物2匹が18週を迎える前に事故により死亡した。24週経過後、投与群と対照群の体重増加に有意差はみられなかった。剖検で、意味のある剖検病変は観察されなかった。以下の器官を顕微鏡した:肝臓、腎臓、副腎、脾臓、甲状腺および膵臓。テオグリコール酸ナトリウムの投与に起因する唯一の組織病変として腎臓から軽度の甲状腺過形成がみられた。

短期皮膚毒性

テオグリコール酸アンモニウム

17.5%テオグリコール酸アンモニウムを含有するコールドウェーブ剤(pH 7.3~7.8)100 mLの皮膚毒性を3群(各群12匹)のニューージーランド白色ウサギ(雄18匹、雌18匹、体重1.5~3.5 kg)を用いた21日の試験で評価した。第1日および第2日に、3群にそれぞれ0.25、0.5および0.75 mL/kgの用量を投与した。第3~5日は、製品を等量の水で希釈して、3群にそれぞれ0.5、1.0および2.0 mL/kgの用量で投与した。1群12匹の動物に蒸留水(0.75 mL/kg)を投与して対照群とした。投与は(毛を刈った)背部皮膚にシリンジから塗布した。1群3匹の投与部位は擦過した。各部位をガーゼ(1~2層)のパッチおよび密着テープで4時間覆った。この間、各部位を試取し、Draizeスケールに従って刺激反応を判定した。試験の第3日までには20匹の動物(低用量群8匹、中用量群11匹および高用量群10匹)に重度紅斑が観察された。製品を希釈しても皮膚刺激の程度は減少しなかった。第2日の後でこの試験は中止された。死亡は1例のみ(第3日、高用量群)であった。対照群(2匹)、低用量群および中用量群(各2匹)および高用量群(3匹)の9匹の動物を剖検した。死亡動物を剖検し、7匹の投与群動物8匹に臨床が観察された。この死亡動物には胃腸炎を示唆する剖検所見も認められた。対照群動物には病変はみられなかった。死因は試験物質の投与と関連がなかった。

0.8Nテオグリコール酸アンモニウムを含有する18のローションおよび0.8Nテオグリコール酸ナトリウムを含有する10のローションの皮膚毒性を雄豚ウサギの群(体重2.3~3.0 kg、系統の記載なし)を用いて試験した。1ローションを塗布するすべてのローションは右側の肩胛骨に含有した。各ローションを毛を剃った皮膚(右側)に毎日連続20日塗布した。最終塗布後に3週間の観察期間を待たせた。LD50を評価した。LD50(テオグリコール酸 mg/kg/日)とは、20日間の投与および4週間後の死亡率50%の動物が死亡する1日量と定義した。試験終了時に、動物の組織を剖検および試験した。最大毒性(LD50=50.4±3.8 mg/kg、動物33匹)は、テオグリコール酸アンモニウムおよび10%活性塩化ベンジルコニウムを含有し、湿潤剤を含有しないローションを投与した群でみられた。最小毒性(LD50>385 mg/kg、動物12匹)は、テオグリコール酸アンモニウムを含有し湿潤剤を含有しないローションを投与した群でみられた。テオグリコール酸ナトリウムおよび4%活性Triton X-200を含有するローションを投与した群(ウサギ3匹)のLD50は93.3±8.1 mg/kgであった。テオグリコール酸アンモニウムおよび0.5%活性塩化ベンジルコニウムを含有するローションの投与群のみで、顕著な皮膚病変が報告された。この群で、1回または2回の皮膚塗布後に強い炎症がみられた。後に皮膚間の刺激および壊死が観察された。過剰な体重減少がみられた。剖検および試験(全投与群)で少数の動物に肺うっ血所見が観察された。

亜慢性皮膚毒性

テオグリコール酸アンモニウム

7.0%テオグリコール酸アンモニウムを含有するコールドウェーブ液(pH 9.0~9.5)の皮膚毒性を白色ウサギを用いて評価した。それぞれ0.5、1.0、2.0および4.0 mL/kgの用量でコールドウェーブ液を90日間皮膚に塗布した。4.0 mL/kg群のウサギ18匹中11匹および2.0 mL/kg群のウサギ17匹中2匹が死亡した。1.0 mL/kg群(17匹)および0.5 mL/kg群(15匹)には死亡動物はみられなかった。動物約90匹の皮膚切片の試験で観察された病変は軽度皮膚炎であった。

皮膚刺激性

刺激性

テオグリコール酸アンモニウム

17.5%テオグリコール酸アンモニウムを含有するコールドウェーブ剤(pH 7.3~7.8)の刺激性をニューージーランド白色ウサギ9匹を用いて評価した。製品(0.1 mL)を各動物の右側の結膜下に塗布した。動物3匹の結膜下に洗浄した。無菌状態を対照として使用した。滴下後1、2、3、4および17日に結膜の反応をDraizeスケールに従って判定した。第1日に、ウサギ5匹中3匹の結膜洗浄の間に結膜赤色が観察された。反応は第3日までに消失した。(眼を洗浄した)ウサギ5匹中4匹で第1日に結膜赤色が観察された。反応は第3日までに消失した。滴下24時間後のDraizeスコアは無洗浄群で1.0および洗浄群で0.7であった。反応は第3日までに消失した。

皮膚刺激性

テオグリコール酸アンモニウム

各濃度(0.05~30%)のテオグリコール酸アンモニウムを含有する脱水性軟膏をHartleyモルモット10匹の皮膚に塗布した。皮膚刺激性はみられなかった。

17.5%テオグリコール酸アンモニウムを含有するコールドウェーブ剤(pH 7.3~7.8)の皮膚刺激性をニューージーランド白色ウサギ4匹を用いて評価した。塗布および無傷皮膚に製品を閉塞パッチで4時間塗布した。塗布後4、24および72時間に以下のスケールに従って反応を判定した:1(軽微紅斑)~4(重度紅斑~軽度皮膚炎形成)。1(軽度浮腫)~4(重度浮腫)。4および24時間後に観察された大部分の(塗布および無傷部位)の反応は明確な紅斑および軽度浮腫であった。72時間後には軽微紅斑および浮腫の反応が観察された。本製品は中等度の皮膚刺激性があり、一次刺激指数は2.30であった。第2日の試験で、塗布および無傷皮膚にパッチを24時間貼付する方法で同一コールドウェーブ剤の皮膚刺激性を評価した。一次刺激指数は2.45であった。本製品は中等度の皮膚刺激性があると考えられた。7.1%テオグリコール酸アンモニウムおよび12%水酸化アンモニウムを含有するパーマネントウェーブ液の皮膚刺激性を白色ウサギ8匹で評価した。溶液を体幹部(擦過および無傷皮膚)に塗布し、塗布部位をガーゼパッチで4時間覆った。塗布後24および72時間に反応を以下のスケールで判定した:0(紅斑なし)~4(重度紅斑~軽度皮膚炎形成)、0(浮腫なし)~4(重度浮腫)。刺激指数は0.1で、反応は非刺激性であると判定された。以前の試験(同一試験法)でも、本液は非刺激性(刺激指数=0.0)であると判定された。

その他の毒性

抗原性

皮膚刺激性および感作性

テオグリコール酸

0.04%テオグリコール酸(pH 8)の皮膚刺激性および感作性をオープン皮膚塗布(epicutaneous)試験で評価した。モルモット8匹で試験した。試験物質(0.1 mL)を剃除した2 cm²の皮膚面に毎日21日間塗布した(感作期(induction phase))。各24時間の期間の最後に(週末を除く)投与部位を0(皮膚刺激性なし)~4(重度皮膚刺激性)のスケールで判定した。第21日および35日(に基期(challenge phase))。試験物質を対照の塗布部位に塗布した。塗布後24および48時間に部位の判定を行った。感作期に、動物7匹で軽度皮膚刺激性から明確な皮膚刺激性の反応が観察された。動物1匹は軽度皮膚刺激性から中等度皮膚刺激性の反応がみられた。基期に反応は観察されなかった。試験物質に刺激性は認められたが、感作性は認められなかった。

皮膚感作性

テオグリコール酸アンモニウム

テオグリコール酸アンモニウムの感作性をクロード皮膚塗布試験で評価した。感作期に、30%テオグリコール酸アンモニウムをモルモット(Hartley系)8匹の皮膚に塗布した。動物に0.2%~30.0%の濃度のテオグリコール酸アンモニウムを惹起投与した。動物1匹は30%テオグリコール酸アンモニウムに感作反応を示したが、0.2%テオグリコール酸アンモニウムには反応を示さなかった。テオグリコール酸アンモニウムは軽度感作性物質であると結論された。

別の試験で、テオグリコール酸アンモニウムの感作性を皮膚塗布試験によって評価した。テオグリコール酸アンモニウムをマールセルセルブとTwean80の混合液に溶解して、1、2、5および10%の濃度で白色モルモット(近交系)20匹の個體群に塗布した。最初に、動物の個體群に10%テオグリコール酸アンモニウムを毎日10日間塗布して感作した。この後、動物1、2および5%テオグリコール酸アンモニウムを惹起投与した。モルモット15匹で0.9%テオグリコール酸アンモニウムに弱い反応が観察された。2%または1%テオグリコール酸アンモニウムではいずれのモルモットにも感作反応は観察されなかった。第2日の試験で、モルモット40匹をテオグリコール酸誘導体で(同様の方法で)感作した後、5%テオグリコール酸アンモニウムを惹起投与(challenge)した。半数の動物は10%テオグリコール酸トリジドで感作し、残りの半数は10%テオグリコール酸トリジドで感作した。テオグリコール酸トリジドで感作した動物2匹のみで、5%テオグリコール酸アンモニウムに弱い感作反応が観察された。

7.0%テオグリコール酸アンモニウム、5.0%尿素および12%水酸化アンモニウムを含有するパーマネント