

のうち1例でアレルギー性接触感作性を示唆する反応が観察された。16例の被験者では2例がそれぞれ軽微な紅斑および赤色の均質紅斑を示した。

11.5%チオグリコール酸アンモニウムを含有する別のコールドウェーブ製品(pH 7.3~7.8)の皮膚刺激性および感作性を102例の被験者(15~73歳)について上記の方法で評価した。製品は25%の濃度(チオグリコール酸アンモニウム有効濃度4.4%)で蒸留水に薄めて試験した。感作期に20例の被験者に紅斑(赤色から赤〜赤色)が観察された。これらの反応は悪化期には観察されなかったことから、軽度の累積刺激性であると分類された。10例の被験者に、累積刺激性あるいは悪化期には軽微な赤色反応(赤色から赤〜赤色紅斑)が観察された。この分類は、悪化期にさらに軽微な紅斑または紅斑(赤色外観)が観察されたことに基づいた。中等度アレルギー性接触感作性(赤〜赤色から明赤色紅斑)を示唆する反応が悪化期に2例の被験者で観察された。

12.0%チオグリコール酸アンモニウム、5.0%尿素および0.81%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および感作性をDraize-Shelanski-Jordanのワッシュテストによって評価した。計191例の被験者(男子52例、女子139例)を試験した。製品を10%溶液(チオグリコール酸アンモニウム有効濃度0.12%)に希釈し、隔日に24時間計10回臀部に閉塞パッチで塗布した。13日の無処置期間をおいた後、各被験者の臀部に48時間の起ちパッチを行った。7日後に第2回起ちパッチ(接触時間48時間)を行った。塗布後48および72時間に部位を判定した。反応を0(反応なし)~4(浮腫および小水疱を伴う重度紅斑)のスケールに従って判定した。以下の反応が観察された:軽度紅斑(感作期に被験者3例、悪化期に1例)、重度紅斑(感作期に被験者1例)および軽度紅斑~浮腫を伴う重度紅斑(感作期に被験者1例、本製品は1%の濃度に希釈すると、刺激性またはアレルギー性はないと認められた。

皮膚感作性

チオグリコール酸アンモニウム
チオグリコール酸アンモニウムの皮膚感作性を手に皮膚炎のある被験者19例(19~28歳)についてオープンパッチで感作性を評価した。1群20例の被験者を対照群とした。チオグリコール酸アンモニウムの濃度は0.5%~1.0%とした。オープンパッチテストで、3.0~7.0%の濃度でのみ陽性反応がみられた。被験者1例は3.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者1例は5.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者2例は7.0%チオグリコール酸アンモニウムで反応がみられた。閉塞パッチテストでは、大部分の陽性反応は3.0~7.0%の濃度でテストした被験者にみられ、被験者5例が3.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者5例が5.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者8例が7.0%チオグリコール酸アンモニウムであった。対照群では、被験者4例が5.0%チオグリコール酸アンモニウムおよび被験者5例が7.0%チオグリコール酸アンモニウムに陽性反応を示した。

慢性皮膚炎の美容師4例(19~20歳)で5.0%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコールドパーマネント液のワッシュテスト(オープンパッチ)を行った。全員がこの限りに陽性反応を示した。反応は96時間以上持続した。被験者4例を後に2.0%および5.0%チオグリコール酸アンモニウムを含有する液でワッシュテストした。両液は、96時間以上持続する陽性反応を誘発した。健康被験者18例および皮膚炎のない美容師2例を5.0%チオグリコール酸アンモニウム液でワッシュテストした。健康被験者18例は陰性反応を示した。

美容師8例(平均年齢31歳)および顧客4例(平均年齢57歳)を2.5%チオグリコール酸アンモニウムのワセリン液でワッシュテストした。すべて皮膚炎の患者であった。各被験者にフィンチンテープを貼付して48時間後に除去した。除去後30分および7日に部位を判定を行った。被験者に再判定時ともに反応が観察された場合のみ陽性と考えた。1例の被験者(美容師)が被験者質に陽性反応を示した。

チオグリコール酸アンモニウムの感作性を患者85例について皮膚塗布試験で評価した。チオグリコール酸アンモニウムで感作した患者88例を0.5%および1.0%チオグリコール酸アンモニウムで試験した。チオグリコール酸アンモニウムで感作した患者17例を1.0%および2.0%チオグリコール酸アンモニウムで試験した。患者88例中24例で、0.5%および1.0%チオグリコール酸アンモニウムに対して陽性反応がみられた。患者17例中5例で1.0%および2.0%チオグリコール酸アンモニウムに対して陽性反応がみられた。

12.5%チオグリコール酸水溶液(アンモニウムでpH 8.0~9.1に調整)の感作性を被験者20例で評価した。封入パッチで試験液0.5 mLに蒸留水、水酸化アンモニウムを添加し過剰量にわたる上部部に(カバーなし)で貼付した。パッチは24時間おいた。最終感作パッチの貼付後約10日に、元の部位および新たな部位(元の部位の隣接した)に起ちパッチを行った。24時間後に起ちパッチを除去し、48および96時間後に反応を判定した。いずれの被験者にも感作反応は認められなかった。

職業曝露

コールドパーマネントおよび洗髪を1日5~10名の顧客に約7ヵ月間実施した美容師(21歳)にアレルギー性接触皮膚炎が観察された。8ヵ月目の間、美容師にチオグリコール酸アンモニウムを含有する2種類のコールドウェーブ液および0.3、0.5、0.7、1、3、5および7%チオグリコール酸アンモニウム水溶液のワッシュテスト(オープンパッチ)を行った。7種すべてのウェーブ液で塗布後24、48および72時間に中等度強い陽性反応が

観察された。7および5%チオグリコール酸アンモニウム塗布後6時間および3%チオグリコール酸アンモニウム塗布後24時間に、紅斑および腫脹が観察された。陽性反応はすべて1週以上持続した。これらの結果を確認するため、チオグリコール酸アンモニウムを含有する11種のコールドパーマネント液についてワッシュテスト(オープンパッチ)を実施した。さらに、美容師がそれぞれ使用していた2種のシャンプー、2種のワセリンおよび4種のヘアトリートメントのオープンパッチテストも実施した。すべてのコールドウェーブ液で塗布後48および72時間に中等度の強い反応がみられた。シャンプー、ワセリンおよびヘアトリートメントで反応は観察されなかった。この美容師にみられたアレルギー反応はチオグリコール酸アンモニウムによるものと結論された。

手の皮膚炎の7例の美容師(18~20歳)に5%チオグリコール酸アンモニウム水溶液のワッシュテスト(オープンパッチ)を行った。塗布後48時間に3例の被験者でアレルギー反応が観察された。

チオグリコール酸アンモニウムおよびチオグリコール酸グリセリルの感作性を11例(第1群)および8例(第2群)の女子被験者(23~70歳)で評価した。第1群の被験者11例(美容師8例、顧客3例)中6例および第2群の被験者8例(美容師2例、顧客4例)中4例はアレルギー患者であった。第1群の被験者には以下のワッシュテストを行った:1%チオグリコール酸グリセリルのワセリン液、2.5%チオグリコール酸アンモニウムのワセリン液およびチオグリコール酸アンモニウムのパーマネントウェーブ製品で最近パーマをかけたヒト毛髪試料。ヒト毛髪試料は、いずれの試験期にも参加しなかった5名の美容師顧客から採取し、パーマ施術の直前および直後ならびに2週、6週および13週間後に採取した。試験期1年以内に、5名の美容師顧客はヘアダイ、塗髪またはパーマネントウェーブを行わなかった。

被験者質は各被験者の上部部にフィンチンテープを多孔性テープで固定して48時間貼付した。チンバーの除去後30分および7日に部位を判定した。反応は、7日に観察された場合のみ陽性と判定した。第2群の被験者8例については、1%チオグリコール酸グリセリルのワセリン液、2.5%チオグリコール酸アンモニウムのワセリン液およびチオグリコール酸グリセリルのパーマネントウェーブ製品でパーマをかけたヒト毛髪試料(美容師顧客の試料でない)でワッシュテストを行った。テスト前に、髪髪はパーマネントウェーブ、ヘアダイその他のカラー処理を行わなかった。

第1群で、被験者11例が1%チオグリコール酸グリセリルのワセリン液および1%チオグリコール酸アンモニウムのワセリン液に陽性反応を示した。また、第1群のパーマ毛髪試料に対する陽性反応の出現頻度は次のとおりであった:パーマ施術日に採取した試料(被験者2例)、2週後に採取した試料(被験者3例)および6週後に採取した試料(被験者3例)。

第2群では、被験者8例が1%チオグリコール酸グリセリルおよび1%チオグリコール酸アンモニウムに陽性反応を示した。この群のパーマ(ヒト)毛髪試料に対する陽性反応の出現頻度は次のとおりであった:パーマ直後の毛髪試料(被験者3例)、パーマ後2週目の毛髪試料(被験者3例)およびパーマ後6ヶ月の毛髪試料(被験者2例)。

両群を合せて、いずれの被験者もパーマヘア、ウェーブをかけたいない美容師顧客の毛髪あるいはパーマを施していない毛髪には陽性反応を示さなかった。もう1群の被験者(患者33例)について、チオグリコール酸グリセリル、パーマネントウェーブ製品(上記と同一品)でパーマをかけた毛髪試料の皮膚刺激性を評価した。試験した毛髪試料は、パーマ後6週目の被験者から採取した。試験したいずれの被験者にも皮膚刺激性または感作性の証拠はみられなかった。

最近の文献で、チオグリコール酸アンモニウムは美容師および顧客に感作性を起こすことはまれであり、チオグリコール酸グリセリルは一般的に感作性があるとされている。ユボキチン樹脂およびアクリル化合物から作業者を保護する新しい軽重グループを、チオグリコール酸グリセリルによる感作性を保護するために使用する試験が実施されている。

その他

吸収、分布、代謝および排泄
35S-チオグリコール酸ナトリウムの吸収を雄ウサギ(2~3kg、系統の記載なし)で試験した。動物5匹を約24時間断食させた後、24時間断食した。35S-チオグリコール酸の25.0%溶液(330 mg/kg)を対毛した腹部皮膚に塗布した。1時間後、35S-チオグリコール酸投与量の5~8%が尿中に排泄された。5時間後の排泄量は30%~40%であった。チオグリコール酸ナトリウムは体内からの起ちのイオウの代謝を低下させることから、この単位時間当たりの排泄量の増加はチオグリコール酸の起ちの起ちによるものではないと思われる。さらに3匹のウサギに(同様の方法で)多量(680 mg/kg)の試験液を投与しても、単位時間当たりのチオグリコール酸排泄の吸収および排泄はそれより増加しなかった。680 mg/kg投与群動物は24時間以内に死亡したが(死因の記載なし)、330 mg/kg投与群で死亡動物はみられなかった。したがって、長時間にわたる起ち吸収がおおく投与量に関連したと考えられる。

雌ウサギ1頭で35S-チオグリコール酸ナトリウム(3 mg/kg)を静脈内投与して放射能分布を測定した。投与後10時間後に採取したが、10時間後に動物は死亡した。血液および尿試料中の35S含量を測定した。さらに、以下の各器官の組織試料についても35S含量を分析した:心臓、腎臓、肺、肝臓、心臓、脾臓、膵臓、膵臓および膵臓。膵臓に多量の放射能が認められた。

Sprague-Dawley (SD) rats and New Zealand white rabbits. Birth Defects Res (Part B) 88(2), 144-161.

「ムネコ」

copyright(C) 2005 日本医薬品加算協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

別の試験で、Holzmanラット(体重200~250 g)およびニュージランド成獣ウサギ(体重の記載なし)で35S-チオグリコール酸静脈内投与後の放射能分布が検討された。ラット1匹は被験物質50 mg/kgを静脈内投与して1時間後に死亡した。小腸および腎臓で放射能が最も高く、肝臓および心臓はこれより低く、脳、心臓、脾臓、膵臓、筋、皮膚および骨が最も低かった。最も多量の35S、すなわち投与量の0.88%が尿中に排出された。この結果は、排泄後にウサギの尿排泄物を汚した際に汚染されたためと考えられる。全血中の35S分布は、ラット4匹に被験物質100 mg/kgを静脈内投与して7時間後まで採血して評価した。投与後0.5~7時間の頻度35S血中濃度は8匹いずれの動物でも5.3%を超えなかった。さらに、ニュージランドウサギを用いて、以下の血清蛋白質分画: α_1 、 α_2 、 β および γ -グロブリンおよびアルブミンとの結合に着目して、血中の35Sチオグリコール酸分布を検討した。被験物質(70 mg/kg)は静脈内に投与した。大部分の放射能はアルブミンと結合した。この取り込み量は投与後20分後で0.14%、3時間後には0.016%に低下した。アルブミン中に抽出された少量の放射能は同位体交換によるものと考えられる。

35S-チオグリコール酸の代謝および排泄を雄Holzmanラット(体重=200~250 g)およびニュージランド成獣ウサギ(体重の記載なし)で評価した。被験物質(100 mg/kg)をラット12匹に静脈内投与およびラット10匹に腹腔内投与した。さらに、2匹のラットに75 mg/kgを腹腔内投与した。静脈内投与動物(ラット12匹)は群とし、腹腔内投与動物(ラット10匹)は別の群とした。尿試料を投与後24時間採取して、投与量の35S排泄率を測定した。静脈内投与ラットの平均尿中放射能量は82.3±1.6%で、腹腔内投与ラットでは90.8±1.8%であった。大部分の放射能は中性硫酸塩の形で排泄された。ウサギ2匹に被験物質100 mg/kgを腹腔内投与し、ウサギ1匹には200 mg/kgを投与した。投与後24時間尿試料を採取した。平均尿中イオウ量(ウサギ3匹)は投与量の88%であった。ラットの場合と同様に、大部分の放射能は中性硫酸塩の形で排泄された。さらに、チオグリコール酸(100~150 mg/kg、非放射性)を1群7匹のウサギに腹腔内投与した。高濃度の35Sチオグリコール酸(平均濃度28%)が投与後24時間の尿中に抽出された。チオグリコール酸塩はわずかな濃度しか抽出されなかった。

チオグリコール酸ナトリウムの尿中排泄をウサギ(体重および系統の記載なし)を用いて評価した。動物4匹に放射性チオグリコール酸ナトリウムの5%溶液(用量はそれぞれ70、80、80および123 mg/kg)を静脈内投与した。動物2匹を対照群とした。24時間におつて尿を採取した。各容器に流動性セレン酸過酸化スルホン化合物が空気酸化されるのを予防した。各尿試料中の有機硫酸塩、無機硫酸塩および中性イオンは投与放射能に対する割合で表した。この結果、チオグリコール酸ナトリウムはほとんどが無機硫酸塩および中性イオンとして排泄されることが示された。また、12.5~75.0 mg/kgの2.5%放射性チオグリコール酸ナトリウム溶液をラット(体重および系統の記載なし)に腹腔内投与してチオグリコール酸ナトリウムの尿中排泄を試験した。尿は24時間採取した。無機硫酸塩の排泄量は、投与放射能量の%で表すと、29%~72%であった。

別の試験で、チオグリコール酸アンモニウム・ナトリウム混合物の尿中排泄をウサギ(体重2.3~3.0 kg、系統の記載なし)で評価した。試験したローション(L)は次のとおりである:L-1(0.6Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-5(0.5%活性塩化ベンザルコニウム添加0.6Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-15(4.0%塩化ベンザルコニウム添加0.6Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-3(0.5%オレイン酸ナトリウム添加0.6Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-7(1.0%アルキルアルコリポリエチレンスルホン酸ナトリウム添加0.6Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 8.8)、L-14(4.0%アルキルアルコリポリエチレンスルホン酸ナトリウム添加0.6Nチオグリコール酸アンモニウム)およびL-19(4.0%アルキルアルコリポリエチレンスルホン酸ナトリウム添加0.6Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)。各ローション(1.0 mL/kg)を動物の対毛した右側腹部皮膚(体表面積の15%)にシリジで単回塗布した。すべてのローションは10~20 μCiの35Sを含有した。最大の尿中35S排泄率(22.10±0.97%、動物7匹)はL-15ローション投与後24時間後に認められた。24時間後の35S排泄率が最も低かった(7.72±1.07%、動物4匹)のはL-3ローション投与後であった。L-15およびL-3投与後72時間の尿中35S排泄率はそれぞれ2.0±0.13%(4匹)および1.07±0.35%(5匹)であった。ローションを連日(1.0 mL/kg)4日間塗布すると、L-15投与後に最大の尿中35S排泄がみられた(4日経7時に約60%)。

少量のチオグリコール酸が、システイン・チオグリコール酸・ジスルフィド混合物として、ヒラ尿中から高圧ろ紙ろ過液によって分離された。チオグリコール酸ナトリウムが酸化水素と肺から排泄されるかどうかをラットで試験した(体重および系統の記載なし)。動物に150 mg/kgのチオグリコール酸ナトリウムを腹腔内投与した。動物の呼吸中に酸化水素を10時間にわたって分析した。試験期間中のいずれの時点でも、呼吸中に酸化水素は検出されなかった。

引用文献

- 1) Anonymous (1991) Final report on the safety assessment of ammonium and glyceryl thioglycolates and thioglycolic acid. J Am Coll Toxicol 10(1), 135-192. (特記指定しない場合の引用文献はこれである)
- 2) Rotenberg YS et al. (1969) Gig Tr Zebel 13(1), 48-50. [in Russian.]
- 3) Tyl RW et al. (2003) Developmental toxicity evaluation of sodium thioglycolate administered topically to

和名 チオグリコール酸ナトリウム

英文名 Sodium thioglycolate

CAS 367-51-1

別名 mercaptoacetic acid, thioglycolic acid, 2-mercaptoethanoic acid, thiovanic acid, mercaptoacetic acid sodium salt, sodium mercatoacetate

収載公定書 薬添規(2003)

用途 安定(化)剤 , 抗酸化剤

■最大使用量

静脈内注射 20mg、筋肉内注射 20mg、皮下注射 20mg

以下については該当文献なし。【チオグリコール酸】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 チオリンゴ酸ナトリウム

英文名 Sodium Thiomalate

CAS

別名 Mercaptobutanedioic acid sodium salt, Mercaptosuccinic acid sodium salt

収載公定書 薬添規(2003)

用途 安定(化)剤 , 抗酸化剤

☑ 最大使用量

筋肉内注射 2.5 μ 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 チオシアン酸カリウム
英名名 Potassium Thiocyanate

CAS 333-20-0
別名 ロダンカリ、硫シアン化カリウム
収載公定書
用途 安定(化)剤

最大使用量
静脈内注射 5mg

単回投与毒性
該当文献なし

反復投与毒性
ラット
ラットにチオシアン酸カリウムを4もしくは11か月間経口投与した結果、甲状腺重量の増加及びサイロキシン
の低下がみられた。¹⁾ (Philbrick et al, 1979) 同経口では、ミエリン鞘の分裂を含む骨髄病変が認められた。

チオシアン酸カリウムの50~850 mg/kgを腹腔内投与した結果、10%のラットにおいて副腎害が認められた。
²⁾ (Rose et al, 1954)

遺伝毒性
抗変異原性-チオシアン酸カリウムは、紫外線の大腸菌における変異原性を抑制した。³⁾ (Kawazoe & Kato, 1982)

腐腐性
該当文献なし

生殖発生毒性
妊娠中の母動物にチオシアン酸カリウムを経口投与した場合、新生仔に甲状腺腫の発生が認められた。⁴⁾
(Rudert & Oliver, 1970) RTECS, 1997)

マウス及びラットの母動物に静脈内投与した場合、チオシアン酸の胎仔への移行が確認された。⁵⁾
(Moedder, 1980)

0.1~0.5%のチオシアン酸カリウムを、雌ラットの妊娠中及び分娩後2週間に経口投与した結果、新生仔に免
疫障害が認められた。⁶⁾ (Pyska, 1977)

5~10 g/100 gの高用量投与により、雌ラットの生殖能に影響がみられた。⁷⁾ (Olmi, 1979)

以下については該当文献なし
局所刺激性
その他の毒性
ヒトにおける知見

引用文献

- 1) Philbrick DJ, Hopkins JB, & Hill DC: Effects of prolonged cyanide and thiocyanate feeding in rats. J Toxicol Environ Health 1979; 5: 579-592.
- 2) Rose CI, Harris PN, & Chen KK: effects of cyanide poisoning on the central nervous system of rats and dogs. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 87: 632-638.
- 3) Kawazoe Y & Kato M: Gann 1982; 73: 255-263.
- 4) Rudert CP & Oliver J: Rhod J Agr Res 1976; 14: 67-72.
- 5) Moedder G: Arzneim Forsch 1980; 30: 18-21
- 6) Pyska H: J dairy Res 1977; 44:427-431
- 7) Olmi SO: Biol Neonata 1979; 36: 233-243

| 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 ナイオ硫酸ナトリウム
英名名 Sodium Thiosulfate

CAS 10102-17-7, 7772-88-7(無水物)
別名 ハイポ(Hypo sulfite), Sodium Hyposulfite
収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(6)
用途 安定(化)剤, 溶解剤

最大使用量
静脈内注射 3mg、筋肉内注射4mg、皮下注射 4mg、一般外用剤 2mg/g、舌下適用 2mg/g、眼科用剤 2mg/g

GRAS(184.1807)

JECFAの評価
1日許容摂取量(ADI)は 0-0.7 mg/kgである。(TRS 891-JECFA 51/30, 1988)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献 ¹⁾
マウス	腹腔内	5200 mg/kg	RTECS 2000 ¹⁾
ラット	静脈内	>2.5 g/kg	RTECS 2000 ¹⁾

最小致死量(LDLo)

動物種	投与経路	LDLo	文献 ¹⁾
ウサギ	皮下	4 g/kg	RTECS 2000 ¹⁾

以下については該当文献なし
反復投与毒性
遺伝毒性
腐腐性

生殖発生毒性
FDA Pregnancy Category: Cに分類されている。²⁾ (Olin, 2000)

局所刺激性
該当文献なし

その他の毒性
イヌにおいて、500 mg/kgの急速点滴静脈内投与により、一過性の血圧低下が認められた。(Mizoule, 1965)
イヌにおいて、3000 mg/kgの静脈内投与により、心電図の異常、代謝性アシドーシス、並びに高ナトリウム血症が認められた。³⁾ (Dennis & Fletcher, 1966)

ヒトにおける知見

大量摂取により、消化性刺激、悪心、嘔吐、異常な腹痛、及び下痢を生じる。大量の経口投与では瀉下作用を示す。(Reynolds, 2000) 8.2 ナイオ硫酸ナトリウムは、アレルギー性接触性皮膚炎を誘発する。⁴⁾ (Rudski, 1980)

引用文献

- 1) RTECS: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH (internet version). Edition expires 2000
- 2) Olin BR: Facts and Comparison, Facts and Comparisons, Inc. St. Louis, MO, 2000.
- 3) Dennis DL & Fletcher WS: Toxicity of sodium thiosulfate (NSC-45824), a nitrogen mustard antagonist, in the dog. Cancer Chemother Rep 1966; 50:255-257
- 4) Rudski E: Dermatitis from sodium hyposulphite. Contact Dermatitis 1980; 6: 148.

| 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 チメロサール
英名 Thimerosal

CAS 54-84-8
別名 チオメルサール
収載公定書 USP/NF(28/23)
用途 防腐剤、保存剤

最大使用量
静脈内注射 12mg、筋肉内注射 12mg、皮下注射 12mg、一般外用剤 1mg/mL、眼科用剤 2mg/mL、耳鼻科用剤 0.02mg/mL、その他の外用 2mg/g

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	91.0 mg/kg	岩本, 1982 ¹⁾
マウス	腹腔内	54.0 mg/kg	岩本, 1982 ¹⁾
ラット	経口	75 mg/kg	Sweet, 1987 ²⁾
ラット	皮下	99.0 mg/kg	Mason, 1971 ³⁾

反復投与毒性

ラット
F344ラットにチメロサールを週2回4週間皮下投与を行い最大耐量を求めた。その結果、5.0 mg/kg未満と見込まれた。Mason, 1971³⁾

F344ラット200匹にチメロサール1.0, 0.3, 0.1, 0.03 mg/kgを週2回12か月あるいは18か月間皮下投与した。その結果、死亡率は1.5%(12か月)、9.0%(18か月)、体重増加抑制は10 mg/kg群で10%(12か月)であった。病理組織学的検査では、非腫瘍性変化としては気管支肺炎が最高用量群で60%(18か月)に認められた。腫瘍性変化としては、投与局所に腫瘍のみみられた。また、精巣の腫瘍はF344ラットでは加齢とともに一般に認められる所見であるが、チメロサール投与群では、用量の相関して発現率が低下した。Mason, 1971³⁾

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
獲得突然変異	サルモネラ菌TA1535 TA1537, TA98, TA100	0.001-0.1 μg/plate	陽性	Zeiger, 1987 ⁴⁾
コメット	チャイニーズハムスター 肺巢細胞由来K5	37°C3時間	陽性	Kiffe, 2003 ⁵⁾
小核 (in vitro)	チャイニーズハムスター Luc2細胞	0.03-0.5 μg/mL	陽性 cytochalasin B Block	Lynch 1983 ⁶⁾
小核 (in vitro)	ヒトリンパ球	0-0.8 μg/mL	陽性 cytochalasin B Block	Westphal 2003 ⁷⁾

生殖毒性

F344ラット200匹にチメロサール1.0, 0.3, 0.1, 0.03 mg/kgを週2回12か月あるいは18か月間皮下投与した。その結果、死亡率は1.5%(12か月)、9.0%(18か月)、体重増加抑制は10 mg/kg群で10%(12か月)であった。病理組織学的検査では、非腫瘍性変化としては気管支肺炎が最高用量群で60%(18か月)に認められた。腫瘍性変化としては、投与局所に腫瘍のみみられた。また、精巣の腫瘍はF344ラットでは加齢とともに一般に認められる所見であるが、チメロサール投与群では、用量の相関して発現率が低下した。Mason, 1971³⁾

生殖発生毒性

ラット1群10匹にチメロサール2%液1.0mL、0.2%液1.0mL、生理食塩水1.0mLを妊娠8-18日に腹腔内投与した。その結果、2%群では、胎児の死亡率の増加、0.2%群では流産、吸収胚の増加が認められた。Gasset, 1975⁷⁾

ウサギ7羽に2%チメロサール生理食塩水2滴液を妊娠6-18日に両眼に点眼投与した。その結果、胎児の死亡率の増加が認められた。Gasset, 1975⁷⁾

皮膚刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

ロヒトにおける知見

21歳の男性が10-14日間isomylalと誤ってチメロサール粉末を0.2g/日、合計2.0-2.8gを服用した。その結果、消火器症状が出現し、神経症状(高度の運動失調、構音障害、腱体路症状)、軽度な視野狭窄がみられた。病初には一過性のタンパク尿、軽度な血尿、肉桂尿も認められた。毛髪、血液中に高濃度の水銀が検出されたことからメチル水銀中毒である。寛癒, 1986⁸⁾

44歳男性はチメロサール83 mg/kg服用した。その結果、胃炎、腎不全、皮膚炎、筋肉炎、精神錯乱、昏睡、多発性神経障害、呼吸不全を発症した。Pfab, 1998⁹⁾

その他

18か月齢白人女性の中耳炎治療にmerthiolate水性液(0.1%チメロサール、0.14%ほう酸ナトリウム)を用い4週間洗浄(合計1.2L)した結果、水銀中毒症状が認められた。Royans, 1984¹⁰⁾

引用文献

- 1) 岩本多喜男、三浦祐品、藤村一、数種有機水銀化合物の抗真菌薬としての応用、日薬理誌, 1982; 58: 235-240
- 2) Sweet DV, editor. Registry of toxic effects of chemical substances. Cincinnati: US Department of Health; 1987
- 3) Mason MM, Cate GC, Baker J. Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines. Clinical Toxicology, 1971; 4: 185-204
- 4) Zeiger E, Anderson B, Haorth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ. Mol. Mutagen, 1987; 9: 1-110
- 5) Kiffe M, christen P, Arni P. Characterization of cytotoxic and genotoxic effects of different compounds in CHO K5 cells with the comet assay (single-cell gel electrophoresis assay). Mutation Research, 2003; 537: 151-168
- 6) Lynch AM, Perry JM. the cytochalasin-B micronucleus/kinetochore assay in vitro: Studies with 10 suspected aneugens. Mutation Research, 1993; 297: 71-88
- 7) Westphal GA, Aagari S, Schulz TG, Bunger J, Muller M, Haller E. Thimerosal induces micronuclei in the cytochalasin B block micronucleus test with human lymphocytes. Arch. Toxicol., 2003; 77: 50-55
- 8) Gasset AR, Itoi M, Ishii Y, Ramer RM. Teratogenicities of ophthalmic drugs II. Teratogenicities and tissue accumulation of thimerosal. Arch. Ophthalmol., 19075; 93: 52-55
- 9) 東藤英夫、矢崎重雄、吉野佳一、渡辺健司、塚越 広、マーソニン(Sodium Ethylmercurithiosalicylate)の誤飲によるエチル水銀の1症例. Clinical neurology, 1988; 8: 697-701
- 10) Pfab R, Muckter H, Roeder G, Zilker T. Clinical course of severe poisoning with thimerosal. Clinical

Toxicology, 1998; 34: 453-460
11) Rohyans J, Watson PD, Wood GA, McDonald WA. Mercury toxicity following merthiolate ear irrigations. J. Pediatrics, 1984; 104: 311-313

和名 チモール
英名 Thymol

CAS 89-83-8
別名
収載定書 JP(15) 外原規(2008) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 安定(化)剤、増味剤、芳香剤、防腐剤、保存剤

最大使用量
一般外用剤 49mg/g、舌下適用 1mg/g、歯科外用及び口中用 10mg/g

JECFAの評価
委員会はフェーラル及びその誘導体47化合物について、推定摂取量までの安全性に問題がないものと結論した。チモール推定摂取量: EU: 59 µg/日, US: 180 µg/日。(WHO Food Additives Series 48, 2001)

単回投与毒性
該当文献なし

反復投与毒性
1群雌雄各5匹のOsborne-Mendelラットに、1000又は10000mg/kg diet濃度のチモールを連続投与により18週間供与した(夫々、50又は500mg/kg bw/dayに相当)。ラットの成長や血液パラメーターに異常は認められなかった。高用量群の組織にも肉眼的及び顕微鏡的異常所見は見られなかった。¹⁾(Hagan et al, 1987)

試験項目	試験系	濃度	結果	文献
遺伝突然変異	ネオミチアス菌 TA97, TA98, TA100	1000 µg/mL (±S9)	陰性	Azizen & Blevins 1995 ²⁾
遺伝突然変異	ネオミチアス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	451 µg/plate (±S9)	陰性	Florin et al 1980 ³⁾
姉妹染色分体交換	シリアムムスター胎児細胞	0.2-30 µg/mL	陽性	Fukuda 1987 ⁴⁾
不定期DNA合成	シリアムムスター胎児細胞	0.3-10 µg/mL (-S9) 1-10 µg/mL (+S9)	陰性 陽性	Fukuda 1987 ⁴⁾

可燃性
該当文献なし

生殖発生毒性
3例の妊娠ウサギにチモール294-299 mg/kgを、妊娠19日から7日間経口投与した。投与6日に1例の胎動物において、9例の死亡胎仔の流産が観察された。剖検において、他の2例の胎動物のすべての胎仔の生存が確認され、子宮及び胎盤に異常は認められなかった。⁵⁾(Savignoni & de Maria, 1933)

局所刺激性
該当文献なし

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
チモールは、局所の防腐剤もしくは抗菌剤として使用されており、かつては飼虫の駆虫剤として使用されていた。妊娠初期に投与した52名の妊婦において、チモールは先天性欠損の発現頻度に影響を及ぼさなかった。⁶⁾(Heinonen, 1977)

しかしながら、流産物質として使用されており、子宮内に注入することにより(チモール注入後に黄体ホルモンを注入することが多い)、流産誘発の作用が認められた。⁷⁾(Keefer EB Jr, 1970)

チモールを含む流産誘発剤の使用により、1例の死亡が報告されている。⁸⁾(Thomas TA, 1975)

- 引用文献
- 1) Hagan EG, Hansen WH, Fitzhugh OG, et al, 1987: Food flavorings and compounds of related structure II. Subacute and chronic toxicity. Food Cosmet Toxicol, 5, 141-157.
 - 2) Azizen A & Blevins RD, 1995: Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemical associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames Salmonella microsome assay. Arch Environ Contam Toxicol, 28, 248-258.
 - 3) Florin I, Rutberg L, Curvall M et al, 1980: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology, 15, 219-232.
 - 4) Fukuda S, 1987: Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. I. Morphological transformations, DNA damage and SCE in cultured Syrian hamster embryo cells induced by camphor, eugenol, thymol, EDTA, benzalkonium chloride and benzethonium chloride. Shigaku, 74, 1385-1384.
 - 5) Savignoni F & de Maria G, 1933: The influence of some antelmintic preparations in mother and fetus. Sperimentale, 87, 557-584.
 - 6) Heinonen OP et al, 1977: Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Littleton, MA, Publishing Sciences Group.
 - 7) Keefer EB Jr, 1970: Looking back at Luenbach: 296 non-hospital abortions. J Natl Med Assoc, Jul;62 (4):291-3.
 - 8) Thomas TA, Galizia EJ, Wensley RT, 1975: Termination of pregnancy with Utus paste: report of a fetal case. Br Med J, Feb 15;(1594):375-8.

和名 中鎖脂肪酸トリグリセリド
英名 Medium Chain Fatty Acid Triglyceride

CAS 67701-28-4
別名 トリ中鎖脂肪酸グリセリン(110281)
収載定書 薬品規(2003) EP(5)(Medium-chain triglycerides) FDA
用途 可塑剤、基剤、増味剤、軟化剤、乳化剤、賦形剤、溶剤、溶解補助剤、可溶化剤

最大使用量
経口投与 適量、一般外用剤 300mg/g、舌下適用 100mg/g、直腸腔内適用 977mg、静脈内注射 360mg/kg

単回投与毒性
該当文献なし

反復投与毒性
完全換ラットに中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)15%を添加した飼料を4週間投与すると、ALPは健常群に対しやや高値を示した(490 IU/L vs control 389 IU/L)が有意な差ではなかった。また、non-esterified fatty acidは有意に増加した(838 µEq/L vs control 783 µEq/L)。血清ケトン体は完全換ラット群では増加する傾向が認められ(0.23 mM vs control 0.13 mM)、MCTでさらに増加する傾向を認めた(0.28 mM)。尿中ケトン体はすべての群で検出されなかった。¹⁾(中村ら, 1987)

以下については該当文献なし

遺伝毒性
可燃性
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
成人の消化器疾患患者187例を対象にMCT(トリカプリリン7.87g)を含む経腸栄養剤ツインライン投与(400ml)の臨床試験において、有効率が約70%、43%に下痢、腹部膨満感などの副作用を認めたが、投与を中止した症例は8%であった。²⁾(清手ら, 1984)

- 引用文献
- 1) 中村ら 日本栄養・食糧学会誌 40(6): 485-495, 1987.
 - 2) 清手博 現代医療 26(7): 2517-2522, 1984.

和名 沈降炭酸カルシウム

英名 Precipitated Calcium Carbonate

CAS 471-34-1

別名 ホウイイトン、コロカルソー

収載公定書 JPN(14)食塩(7)(炭酸カルシウム) 製薬品-総記(1989)(軽質・重質炭酸カルシウム)USP/NF (28/23)(Calcium carbonate) EP(5) (Calcium carbonate) FDA

用途 滑沢剤、吸着剤、コーティング剤、顔料、膨脹剤、溶解補助剤、防曇剤

最大使用量

錠口投与 2.1g、一般外用剤 99.5mg/g、その他の外用 240mg/g
 □ GRAS(184.1191) (Calcium carbonate)

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	0.45 g/kg	Sweet, 1987 ¹⁾

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

試験系	試験薬	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌TA97, TA102	0.01-1 mg/plate 直接法、代謝活性化法	陰性	Fujita, 1987 ²⁾

癌原性

MNNGで惹起した胃・十二指腸腫瘍への炭酸カルシウムの影響をWistarラットで調べた。MNNGは飲水に投入(100 mg/L)して20週間与えた。炭酸カルシウムは餌に投入して与えた。1群は無処置対照(標準餌)、2群は10%NaCl、3群は10%NaClおよび15%炭酸カルシウム、4群は10%NaClおよび7.5%炭酸カルシウム、5群は7.5%炭酸カルシウムとした。その後、20週間は標準餌を与えた。40週目の腫瘍の腫瘍発生率は1群15%、5群16%で差がみられなかった。2群、3群、4群の発生率はそれぞれ59、63、43%であった。従って、炭酸カルシウムは胃・十二指腸腫瘍における拮抗作用はないとみなされた。Komatsu, 1991³⁾

コール酸で惹起した結腸腫瘍への炭酸カルシウムの影響をF344ラットで調べた。コール酸0.5%を34週間連続投与して腫瘍を惹起させた。その後、炭酸カルシウム(カルシウムとして2%)を51週間連続投与した。バイオマーカーとして、ODC (colon mucosal ornithine decarboxylase)、PKC (colon mucosal protein kinase C)を2、5、15、30、40週目に測定した。その結果、炭酸カルシウム群はコール酸惹起腫瘍後標準餌料を与えた群と比較して、生存率は高く、腫瘍の頻度、ODC濃度も低かった。従って、コール酸により惹起された結腸腫瘍はカルシウムにより抑制されるとみなされた。Pence, 1995⁴⁾

以下については該当文献なし

生殖発生毒性

局所刺激性

和名 デソキシコール酸ナトリウム

英名 Sodium Desoxycholate

CAS 302-05-4

別名 3,12-dihydroxycholan-24-ic acid; 3 α , 12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-ic acid, Deoxycholate Sodium

収載公定書 薬品類(2003)

用途 溶解補助剤

最大使用量

皮下注射 0.82mg、静脈内注射 41mg、脊髄腔内注射 0.82mg

JECFAの評価

錠口投与においては強い苦味のため、使用量に制限あり。通常の胆汁分泌の5%の量動は胆汁酸塩75mg(1.25mg/kg/day)に相当する。この量は正常な胆汁酸代謝に影響を与えない。1日当たりの許容摂取量(ADI)は0-1.25mg/kg

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	腹腔注	0.15mg/kg	Gillett, 1928 ¹⁾

錠口投与での毒性は低い。高用量(用量不明)でサボニンと同じ効果:粘膜炎、溶血、心臓にジギタリス様効果、中樞神経作用を発生する可能性あり。閉塞性黄疸がみられることもある。¹⁾(van Itallie et al., 1981)

反復投与毒性

報告なし。健康ヒトでも約1gがそれ以上の胆汁酸塩を生産処理しているため、実験の必要なしとされる。自然の胆汁酸塩の近い構成の物質であることを確かめる適切なspecificationが必要。²⁾

遺伝毒性

Aspergillus nidulansの異型接合体8種類を、デソキシコール酸ナトリウム(0.32, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8, 160 mg/100ml)を加えた培地で培養したところ、96 mg/100mlから対照と比較して有意に染色体異常が発生した。⁴⁾(Assinder SJ et al. 1982)

B. Subtilis H17 (Wild type, Rec+)とM45(Rec-)を培養し、0.1, 1, 10mg/discの濃度でデソキシコール酸を加えたる紙円盤を置く(Rec assay)を行った。デソキシコール酸は範囲に対する毒性を示したが、Rec+とRec-がほぼ同じ結果を示したことから変異原性を持たないと考えられた。⁵⁾(Yamada et al. 1993)

癌原性

ラット

腫瘍ラットにプロモーターとしてデソキシコール酸ナトリウムと、癌原性物質としてN-methyl-N'-nitro-N-Nitrosoguanidineを経口投与した結果、直腸に腫瘍が発生した。³⁾(Reddy et al., 1978)

雄のWistarラットにプロモーターとしてデソキシコール酸ナトリウムを0.2%飼料に投入して28週間、癌原性物質としてN-methyl-N'-nitrosoguanidineを0.003%飲水に投入して最初の8週間投与し、残り20週は水道水を与えた結果、食道にcarcinomaおよびpapillomaが発生した。³⁾(Ohta et al. 1978)

雄のWistarラットに最初の8週は通常の飼料を、続く20週はプロモーターとしてデソキシコール酸ナトリウム

その他の毒性

ヒトにおける知見

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series Calcium Carbonate(accessed; Dec. 2004, http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1193.htm)
- 2) Sweet DV, editor. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, Cincinnati, US Department of Health, 1987.
- 3) Fujita H, Sasaki M. Mutagenicity test of food additives with Salmonella typhimurium TA97 and TA102 (II), 1987; 38: 423-430
- 4) Komatsu S, Masuda T, Hisamichi S. Effect of calcium on rat gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, Tohoku J. Exp. Med., 1991; 165: 291-297
- 5) Pence BC, Dunn DM, Zhao C, Landers M, Wargovich MJ. Chemopreventive effects of calcium but not aspirin supplementation in cholic acid-promoted colon carcinogenesis: correlation with intermediate endpoints, Carcinogenesis, 1995; 16: 757-765

| メニュー |

を0.2%飼料に投入して投与した。同時に癌原性物質としてN-methyl-N'-nitrosoguanidineを0.003%飲水に投入して最初の8週間投与し、残り20週は水道水を与えた結果、食道にpapillomaが発生した。³⁾(Ohta et al., 1978)

雄のWistarラットに最初の8週はプロモーターとしてデソキシコール酸ナトリウムを0.2%飼料に投入して投与し、続く20週は通常の飼料を与えた。同時に癌原性物質としてN-methyl-N'-nitrosoguanidineを0.003%飲水に投入して最初の8週間投与し、残り20週は水道水を与えた結果、食道にpapillomaが発生した。³⁾(Ohta et al., 1978)

生殖発生毒性

胎齢 10.5日のラット胎仔を0.5mMデソキシコール酸ナトリウム存在下で48時間培養したところ、器官形成異常(主に大脳半球や心臓)や発達遅延がみられた。0.1mMではこれらの変化はみられなかった。また、5 μ gまたは5mMのデソキシコール酸ナトリウムを胎齢10.5日のラット胎児に経口投与したところ、胎仔の再吸収、形成異常が増加し、死産が増加した。出生した胎仔の体重は正常に比べて減少し、肝臓に強毒性に出血が見られた。⁴⁾(Zimber et al., 1988)

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

250-750mg、1日3回ヒトに錠口投与。胆管閉塞と重篤な肝炎を考慮すべきである。¹⁾(Martindale, 1972) 胆汁酸塩分泌検査の5週間11ヶ月、一日あたり2錠口投与を継続した結果、胆脂の吸収は改善され、患者の状態を悪化させる作用は出なかった。²⁾(Ross et al., 1955) 400mg錠口TIDで6人患者に投与したところ、6人中4人に食欲の減少がみられた。¹⁾(Gray et al. 1988)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.292 Cholic and desoxycholic acid and their salts (accessed; Dec. 2004, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je383.htm)
- 2) WHO Food Additive Series No.047 Cholic acid, desoxy- (and Na salt) (accessed; Dec. 2004, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40ab021.htm)
- 3) Toxnet-Chemical carcinogenesis-Deoxycholic acid sodium salt (accessed; Dec. 2004, http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/download.tlx)
- 4) Assinder SJ, Ypshall A. Mitotic aneuploidy induced by sodium desoxycholate in Aspergillus nidulans. Mutat. Res. 1982; 93: 101-8
- 5) Yamada K, Lim BO, Nonaka M, Sugano M. Measurements of mutagenic and antimutagenic activities of bile acids by Rec-assay. Biosci Biotechnol Biochem 1993; 57: 599-602
- 6) Zimber A, Yadin S, Zuzman I. The effects of secondary bile acid on rat embryos in vitro and in vivo. Telatology 1988; 38: 31A

| メニュー |

和名 テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット
英文名 Polyoxyethylene Sorbitol Tetraolates

CAS 9005-87-8
別名 テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット(60E.OJ)(108531)、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット(40E.OJ)(111129)
収載規定書 薬品規(2003) 外原規(2008)
用途 乳化剤

最大使用量
一般外用剤 10mg/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
- 発癌性

生殖発生毒性
(参考) WistarラットでTween 80の催奇形性試験を行った。妊娠ラットに10%までTween 80を含んだ食餌を妊娠7日から14日まで与えたが胎児に影響を認めなかった。¹⁾(Ems et al., 1988)

局所刺激性
(参考) 健康成人で皮膚水分喪失を調べたところ、polyorbate 60(9.8 vs control 8.2 g/m²h)はsodium lauryl sulfate(15.5 vs control 8.2 g/m²h)に比べあまり影響を与えなかった。²⁾(van der Valk et al., 1984)

その他の毒性
細胞毒性
(参考) polyorbate 60および80をHeLa細胞に添加して培養すると、0.3 mg/mlでは影響がなかったが、10 mg/mlではMTT法で毒性を認めた。³⁾(Bacakay et al., 2005)

(参考) ヒト線維芽細胞を用い、MTT法等で細胞毒性を調べたところ、LC50で、polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate(850 μg/mL) < polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate(210 μg/mL) < sodium lauryl sulfate(82 μg/mL) の順に毒性が増加した。⁴⁾(Arechabala et al., 1999)

ラットにおける知見
該当文献なし

- 引用文献
- 1) Ems M et al. Drug Chem Toxicol 11(3): 249-280, 1988.
 - 2) van der Valk PG et al. J Invest Dermatol 82(3): 291-293, 1984.
 - 3) Bacakay I et al. Eur J Pharm Sci 25(S1): S46-S47, 2005.
 - 4) Arechabala B et al. J Appl Toxicol 19(3): 163-165, 1999.

和名 デヒドロ酢酸
英文名 Dehydroacetic Acid

CAS 520-45-8
別名 3-アセト-6-メチル-2-ピロノン、3-Acetyl-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione、2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexanoic acid δ-lactone、Methylacetopyronone
収載規定書 薬品規(2003) 外原規(2008)
用途 防腐剤

最大使用量
経口投与 1mg

下記内容については、デヒドロ酢酸及びそのナトリウム塩を含む。

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	1000mg/kg	Merck Index, 1996 ¹⁾
ラット	経口	570mg/kg ナトリウム塩として	Merck Index, 1996 ¹⁾

イヌにデヒドロ酢酸400mg/kgに相当するナトリウム塩を経口投与したところ、数時間後に失調、嘔吐などの症状がみられ、72時間後には死亡した。²⁾(Seever, et al., 1950)

イヌにデヒドロ酢酸ナトリウム塩で180mg/kg経口投与したところ無症状であった。240mg/kgでも死亡は認められなかった。300mg/kgで呼吸性アルカローシスを認める個体があったが、72時間後には回復した。400mg/kgで死亡する個体が出現した。²⁾(Seever, et al., 1950)

反復投与毒性

マウス
デヒドロ酢酸のナトリウム塩を、120-330mg/kg/day、3または7日間経口投与されたマウスの肝臓において、肝臓における脂肪滴の増加が小葉中心性ないしは中間葉にみられた。肝臓における滑面小胞体の増加は殆ど認められなかった。酵素誘導はごくわずかに認められた。¹⁾(Kanai et al., 1981)

ラット
デヒドロ酢酸を0.3g/kg、34日間経口投与されたラットには体重減少が認められた。¹⁾(Spencer, 1982)

遺伝毒性

試験種	試験系	濃度	結果	文献
復帰試験	サルモネラ菌TA98 TA100,TA1573,TA1538	8mg/plate	陰性	Inveresk Research International, 1977 ¹⁾

発癌性

デヒドロ酢酸を0.1g/kg、2年間経口投与されたラットに薬物による影響は認められなかった¹⁾(Spencer, 1982)

生殖発生毒性

妊娠マウスに50、100、200mg/kg/dayを妊娠8日～15日の間経口投与した。高用量群に胎児の死亡率の増加と体重減少が認められた。全ての群で第14肋骨に異常が認められた個体があったが、対照と比較して有意な差は認められなかった。¹⁾(Shimbara, 1980)

局所刺激性

酢酸ブチルカルビトールに10%のデヒドロ酢酸を溶解させ、耳介内側と毛刈りした腹部に、週5日1日1回で4週にわたり塗布した(腹部は塗布後綿布によって保護)ところ、刺激性は認められなかった。²⁾(Adams et al., 1941)

その他の毒性

該当文献なし

ラットにおける知見

ヒトで腎臓障害、高用量で嘔吐、運動失調、昏睡を起こすことがある。¹⁾(Merck Index 1976)

皮膚に対する刺激性はないとされる。デヒドロ酢酸を0.01g/kg/dayで150日間経口投与されたヒトにおいて肉眼的に悪化作用は認められなかった。¹⁾(Merck Index 1976)

引用文献

- 1) Toxnet— Hazardous Substances Data Bank (HSDB) —Dehydroacetic acid (accessed: Dec. 2004, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/download.txt>)
- 2) Seever, MH, Shideman FE, Woods LA, Weeks JR, Kruse WT. Dehydroacetic acid (DHA). II General pharmacology and mechanism of action. J. Pharmacol Exp Ther. 1950; 89: 89-93
- 3) Adams EM, Irish DO, Spencer HC, Rowe VK. The response of rabbit skin to compounds reported to have caused acneiform dermatitis. Indust. Med. 1941; 10(2): 1-4
- 4) Shimbara S. Effect of sodium dehydroacetate (DHA-Na) orally administered to pregnant mice on the pregnancy and their fetuses. Nippon Kosho Eisei Zasshi 1980; 27: 91-7

和名 デヒドロ酢酸ナトリウム

英文名 Sodium Dehydroacetate

CAS

別名 3-アセト-6-メチル-2-ピロノンナトリウム塩

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7) 外原規(2006)

用途 基剤, 崩壊剤, 防腐剤, 保存剤, 溶解剤

■最大使用量

経口投与 600mg、一般外用剤 3mg/g、眼科用剤 0.5mg/mL、耳鼻科用剤 0.5mg/mL、殺虫剤 300mg/g

以下については【デヒドロ酢酸】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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 低置換ヒドロキシプロピルセルロース
英文名 Low Substituted Hydroxypropylcellulose

CAS

別名 Cellulose 2-hydroxypropyl ether, low substituted

収載公定書 JP(15) USP/NF(26/21)

用途 可溶(化)剤, 結合剤, コーティング剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤

☑ 最大使用量

経口投与 1.4g、舌下適用 54mg、直腸腔尿道適用 160mg

以下については【ヒドロキシプロピルセルロース】の項を参照.

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

| [メニューへ](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 天然ケイ酸アルミニウム
英文名 Natural Aluminum Silicate

CAS

別名 酸性白土

収載公定書 JP(15) 外原規(2006)

用途 賦形剤

■最大使用量
経口投与 400mg

■単回投与毒性
該当文献なし

■反復投与毒性

ラット

SD系ラット雌雄にケイ酸アルミニウムを1.3g/kgとなるよう飼料に混入して4週間与えた。その結果、臨床検査、剖検、病理組織学的検査成績に変化は認められなかった。

イヌ

ビーグル犬雌雄にケイ酸アルミニウムを1.2 g/kg/day(雄6匹、雌7匹)を4週間与え、諸検査(体重、尿、血液、臓器重量、病理組織)を実施した。その結果、シリコン化合物でみられる腎障害は観察されなかった。

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) Newberne PM, Wilson RB, Renal damage associated with silicon compounds in dogs, Proc. N. A. S., 1970; 65: 872-875

| メニューへ |

和名 デンブリン酸エステルナトリウム
 英名 Silicon Resin Emulsion, Dimethylpolyhydroxane

CAS CAS 53241-15-9
 別名
 収載定書 食薬(7)
 用途 薬剤

最大使用量
 一般外用剤 0.42g/g

JECFAの評価
 (1973年, 第17回)(Distarch Phosphate) ヒトのADI(1日摂取許容量) 制限しない ¹⁾

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス雌	経口	>24 g/kg体重 >19 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾
ラット雌	経口	>20 g/kg体重 >35 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾
モルモット	経口	>8.8 g/kg体重 >18 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾
ウサギ	経口	>7 g/kg体重 >18 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾
ネコ	経口	>6.8 g/kg体重 >8 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾

急性毒性の知見は少数の動物を用いた結果であるが、投与した用量では死亡例は見られなかった。また、投与されたモルモット、ウサギ及びネコの肝臓及び腎臓の病理学的所見に異常は見られなかった。Hodge, 1954 ¹⁾

反復投与毒性

ラット(雌雄10匹/群)をリン酸化リン酸デンプン(トリメタリン酸)をそれぞれ10%及び35%混ぜた飼料で60日間飼育したところ、雌ラットに体重増加抑制が飼育期間中定期的に見られた。また、この間に4匹の投与ラット及び2匹の対照群ラットが死亡したが、これらは投与物質によるものではないとみなされた。他のすべての動物の行動に異常は見られなかった。血液学的検査及び尿検査においても異常は見られなかった。投与群の雄ラットで肝重量が、また、投与群の雌雄のラットで腎重量が対照群に比べて低かったが、2つの臓器の肉眼的所見及び病理学的所見には差が認められなかった。Kohn et al., 1964 ¹⁾

雌ラット(5匹/群)にシリコーン樹脂(液体:350 cSt)をそれぞれ0.1, 0.2, 5.0, 10.0及び20.0 g/kg体重の用量で28日間にわたり、20回投与したところ、ラットの体重、血液像、臓器重量及び病理学的所見に異常は見られなかった。Rowe et al., 1948 ¹⁾

ラット(雌雄25匹/群)をトリメタリン酸加工デンプン及び非加工デンプンをそれぞれ0.2, 1.0, 及び5.0%混ぜた飼料で90日間飼育したところ、11匹の対照群ラットと3匹の投与群ラットが間欠発症性の疾病で死亡したが、残りのラットの被験物質による肉眼的及び病理学的所見に異常は見られなかった。また、臓器重量及び血液学的検査(45及び90日目)でも、両群に差は見られなかった。尿検査においても異常は見られなかつ

た。Kohn et al., 1964 ¹⁾

ジメチルポリシロキサン(DC151)をそれぞれ0.2%及び1.0%混ぜた飼料でラット(15匹/群、対照群は10匹)を飼育したところ、投与量、血液像及び生存率は対象群と差がみられなかった。しかし、最大投与群に軽い体重抑制の傾向が認められた。Pollard, 1960 ²⁾

ラット(雌雄各10匹/群)を2種類のジデンプリン酸(0.085%エステル化及び0.128%エステル化したリン酸)をそれぞれ0.5, 1.5及び4.5%混ぜた飼料で90日間飼育したところ、ラットの外見、行動、生存率、投与量、血液像、血液化学的指標及び尿検査にいずれの被験物質によると見られる異常は認められなかった。また、下痢や糞便量の増加も見られなかった。さらに、肉眼的及び病理学的所見においても異常は見られなかった。Till et al., 1970 ¹⁾

ミニプタ(ピットマンムーア種8匹/群)を3日目に離乳し、5.4%の非加工デンプン及び5.6%のジデンプリン酸を混ぜた飼料で25日間飼育したところ、2つの群の成長には差が見られなかった。試験終了後、血液(ヘモグロビン)及び血清(コレステロール、トリグリセリド、カルシウム、リン酸、アルカリフォスファターゼ、尿酸素、総タンパク、アルブミン及びグロブリン)生化学検査を行ったところ、2群間に差は見られなかった。相対的臓器重量、屠体の組成(水、脂肪、タンパク、灰分、Ca、PO₄、Na及びMg)及び肝臓の組成(水、脂肪、タンパク及び灰分)にも差は見られなかった。Anderson et al., 1973 ¹⁾

以下については該当文献なし

- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 腐敗性
- ☐ 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

☐ 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 Series No.5 Distarch Phosphate (accessed, Dec. 2008,)
- 2) WHO Food Additive Series No.1 Distarch Phosphate (accessed, Dec. 2008,)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 糖酸カルシウム

英文名 Calcium D-Saccharate

CAS 5793-89-5

別名 d-糖酸カルシウム、糖酸カルシウム四水和物、D-Glucaric acid calcium salt

収載公定書 薬添規(2003) USP/NF(28/23)

用途 安定(化)剤

■ 最大使用量

静脈内注射 237.1mg

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 トウヒ油
英文名 Orange Peel Oil

CAS
別名 橙皮油
収載公定書 外原規(2006)
用途 着香剤・香料

■最大使用量
経口投与 2.7mg

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 トウモロコシデンプン

英文名 Corn Starch

CAS

別名 トウモロコシ澱粉、Starch、Maize Starches

収載公定書 JP(15) USP/NF(26/21) EP(4)

用途 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 流動化剤, コーティング剤

☑ 最大使用量

経口投与 19g、一般外用剤 345mg/g、舌下適用 225mg、直腸腔尿道適用 103mg、歯科外用及び口中用 216mg

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

放射線殺菌されたコーンスターチと生のものを24ヶ月投与したが効力の差は現れなかった。¹⁾ (Truhaut et al., 1976)

☑ ヒトにおける知見

該当文献なし

☑ 引用文献

1) Truhaut R, Coquet B, Guyot D, Rouaud JL, Saint-Lebe L. Toxicologic evaluation of irradiated corn starch by long term experimentaion with rats. Eur J Toxicol Environ Hyg. 1976; 9: 347-56

| メニューへ |

和名 トコフェロール
英名 Tocopherol

CAS 59-02-9
別名 ビタミンE、d-α-トコフェロール(101988)
収載定書 JP(18) 食品(7) USP/NF(27/22) EP(4)
用途 安定(化)剤、抗酸化剤

口最大使用量
経口投与 6mg、一般外用剤 1mg/g、直腸薬液適量用 4mg

口JECFAの評価
ADI(1日許容摂取量)は「0.15-2mg/kg」と評価されている。(1988年)

口単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種別, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Rows for Rats and Mice.

α-α-コハク酸トコフェロール

Table with 4 columns: 動物種別, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Rows for Rats and Mice.

口反復投与毒性

ニワトリ
白色レグホン種のニワトリに酢酸d-α-トコフェロールを1kg当たり220-2200IU含有する飼料を3-8週間与えた。甲狀腺の機能低下が220IU群、骨格筋ミトコンドリアの呼吸率低下、成長率低下、プロトロンビン時間の延長、顕著な血球増加及びヘマトクリット値減少が2200IU群に認められた、プロトロンビン時間の延長はビタミンK注射により改善された。(March et al., 1973)

マウス
マウスを用いた2ヶ月間の反復経口投与試験の最大耐量は50g/kgであった。(Demole, 1939)

ラット
ラットを用いた2ヶ月間の反復経口投与試験の最大耐量は4g/kgであった。(Demole, 1939)

α-トコフェロール100mgを18週間投与したラットにリン代謝の亢進が認められたが、10mg投与では認められなかった。(Weissburger & Harris, 1943)

約50mgのビタミンEを週1回経口投与したラットに脂肪肝、動脈硬化及び大動脈内腔壁に膠原繊維の増殖を伴う内臓硬化が認められた。(Manns et al., 1947)

α-トコフェロールの高用量を投与したラットに肝コレステロール値の上昇及び組織脂肪蓄積の増加が認められた。(Alfin-Slater et al., 1972)

F344ラットに酢酸d-α-トコフェロールを1kg当たり500mg含有する飼料を39日間与えたが、肝トリグリセリド値に影響を及ぼさなかった。しかし、35又は39日間の20%エタノール飲水投与との併用は肝トリグリセリド値を増加させ、脂肪肝の発生を増強させた。(Levander et al., 1973)

離乳期ラットに酢酸d-α-トコフェロールを1kg当たり25(普通食、対照)、875、1750、3500又は35000mg含有する飼料を18週間与えた。最高投与群に顕著な体重低下及びGP1活性上昇が認められたが、875及び1750mg群には有害作用は見られなかった。(Dymerska & Park, 1975)

1群雄雄各20匹のCD系ラットにコハク酸d-α-トコフィリルポリエチレングリコール0、0.002、0.2又は21%含有食を90日間与えた。体重増加、摂食量、血液検査、血液化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。(Krasavage & Terhaar, 1977)

離乳期ラットにビタミンEを1kg当たり0、25、250、2500、10000又は25000IU含有する飼料を8又は18ヶ月間与えた。体重増加遅延、ALP活性上昇及び骨の灰分含量低下が10000及び25000IU群に認められた。病理組織学的検査は変更されていない。(Yang & Desai, 1977)

SD系ラットにd-α-トコフェロールとブチル化ヒドロキシルトロンを併用して7日間の経口投与又は腹腔内投与した。トコフェロールの血中濃度上昇作用、プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間の延長作用は経口投与群の方が強かった。(Takahashi et al., 1990)

口遺伝毒性

d-α-トコフェロールは7、12-ジメチルベンツ(a)アントラセンによる培養白血球の染色体切断率を低下させた。(Shamberger et al., 1974)

d-α-トコフェロールはS. typhimuriumの5菌株を用いた試験において、マロンアルデヒド及びβプロピオラクソンのフレームシフト変異誘発を顕著に抑制した。(Shamberger et al., 1976)

サルモネラを用いたin vivo及びin vitroの変異原性試験において、α-トコフェロールはN-ニトロソ-N-メチルウレアで誘発される変異を抑制した。(Kalinina et al., 1976)

口癌原性

マウス
マウスにおいて、ビタミンE欠乏食よりもα-トコフェロール2mg隔日投与の方がジベンゾアントラセン誘発の肺腫瘍発生率が高く、皮膚腫瘍発生率も高いことが報告されている(Telford, 1949)。最近の研究では、ビタミンEは7、12-ジメチルベンツアントラセン及びプロトン油で誘発される皮膚腫瘍の発生率を抑制することが報告されている。(Shamberger & Rudolph, 1966; Shamberger, 1972; Siega & Bracken, 1977)

ラット

小室胚芽から抽出されたトコフェロールの高用量投与によりラットに肉腫が発生することが初期的な研究で報告されたが、再現性はなかった。(Dingemans & van Eck, 1939; Evans & Emerson, 1939)

1群雄雄各40匹のCD系ラットに体重1kg当たり酢酸d-α-トコフェロール500、1000又は2000mgを含有する飼料を与え、82週間の反復投与試験(1群10匹)及び104週間の癌原性試験(1群50匹)を実施した。試験途中ではプロトロンビン血症が認められたため、対照群を含む全群にビタミンEを飼料に補充した。尿量及び生存率には被験物質の影響が認められなかった。血清肝酵素活性の上昇及び肝臓マクロファージの集積が被験物質投与群に認められた。乳腺腺腫の発生率と投与量との間に逆相関が観察されたが、癌原性を示唆する腫瘍発生率の変化はなかった。(Wheldon et al., 1983)

口生殖発生毒性

マウス
ICR系マウスに妊娠7日から11日までd-α-トコフェロール501mgを強制経口投与した。被験物質投与群では91胎児中の1例に奇形(脳ヘルニア、閉鎖及び小脳症)が認められたが、無胎児及び生理食塩液対照群のそれぞれ177、117胎児に奇形は見られなかった。(Book et al., 1974)

ラット

コハク酸d-α-トコフィリルポリエチレングリコール0、0.002、0.2又は2%含有食を雄雄のCD系ラットに与え、投

与開始後112及び175日に交配させF1世代第1及び第2産児を出した。被験物質投与開始後265日まで経口投与を継続した。被験物質を投与された被験動物の繁殖能及び哺育能に異常は認められず、血液検査及び臨床化学検査にも異常は見られなかった。(Krasavage & Terhaar, 1977)

1群15匹のCD系ラットに妊娠6日から18日までd-α-トコフィリルポリエチレングリコール0、0.002、0.2又は2%含有食を与えた。受胎率、胎児の外形及び骨格の検査に被験物質投与群と対照群との間に差は認められなかった。(Krasavage & Terhaar, 1977)

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

皮膚及び胃腸管刺激が小量抽出ビタミンE補充の初期的研究において報告されているが、α-トコフェロールに起因する否かは不明である。(Shute, 1938)

成人に対する数ヶ月投与においてα-トコフェロール1gの忍容性は良好で、短期投与では1g以上でも有害作用は認められていない。α-トコフェロール又はその酢酸塩20-600mgは有害作用を伴わずに臨床使用されている。(Finkler, 1949; McLaren, 1949; Sebrell & Harris, 1954)

比較的少量のα-トコフェロール服用による胃部不快感などが文献的に報告されているが、α-トコフェロールに含有される脂肪物質又は心理的因子が関与していると考えられる。(Sebrell & Harris, 1954)

ビタミンEの副作用として重篤な脱力感及び倦怠感が健康成人に報告されている(Cohen, 1973a, b)。これらの副作用は二重盲検臨床試験でもα-トコフェロール720mgを投与した2名の健康人に報告されており(Briggs, 1974; Briggs & Briggs, 1974)。その内の1名は血漿クレアチンキナーゼ活性の上昇及びクレアチン尿中排泄量の増加を伴っていた。高用量のビタミンEを服用した若い成人男性に無症候性のクレアチン尿症が報告されている。(Hilman, 1957)

小児の鉄欠乏性貧血に対する鉄剤治療にビタミンEサプリメントを併用すると、治療効果が顕著に低下することが報告されている。(Malhotra & Gross, 1989)

α-トコフェロール1000mgを3ヶ月間投与した晩発性皮膚ポルフィリン症患者の24時間尿中アンドロステロン、エチオコロン、デヒドロコロンステロンの顕著な増加及びプレグナンジオールの減少が認められた。(Pineili et al., 1972)

ビタミンEのクリーム塗布又はスプレーにアレルギー反応を呈する一部の患者はα-トコフェロールに対するパッチテストに陽性を示すことが報告されている。(Brodtkin & Bleiberg, 1965; Minkin et al., 1973; Aeling et al., 1973)

55歳の患者がプロトロンビン時間の延長と斑状出血のため来院した。患者はワルファリン及びクロフィブラートによる治療を受けており、更に最高1200IUのビタミンE製剤を2ヶ月間自己服用していた。ビタミンE服用中止により、プロトロンビン時間の異常は改善した。(Corrigan & Marcus, 1974)

α-トコフェロール300mgを投与した平均72歳の男性患者集団(52名)にコレステロール値の上昇が報告されているが(O'Neil, 1974)。300mgを投与した若い健康男性の小集団には同様の変化は認められなかった。(Briggs, 1974; Briggs & Briggs, 1974)

口引用文献

- 1) WHO Food Additive No.21 Tocopherol, 1986 (accessed Oct. 2004)
http://www.jishem.org/documents/wcfa/jcamono/v21a05.htm
2) Takahashi O, Ichikawa H, Sasaki M. Hemorrhagic toxicity of d-alpha-tocopherol in the rat. Toxicology, 1980 Aug;63(2):157-65.
3) Kalinina LM, Sardarty GM, Alekperov UK. Antimutagenic effect of alpha-tocopherol on the gene mutation frequency in Salmonella Genetika, 1979; 15(10): 1880-2.

メニューへ |

和名 トラガント
英名 Tragacanth

CAS
別名 トラガントガム
収載定書 JP(15)食薬(7)(トラガントガム) 外原類(2006) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 粘着剤、懸濁(化)剤、結合剤、基剤、粘着剤

口最大使用量
錠口投与 1.92g、その他の内用 10mg、一般外用剤 適量、舌下適用50mg/g、直腸錠尿道適用 20mg/mL、
歯科外用及び口中用 100mg/g

口GRAS(184,1351)(Gum tragacanth)

口JECFAの評価
ラットにおける無毒性量は経口投与で6000ppmであり、これは3000mg/kg bw/dayに相当する。ヒトにおける1
日許容摂取量(ADI)は規定されていない。1)(WHO Food Additive Series 20, 1985)

口単回投与毒性
種々の動物種を用い、食品グレードの12種のガム(カラゲニン、トラガント、アラビアゴム、グアーゴム、カラ
ヤゴム、アルギン酸塩、華天等)について、強制経口投与によるLD50を求めた。夫々の動物種は1群雄雄各5
匹で、9群を設けた。被験物を懸濁・溶解する溶媒には水、植物油、コーンオイル、タイズ油を用いた。動物
は投与前18時間絶食し、投与後は自由に摂取させて14日間観察した。LD50は2.8-18.0g/kgの範囲にあり、
殆どは5-10g/kgであった。一般的にウサギが最も感受性が高く、ラット及びマウスが最も低かった。1)
(Bailey, personal communication to WHO, 1978)

口反復投与毒性
ラット
1群10匹の離乳直後のラットに、2%のトラガントガムを含有する大豆-トウモロコシ食を37日間与えた。食餌
の消化性及びラットの成長に有意な影響は見られなかった。1)(Vohra et al., 1979)

ラットに、無糖給食に0、10、20又は40%のトラガントガムを含有する食餌を8-7週間与えた。一般的に多量類
の大量投与はエネルギー摂取の低下に伴う成長率の低下が見られるが、トラガントガムではいずれの動物
においてもエネルギー効率を減じることにはなかった。投与ラットの小腸重量は、単位長さ当りの粘膜の蛋白
及びDNAに酸化を与えることなく、約30%まで増加した。盲腸重量にも著明な影響が見られ、対照群に比し
10、20、40%群では夫々1.8、2.0及び4.2倍であった。これらの影響の程度は、食事中のトラガントガムの濃度
及び腸管内の細菌による分解のされ易さに依存する。1)(Eisenhaus et al., 1981)

ニワトリ
1群7匹の孵化直後のブロイラーに、2%トラガントガム混入大豆-トウモロコシ食を24日間与えた。トラガントガ
ム混入食により体重及び食餌の消化性は有意に低下した。1)(Vohra et al., 1979)

ウズラ
1群10匹の孵化直後の日本鶏に、2%トラガントガム混入大豆-トウモロコシ食を38日間与えた。トラガントガム
混入食は鶏の成長及び食餌の消化性に影響を与えなかった。1)(Vohra et al., 1979)

口遺伝毒性
Salmonella typhimuriumのTA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株及びSaccharo- myces cerevisiaeの

D4株を用い、突然変異原性を検討した結果、代謝活性化の有無に拘らず変異原性は見られなかった。1)
(Litton Bionetics, 1977)

ラット及びマウスを用いた宿主細胞試験(Host Mediated Assay)で、Salmonella typhimuriumのTA1530、G48
に突然変異は見られなかった。Saccharomyces cerevisiae D4のレック試験(Rec-Assay)でも異常は見られ
なかった。ラット骨髄細胞を用いたin vivoの系及びヒト肺細胞(wt. 38)の組織培養系においても染色体異常
は認められなかった。1)(Litton Bionetics, 1972)

口癌原性
該当文献なし

口生殖発生毒性
マウス
妊娠マウスに、ペルシトララントの1%懸濁液の1mL(1回又は0.2mLを5回)を、妊娠11-15日に腹腔内投与し
た結果、全ての胎仔は死亡した。経口又は皮下投与では全く異常は見られなかった。投与後胎仔が腸内細菌
(Enterobacter spp)に汚染されており、この影響である。1)(Frohberg et al., 1969)

妊娠マウスに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高1200mg/kg bw/dayまでを妊娠8-18日に経口投
与した。その結果、母獣に影響は見られず、催奇形性も認められなかった。1)(FDRL, 1972)

ラット
妊娠ラットに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高1200mg/kg bw/dayまでを妊娠8-15日に経口投
与した。その結果、1200mg/kg群で著大な母獣の死亡が認められた。死亡例では小腸粘膜の著しい出血が
見られた。しかし、生存母獣の胎仔には異常は見られなかった。1)(FDRL, 1972)

ハムスター
妊娠ハムスターに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高900mg/kg bw/dayまでを妊娠8-10日に経
口投与した。その結果、母獣に影響は見られず、催奇形性も認められなかった。1)(FDRL, 1972)

ウサギ
妊娠ラットに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高700mg/kg bw/dayまでを妊娠8-18日に経口投
与した。その結果、150、700mg/kg群で著大な母獣の死亡が認められた。死亡例では小腸粘膜の著しい出血
が見られた。しかし、生存母獣の胎仔には異常は見られなかった。1)(FDRL, 1972)

ラットにおける世代試験
1群雄雄各50匹のOsborne-Mendelラット(約21日齢)に、0、0.008、0.08、0.8又は8.0%のトラガントガム 混濁食
を投与し、19週後に交配し、F1世代を得た。F1世代は生後21日で離乳した。夫々の試験食を、F0ラットには
雄計27週間、F1ラットの1群雄雄各50匹には約20週間は与え続けた。体重、摂食量を測定すると共に、受胎
率、妊娠数、同腹仔平均胎仔数、生存生数、生育性、生後4日及び21日の生存数、離乳率、離乳時体重
をチェックした。投与終了時には血液、臨床化学検査、臓器重量、主要臓器の病理組織学的検査を行った。
更に特殊検査として肝のDNA、RNA、蛋白レベル並びに核酸代謝等についても併せて検討した。最高用量
の8%群では離乳時に食餌効率の低下に伴う有意な体重低下が見られた。体重の低下はF1でも見られ、特
に雄で顕著であった。血液学的検査には異常は見られず、臨床化学検査では軽微な影響が見られる項
目もあった。臓器の病理組織所見にも異常はなかった。肝の肥大が8%群で見られたが、DNA、RNA、蛋白等
の分析結果や病理所見と関連したものではなかった。肝のATP/ADP比はF0では著しく低下したがF1では異
常はなかった。1)(Graham et al., 1985)

その他
0.12Nの塩酸で溶解したトラガントガム7mg/kgを、ニワトリの受胎期の空気又は卵黄中に注入した結果、
死亡胚の有意な増加は見られなかった。孵化したヒヨコは全て正常であった。孵化しなかった胚は投与群で
22%、培養対照群で14%、通常のバックグラウンドは3.41%であった。1)(Bodder, 1974)

口局所刺激性
該当文献なし

口その他の毒性
感作性
トラガントガムは重要な反応を惹起する強力なアレルギーである。アレルギー反応は吸入又は経口摂取で現

れる。1)(Gelfand, 1943, 1949)

トラガントガムには、マウスを用いたin vivoの足腫腫脹試験(Food Pad Swelling Test)で免疫原性が認めら
れた。しかし、トラガントを精製していくと免疫反応は著しく軽減した。1)(Strobel et al., 1982)

口ヒトにおける知見
5人の健康人に、7日間コントロール食を与えた後9.9gのトラガントガム(3.3gを200mLの水に溶かしたゲル状
物を1日3回)を32日間与えた。コントロール食期間中及び試験終了時に、血中の糖、インシュリン及び脂質
(総コレステロール、HDL-コレステロール、リン脂質、中性脂肪)、血液検査、臨床化学分析等を行った。尿
については24時間尿を採取し、尿中の糖、蛋白及び血液をチェックした。糞便については8日間の糞便を採
集開始2-8日(コントロール食)及び投与後16-20日に採取した。その結果、トラガント投与による副作用は見
られなかった。小腸輸送時間の短縮、糞便の乾燥及び重量の増加を除き、いずれのパラメーターにも異
常は見られなかった。4名では糞便中の脂質濃度の上昇が見られた。1)(Eastwood et al., 1984)

口この項は食品・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

口引用文献
1) Tragacanth Gum (WHO Food Additives Series 20) The 29th meeting of the Joint FAO/WHO Expert
Committee on Food Additives(JACFA) World Health Organization, Geneva 1985 (Accessed: March 2008;
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v20ja16.htm)

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 トラガント末

英文名 Powdered Tragacanth

CAS

別名

収載公定書 JP(15)

用途 基剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, 粘着剤, 粘稠剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤

■最大使用量

経口投与 750mg、一般外用剤 50mg/g、歯科外用及び口中用 100mg

以下については【トラガント】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

■引用文献

| [メニューへ](#) |

和名 トリアセチン

英名 Triacetin

CAS 102-76-1

別名 グリセリルトリアセート(110887)、1,2,3-Propanetriol triacetate, glyceryl triacetate, triacetyl glycerine, Enzactin, Fungacetin

収載公定書 薬品規(2003) USP/NF(28/23) EP(5.0)

用途 可塑剤, 基剤, コーティング剤, 溶剤, 溶解補助剤

最大使用量

錠口投与 21.8mg、一般外用剤 300mg/g、歯科外用及び口中用 120mg/g

日GRAS(184,1901)

口JEOFAの評価

入手可能なデータ(毒性学的、生化学的データ等)によると、その物質の使用や、効果が期待される水準での使用による一日摂取量からは健康への危険性が認められないため、一日許容摂取量(ADI)は規定しない。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	□皮下	□2870mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
マウス	□腹腔内	□1400-1700mg/kg	SGest, 1963 ²⁾
マウス	□経口(雄)	□1800mg/kg	SGest, 1963 ²⁾
マウス	□経口(雌)	□1100mg/kg	Gest, 1963 ²⁾
ラット	□皮下	□2250mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ラット	□経口	□9000mg/kg	Unichema, 1994 ³⁾
ラット	□経口	□2000mg/kg	Unichema, 1994 ³⁾
ラット	□経口	□6400-12800mg/kg	Anstadt, 1978 ⁴⁾
ラット	□吸入(雄雌)	□1.721mg/L(4時間)	Unichema, 1994 ³⁾
ウサギ	□皮下	□5000mg/kg	Unichema, 1994 ³⁾
ウサギ	□皮下	□2000mg/kg	Unichema, 1994 ³⁾
モルモット	□皮下	□20mL/kg	Unichema, 1994 ³⁾

反復投与毒性

ラット

1群5匹の雄のラットにトリアセチンを1%、2%、4%、8%含む餌を16週間与えた結果、毒性は認められなかった。²⁾ (Blumthall, 1964)

3ヶ月の連続投与実験では、トリアセチンを20%含む餌を与えたラットには体重減少はみられず耐性を示した。80%含む餌では顕著な体重増加抑制および死亡率の増加が認められた。²⁾ (Sheftal et al., 1969)

調べた。軽度の紅斑が認められた。5から20cc/kgのトリアセチンを含む閉塞性パッチを3匹のモルモットに貼付けた結果、軽度の水腫と紅斑が観察された。高用量を投与した動物では軽度の皮膚刺激性が認められた。²⁾ (Anstadt, 1978)

1群3匹、3匹、2匹のモルモットを用いてトリアセチンの刺激性を調べた。14日間の観察期間の終了時には、紅斑、軽度の水腫、脱毛、剥離が認められた。²⁾ (Unichema et al., 1994)

その他の毒性

抗原性

トリアセチンを投与開始5日間、1日3回モルモットの皮膚に投与し、1、2、3週間後に再び投与したところ、モルモットへの感作性は認められなかった。²⁾ (Unichema et al., 1994)

閉ヒトにおける知見

未希釈のトリアセチンを用いてMaximization testを33人の被験者に実施した。トリアセチンは刺激性がないことが示唆されていたため、閉塞性パッチを用いて試験部位を2%ワウリル酸セチン(SLS)によって24時間前処理した。トリアセチンの閉塞性パッチを5日ごとに48時間前腕の掌側面に貼付した。10日から14日の非投与期間後に、以前に曝露していない右前腕にトリアセチンのパッチを貼付した。曝露の直前に、閉塞性パッチにより2%SLSを左前腕部に30分間曝露した。加えてSLS対照パッチとペトロラムパッチをそれぞれ左腕と右腕に貼付し、対照として用いた。未希釈のトリアセチンは刺激性も感作反応も示さなかった。²⁾ (Epstein, 1978)

Duhring-chamber testを健康な志願者20人に対して実施した。被験物質を50%の希釈液として24時間投与したところ、わずかに皮膚の反応が認められた。²⁾ (Unichema et al., 1994)

市販されているトリアセチン(ジアセチンやモノアセチンを含む)は、ヒトに重度の熱傷、疼痛、結膜の発赤を引き起こしたが、組織傷害性は認められなかった。純粋なトリアセチンよりもジアセチンが不快感を与えたと著者は主張している。²⁾ (Unichema 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) WHO Food Additive Series No.8 Triacetin, 1975 (accessed; Jan. 2006, <http://www.inohem.org/documents/jecfa/jecmono/v08j12.htm>)
- 2) Fiume MZ, Cosmetic Ingredients Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of triacetin. Int J Toxicol. 2003; 22 Suppl 2: 1-10

|メニューへ|

1群3匹の雄のSprague-Dawleyラットにトリアセチンを30%含む粉餌を3~4週あるいは12~13週間与えた。成長抑制が認められ、肝臓の腫大は全ての動物に認められた。²⁾ (Shepira et al., 1975)

脂肪の代わりに55%のトリアセチンを含む餌をラットに与えた結果、体重の増加がみられた。²⁾ (Opdyke, 1978)

0%、50%、90%(15.2および27.2g/L)のトリアセチンを7日間ラットに静脈内持続投与した結果、明らかな毒性徴候は認められなかった。²⁾ (Bailey et al., 1992)

雄のSprague-Dawleyラットを用いて、トリアセチンの消化管粘膜細胞や血漿蛋白への代謝の影響を調べた。ラットは全カロリーでの28.5%のトリアセチンを含む餌を30日間与えられたが、明らかな毒性徴候は認められなかった。²⁾ (Lynch et al., 1994)

250ppmのトリアセチンを1日8時間、週5日、64日間にわたって1群3匹のラットに吸入させた結果、NOELは250ppmであった。1日8時間、64日間8271ppmのトリアセチンを吸入させた3匹のラットも、NOELは8271ppmであった。²⁾ (Unichema et al., 1994)

250ppmのトリアセチンを蒸気として週5日、13週間にわたってラットに吸入させた。肝臓および腎臓重量、血球数、尿検査で変化は認められなかった。²⁾ (Unichema et al., 1994)

生殖毒性

成熟したキイロシヨウジョウバエ(Drosophila melanogaster)を用いて変異原性を調べた。0.2~0.3mgの用量において750分の1の割合で染色体に自然発生性の突然変異が認められた。²⁾ (Efranova, 1992)

サルモネラ菌株のTA1535、TA1537、TA1538を用いてトリアセチンを0.0013%、0.00085%、0.000325%の濃度でDMSOに溶解しPlate testを実施した。代謝活性化を行っても行わなくても変異原性は認められなかった。また、サルモネラ菌株のTA1535、TA1537、TA1538を用いてトリアセチンを0.0013%、0.00085%、0.000325%の濃度で、また酵母菌株D4を用いてトリアセチンを1.25%、2.5%、5%の濃度でDMSOに溶解し、suspension testを実施した。代謝活性化を行っても行わなくても変異原性は認められなかった。²⁾ (Litton Biometrics, Inc. 1978)

サルモネラ菌株TA1535、TA1537、TA98、TA100を用いて50から5000µg/plateのトリアセチン用量でAmes試験を実施した結果、代謝活性化を行っても行わなくても変異原性は認められなかった。²⁾ (Unichema et al., 1994)

mutagenicity

該当文献なし

carcinogenicity

該当文献なし

irritancy

ウサギ

50%の濃度のトリアセチンをウサギの結膜嚢へ投与した結果、顕著な充血と中程度の水腫が認められた。²⁾ (Li et al., 1941)

未希釈のトリアセチン0.1mlをウサギの結膜嚢へ投与した結果、1時間後に2.1/110、24時間後に1.5/110と標準的な成績を示した。²⁾ (Draize et al., 1944)

アルビンのウサギ8匹を用いて未希釈のトリアセチン0.1mlを結膜嚢へ投与した。眼はDraizeの方法によりスコア化し、角膜の厚さも測定した。また、1群4匹のウサギを用いて同様の処置を施し、2時間後と24時間後に実施した。2時間後ではDraizeスコアは1で、角膜の厚さに変化は認められなかった。2時間以降では角膜の乾燥重量/湿重量は有意に減少したが、24時間後では対照群と比較し有意な差は認められなかった。角膜の乾燥重量/湿重量は2時間後と24時間後で認められなかった。²⁾ (Conquet et al., 1977)

モルモット

閉塞性パッチを24時間貼付け、5あるいは10cc/kgのトリアセチンを2匹のモルモットに投与し皮膚刺激性を