

和名 トリイソオクタン酸グリセリン

英文名 Glyceryl Triisooctanoate

CAS 7360-38-5

別名 トリス-2-エチルヘキサン酸グリセリン, トリス-2-エチルヘキシル酸グリセリン(111166), トリオクタン酸グリセリル(520819)

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)(トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル)

用途 湿潤剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 50 mg/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

☑ 引用文献

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 トリイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル

英文名 Polyoxyethylene Glyceryl Triisostearate

CAS 63799-57-5

別名 PEG-3 Glyceryl Triisostearate, トリイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン(3E.O)

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 乳化剤

最大使用量

一般外用剤 7 mg/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

引用文献

| メニューへ |

和名 トリイソプロパノールアミン

英文名 Triisopropanolamine

CAS 122-20-3

別名

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 pH調節剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 18mg/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

☑ 引用文献

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 トリエタノールアミン
英文名 Triethanolamine

CAS 102-71-6

別名 Trolamine

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006) USP/NF (27/22)

用途 安定(化)剤, 緩衝剤, 基剤, pH調節剤, 乳化剤, 溶解補助剤

■ 最大使用量

静脈内注射 30mg、一般外用剤 40mg/g、舌下適用 3mg/g、殺虫剤 0.2mg/g

■ 単回投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD50(mg/kg体重) | 文献 |
|-----|-----------------------------|---------------|----------------------------|
| ラット | <input type="checkbox"/> 経口 | 2.34 g/kg | Knaak, 1997. ¹⁾ |

■ 反復投与毒性

ラット

24週間、ラットに1600 mg/kgまで増量した時に肝臓と腎臓に限定して、組織病理学的変化がみられた。肝臓の境界に、もうろうとした隆起と時折、脂質的变化がみられた。またF-344ラットに2年間の飲水による投与(オスで525~1100 mg/kg、メスで910~1970 mg/kg)で、体及び腎臓が萎縮した。しかしB6C3F1メスでは診られなかった。癌性のものはいずれもみられなかった。¹⁾ (Knaak et al., 1997)

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) Knaak JB, Leung HW, Stott WT, Busch J, Bilsky J. Toxicology of mono-, di-, and triethanolamine. Occidental Chemical Corp. Niagara Falls, NY 14302, USA. 1997

| メニューへ |

和名 トリエチレングリコール
英名 Triethylene Glycol

CAS 112-27-6
別名
収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)
用途 溶剤

最大使用量
一般外用剤 100mg/g

口鼻投与と毒性
該当文献なし

口反復投与と毒性
ラット

Fischer 344ラットを用い、トリエチレングリコール(TEG)の14日投与による予試験及び90日間投与による亜慢性毒性試験を行った。投与はいずれも経口で行い、その濃度は0、10000、20000又は50000ppmである。これは14日間投与では夫々雌で0、1132、2311、5918mg/kgに、雄で0、1177、2411、6209mg/kgに相当する。90日間投与では夫々雌で0、748、1522、3849mg/kgに、雄で0、848、1699、4360mg/kgに相当する。

14日間投与では死亡例はなく、臨床徴候も見られなかった。体重、血液学的、血清生化学的検査、臓器重量及びそれらの肉眼的、組織形態的観察では雌雄共に投与量の増加及び尿量の増加、pHの低下が見られた。

尿量の増加は雄の中用量群でも見られた。90日間投与においても死亡例はなく、毒性徴候も見られなかった。臓器の肉眼的、組織形態的観察では用量依存性の変化はなかった。体重は高用量群の雌雄で減少した。体重増加は雌雄とも全ての群で抑制された。血液学的所見では雌では異常は見られなかったが雄では中、高用量群で赤血球数、ヘマトクリットの軽度低下が、高用量群でヘモグロビンの低下が見られた。

尿検査では用量依存性のpHの低下が見られ、尿量の増加は主として高用量群で明らかであった。以上、TEGは亜慢性的投与によっても局所的又は臓器特異的な毒性を示さない。これらの知見は既知のエチレングリコール及びトリエチレングリコールの反復経口投与による毒性(特に腎毒性)と対比的である。TEGは、より低分子量の同族体に対し経口投与による毒性は有意に弱い。¹⁾(Van Miller & Ballantyne, 2001)

遺伝毒性
Toxinet 資料

| 試験種 | 試験系 | 濃度 | 結果 | 文献 |
|--|---|-------------------------------------|----|--|
| 復帰突然変異 代謝活性化なし | サルモネラ菌TA98 TA100,TA1535 TA1537,TA1538 | 100-10000 µg/plate preincubation | 陰性 | Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and information center 1998 ²⁾ |
| 復帰突然変異 代謝活性化 ラット肝 S-9 Phenobarbital & β-naphthoflavone | サルモネラ菌TA98 TA100,TA1535 TA1537,TA1538 | 100-10000 µg/plate preincubation | 陰性 | Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and information center 1998 ²⁾ |
| 復帰突然変異 代謝活性化なし | 大腸菌WP2 uvrA | 100-10000 µg/plate preincubation | 陰性 | Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and information center 1998 ²⁾ |

ヒトにおける知見

誤用

トリエチレングリコール(TEG)を摂取して代謝的酸血症(metabolic acidemia)を呈し、エタノール投与により治癒した症例報告。22歳の女性で、TEG(99%)で抽出した尿液(urine fluid)を意欲して嚥下と代謝的酸血症(pH:7.03、PCO2:44mmHg、重炭酸塩:11mmol/L、陰イオンギャップ:30mmol/L、血清クレアチニン:mol/L)を来した。1-1.5時間後に救急部に搬入された。直ちに重炭酸ナトリウム100mmolを点滴静注された。夜いでエタノールを血中濃度として100mg/dL維持できるように点滴静注した。

酸血症は8時間に亘って徐々に回復し、12時間後には換替した。エタノールの点滴は合計22時間続けた。酸血症の再発は見られなかった。搬入時点で血中のエタノール、エチレングリコール、メタノールはサリチル酸と同様、検出されなかった。服用薬物スクリーニングと薄層クロマトグラフィーでは他物質は検出されなかった。患者は症状後36時間で解放された。結論として、純粋のTEG中毒では昏睡と酸血症を来すがエタノールのようなアルコール脱水酵素阻害剤で治療可能である。³⁾(Vasiliadis et al., 1999)

引用文献

- 1) Van Miller JP, Ballantyne B. Subchronic peroral toxicity of triethylene glycol in the Fischer 344 rat. Vet. Hum. Toxicol. 2001; 43(5): 269-76
- 2) Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center. Japan Mutagenicity Test Data of Existing Chemical Substances based on the Toxicity Investigation of the Industrial safety and Health Law; 1998
- 3) Bossert NL, Reel JR, Lewton AD, George JD, Lamb JC 4th. Reproductive toxicity of triethylene glycol and its diacetate and dimethyl ether derivatives in a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 1992; 18(4): 802-8
- 4) Ballantyne B, Snellings WM. Developmental toxicity study with triethylene glycol given by gavage to CD rats and CD-1mice. J.Appl.Toxicol. 2005; 25(5): 418-28
- 5) Vasiliadis J, Graudins A, Dowsett RP. Triethylene glycol poisoning treated with intravenous ethanol infusion. J.Toxicol. Clin. Toxicol. 1999; 37(6): 773-6.

メニュー

| | | | | |
|--|-------------|-------------------------------------|----|--|
| 復帰突然変異 代謝活性化 ラット肝 S-9 Phenobarbital & β-naphthoflavone | 大腸菌WP2 uvrA | 100-10000 µg/plate preincubation | 陰性 | Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and information center 1998 ²⁾ |
|--|-------------|-------------------------------------|----|--|

口鼻投与

該当文献なし

口鼻発生毒性
マウス

Swiss SD-1マウスに、トリエチレングリコール(TEG)、トリエチレングリコールジアセテート(TGD)又はトリエチレングリコールジエチルエーテル(TGDE)を飲料水に混ぜて与え、繁殖機能に及ぼす影響について検討した。被験物の濃度は、TEG:0、0.3、1.5、3%、TGD:0、0.75、1.5、3%、TGDE:0、0.25、0.5、1%である。これら各被験物を1群毎に各20匹の両性ペアに98日間投与した。

対照群には雌雄各40匹の両性ペアを用いた。繁殖機能は各ペア一当りの出産回数、1出産当りの生仔数、生仔生率、生仔体重で評価した。TEG、TGDは濃度を3%まで上げても繁殖機能に明らかな影響は見られなかった(夫々0.75、5.45g/kgに相当)。しかし、TEG1.5又は3%群のペアから生まれた生仔の生率時体重は対照群、TEG0.3%群に比し有意に低く、TGD3%群からの出産率は生後14及び21日目の授乳期体重は有意に低かったが、可逆性であった。これらにTGDMEでは1出産当りの生仔数、生仔生率の低下は用量依存傾向があり、1%群(1.47g/kgに相当)においては少なくとも1回の出産を経験したペアの比率の低下を含め、明らかに繁殖毒性が認められた。クロスオーバー実験による結果、TGDEは雄よりは雌で繁殖毒性はより強かった。これらのデータはTGDE(1.47g/kg)はSwissマウスに対し繁殖毒性を有していることを示している。一方、TEG及びTGDは最も高用量(夫々0.75、5.45g/kg)においても明らかな繁殖毒性は認められなかった。³⁾(Bossert et al., 1992)

CD-1系妊娠マウスに、トリエチレングリコール(TEG)の0、563、5630又は11260mg/kg/dayを妊娠5-15日に胃管を用いて経口投与した。妊娠18日目に母鼠を剖検し、母鼠については体重、子宮、肝、腎重量を測定し、着床部位を観察した。腎については組織学的な検査も行った。胎仔については体重、性別、奇形及び骨格成長等を観察した。高用量の11260mg/kg群では、母鼠に臨床徴候及び腎の相対重量の増加が見られたが、腎の組織像は正常であった。異体、着床には被験物投与の影響は見られなかった。胎仔体重は5630mg/kg以上の群で低下し、それに伴って11260mg/kg群では前頭骨、後頭骨、後肢指基節骨の、5630mg/kgでは腸骨の化骨遅延が見られた。いずれの用量においても生物学的に意味ある胎仔毒性及び奇形性は認められなかった。胎仔形成期に投与したTEGのマウスにおける最大無作用量(NOEL)は、母鼠に対しては5630mg/kg、胎仔に対しては563mg/kgであった。⁴⁾(Ballantyne & Snellings, 2005)

ラット
CD系妊娠ラットに、トリエチレングリコール(TEG)の0、1126、5630又は11260mg/kg/dayを妊娠5-15日に胃管を用いて経口投与した。妊娠21日目に母鼠を剖検し、母鼠については体重、子宮、腎重量を測定し、着床部位を観察した。腎については組織学的な検査も行った。胎仔については体重、性別、奇形及び骨格成長等を観察した。高用量の11260mg/kg群では、母鼠に体重減少、摂食量及び体重増加の抑制、尿量の増加、腎相対重量の増加が見られた。体重減少と尿量の増加は中用量の5630mg/kg群でも見られた。腎の組織像は正常であった。異体、着床には被験物投与の影響は見られなかった。胎仔体重は高用量群で低下し、それに伴って胸部の化骨遅延が見られた。いずれの用量においても生物学的に意味ある胎仔毒性及び奇形性は認められなかった。胎仔形成期に投与したTEGのラットにおける最大無作用量(NOEL)は、母鼠に対しては11260mg/kg、胎仔に対しては5630mg/kgであった。⁴⁾(Ballantyne & Snellings, 2005)

鼻所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 トリオlein酸ポリオキシエチレンソルピタン(20E.O.)

英文名 Polyoxyethylene Sorbitan Trioleate (20E.O.)

CAS 9005-70-3

別名 ポリソルベート85、Polysorbate 85、NIKKOL TO-30V

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 乳化剤

☑最大使用量

一般外用剤 90mg/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

☑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 トリカプリリン
英名 Tricaprin(JAN), Tricaprylin

CAS 538-23-8
別名 トリカプリリン酸グリセリン, 三カプリル酸グリセリン, Caprylic Acid, 1,2,3-Propanetriyl Ester, Glyceryl Tricaprylate, Trioctanoïn (POF), Capex 6000, Dub T08, Estol 1803, Heet TC, Trivent OC-G
収載公定書 局外規(2002) 外原規(2008)
用途 滑剤, 賦形剤

口最大使用量
経口投与 900mg

口単回投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD50(mg/kg体重) | 文献 |
|-----|------|------------------------------|---------------------------------|
| マウス | 経口 | 34.2 g/kg (雄), 29.8 g/kg (雌) | Ohta et al., 1970 ¹⁾ |
| ラット | 経口 | 34.2 g/kg (雄), 33.3 g/kg (雌) | Ohta et al., 1970 ¹⁾ |

口反復投与毒性

ラット
4~5週齢のWistar系雄ラットに、各群10匹を用いて、Tricaprin(TC)を10mL/kg, 5mL/kg, 2mL/kgの用量で4週間連続経口投与を行った。途中死亡例は10mL/kg群で雄雄各2匹、5mL/kg群で雄2匹、雌1匹がみられた。血液検査では、10mL/kg群で、白血球が増加し、2mL/kg群で、赤血球の減少がみられた。血液生化学検査では、10mL/kg群で尿素窒素、GPTの減少、5mL/kg群で尿素窒素の減少、2mL/kg群でグルコースの増加およびGOTの減少がみられた。臓器重量は10mL/kg群雄および5mL/kg群雄で心臓、脾臓、腎臓、膵臓が、2mL/kg群雄では心臓、膵臓が対照群に比べ減少した。剖検所見では、死亡例において、やや著明な肺炎がみられた。

剖検所見では、肝臓の核濃縮(5mL/kg群雄で1例)、腎臓の軽度小円形細胞浸潤(10mL/kg群雄で1例、対照群雄1例)、心臓の軽度右室の細胞浸潤(5mL/kg群雄各1例、対照群雄1例)、肺動脈の軽度増大、肺動脈の軽度うっ血、脾臓の軽度うっ血、髄外造血(各群多数例)が認められた。その他一般状態、免疫反応、尿検査において対照群との間に差は認められなかった。¹⁾(Ohta et al., 1970)

Wistar系ラット、4~5週齢を用い、Tricaprin(TC)を10mL/kg, 2mL/kg, 対照群として蒸留水10mL/kg, 大豆油10mL/kgを、8ヶ月間連続経口投与した。

一般状態、免疫状態に変化は認められなかった。実験中の死亡例は、2mL/kg群で1例、10mL/kg群で3例、大豆油群4例であった。尿、血液、血清検査で、蒸留水群と比較して、蛋白質の増加(大豆油群)、GPT減少(大豆油群)、GOT減少(10mL/kg群)がみられ、大豆油群と比較して、尿素窒素の減少(2mL/kg群)、尿素窒素(2mL/kg群)、腎臓(10mL/kg群)が増加した。大豆油群とTC群に差は認められなかった。剖検・病理検査では、糸球体の増大、糸球体基底膜の肥厚、心筋の硝子移変性、胸部大動脈の外膜における炎症細胞浸潤が、TC群、大豆油群ともに認められた。¹⁾(Ohta et al., 1970)

口遺伝毒性

Salmonella typhimurium のTA1535ではS9+で陽性、TA97、TA98、TA100はS9の有無に関わらず陰性。²⁾(NTP, 1994)

口癌原性

ラット
雄のF344/Nラットを用いて、Tricaprin(TC)2.5、5、10mL/kgを週5日、2年間連続経口投与した。2年間生存率は対照群に比べ低く(対照群、31/50; 2.5 mL/kg, 30/50; 5mL/kg, 31/50; 10mL/kg, 23/53)、瀕死状態や死亡はTCの毒性によるものと考えられる。病理検査では、脾臓の外分泌腺過形成や線腫(対照群、2.5 mL/kg群、5 mL/kg群、10mL/kg群)、過形成: 8/49, 9/49, 18/49, 28/50; 線腫: 2/49, 8/49, 13/49, 18/50)が用量依存的にみられた。また、胎育の増殖異常発現率(基底細胞過形成: 4/50, 7/50, 12/49, 21/52; 扁平上皮乳頭腫: 0/50, 0/50, 3/50, 10/53)も用量依存的にみられた。神経障害は、10mL/kg群で減少し、重症度も用量依存的に軽減した(頻度[重症度]: 48/50[2.0], 42/50[1.5], 45/50[1.7], 27/49[0.9])。単核細胞白血球の出現頻度は、10mL/kg群で減少した(23/50, 26/50, 22/50, 9/53)。³⁾(NTP, 1994)

口生殖発生毒性

マウス
生後4~8週齢のICR-JCL系マウスに妊娠7~12日の8日間連続経口投与を実施。投与量は、Tricaprin(TC)を10mL/kg, 2mL/kg, 対照群として生理食塩水10mL/kg, 大豆油10mL/kgとした。妊娠18日目に、胎動後、子宮および子宮内胎児を観察し、胎着床数、生胎児数、吸収胎数、死胎児数を調べた。生胎児は、性別、外形異常の有無、体重測定後、骨格透明標本を作成し、骨格異常の有無を観察した。

母体体重増加、一般症状、胎着床数、胎児重量は、対照群と比べ、著明な差はみられなかった。外形異常は、口重薬(2mL/kg群1例、10mL/kg群2例、生食群1例)、内反足(2mL/kg群3例、10mL/kg群4例、生食群1例、大豆油群4例)が認められた。また、骨格異常は、重症薬(10mL/kg群1例)、胎着床(2mL/kg群2例)が認められた。¹⁾(Ohta et al., 1970)

ウサギ

体重2.5~3.8kgの日本白色ウサギを使用した。投与量はTricaprin(TC)を3mL/kgとし、対照群として生理食塩水3mL/kg, 大豆油3mL/kgとした。妊娠母体への投与は、妊娠7~18日の10日間連続経口投与を行った。妊娠20日目に、胎動後、胎着床数、生胎児数、吸収胎数、死胎児数を調べた。生胎児は、性別、外形異常の有無、体重測定後、骨格透明標本を作成し、骨格異常の有無を観察した。母体体重増加、一般症状、胎着床数、生胎児数、胎児重量は対照群と比べ、著明な差はみられなかった。外形異常および骨格異常は、認められなかった。¹⁾(Ohta et al., 1970)

以下については該当文献なし

口局所刺激性

口その他の毒性

口ヒトにおける知見

口引用文献

- Ohta K, Matsuo Y, Ichikawa Y, Yamamoto K. Toxicity, Teratogenicity and Pharmacology of Tricaprin. Oyo Yakuri(Pharmacometrics)1970 Apr; 4: 871-82
- National Toxicology Program. NTP Comparative Toxicology Studies of Corn Oil, Safflower Oil, and Tricaprylin (CAS Nos. 8001-30-7, 8001-23-8, and 538-23-8) in Male F344/N Rats as Vehicles for Gavage. Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser., 1994 Apr; 4218: 1-314

| ホームへ |

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 トリステアリン酸ソルビタン
英名 Sorbitan Tristearate

CAS 28858-19-5
別名
収載公定書 外原規(2008)
用途 乳化剤

口最大使用量
一般外用剤 40mg/g

口単回投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg体重) | 文献 |
|-----|------|---|--------------------------|
| ラット | 経口 | LD ₅₀ 15.9 g/kg CMGIに0.5%濃度 | CTFA, 1981 ¹⁾ |

以下については該当文献なし

口反復投与毒性

口遺伝毒性

口癌原性

口生殖発生毒性

口局所刺激性

ウサギを用いて、トリステアリン酸ソルビタンの皮膚刺激性をDraize法に従って調べた。30%トリステアリン酸ソルビタンを剃毛した皮膚に24時間閉塞パッチを行い、24、72時間目に評価点をつけた。その結果、皮膚一時刺激インデックスはゼロで刺激性はないとみなされた。Treon, 1983¹⁾

ウサギを用いて、トリステアリン酸ソルビタンの眼刺激性をDraize法に従って調べた。30%トリステアリン酸ソルビタン0.1 mLをウサギ9羽の右眼に点眼した。点眼20秒後に3羽については、20 mLの水で洗眼した。点眼1、24、48、72、96時間目に評価点をつけた結果、洗眼、非洗眼群いずれも刺激性はみられなかった。Treon, 1983¹⁾

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

トリステアリン酸ソルビタン原液を被験者201名に、40%水性液を被験者10名に閉塞パッチ(Schwartz Prophetic Patch法)を行った。その結果、いずれの例も皮膚刺激性は認められなかった。

口引用文献

- Cathers LE. Final report on the safety assessment of sorbitan stearate, sorbitan laurate, sorbitan sesquileate, sorbitan oleate, sorbitan tristearate, sorbitan palmitate, and sorbitan trioleate. J. Am. Coll. Toxicol. 1985; 4: 85-121

| PageTop

| ホームへ |

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

和名 トリクロロエタン
 英名 Trichloroethane

CAS 71-55-8
 別名 メチルクロロホルム, 1, 1, 1-トリクロロエタン
 収載規定書
 用途 溶剤

最大使用量
 一般外用剤 0.3 mL/mL

口単回投与毒性

| 動物種別 | 投与経路 | LD50(mg/kg体重) | 文献 |
|--------|------|------------------------------|--------------------------------|
| マウス雄 | 口飲 | 0700 mg/kg | Torkelson, 1958 ¹⁾ |
| マウス雄 | 口腹腔内 | 0700 mg/kg | Gradiaki, 1974 ¹⁾ |
| マウス雄 | 口腹腔内 | 0608 mg/kg | Klaassen, 1966 ¹⁾ |
| マウス雄 | 口吸入 | 020g/m ³ /30min | Woolverton, 1981 ¹⁾ |
| マウス雄 | 口吸入 | 072.4 g/m ³ /6hr | Gradiaki, 1978 ¹⁾ |
| マウス雄 | 口吸入 | 011.1 g/m ³ /2hr | Horiguchi, 1971 ¹⁾ |
| マウス雄 | 口吸入 | 099.1 g/m ³ /1hr | Moser, 1985 ¹⁾ |
| マウス雄 | 口吸入 | 0111 g/m ³ /30min | Moser, 1985 ¹⁾ |
| マウス雄 | 口吸入 | 0159 g/m ³ /10min | Moser, 1985 ¹⁾ |
| ラット雄 | 口飲 | 04300 mg/kg | Torkelson, 1958 ¹⁾ |
| ラット雄 | 口飲 | 011000 mg/kg | Torkelson, 1958 ¹⁾ |
| ラット雄 | 口吸入 | 072.2 g/m ³ /3hr | Adams, 1950 ¹⁾ |
| ラット雄 | 口吸入 | 078.9 g/m ³ /7hr | Adams, 1950 ¹⁾ |
| ラット雄 | 口吸入 | 098.4 g/m ³ /4hr | Siegel, 1971 ¹⁾ |
| ラット雄 | 口吸入 | 065.8 g/m ³ /6hr | Bonnet, 1981 ¹⁾ |
| ラット雄 | 口吸入 | 0205 g/m ³ /15min | Clark, 1982 ¹⁾ |
| ウサギ雄 | 口飲 | 010500 mg/kg | Torkelson, 1958 ¹⁾ |
| ウサギ雄 | 口皮膚 | 015800 mg/kg | Torkelson, 1958 ¹⁾ |
| モルモット雄 | 口飲 | 06800 mg/kg | Torkelson, 1958 ¹⁾ |
| イヌ雄 | 口腹腔内 | 04140 mg/kg | Klaassen, 1967 ¹⁾ |

EC₅₀ (正向反射に及ぼす影響)

| ラット | 吸入 | 45.8 g/m ³ /4hr | Mullin, 1982 ¹⁾ |
|-----|----|----------------------------|----------------------------|
|-----|----|----------------------------|----------------------------|

EC₅₀ (協調性に及ぼす影響)

1967)

ラットにトリクロロエタン54000 mg/m³(10000 ppm)を1日1時間で3ヵ月間吸入投与を行った結果、麻酔性の作用(鎮静、過性の嘔吐)及び相対肝重量の増加が認められたが、器質障害は認められなかった。(Torkelson, 1958)

Wistarラットにトリクロロエタン1100 mg/m³(204 ppm)を1日8時間、週5日で14週間吸入投与した結果、毒性徴候は認められなかった。(Eben, 1974)

ラットにトリクロロエタン5400, 1350 mg/m³(1000, 250 ppm)を100日間連続吸入投与した結果、低用量群では変化が認められなかったが、高用量群では相対肝重量の増加が認められた。(McEwen, 1974)

ラットにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週5日で6ヵ月間吸入投与した結果、中毒徴候は認められなかった。(Torkelson, 1958)

ウサギ
 ウサギにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週5日で6ヵ月間吸入投与した結果、中毒徴候は認められなかった。(Torkelson, 1958)

ウサギに1,1,1-トリクロロエタン11880 mg/m³(2200 ppm)を1日8時間、週5日で6週間吸入投与した結果、唯一、体重増加抑制は認められたが、血液学的所見、血清尿酸値、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。(Prendergast, 1967)

ウサギに1,1,1-トリクロロエタン2058, 754 mg/m³を90日間連続吸入投与した結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では死亡例が3例中1例にみられた。生存例では肺にうっ血が軽々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。(Prendergast, 1967)

モルモット
 モルモットにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週5日で6ヵ月間吸入投与を行った結果、中毒徴候は認められなかった。(Torkelson, 1958)

モルモットに1,1,1-トリクロロエタン11880 mg/m³(2200 ppm)を1日8時間、週5日で6週間吸入投与を行った結果、体重増加、血液学的所見、血清尿酸値、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。(Prendergast, 1967)

モルモットに1,1,1-トリクロロエタン27000, 18200, 8100, 3510, 0 mg/m³(5000: 3000, 1500, 850, 0 ppm)を1日7時間、1〜3ヵ月間0〜45回吸入投与を行った結果、被験物質吸入群では体重増加抑制が認められたが、その他の毒性徴候は認められず、血清尿酸値にも変化はなかった。唯一、被験物質と関連した変化としては、病理組織学的検査における肝臓の脂肪性で死亡はともなっていない。(Adams, 1950)

モルモットに1,1,1-トリクロロエタン2058, 754 mg/m³を90日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では肺にうっ血が軽々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。(Prendergast, 1967)

イヌ
 イヌにトリクロロエタン5400, 1350 mg/m³(1000, 250 ppm)を100日間連続吸入投与を行った結果、毒性徴候は認められなかった。(McEwen, 1974)

イヌにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週5日で6ヵ月間吸入投与を行った結果、中毒徴候は認められなかった。(Torkelson, 1958)

イヌに1,1,1-トリクロロエタン11880 mg/m³(2200 ppm)を1日8時間、週5日で6週間吸入投与を行った結果、唯一、体重増加抑制が認められたが、血液学的所見、血清尿酸値、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。(Prendergast, 1967)

イヌに1,1,1-トリクロロエタン2058, 754 mg/m³を90日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では肺にうっ血が軽々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。(Prendergast, 1967)

サル
 サルにトリクロロエタン5400, 1350 mg/m³(1000, 250 ppm)を100日間連続吸入投与を行った結果、毒性徴候は認められなかった。(McEwen, 1974¹⁾)

サルにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週5日で6ヵ月間吸入投与を行った結果、中毒徴候は認め

| ラット | 吸入 | 20.4 g/m ³ /4hr | Mullin, 1982 ¹⁾ |
|-----|----|----------------------------|----------------------------|
|-----|----|----------------------------|----------------------------|

EC₅₀ (懸濁能(Inverted)に及ぼす影響)

| マウス | 吸入 | 31.0 g/m ³ /1hr | Moser, 1985 ¹⁾ |
|-----|----|----------------------------|---------------------------|
|-----|----|----------------------------|---------------------------|

EC₅₀ (アドレナリンに対する)

| イヌ | 吸入 | 37.8 g/m ³ /5min | Clark, 1982 ¹⁾ |
|----|----|-----------------------------|---------------------------|
|----|----|-----------------------------|---------------------------|

EC₅₀ (血圧低下に及ぼす影響)

| イヌ | 吸入 | 21.8 g/m ³ /a few min | Kobayashi, 1983 ¹⁾ |
|----|----|----------------------------------|-------------------------------|
|----|----|----------------------------------|-------------------------------|

口反復投与毒性

マウス
 マウスに1,1,1-トリクロロエタン5.6 g/kgをコーン油に溶解して6週間(週5日投与)経口投与した結果、死亡例は認められなかった。(NCL, 1977)

マウスにトリクロロエタン5400 mg/m³(1000 ppm)を14週間連続吸入投与した結果、明らかに肝臓の変化(相対肝重量の増加、中等度なトリグリセリド沈着、肝細胞壊死)が認められた。電子顕微鏡所見では、ポリアリポソームが脱落した粗面小胞体の小胞化、滑面小胞体-微小体(ペルオキシソーム)-トリグリセリド小胞の増加がみられた。これは四酸化炭素と同様の変化であったが、その程度は重篤であった。1350 mg/m³(250 ppm)では細胞質の変化は軽微であった。(McNutt, 1975)

モンゴル スナネズミにトリクロロエタン5400, 1134, 378 mg/m³(1000, 210, 70 ppm)を3ヵ月間連続吸入投与した後、4ヵ月投与を休止した結果、高用量2群では大脳皮質の神経膠細胞性タンパク(GFA)の増加が認められた。(Rosenberg, 1985)

モンゴル スナネズミにトリクロロエタン378 mg/m³(70 ppm)を3ヵ月間連続吸入投与した結果、脳内脂肪質のDNA濃度の減少が認められた。(Karlsson, 1987)

ラット
 ラットに1,1,1-トリクロロエタン3.2 g/kgをコーン油に溶解して6週間(週5日投与)経口投与した結果、毒性徴候は認められなかった。しかし、5.6 g/kg群では、死亡例が40%みられ、体重減少を伴った。(NCL, 1977)

ラットにトリクロロエタン2700 mg/m³(500 ppm)を1日6時間、週5日6週間吸入投与した結果、一般状態に変化は認められなかった。しかし、対照群と比較して相対的脳内DNA含量の軽微な減少がみられた。(Sevotainen, 1977)

ラットにトリクロロエタン1750 mg/m³(320 ppm)を30日間吸入投与を行った結果、脳内脂肪質割合に変化は認められなかった。(Kykylund, 1988)

ラットにトリクロロエタン4320 mg/m³(800 ppm)を1日6時間、週5日で4週間吸入投与を行った結果、絶対及び相対肝重量の増加が認められたが、肝ミクロソーム シトクロムP-450誘導は認められなかった。(Tofgaard, 1981)

ラットに1,1,1-トリクロロエタン11880 mg/m³(2200 ppm)を1日8時間、週5日で6週間吸入投与を行った結果、体重増加、血液学的所見、血清尿酸値、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。(Prendergast, 1967)

ラットに1,1,1-トリクロロエタン27000, 0 mg/m³(5000, 0 ppm)を1日7時間、45日間で32日吸入投与を行った結果、被験物質吸入群では体重増加抑制が認められたが、その他の毒性徴候は認められず、血清尿酸値にも変化はなかった。(Adams, 1950)

ラットに1,1,1-トリクロロエタン2058, 754 mg/m³を90日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では死亡例が15例中2例にみられた。生存例では肺にうっ血が軽々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。(Prendergast, 1967)

められなかった。(Torkelson, 1958)

サルに1,1,1-トリクロロエタン2058, 754 mg/m³を90日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では肺にうっ血が軽々の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。(Prendergast, 1967)

口反復投与

| 試験 | 試験系 | 濃度 | 結果 | 文献 |
|-----------------|---------------------|-----------------------------|----|--------------------------------|
| 複発育 | サルモネラ菌 TA100 | mg/plate 代謝活性化法 | 陽性 | Simmon, 1977 ²⁾ |
| 複発育 | サルモネラ菌 TA100,TA1535 | 1-10 μ気体曝露直接法代謝活性化法 | 陽性 | Kiffa, 2003 ³⁾ |
| 複発育 | サルモネラ菌 TA97,TA98 | 0.01-1.0 mg/plate直接法、代謝活性化法 | 陽性 | Strobel, 1987 ⁴⁾ |
| 複発育 | サルモネラ菌 T100 | 0.01-1.0 mg/plate直接法、代謝活性化法 | 陽性 | Strobel, 1987 ⁴⁾ |
| 複発育 | サルモネラ菌 TA104 | 0.01-1.0 mg/plate直接法、代謝活性化法 | 陽性 | Strobel, 1987 ⁴⁾ |
| HPC/DNA修復 | 初代培養肝細胞 | 5%, 7.5% | 陰性 | Shimada, 1985 ⁵⁾ |
| 染色体異常 (in vivo) | ラット | 875, 1750 ppm 6h/day, 52週 | 陰性 | Quast, 1978 ¹⁾ |
| 小線(in vivo) | マウス | 34-87mg/kg 腹腔内投与 | 陰性 | Salamone, 1981 ¹⁾ |
| 小線(in vivo) | マウス | 11-42mg/kg 腹腔内投与 | 陰性 | Tauchimoto, 1981 ¹⁾ |
| 小線(in vivo) | マウス | 280-2000 mg/kg 腹腔内投与 | 陰性 | Goetsch, 1981 ¹⁾ |
| 慢性致死(in vivo) | マウス | 100-1000 mg/kg/day 経口投与 | 陰性 | GLans, 1982 ¹⁾ |
| 精子形成(in vivo) | マウス | 130-2880 mg/kg/day 腹腔内投与 | 陰性 | Topham, 1980 ¹⁾ |

口反復投与

B6C3F1マウス5週齢1群雄雌50例に3% 1,4-ジオキサンを含む1,1,1-トリクロロエタンをコーン油で40-60%に希釈して5615, 2807 mg/kgを週5日、78週間連続経口投与した。対照群は1群雄雌20例とした。生存例を90週目に屠殺した結果、様々な腫瘍が認められたが、投与群と対照群と統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、投与群と対照群の死亡例が全く、がん原性試験としては不適切とみなされた。(NCL, 1977)

Osborne-Mendel系ラット7週齢1群雄雌50例に1,1,1-トリクロロエタンをコーン油で75%に希釈して1500, 750 mg/kgを週5日、78週間連続経口投与した。対照群は1群雄雌20例とした。生存例を110週目に屠殺した結果、投与群で腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。しかし、投与群と対照群の死亡例が多かった(110週目で240例中8例の生存)ことから、がん原性試験としては不適切とみなされた。(NCL, 1977)

ラット雄雌に1,1,1-トリクロロエタンをオリーブ油で希釈して500 mg/kgを週4回15日、101週間連続経口投与した。トリクロロエタンは1,4-ジオキサンを4%、その他不純物を含まれていた。投与群では、白血球が増加したが、対照群、腎臓データと比較して統計学的に有意差は認められなかった。(Maltoni, 1986)

Sprague-Dawley系ラット1ヵ月齢1群雄雌75例に1,1,1-トリクロロエタン9555, 4778 mg/m³(1750, 875 ppm)を1日5時間、週5日で12ヵ月間吸入投与した。無処置対照群雄雌75例を設けた。12ヵ月間観察した後、生存例を屠殺し、検査した。死亡例、腫瘍発生頻度は対照群と投与群で差が認められなかった。(Ramsey, 1977)

上記試験を検証するとトリクロロエタンの純度は98%、安定化剤として1,4-ジオキサンを3%、ニトロメタンが0.4%、酸化ブチレンが0.5%含まれていた。12ヵ月間の投与期間ラットの生涯期間と比較して短く、短期投与用量設定試験も実施されていない。吸入濃度は極めて低いと考えられる。(US EPA, 1984)

B6C3F1マウス5-6週齢1群雄雌80例、Fischer-344系ラット4-6週齢1群雄雌80例に1,1,1-トリクロロエタン8190, 2730, 820, 0 mg/m³(1500, 500, 150, 0 ppm)を1日8時間、週5日2年間吸入投与した。投与18, 12, 6ヵ月目に群雄雌10例を中間屠殺した。トリクロロエタンの純度は94%で、5%の安定化剤と1%未満の不純物が含まれていた。いずれの投

与群の腫瘍発生頻度も対照群と比較して差は認められなかった。¹⁾ (Quast, 1988)

↑ Page Top

口生腫瘍発生性

マウス、ラット群に1,1,1-トリクロロエタン4700 mg/m³ (875 ppm)を1日7時間、妊娠6-15日に吸入投与した結果、母体毒性、胎仔毒性も認められなかった。¹⁾ (Leong, 1975)

ラット群に1,1,1-トリクロロエタン11340 mg/m³ (2100 ppm)を1日6時間、週5日間で交尾前2週間、週7日で妊娠期間中(20日間)に吸入投与した結果、胎仔重量の減少、後骨髄などの軽度な内臓-骨髄異常がみられた。母体毒性は認められなかった。¹⁾ (York, 1982)

マウスに1,1,1-トリクロロエタンを1000, 300, 100, 0 mg/kgとなるよう飲水に混入して連日2世代にわたり投与し、催奇形性、慢性致死性を含め生殖性について調べた。その結果、生殖性における毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Lano, 1982)

Sprague-Dawley系ラット、ニュージーランド白色ウサギに1,1,1-トリクロロエタン32400, 16200, 5400, 0 mg/m³ (6000, 3000, 1000, 0 ppm)を1日8時間で妊娠6-15日(ラット)、6-18日(ウサギ)に吸入投与した結果、ラット高用量群では胎骨中央の未骨化-骨化不全の増加、胎児体重の減少、着床値の増加、ウサギ高用量群では、両側性過剰第13肋骨の増加がみられた。ラット、ウサギともに発生毒性の無作用量(NOEL)は16200 mg/m³とみなされた。いずれの動物種も、発生毒性は母体毒性の下で認められる。1) (OHEA, 1988) 5.5 Sprague-Dawley系ラット発生期に1,1,1-トリクロロエタン10 mgを飲料水1Lに混入して与えたと心奇形を誘発したと報告されている(Dapson, 1984)。再発するための予備試験を実施した。CDラットに乳化剤として0.05% Tween80を加えた飲用水に1,1,1-トリクロロエタン 30, 10, 3, 0 mg/Lを文脈前14日間(向胎後少なくとも13日間)与え、交尾した(精子層性)雌について、妊娠期間、授乳期の出産後21日まで投与を継続した。その結果、胎動物の生損傷、出生後の体重増加、出生後の発育(生殖能力、妊娠期間、1頭胎仔数、体重、生存率)に影響は認められなかった。更に、いかなる心奇形、他の奇形の増加も認められなかった。従って、Dapsonによる報告と、異なる系のラットで3倍量投与したが、再発することはできなかった。¹⁾ (George, 1988)

口鼻所刺激性

ウサギの皮膚にトリクロロエタンを反復回過適用した結果、軽度な(mild)刺激性が認められた。局所は紅斑を示し、血皮を形成したが、一過性の変化で速やかに正常に復した。¹⁾ (Torkelson, 1958)

モルモットの皮膚に1,1,1-トリクロロエタン 1 mlを滴下してガラス容器で15分間閉塞した結果、浮腫が認められた。曝露を数時間に延長すると真皮の上部に濃する重篤な炎症性変化を示した。曝露15分、1, 4, 16時間目の組織所見では、真皮への変化が曝露時間に応じて拡大した。¹⁾ (Kronevi, 1981)

ウサギの頸部皮膚、頸部皮膚にトリクロロエタンを90日間まで反復適用した結果、軽微な(slight)刺激性がみられたが、回復性の変化であった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

ウサギの頸部皮膚にトリクロロエタンを綿花に浸して反復回過適用した結果、軽度な紅斑、血皮が認められたが、反復貼付により軽度となった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

ウサギの頸部皮膚にトリクロロエタン 0.5 mLを24時間閉塞貼付した結果、中等度(moderate)な刺激性が認められた。¹⁾ (Duprat, 1976)

OECD法(4時間の半閉塞貼付)でトリクロロエタンの皮膚刺激性を調べた結果、皮膚刺激物(skin irritant)と報告されている。¹⁾ (van Beek, 1990)

ウサギ眼結膜にトリクロロエタン 100 μLを単回点眼した結果、軽微(slight)ないし中等度(moderate)眼結膜の刺激性がみられたが、角膜への傷害は認められず、軽度な(mild)眼結膜刺激物とみなされた。¹⁾ (Torkelson, 1958)

その他の毒性

抗原性

ウサギに1,1,1-トリクロロエタン100, 10, 2 mg/m³ (18, 1.8, 0.4 ppm)を1日3時間、週6日、8-10か月間吸入投与した。8週目にSalmonella typhimuriumを皮下投与して8か月以上により免疫応答性を調べた。高用量、中用量群では抗体価が減少した。この免疫応答性の低下は、α, β 分画の電気泳動移動度の増加によるもので、溶血(ヒンジ赤血球のフォルスマン抗原)の低下もみられた。¹⁾ (Shumuter, 1977)

↑ Page Top

ロトにおける知見

服用

呼吸器系の症状、咳、息切れ、胸苦しさは、急性中毒症状として一般的にみられる。1) (Boyer, 1987)

4才前の少年が1,1,1-トリクロロエタンを30 cm³含む床褥材とベッドカバーで遊んでいた例を報告する。兄弟が異常な音を聞いたため、この少年は速やかに発見された。しかし、発見時、少年は呼吸をしていなかった。少年は病院に搬送される途中で昏倒したが、到着まで12分間昏倒状態であった。少年は1,1,1-トリクロロエタンによって意識のない状態に置かれ、異常な音は低酸素状態による発作と考えられる。少年は48時間で退院した。小児科病院に入院中に肝臓リジル値に変化を伴う肝臓異常が認められた。¹⁾ (Gerace, 1981)

換気の悪い部屋で飲料を洗浄中にこぼした飲料用シンナーの曝露により死亡した女性の例を報告する。同族では、肝臓の軽度な慢性浮腫、肺の急性浮腫、うっ血がみられた。1,1,1-トリクロロエタン濃度は、脳、腎臓、肝臓、血液でそれぞれ38, 12, 5, 2 mg/100mLであった。¹⁾ (Caplan, 1976)

地下室に10分間居た男性が倒れ、死亡した。この地下室には1,1,1-トリクロロエタン27 g/m³ (5000 ppm)を超える量が充満していたと考えられた。¹⁾ (Keinfeld, 1986)

海軍の軍艦、飛行機の部品をトリクロロエタンで掃除中に7名の犠牲者がでた例を報告する。これらの場合の曝露量は270 g/m³ (50000 ppm)と見込まれた。いずれの例も病理学的所見は肺の浮腫のみであった。肝臓障害はなかった。¹⁾ (Stahl, 1989, Hatfield, 1970)

トリクロロエタンのタンクを傾けて、溶剤で手を洗浄後、死亡した。この男性はタンクの横で意識不明となり倒れた。男性の胸のあたりで溶剤濃度は378 g/m³ (70000 ppm)と見込まれた。¹⁾ (Northcott, 1981)

閉め切った部屋で洗浄のためトリクロロエタンを使用した死亡例では、男性は床に倒れており、顔、顔面に化学物質による火傷を負っていた。火傷は床にこぼれた溶剤による軽度吸収と一致していた。¹⁾ (Jones, 1983)

10歳の労働者が溶剤を濡した布で自動車内を掃除していた死亡例では、死因は1,1,1-トリクロロエタン中毒、吸入時の嘔吐と考えられた。¹⁾ (Jones, 1983)

その他

被験者4名にトリクロロエタン4968 mg/m³ (920 ppm)を70-75分間チャンバー内で吸入曝露させた。軽度な中樞神経障害症状が4名中3名でみられ、1名では軽度な眼結膜刺激性が認められた。2名では、治療の強い臭気も報告している。

2700-2970 mg/m³ (500-550 ppm) 90-450分間吸入曝露では、中樞神経障害症状は認められなかったが、10280 mg/m³ (1900 ppm) 5分間曝露では、顕著な臭気と平衡感覚障害がみられた。本試験の詳細は不明である。¹⁾ (Torkelson, 1958)

トリクロロエタン2700 mg/m³ (500 ppm)を78-188分間曝露では、中樞神経毒性、その他の毒性は認められなかった。しかし、4860 mg/m³ (900 ppm) 73分間曝露では、中樞神経障害(顔面の変容性、ロンベルグ試験成績の低下)が被験者の半数に認められた。また、軽度な(mild)眼結膜刺激性がみられた。この他、被験者は0-14310 mg/m³ (0-2650 ppm)の範囲で15分以上、曝露した結果、5400 mg/m³ (1000 ppm)に達したとき、軽度な(mild)眼結膜刺激性が被験者7名中6名で認められた。また、急激な中樞神経症状、主に眩暈がみられた。喉嚨刺激性は、10800 mg/m³ (2000 ppm)で被験者7名中6名が経験した。重度な中樞神経障害(平衡感覚失調、顔面の変容性)は、最高量14310 mg/m³ (2650 ppm)に達したとき生じた。更に、肝臓、腎臓への軽度な影響も認められた。これらの変化は回復性のみであった。¹⁾ (Stewart, 1981)

若い男性被験者(young men)にトリクロロエタン2430 mg/m³ (450 ppm)を4時間曝露を2回(昼食のため1時間中断)行った結果、被験者は眩暈と軽度な興奮を経験したが、曝露の最初30分間であった。また、軽度な(mild)眼結膜刺激性がみられた。行動試験では、いずれも有意な変化は認められなかった。1) (Salvini, 1971)

男性被験者12名に1350 mg/m³ (250 ppm)、次に1890 mg/m³ (350 ppm)、2430 mg/m³ (450 ppm)、2970 mg/m³ (550 ppm)を順次30分ずつ曝露した。2430 mg/m³ (450 ppm)曝露時、反応時間、知覚速度、手先の器用さが低下した。1890 mg/m³ (350 ppm)曝露時でも知覚速度の低下がみられた。無作用量(NOEL)は1350 mg/m³ (250 ppm)と見込まれた。¹⁾ (Gamberale, 1973)

被験者チャンバー内で1,1,1-トリクロロエタン 1980 mg/m³ (350 ppm)、950 mg/m³ (175 ppm)を3-5時間曝露した。新規2種を含む数種の精神運動試験を行った結果、注意散漫(Stroop test)、文法上記載を分析すべきもの(統合推論試験:syntactic reasoning test)が1名で観察された。精神運動試験における行動欠如は1,1,1-トリクロロエタンの曝露時間と血中濃度に応じて認められた。行動の変化は迅速で、ある被験者では20分以内であったが、例外もみられた。

Stroop試験では行動欠如が曝露後にみられたが、統合推論試験ではトリクロロエタン曝露による影響はなかった。短期間の主観的福利には曝露は影響なかった。他の検査項目では、単純反応時間、4桁選択反応試験は増加した。¹⁾ (McKay, 1987)

男性被験者(20-25歳)9名にトリクロロエタン2160, 1080 mg/m³ (400, 200 ppm)を4時間、両用量の間には8日間空けて吸入曝露して、広範囲な行動試験を実施した結果、中樞神経系に及ぼす影響は認められなかった。ただし、被験者が眼を閉じた時に、体屈の傾きを測定した成績では若干の変化がみられた。¹⁾ (Savolainen, 1981, 1982a, 1982b)

男性被験者に2700 mg/m³ (500 ppm)を1日7時間、5日間吸入チャンバー内で曝露した。主な症状、例えば、眩暈、頭痛、顔面の変容性、眼結膜及び鼻結膜刺激は記録したが、対照群でみられない症状の評価は困難であった。平衡感覚試験で2名が2回出来なかったことを除いて、行動試験(Romburg試験法)における障害は認められなかった。¹⁾ (Stewart, 1969)

↑ Page Top

参考文献

- 1) IPCS Environmental health criteria 138 1,1,1-Trichloroethane. (Accessed: Jul, 2005, <http://www.inoham.gov/documents/eho/eho138.htm>)
- 2) Simon VF, Kauhanen K, and Tardiff RG Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Dev. Toxicol. Environ. Sci. 1977; 2: 249-258
- 3) Shimada T, Swanson AF, Leber P and Williams GM Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. Cell Biol. Toxicol. 1985; 1: 159-178

| ニューヘ |

和名 トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン

英文名 Polyoxyethylene Sorbitan Tristearate

CAS 9005-71-4

別名 ポリソルベート65、Polysorbate 65、NIKKOL TS-30、ノニオンST521

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途

☑ 最大使用量

一般外用剤

以下については該当文献なし

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

↑ PageTop

| メニューへ |

和名 トリプシン
英名 Trypsin

CAS 9002-07-7
別名 Trypsin, pancreatic, type V-S
収載公定書 薬品類(2003) 食品 (7) USP/NF(28/23)(Crystallized Trypsin) EP(5)
用途

R最大使用量
経口投与(量については未記載)

GRAS (184,1914), Table of Contents, Subpart B—Listing of Specific Substances Affirmed as GRAS, Sec. 184.1914 Trypsin. ¹⁾(FDA, 2005)

JECFAの評価
起源・製法・性質: 動物のすい臓、若しくは魚類又は甲殻類の臓器より、温水時又は酸性水溶液で抽出し、冷時一定濃度エタノールで処理して得られたものである。添加物名: Trypsin, ADI (mg/kg bw/day): 制限なし。²⁾(JECFA, 1971)

口鼻投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg体重) | 文献 ChemIDplus Advanced: Trypsin. In: Toxnet |
|---------------------|------|----------------------------|---|
| マウス | 口 | LD450 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990 |
| マウス | 静脈内 | LD11.1 | Drugs in Japan Vol. 6, Pg. 523, 1982. |
| マウス | 腹腔内 | LD100 | Farmakologiya i Toksikologiya Vol. 45(6), Pg. 78, 1982. |
| マウス | 筋肉内 | LD105 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990. |
| ラット | 口 | LD5000 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990. |
| ラット | 静脈内 | LD58 | Farmakologiya i Toksikologiya Vol. 45(6), Pg. 78, 1982. |
| ラット | 腹腔内 | LD51 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990. |
| ラット | 筋肉内 | LD200 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990. |
| ウサギ | 静脈内 | LD2 | Drugs in Japan Vol. 6, Pg. 523, 1982. |
| モルモット ³⁾ | 静脈内 | LD300000 | Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, Vol. 108, Pg. 184, 1958 |

*) 毒性: モルモットに静脈内投与後、一般状態では全体として知覚喪失があらわれ、血液所見に異常なく、皮膚と付属器は皮膚炎が見られた。

| PageTop

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
- 皮膚刺激性

その他の毒性
眼に対する作用
ウサギの14日の結膜下に、トリプシン200 μg(2units/ml)を注射すると、8日で角膜増厚を示し、1眼がデスマーラ(Dacryocyst)の前方への突出で、感染により角膜の物質が破壊されて起こる)となり、4眼が角膜点となった。⁴⁾ (Grant, 1970)

肺に対する作用
BALB/c雄マウス(8-8週齢)に、5% isoflurane麻酔下で生理的食塩水に溶解したporcine trypsin (Worthington Biochemical Corp., Lakewood, NJ, U.S.A.) 200-2000 U/mlの50 μlを鼻腔内投与した。24時間後にウレタン麻酔にて死亡させた。多数の炎症細胞(多核好中球)が肺気管洗浄液中から検出された。大きな血液塊が肺門から末梢までの気管支内にあった。肺気管洗浄しなかった肺では大きな気管支の横断や気管支上皮細胞には異常はないが、肺動脈に多数の赤血球があった。⁵⁾(Moffett et al, 2004)

ラット26匹にトリプシンを鼻腔内投与した8週間後、半数のラットは肺動脈であった。肺動脈群の平均肺動脈径(MJ): mean linear intercept: 107 microns)は対照群のそれ(112: 69 +/- 15 microns, mean +/- SD)より有意に増加した。
ラットにトリプシンを腹腔内投与した56日後、24匹ラットは肺動脈(MJ = 101-106 microns)になった。その肺の病変はヒトでの急性肺炎に類する肺動脈の像に近似していた。エステラーゼ活性がないトリプシンは直接、肺動脈を誘発できない。トリプシン投与早期に屠殺した8匹のラットに白血球浸潤像があった。⁶⁾ (Reichert et al, 1992)

皮膚に対する作用
無毛マウス皮膚にトリプシン0.3-300 pmol/cm2を毎日塗布した。5-80U濃度は用量に応じて、基底層では8倍に上昇し、及び角化層の角化細胞では3倍に上昇した。このことは経表皮の水分消失に相伴し、トリプシン阻害剤m-p-toeal+tylino-chloromethyl ketoneとの併用により消失した。皮膚組織所見において、表皮には有棘層肥厚、顆粒層肥厚及び高核状態があり、真皮上部には血管拡張と炎症細胞浸潤があった。⁷⁾ (Meyer-Hoffert et al, 2004)

食道に対する作用
ウサギの食道にトリプシン1 mg/mlを灌流し、その対照群として生理的食塩水を灌流した。トリプシン処理は食道粘膜を傷害した。食道粘膜の組織像は粘膜下層に白血球浸潤があり、初期には粘膜に壊傷性変化があった。走査電子顕微鏡像では表層の上皮細胞の剥離があり、後期には粘膜の深部まで達した。赤血球とともに粘膜内の膠質凝集塊があった。透過型電子顕微鏡像では細胞間隙が大きく拡張していた。このことから、トリプシンを含む胃食道逆流液が食道粘膜に有害に作用することが逆流性食道炎の発生に重要であると示唆される。⁸⁾ (Salmo et al, 1990)

ロヒトにおける知見
トリプシンの鼻所投与は重症な灼傷を生じる。閉塞した鼻腔へ局所性に注入処理は体温や心拍を僅かに上昇させた。エーゾルゲル体の吸入暴露は目と鼻を刺激し、舌炎、咽喉炎、嘔吐及び全身症状を引き起こす可能性がある。以前トリプシンの投与歴のあるヒトはアナフィラキシーショックを発生するかもしれない。
<使用禁忌>: 肝機能障害患者への静脈内投与。経投による肺動脈支気管支炎患者には慎重に使用すると、呼吸器疾患に対するトリプシン刺激作用のため、トリプシン用法は粘膜粘膜に限られる。⁹⁾ (Goodman et al, 1975)

トリプシンはしばしば投与部位に重症な灼傷を起こす。¹⁰⁾ (Osoi et al, 1975)

トリプシンの結膜下に投与した後に目の灼傷を発生した2症例において、急激な虹彩の破壊と失明の発症が報告されている。
<使用禁忌>: 虹彩破壊の治療の際に、トリプシンを局所投与してはいけない。¹¹⁾ (Grant, 1974)

トリプシンの鼻所投与がある人では、アナフィラキシーショックが発生する可能性がある。¹²⁾ (Goodman et al, 1975). ¹³⁾(Malzfeldt et al, 1987)

| PageTop

引用文献

1) TITLE 21—FOOD AND DRUGS, CHAPTER I—FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PART 184—DIRECT FOOD SUBSTANCES AFFIRMED AS GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE—Table of Contents, Subpart B—Listing of Specific Substances Affirmed as

GRAS, Sec. 184.1914 Trypsin. (accessed ; Sep, 2005, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/oc/ohrt/ohrt/CFRSearch.cfm?c=184.1914>)

2) 日本医薬品添加剤協会編. トリプシン, 医薬品添加物事典 2005, 株式会社薬事日報社, 197頁, 2005.

3) 既存添加物のJECFAによる安全性評価(accessed:Sep,2005, <http://www.ffcr.or.jp/zaidan/FFRHOME.net/pages/JECFA-ADH-e>)

4) hemIDplus Advanced, Trypsin. In Toxnet (accessed ; Sep, 2005, toxnetで「trypsin」と入力し、「ChemIDplus Lite Record」の「full recode」を出力印刷する: <http://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp>)

5) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system. TRYPSIN, 2002. (accessed ; Sep, 2005, toxnetで「trypsin」と入力し、「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?temp=/XAEZDQ:1>)

6) Grant, W. M. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974, pp. 1070-1071. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system, 2002. (accessed ; Sep, 2005, toxnetで「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?temp=/XAEZDQ:1>)

7) Moffett JD, Lever R, Page CP. Effects of inhaled thrombin receptor agonists in mice. Br J Pharmacol. 2004;143(2):269-275.

8) Reichart E, Boerkmann P, Plenat F. Parenteral administration of trypsin triggers lung emphysema. Eur Respir J. 1992;5(7):810-814.

9) Meyer-Hoffert U, Rogalski C, Seifert S, Schmeling G, Wingeratzahn J, Prokisch E, Wiedow O. Trypsin induces epidermal proliferation and inflammation in murine skin. Exp Dermatol. 2004;13(4):234-241.

10) Salmo JA, Lehto VP, Myllärmiäni HS, Kivilaakso EO. Morphological alterations in tryptic esophagitis: an experimental light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study in rabbits. J Surg Res. 1990;49(1):14-17.

11) Goodman, L.S., and A. Gilman, (eds.) The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1975, p. 957. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep, 2005, toxnetで「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?temp=/XAEZDQ:1>)

12) Osoi, A. and J.E. Hoover, et al. (eds.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1975, p. 974. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep, 2005, toxnetで「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?temp=/XAEZDQ:1>)

13) Grant WM. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974, p. 1070-1071. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep, 2005, toxnetで「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?temp=/XAEZDQ:1>)

14) Malzfeldt E, Kingreen JC. [Anaphylactoid reaction to trypsin following local administration of Dentosolan ointment] [Article in German]. Z Hautkr. 1987;62(23):1857-1858, 1861.

| PageTop

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 トロメタモール

英文名 Trometamol

CAS 77-86-1

別名 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、Tromethamine

収載公定書 局外規(1997) USP/NF(27/22)(Tromethamine)

用途 安定(化)剤, 緩衝剤, 溶解補助剤

☐ 最大使用量

静脈内注射 72mg、筋肉内注射 2.44mg、皮下注射 2.4mg、動脈内注射 29mg、脊椎腔内注射 121 μ g、皮内注射 2.54 μ g、眼科用剤 20mg/mL

以下については該当文献なし

- ☐ 単回投与毒性
- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 癌原性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見
- ☐ 引用文献

| [メニューへ](#) |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 豚脂(ラード)
英名 Lard

CAS 81789-99-9
別名
収載定書 JP(14)
用途 基剤

最大使用量
一般外用剤 800 mg/g

GRAS() 文獻にはGRASに認められておらず、FDAのWebsiteでは認められない。

口鼻投与毒性
該当文獻なし

口反復投与毒性
マウス

C57BL/6マウスに豚脂を25%濃度で混濁投与した。マウスは離乳後、6ヵ月齢、12ヵ月齢からそれぞれ生涯摂取群、1, 7, 12ヵ月齢から6ヵ月間摂取群を設けた。対照群は実験動物用の飼料を与えた。マウスは投与の時期に罹患して、骨格の変化を調べた。体重増加は豚脂摂取群が対照群に比べて大きく、一着増加の程度が少ないものは、6ヵ月間豚脂摂取群と12ヵ月齢から豚脂を摂取した群であった。データは統計学的に処理したものではないが、豚脂摂取群の寿命は短く、産乳児から豚脂を摂取した群が著重な変化がみられた。6ヵ月間豚脂摂取群の生存率への影響は投与した時期に応じていた。即ち、成長期への投与では、高脂肪飼料は寿命への影響はなく、むしろ、若齢動物では好ましい効果となったが、高齢のラットに与えると寿命に軽微な障害を与えた。(Siberberg, 1954, 1955)

ラット

Wistar系ラットに豚脂を混濁して合計のカロリー10%~73%となるようにして6週間与えた結果、豚脂の飼料効率率はバター脂肪と同等であった。また、死亡率への影響は認められなかった。(Thomasson, 1955)

口投与毒性
疫学的調査では直腸癌の発現と食事の脂肪との関連はみられなかったが、2つの遺伝子座位(結腸のDd-1/胚生遺伝子及びIacIトランス遺伝子)をもつ腸上皮癌の発現と豚脂との関連性を調べた。トランスゲニックマウス4例(雌雄各2例;ヘミ結合IacIの交換F1したC57BL/6及びSWRマウス)に31%豚脂を含む飼料を5あるいは9週間与えた(他の群は、カロリーの半分は実験動物用飼料の脂肪であった)。突然変異頻度は対照群に与えた基礎飼料と比較して有意な増加は認められなかった。(Zhang, 1998)

PageTop

口癌原性

がん原性の指標として増殖細胞の増加が用いられており、乳脂肪及び大腸直腸癌細胞内の3Hチミジン標記の取込は、植物油を多く含む飼料と比べて豚脂を15%含む飼料で30日間飼育した若齢Swiss Websterマウスでは大量に認められた。(Clayson, 1982)

豚脂(豚脂あるいは魚油)を15%添加した飼料で飼育したマウスでは、ダイズ油、ペニナ油を飼育した飼料と比較して、乳脂肪管細胞、大腸直腸癌の癌腫当たり3Hチミジン取込細胞数の増加が(p<0.01)報告されている。(Lok, 1992)

して20%脂肪群は早期であった。更に、プロラクチン、黄体形成ホルモン、エストロジールの変動期、高濃度、発情期子宮重量には群間で差が認められなかった。即ち、動物由来の脂肪摂取群で観察された乳脂肪がん発現は内因性、外因性内分泌刺激によるものではなかった。(Sylvester, 1988)

外耳道、小腸、結腸のDMH(1,2-dimethylhydrazine)発癌誘発の発現頻度は、5%豚脂、対照群と比較して20%豚脂群では高かった。結腸癌の頻度は、5%豚脂群と比較して5%豚脂群が軽微に高かった。これらのデータは統計学的な解析は行われていない。(Reddy, 1978)

DMH発癌誘発は対照群と比較して5%(炭水化物を添加)及び30%豚脂群では、早期に発現し、消化管の合計腫瘍数が有意に増加(p<0.05)した。豚脂群では腫瘍の転移がしばしばみられ、生存期間が短縮していた。110日齢では、豚脂群では対照群と比較してコレステロール、トリグリセリドの上昇が認められたが、190日齢では5%豚脂群の濃度は対照群と差は認められなかった。血清免疫グロブリンG1gQ濃度は豚脂摂取群では有意に低下したが、30%豚脂群、半合成卵白アルブミン、ダイズ油群では差が認められなかった(対照群)。対照群と比較して、30%豚脂群では、DMH発がん初期トリグリセリドの増加がみられ、多発性消化管腫瘍が減少した。(Bansal, 1978)

AOM(azoxymethane)発癌結腸がんにおける豚脂の増強効果はイニシエーションプロモーション段階のなかについて調べた。離乳したF344系ラット(AOMを2週間投与)に23.5%、12.6%、5%豚脂を投与した後、5%豚脂飼料を2週に34週投与した。雌性対照(プロモーション試験)は最初5%豚脂を与え、発がん物質を投与後に23.5%豚脂飼料に代えた。操作法に選択したラット6例にAOM最終投与後20, 25, 30週目に内視鏡検査によって腫瘍を調べた。結腸癌の発生に相関した増加がみられ、23.5%豚脂群(5%に比べて)が有意(p<0.05)であった。多発性結腸癌は5%豚脂摂取群と比較して23.5%豚脂(5%に比べて)摂取群、19.6%豚脂(5%に比べて)摂取群では有意な増加が認められた。雌性対照群は最も頻度の高かった。イニシエーション、プロモーション中の豚脂摂取群では小腸、外耳道の腫瘍頻度には一貫した変化は認められなかった。(Reddy, 1988)

Wistar系ラット4週齢1群雄30例に40%、27.5%、15%豚脂に少量の繊維を混入して投与させた。投与4週間後、ラットにN-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidineを週1回、合計5回直腸内投与した。結腸癌が中間用量豚脂/中等度量繊維群で頻度と発現数ともに最も高めに認められた。高用量豚脂/大量繊維群では、ポリープの発現数が多いにもかかわらず相対的頻度も多くなった。繊維量が少量に含まれる場合には脂肪量は腫瘍発現頻度に影響はなかった。(Sinkeldam, 1990)

DMHイニシエーション処理したWistar系ラット雄に20%豚脂を標準飼料に混濁投与した結果、異常線高量(ACF)の発現頻度には変化は認められなかった。しかし、20%繊維を豚脂飼料に添加した場合には中等度及び小さなACFの発現数及び合計数が有意に(p<0.05)減少した。(Kristiansen, 1995)

azaserine, N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine処理を行い、すい臓外分泌腺に前腫瘍発生を誘起させたラット、ラムスターに発がん処理後12日目から20%豚脂を与え、5%豚脂摂取ラットのすい臓と比較した。Wistar系SPF白色ラット雄1群40例に離乳後20%豚脂(高脂肪)、4.2%豚脂(0.48%ペニナ油)/2.0%リノール酸(低脂肪)、1.4%豚脂/3.8%コリン油/2.0%リノール酸(追加低脂肪)を与えた。19, 28日目にazaserineを注射した。対照群にはazaserineを投与したが、標準飼料とした。動物は42, 485日目に解剖された。ラットすい臓のazaserine発癌好発率性は低脂肪群と比較して追加低脂肪群における頻度が有意に増加(p<0.05)した。追加低脂肪群は、20%豚脂群(p<0.01)と5%豚脂群(p<0.05)と比較して1mmを超え異型結腸癌細胞群が有意に減少していた。腫瘍数は低脂肪群(p<0.01)、追加低脂肪群(p<0.001)と比較して高脂肪群は有意に増加、頻度は低脂肪群(p<0.05)と比較して追加低脂肪群が有意に低値を示した。これらのことから、azaserine処理ラットにおける高脂肪食のプロモーション作用はリノール酸によるものではないとみなされた。(Woutersen, 1992)

Wistar系ラット雄でN-nitrosodimethylamine(NDMA)発癌血管肉腫は、混濁豚脂を2%から25%に増加することにより、43%から87%に増加した。しかし、頻度の増加は統計学的には有意ではなかった。豚脂脂肪量の増加は呼吸量のエタン(過酸化脂質を測定)を増加させたが、その増加はヒマワリ種子油群で明らかであった。血管肉腫の増加はヒマワリ種子油群(2%対25%脂肪)が有意な変化(p<0.05)を示した。(Hietanen, 1990)

PageTop

以下については該当文獻なし

生殖発生毒性
局所刺激性
その他の毒性
照ヒトにおける知見

引用文献
Anonymous Final report on the safety assessment of lard glyceride, hydrogenated lard glyceride, lard

短期間の高脂肪摂取が腸癌、結腸癌過形成を誘導するかどうかを調べた。ラット9群に豚脂を27%、コリン油を30%、3%含む飼料を4週間与えた。対照群にはコリン油5%を加えた飼料とした。高脂肪を与えた2群では、空腸近位腫瘍の有無減少(p<0.05)が認められた。高脂肪群では腸リバーゼ活性の増加、アミラーゼ活性の低下が認められたが、総胆汁酸の減少、腸、結腸のDNAへの3Hチミジン取込への影響は認められなかった。これらの成績は、結腸過形成の亢進による腸-結腸のがん原性が高脂肪によることとみなされた。この結果を支持しない結論となった。(Jacobs, 1993)

腫瘍の前段階となる消化管上皮の高度な過形成における高脂肪の役割を調べた。Wistarラット1群雄10例に豚脂、コリン油、魚油をそれぞれ80%w/w含む、繊維を含まない飼料を与えた。投与14日後、中期盲腸法により結腸癌発生率(COFR)が小腸の2か所、盲腸の1か所、結腸の2か所で検出された。これらは慢性炎症性腸病では認められなかった。空腸、回腸、近位結腸におけるCOFRは豚脂群とコリン油群では差が認められなかったが、魚油群では有意な減少(p<0.05)が認められた。盲腸のCOFR値は、豚脂群と魚油群では差が認められなかったが、コリン油群では有意な減少が認められた。遠位結腸のCOFR値は、コリン油群と比較して、豚脂群と魚油群の値は低かった。n-3脂肪酸を含む魚油群では、消化管の一部ではCOFR値は相対的に低いと考えられた。(Paal, 1994)

Sprague-Dawley系ラット1群雄20例に発がん物質7,12-dimethylbenz[a]-anthracene (DMBA)発癌強刺激口投与を行い、20%豚脂(第1群)、3%ヒマワリ油に17%豚脂あるいはココナツ油混合(第2, 3群)、20%豚脂(第4群)、20%ココナツ油(第5群)、3%ヒマワリ油(第6群)、20%ヒマワリ油(第7群)それぞれ混濁投与した。ラットは毎日給餌して1日産卵を調べ、試験終了時に剖検を行った。リノール酸含有量は第1, 2, 3, 6群では2.1-2.5%(重量)、第4, 5群では約0.4%(重量)、第7群では13.8%(重量)であった。乳脂肪癌の発生頻度は、第4, 5, 6群と比較して第1, 2, 3, 7群では多かった。このことから、高脂肪食(20%)と中等度のリノール酸はDMBA発癌発がんを増強するとみなした。(Hopkins, 1976)

DMBA発癌乳脂肪腫瘍ラットでは、20%豚脂、20%コリン油群の腫瘍頻度は5%豚脂、5%コリン油群と比較して高かった。早期性成熟(腫瘍口から判断)、5%コリン油、5%豚脂群と比較して20%豚脂群は有意に早期と高かった。産卵後と後、10週目に血清プロラクチン濃度を測定した結果、いずれの群も同等な値を示した。無胎産群は採取できなかった。(Rogers, 1981)

20%豚脂を摂取したラットのMNU(N-methylnitrosourea)発癌乳脂肪腫瘍の頻度は、4%豚脂と比較して高かった(p<0.0001)。豚脂にコレステロールを添加しても、頻度には変化は認められなかった。(非けん化性分画への影響として)トリグリセリド分画は、乳脂肪腫瘍の誘発の決定因子と考えられた。(Cohen, 1982)

Fisher系ラット雄27例に乳脂肪腫瘍をMNUで誘起させ、32%(重量)豚脂を混濁投与した結果、乳脂肪腫瘍の頻度は65%であった。この頻度は5%コリン油を混濁投与した23例の頻度33%と比較して、統計学的(Student-Neuman-Kuels法)に有意差は認められなかった。発癌可能な腫瘍の初発群を比べると、高濃度コリン油>高濃度豚脂>高濃度牛脂>低濃度コリン油、高濃度ココナツ油となり、飼料中のオレイン酸とリノール酸の割合と比例していた。(Chan, 1983)

高脂肪食を与えたラットのDMBA発癌乳脂肪腫瘍は、乳脂肪への直接作用より皮下下部-下体系を介したプロラクチンによる誘発によるものかについて調べた。Sprague-Dawley系ラット1群雄20例にラット、5%半合成豚脂を与えた。尾静脈から採血を毎日、週2回、2及び6ヵ月目に3週間実施した。2及び6ヵ月目の血清プロラクチン濃度を測定し、脂肪摂取群より高脂肪摂取群の方が発情前-発情期で有意に(p<0.05)高い値を示した。発情後期-発情期間では両群ともにプロラクチン濃度に差は認められなかった。(Chan, 1975)

PageTop

豚脂で認められる乳脂肪腫瘍の誘発はエストロゲン様作用によるものかについて調べた。思春期のマウス雄1群15例に20%、5%豚脂を7日産卵投与した。豚脂3群は別途に分析した結果、第1豚脂はdieldrin 35 ppbを含み、第2豚脂は、ブチル化水酸化アンモニア、またはブチル化水酸化トルエンをそれぞれ100 ppb含有した。エストロゲン様作用として、絶対子宮重量、相対子宮重量を測定した。その結果、雌性対照としたジエチルステルベステロール群と比較して差は認められなかった。(Blair, 1988)

乳脂肪腫瘍への脂肪食の影響は発がんイニシエーション期、中期に起こるのかについて調べた。Sprague-Dawley系ラット21日齢雄に5%コリン油(通常の脂肪対照)、20%豚脂、20%コリン油、20%バーム油、20%牛脂を与えた。52日齢でラットにDMBAの経口投与を行い、1週間後に5%コリン油飼料を完全に試験期間中とさせた。20%豚脂を試験期間中摂取したラットでは、他の群と比較してDMBA投与後19週間で乳脂肪腫瘍の有意な増加(p<0.05)が認められた。腫瘍の頻度は牛脂群でも高かった(統計学的には有意差なし)。動物性脂肪は性成熟、内分泌機能に影響を及ぼすかについて引き続き調べた。腫瘍口の平均日数は対照群と比較

glycerides, hydrogenated lard glycerides, lard, and hydrogenated lard. Int. J. Toxicol. 2001; 20: 57-64

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 ナタネ油
英文名 Rape Seed Oil

CAS

別名 菜種油

収載公定書 JP(15) 粧原基・粧配規(1997)

用途 基剤, 軟化剤, 溶解剤

□ 最大使用量

経口投与 5 mg、一般外用剤 80 mg/g

☑ 単回投与毒性

該当文献なし

☑ 反復投与毒性

ラット

Sprague-Dawley (SD) 系ラット, Chester Beatty (CB) 系ラットを用いて餌の要因による (SDラットでナタネ油により発現する) 心筋障害発現頻度を調べた。雄性ラット2種にコーン油, 低エルシ酸ナタネ油 (LEAR), 高エルシ酸ナタネ油 (HEAR) を20%含む餌を16週間与えた。その結果, 限局性心筋壊死の発現頻度はSDラットに比べてCBラットは低かった。CBラットの心筋障害の頻度はいずれの餌でも同程度であったが, SDラットではナタネ油投与群が高い頻度を示した。体重増加はSD, CBラットともにコーン油, LEAR群で差がなく, HEAR群では他の群に比べて増加抑制が明らかであった。

重度な心筋の脂肪沈着はHEAR群でのみ認められたが, SDとCBラットで程度に差はなかった。心臓のトリグリセリド, 遊離脂肪酸濃度はHEAR群で増加がみられたが, SDとCBラットで差は認められなかった。種差が認められた変化はHEAR摂取群心臓における数種のリン脂質濃度であったが, 各リン脂質遊離酸の成分比には殆ど差がみられなかった。心臓のトリグリセリド, 遊離脂肪酸, リン脂質と関連していると考えられる心臓障害の種差は, 肝臓の組織所見からは確認できなかった。¹⁾ (Kramer, 1979)

脳卒中易発性自然発症高血圧ラット (SHRSP) 5週齢の1群20例に10w/w%ナタネ油 (canola), ダイズ油をそれぞれ餌に混入して与えた。なお, 飲用水には1%塩化ナトリウムを負荷した。生存期間はナタネ油群62±2日で, ダイズ油群の68±2日と比較して短かった。脳卒中に関連した徴候はいずれの動物でも観察されたが, 所見の初発はナタネ油群47±1日で, ダイズ油群の52±2日と比較して早かった。

脳内出血の頻度はいずれの群も同様で, 臓器の障害も差がみられなかった。他の試験では, 脂肪分の少ない飼料を与えた5週齢のSHRSPラット1群10例に, ナタネ油とダイズ油をそれぞれ10w/w%添加し, 飲用水に塩化ナトリウムの負荷は行わなかった。4週間投与後, 平均収縮期血圧は, ナタネ油, ダイズ油群, それぞれ233±2, 223±0.3 mmHgであった。血漿, 赤血球膜に含まれるフィステロール濃度は, 投与したナタネ油とダイズ油の成分濃度に比例していた。

脳, 心臓, 腎臓のNa⁺, K⁺-ATPase活性はナタネ油群で上昇していた。この結果から, 臓器の高血圧に関連した悪化因子の増強がナタネ油群でみられた生存期間の短縮に関連したものと思われる。植物油に含まれるフィステロールによるNa⁺, K⁺-ATPase活性の増加はこれらの変化の役割を担うかもしれない。²⁾ (Naito, 2003)

↑ PageTop

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) Kramer JKG, Hulan HW, Trenholm HL and Corner AH Growth, lipid metabolism and pathology of two strains of rats fed high fat diets. J. Nutrition 1979; 109: 202-213

2) Naito Y, Nagata T, Takano Y, Nagatsu T and Ohara N Rapeseed oil ingestion and exacerbation of hypertension-related conditions in stroke prone spontaneously hypertensive rats. Toxicology 2003; 187: 205-216

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート

英文名 Sodium Formaldehydesulfoxylate

CAS 6035-47-8

別名 オキシメタンスルホン酸ナトリウム(109678)、ソジウムホルムアルデヒドスルホキシレート(111080)、ロ
ンガリット

収載公定書 薬添規(2003) USP/NF(27/22)

用途 安定(化)剤

☒ 最大使用量

静脈内注射 16mg、筋肉内注射 16mg、脊椎腔内注射 1.25mg、その他の注射 1.25mg、眼科用剤
0.25mg、耳鼻科用剤 1.5mg

以下については該当文献なし

☒ 単回投与毒性

☒ 反復投与毒性

☒ 遺伝毒性

☒ 癌原性

☒ 生殖発生毒性

☒ 局所刺激性

☒ その他の毒性

☒ ヒトにおける知見

☒ 引用文献

| [メニューへ](#) |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ニコチン酸ベンジルエステル

英文名 Benzyl Nicotinate

CAS 94-44-0

別名 ニコチン酸ベンジル(007206)

収載公定書 局外規(1991) 粧原基(1999)(ニコチン酸ベンジル)・粧配規

用途 溶解補助剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 0.1 mg/g

☑ 単回投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg体重) | 文献 |
|-----|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| マウス | <input type="checkbox"/> 経口 | <input type="checkbox"/> 2188 mg/kg | Orlowski, 1979 ¹⁾ |
| マウス | <input type="checkbox"/> 静脈内 | <input type="checkbox"/> 100 mg/kg | Tracka, 1956 ²⁾ |

以下については該当文献なし

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

1) Orlowski J Toxicological study on benzyl ester of nicotinic acid. Bromatologia i Chemia Toksykologiczna 1979; 12: 79-83

2) Trcka VV and Vejdek ZJ Uber die gefasserweiternde Wirkung mehrerer Reihen von Pyridinderivaten. Pharmazie 1956; 11: 242-247

↑ PageTop

| メニューへ |

和名 二酸化ケイ素
英名 Silicon Dioxide

CAS 7832-00-0
別名 シリカゲル、無水ケイ酸(100549)、二酸化シリコン(106574)
収載定書 食薬(7)EP(5)
用途 吸着剤、賦形剤

最大使用量
錠投与 152mg

JECFAの評価
ADI(1日許容摂取量)は規定されていない。(1985年、第29回)¹⁾ 二酸化ケイ素は、1969年JECFAで評価され、ADIが設定されたが、その後1973年に再評価され、「二酸化ケイ素」及び「ケイ酸アルミニウム」、「ケイ酸カルシウム」、「アルミニウム/ケイ酸ナトリウム」のグループADIとして、「not limited」とされた。その後1985年にケイ酸アルミニウムカルシウムが評価され、このグループADIに含められると共にADI「not specified」に変更された。

口鼻投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg体重) | 文献 |
|-----|------|----------------------------|---------------------------|
| ラット | 口鼻 | 0.18 mg/kg bw | Eisea, 1958 ¹⁾ |

マウスのLD50は、>5g(微粉砕したケイ酸)であった。¹⁾(Kimmerle, 1968)

ウサギに3mgのケイ素(シリコン)を投与した結果、48時間、経路薬に弱い炎症の発生が観察された。¹⁾(Eisea, 1958a)

二酸化ケイ素の人に対する急性致死量は、経口投与の場合15g/kg bw以上である。大量投与した場合に軟便を生じるかどうかについては疑問の余地がある。¹⁾(Anon., 1964)

[PageTop

反復投与毒性

ラット
50mgの無定形二酸化ケイ素を3ヶ月間ラットに経口投与したが、何ら異常所見は認められなかった。但し、実験の詳細は明かにされていない。¹⁾(Matten & Ziehuila, 1964)

1群経ラット10匹からなる4群に、それぞれ0%、0.2%、1.0%、2.5%の割合で微粉砕したシリカゲルを28日間、連続投与した。死亡率、肉腫による剖検結果に異常は認められなかった。2.5%投与群では有意に体重増加率の減少をきたし、1.0%投与群では有意な減少は認められなかったものの、体重増加減少の傾向が認められた。他の観察項目では異常は認められなかった。¹⁾(Keller, 1958)

50mg/日の無定形二酸化ケイ素(無水SiO₂ 99.8%)を経験各15匹のラットに3ヶ月間、胃管投与した。体重増加率及び死亡率に異常は認められなかった。顕微鏡的検査結果は対照群と比較し異常は認められなかった。¹⁾(Kuschinsky, 1955)

1群経験各15匹のラットからなる5群に、それぞれ0%、1.0%、3.0%、5.0%のシリカ(二酸化ケイ素)を90日間経口

生殖発生毒性

ラット
無定形二酸化ケイ素を一日100mg/kg bwラットに経口投与し、2世代生殖毒性試験を行った。親世代(雄1匹、雌5匹)から子5匹ずつを選抜し、第1世代は合計25匹を用いた試験を行った。半年後、第1世代の雄1匹に対し雌5匹を交配させ、第2世代21匹を選抜した。奇形その他悪影響は一切観察されなかった。¹⁾(Meisinger, 1969)

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

[PageTop

ヒトにおける知見

2名のボランティアに50mgのケイ酸単量体水溶液50 cm³を単回投与しても特に問題はなかった。投与量が増加すると、尿中のケイ酸のポリマー化を防止するために、さらに水溶液を増やすか、或いは20分間隔で投与することが必要であった。¹⁾(Baumann, 1960)

ボランティアに2.5gのポリマー化した無定形二酸化ケイ素を単回投与しても、尿中のSiO₂排泄量は増加しなかった。このことは同化合物が吸収されにくいことを意味する。¹⁾(Langendorf, 1966)

通常食の場合、男性5名の一日平均SiO₂排泄量は18.2mgであった。この数値は容易に変化し、食事のSiO₂により異なる。健康人でMg₂SiO₄・nH₂Oを経口から摂取した際、ケイ素の尿中排泄量が増加した。¹⁾(Page et al., 1941)

胃炎或いは腸炎を患う者に、12%濃度の無定形ケイ酸を80-100g/日、3~4週間投与したが、何ら悪影響は認められなかった。投与した物質の干分の1が尿中に排泄された。¹⁾(Serra, 1953)

2名のボランティアに、50mgのケイ酸単量体を含む水溶液50 cm³を投与した後、単位時間当たりの腎臓からの排泄量と尿中排泄量を比較した結果、その関連性は認められなかった。摂取後1-2時間後に排泄量はピークになったが、高濃度でも700 μg SiO₂/cm³程度であった。ケイ酸はモリブデンと反応した形で存在していた。ケイ酸は100-150 μg SiO₂/cm³以上の濃度になるとポリマー化することが知られている。ポリマー化する速度はpH及び濃度に依存する。この実験はポリマー化したケイ酸によってたん白の沈殿が生じ尿道の損傷を排除すべく計画したもので、もし、700 μg SiO₂/cm³程度の濃度が長時間、例えば2時間、尿を保持すると、ケイ酸単量体はSiO₂濃度以下になった。この事実はポリマー化が起こっていることが推察される。¹⁾(Baumann, 1960)

12名のボランティアに2.5gのポリマー化した無定形二酸化ケイ素(99.8%SiO₂濃度、乾燥物)を単回経口投与したところ、統計的有意差は認められないが、僅かに尿中二酸化ケイ素濃度が増加した。¹⁾(Langendorf et al., 1966)

ヒトの観察によると肺疾患、慢性病、特に子供の成長遅延等の種々の疾病はケイ素の欠乏と関連することが示唆される。¹⁾(Monseux, 1973)

引用文献

- WHO Food Additive Series No.5 Silicon dioxide and certain silicates (1973)
http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffa04.htm
- WHO Technical Report Series 733, 1986

[PageTop

投与した。陽性対照群として化粧品用タルクを同濃度含む群を設けた。生存期間中、体重、飼料摂取量等の二酸化ケイ素に起因すると思われる全身的な悪影響は認められなかった。5%濃度の二酸化ケイ素を含む群を投与した群の腎臓、肝臓、脾臓、血液及び尿には二酸化ケイ素の蓄積は認められなかった。病理検査結果は二酸化ケイ素に起因すると思われる所見は認められなかった。¹⁾(Eisea, 1958b)

経験各20匹のラットに500mg/kg/日のシリカを8ヶ月間投与した。同時に、同区数を対照群とした。飼育4.5ヶ月後に各群から5匹を選び交配させた。その結果、死亡率、血液学的検査(ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数)、繁殖結果に悪影響は認められなかった。シリカ投与群の胃、腸、すい臓、肝臓及び腎臓の組織病理学的検査結果は対照群に比べ異常は認められなかった。胎児数、出産時の胎児重量、胎児の形態学的発達に異常は認められなかった。¹⁾(Leuschner, 1963)

前記(Leuschner, 1963)と同様の実験で、無定形SiO₂ポリマーの疎水性剤(表面でsilanol groupの幾つかをdimethylchlorosilaneと反応したもので、SiO₂含量が98.5%以上含有)でも同様の結果が得られた。¹⁾(Leuschner, 1965)

前記化合物(無定形SiO₂ポリマー)の疎水性剤、Leuschner, 1965)を一群経験各5匹からなる4群にそれぞれ、0、500、1000、2000mg/kg bwを5週間投与した。更に、最大投与群には実験開始14日後に4,000、28日後に8,000、42日後に16,000mg/kg bwに投与量をそれぞれ増加した。投与量を16gに増加した時、全ての動物で体重減少が起こり、そのうち4匹は死亡した。投与量8,000 mg/kg bwに増量した群では、増量7日後に正常な体重増加が見られなくなった。1,000 mg/kg bw投与群の10匹中2匹のラットに肝臓上皮組織の増加が認められた。高投与群では肝臓上皮の萎縮、好塩基性細胞の移行、グリコーゲン含量の低下等が観察された。各群共、腎臓を含むその他の臓器の組織病理学的検査結果は対照群と比較し有意な変化は認められなかった。¹⁾(Leuschner, 1964)

経験各15匹のラットからなる各群に、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムのいずれかのケイ素化合物を4週間投与した。同量を犬にも投与した(犬の項を参照)。ケイ酸カルシウム及びケイ酸ナトリウムを投与した群に、断続的に多数、多尿、軟便が見られたのが唯一の臨床所見であった。ケイ素化合物に起因する損傷、はいずれ群のラットにも認められなかった。¹⁾(Newberne & Wilson, 1970)

実験開始時の体重が70gのWistarラット経験各20匹に、2年間無定形二酸化ケイ素(SiO₂含量 98.3%以上)含有合成飼料(ペレット)を投与した。一日100mg/kg bwの摂取量を維持するため、ペレット中の二酸化ケイ素含有量を段階的に調整した。2年後の生存率は100%であった。行動、臨床所見、体重増加等に異常は認められなかった。病理検査結果も対照群と比較し差がなかった。発がん性につながる証拠も得られなかった。¹⁾(引用先不明)

[PageTop

ウサギ

1群経験各2匹のウサギからなる2群に、二酸化ケイ素を5g/kg/日、10 g/kg/日を、無添加対照群には0.5%メチルセルロース溶液を、陽性対照群には化粧品用タルクを10 g/kg/日をそれぞれ投与した。投与回数は5回/週間の割合で3週間投与した。その結果、二酸化ケイ素に起因する体重、行動及び血液、尿、脾臓、肝臓、腎臓中のケイ素濃度等の全身的な悪影響は認められなかった。主要臓器、皮膚の肉眼的、顕微鏡的所見にも異常は見られなかった。¹⁾(Eisea, 1958c)

イヌ

1群経験各8-9匹からなる生後8ヶ月のビーグル犬に、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムを二酸化ケイ素として最終的に0.8g/kg/日になるように調整した餌をそれぞれ4週間投与した。ケイ酸ナトリウム及びケイ酸マグネシウムを投与した群の犬に多数、多尿症状が観察された。又、ケイ酸ナトリウム及びケイ酸マグネシウムを投与した群では全ての犬に特徴的な腎臓病が認められたが、他のケイ素化合物では認められなかった。¹⁾(Newberne & Wilson, 1970)

関連毒性

該当文献なし

致癌性

該当文献なし

和名 乳酸
英名 Lactic Acid

CAS 局方50-21-5; DL体598-82-3, D体10326-41-7, L体79-33-4 [Mark INDEX]
別名 2-Hydroxypropanoic acid
収載定書 JP(15) 食薬(7) USP/NF(27/22) EP(4)
用途 安定(化)剤, 可溶(化)剤, 緩衝剤, 基剤, 調味料, 湿潤調整剤, pH調整剤, 溶解剤, 溶解補助剤

最大使用量
経口投与 480mg, 静脈内注射 120mg, 筋肉内注射 38mg, 皮下注射 34mg, 一般外用剤 100mg/g

JECFAの評価 (1973年, 第17回)
ヒトのADI(1日摂取許容量): "Not Limited (制限せず)" 香料として使用する時, 現在の摂取量では, 安全性に関する懸念はない。(成人の最大耐容量: 1530 mg/kg体重¹⁾ (Nazerio, 1952))

下記データには乳酸塩を含む

単回投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg体重) | 文献 |
|-------|------------------------------|----------------------------|---|
| ラット | □腹腔内投与(乳酸ナトリウム) □経口投与(乳酸) | □2000 □3730 | Rhone-Poulenc, 1985 ¹⁾ Smyth et al., 1941 ¹⁾ |
| モルモット | □経口投与 | □1810 | Smyth et al., 1941 ¹⁾ |
| マウス | □経口投与 | □4875 | Fitzhugh, 1945 ¹⁾ |

マウス, ラット
ラットに2000~4000 mg/kg体重を皮下投与しても, 死亡しなかったと報告されている。マウスに2000~4000 mg/kg体重を皮下投与したところ, アルカローシス発現の有無に関わらず, 死亡した¹⁾ (Furth & Engel, 1930)。

| PageTop

反復投与毒性

ラット
ラット2匹の群に乳酸ナトリウム1000, 2000 mg/kg体重(乳酸として)を14~16日間連日投与した。試験の結果, 蓄積作用は認められなかった¹⁾ (Furth & Engel, 1930)。

イヌ
イヌ2匹に, 乳酸600~1800 mg/kgを2.5ヶ月間に42回経口投与しても, 有害な影響は認められなかった¹⁾ (Faust, 1910)。

トリ
10%乳酸を与えると, 炭水化物, 蛋白質, または脂肪含量の高い飼料によって発生するB1欠乏症と類似する多発神経炎性クレーゼ (polyneuritic crises) を引き起こすと報告された¹⁾ (Lecoq, 1930)。

遺伝毒性

(accessed ; Feb. 2005, <http://www.inohem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je18.htm>)

| PageTop

| メニューへ |

復帰突然変異試験

ネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium) のTA97, 98, 100, 104を用いた復帰突然変異性試験において, 0.5-2.0 μl/プレート の用量で, 代謝活性化の有無にかかわらず, 陰性であった²⁾ (Al-Ani & Al-Lami, 1988)。

染色体異常試験

CHO K1細胞(チャイニーズハムスター卵巣細胞)を用いた染色体異常試験において, 900-1400 μg/mlの用量で, 代謝活性化の有無にかかわらず, 陰性であった²⁾ (Monta, 1990)。

生殖毒性

Fisher344ラットに乳酸カルシウム0, 2.5, 5%を2年間連続投与した。これらはそれぞれ0, 2500, 5000 mg/kg体重/日に相当する。有害事象は認められず, いずれの器官および組織においても用量に相関した腫瘍の有意な増加はみられなかった。また, 血液学および血液生化学パラメータにおいても投与に関連した変化は認めなかった²⁾ (Mookawa et al., 1991)。

生殖発生毒性

該当文献なし

胎所潤滑性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

| PageTop

ヒトにおける知見

服用

ヒトに対して, 33%乳酸100 mlを事故により十二指腸内投与したところ, 12時間以内に死亡した¹⁾ (Leachke, 1932)。

その他

満期産の新生児40名に0.4%DL-乳酸を含む市販の栄養剤を与えた。生後2週~4週の体重増加率に影響は認められなかった¹⁾ (Jacobs & Christian, 1957)。

生後3ヶ月までの10日間に, 健康な乳児に対して, 0.4~0.5%DL-乳酸によって酸性化した調乳を与えた。尿の酸度が可能な程度の増加を示し, 尿pHが低下した。「乳含量の高い」試験食(4/5乳混合物)を与えた乳児の尿への酸排泄量は, 乳含量の低い試験食を与えた乳児の2倍となり, 約33%がアシドーシスを発現した。臨床的には, 体重増加率の抑制, 低鈣量の低下が認められた。酸性化した試験食から「甘いミルク」の試験食に切り替えたところ, 認められた影響は急速に改善した¹⁾ (Droese & Stolley, 1962)。

0.35%DL-乳酸を, 生後10日~20日の健康な乳児に与えたところ, L(+)-乳酸の尿排泄量は3倍, D(-)-乳酸の尿排泄量は12倍に増加した。試験食から乳酸を除いたところ, 尿に排泄される乳酸濃度は正常に戻った。試験食に使用したラセミ体混合物の組成はL(+)-乳酸80%およびD(-)-乳酸20%であったことから, 幼若な満期産児にとって, D(-)-乳酸の代謝はL(+)-乳酸よりも困難であると考えられる。乳酸の尿排泄量はいずれの型でも増加したことから, 幼若な乳児は, 乳酸含有率0.35%の食事に対応した速度では, 乳酸を利用できないことが明らかになった。多数の乳児は乳酸に耐容性がなかった。そのような乳児には, 急速な体重減少, 頻繁な下痢, 血漿重炭酸濃度の低下, 尿への有機酸排泄量の増加が認められた。試験食から乳酸を除くと, このようなすべての影響は改善した¹⁾ (Droese & Stolley, 1965)。

ヒトは何世紀もの間, DL-乳酸を含有する果物, サワーミルク, その他の発酵食品を摂取しているが, 有害な影響はまったく認められていない¹⁾。

5引用文献

- WHO Food Additive Series No. 5 Lactic acid and its ammonium, calcium, potassium and sodium, 1974 (accessed ; Feb. 2005, <http://www.inohem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je88.htm>)
- WHO Food Additive Series No. 48 Aromatic Acyclic Diols, Triols, and Related Substances, 2002

和名 乳酸アルミニウム
英名 Aluminium Lactate

CAS 18917-91-4
別名
収載定書 局外規(2002) 経口薬-錠剤現(1997)
用途 賦形剤

最大使用量
飼料外用、口中用 8 mg/g

単回投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg体重) | 文献 |
|-----|------|----------------------------|-------------|
| ラット | 腹腔内 | 3270 mg/kg | RTECS, 1998 |

反復投与毒性

マウス
Swiss-Websterマウスに乳酸アルミニウムをアルミニウムとして1000, 500, 25 μg/kgを6週間以上連続投与した。体重、摂食量、毒性徴候を3日間隔で調べた。運動量は5週目に24時間自動機器により測定した。摂食量の減少はいずれの投与群にも認められなかったが、摂食には周期的な変化がみられた。体重は対照群と比較して高用量群では増加抑制が認められた。神経毒性徴候はいずれの群でもみられなかったが、局所的な毛根粗度が用量に応じて増加した。運動量は対照群と比較して、高用量群では水平方向の運動量より垂直方向の運動量が20%減少した。また、高用量群では対照群と比較して尿中の最大運動量が減少し、持続時間も短くなった。低用量群の運動量は対照群と差がなかった。これらのことから、ヒトにおける推定量以内で短期間のアルミニウム摂取は運動量からは神経行動学的な機能に影響を及ぼすことが示唆された。⁴⁾ (Golub, 1989)

ウサギ

ニュージランド白色ウサギ雄1群4例に乳酸アルミニウム中性水性液をアルミニウムとして8.2 mg/日、21日間静脈内投与した結果、心筋組織、脾臓、腎臓、肝臓に病理組織学的に様々な変化が認められた。しかし、脳、中枢神経系には意義ある変化はみられなかった。これに反して、ウサギに乳酸アルミニウムをリポソームに包埋して60 μg/日を42日間静脈内投与した群では、脊髄神経に広範な変性が見られ、壊死化した神経細胞に金属の蓄積を伴っていた。薬理学的な意義については調査中。⁵⁾ (Favaretto, 1992)

ニュージランド白色ウサギ雄1群8例に乳酸アルミニウム0.1 mmol/kgを週5回、4週間投与した。対照群には乳酸ナトリウム0.5 mmol/kgを投与した。投与群8例中6例で糸球体間質細胞は灰色の顆粒状を含み拡張した。その他、糸球体では8例中6例で微小動脈瘤、8例中8例に部分的な硬化症が伴っていた。糸球体の変化で顕著でない所見は半月体、石灰化を伴う嚢胞、ポーマン囊の線維化、ポーマン囊の嚢状拡張、ポーマン嚢への赤血球漏出であった。乳酸アルミニウムによる糸球体の変化のメカニズムは明らかではなかった。しかし、病因は糸球体間質細胞へのアルミニウムの沈着が関連し、微小血管瘤が生じて糸球体間質細胞の増殖に繋がると考えられる。硬化性の変化は、微小動脈瘤の顕微鏡的変化とみなされる。この所見から、アルミニウムはウサギの糸球体に障害を惹起することが示唆された。また、糸球体間質細胞溶解、微小動脈瘤の良いた実験モデルでもあった。⁶⁾ (Hong, 1998)

↑ PageTop

遺伝毒性

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

- Hong DB, Fredenburg AM, Dickey KM, Lovell MA, Yokel RA, Glomerular lesions in male rabbits treated with aluminum lactate: with special reference to microaneurysm formation. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2000; 52: 138-143
- Gava C, Perazzolo M, Zentlin L, Lewis AG, Corain B, Bombi GG Genotoxic potentiality and DNA-binding properties of acetylacetonate, malate, and their aluminium (III) AND chromium (III) neutral complexes. *Toxicol. Environ. Chem.* 1989; 22: 149-157
- Golub MS, Gerahwin ME, Donald JM, Negri S, Keen CL. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. *Fundam. Appl. Toxicol* 1987; 8: 348-357
- Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Concurrent ingestion of lactate and aluminum can result in developmental toxicity in mice. *Res. Commun. Chem., Pathol. Pharm.* 1992; 77: 85-108
- Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology* 1989; 40: 231-27
- Muller G, Bernuzzi V, Desor D, HutinM-F, Burnel D, Lehr PR. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods. *Teratology* 1989; 42: 253-261

↑ PageTop

{ Zentlin }

| 試験項目 | 試験系 | 濃度 | 結果 | 文献 |
|--------|---------------------------------|------------------------|----|--------------------------|
| 獲得突然変異 | サルモネラ菌 TA92, TA98, TA100, TA104 | 1.8-5.5 μmol/plate 直接法 | 陰性 | Gava, 1989 ⁵⁾ |

II 経口毒性
該当文献なし

生殖発生毒性

Swiss-Websterマウス1群15例に乳酸アルミニウムをアルミニウムとして1000, 500 mg/kgを妊娠0-21日まで連続投与した結果、両群ともに胎動物に分娩後12-15日で神経毒性徴候、有意な体重減少がみられた。出生率は投与量に応じた体重(F=6.47, p<0.001)、頭尻長(F=7.37, p<0.0001)、肥満度(F=6.90, p<0.0002)の減少が誕生時、離乳時に認められた。出生率の絶対及び相対肝臓・脾臓重量(F=3.34, p<0.0025及びF=15.54, p<0.001)は対照群と比較して高用量群では減少した。神経行動学的な発生は投与群で遅延したが、ペアフィード(アルミニウム100ppm濃度)対照群と比較して差はなかった。別途に乳酸アルミニウムをアルミニウムとして40, 20, 10 mg/kgを妊娠3, 5, 7, 9, 12, 13, 15日に皮下投与した結果、投与用量に応じた毒性所見が認められた。即ち、胎動物の脾臓、肝臓重量(p<0.001及びp<0.05)は投与群で有意に増加した。胎仔の頭尻長は20 mg/kg群で有意に短縮した。⁴⁾ (Golub, 1987)

Swissマウスに乳酸アルミニウム827 mg/kg、水酸化アルミニウム166 mg/kg、水酸化アルミニウム166 mg/kgと乳酸570 mg/kg併用を妊娠6-15日強制経口投与した。その他、乳酸570 mg/kg投与群も設けた。妊娠18日に帝王切開を行い、生存胎仔の性別、体重、形態学的欠損を調べた。母体毒性についても調べた。生殖性データからは、いずれの群にも胎仔毒性を示唆するものはなかった。ただ、乳酸アルミニウム群では胎児体重の減少がみられた。この群では、形態学的な変化として、口蓋裂、頭頂骨頭頂部の低骨産生の頻度増加がみられた。これらのことから、妊娠中にアルミニウムを含む化合物を高用量摂取することは避けるべきと考えられた。⁷⁾ (Colomina, 1992)

Water系ラット1群8-10例に乳酸アルミニウムをアルミニウムとして400, 200, 100 mg/kgを妊娠1日から分娩時まで連続投与して出生率の死亡率、体重増加、運動神経成熟度を調べた。1頭数には影響はみられなかったが、最初の週の死亡率が増加した。体重増加は一時的に遅延したが、1頭数の少ない出生率は逆の変化がみられた。生存した出生率における運動神経成熟度は出生後2週間に重大な障害が認められた。⁸⁾ (Bernuzzi, 1989)

Water系ラット1群6-8例に乳酸アルミニウムをアルミニウムとして400 mg/kgを妊娠1-7日、妊娠1-14日、妊娠1-20日まで連続投与して出生率の死亡率、体重増加、運動神経成熟度、学習能力を調べた結果、1頭数、死亡率、体重増加に影響は認められなかった。負の走地性試験では、妊娠2及び3週目に投与した群の出生率の減少は消失していた。協調性運動、オペラント条件付け試験では、対照群と比較して投与群は中枢神経系の早期中毒が長期間示すなど差が認められた。⁹⁾ (Muller, 1990)

以下については該当文献なし

- E 局所刺激性
- E その他の毒性
- E ヒトにおける知見

↑ PageTop

引用文献

- WHO Environmental Health Criteria 194 Aluminium (accessed: Jul. 2005, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm>)
- Golub MS, Donald JM, Gerahwin ME, Keen CL. Effects of aluminum ingestion on spontaneous motor activity of mice. *Neurotoxicol. Teratology* 1989; 11: 231-235
- Favaretto M, Zetta PF. Differential aluminum lactate toxicity in rabbits using either aqueous solutions or liposomal suspensions. *Toxicol. Letters* 1993; 68: 133-146

和名 乳酸エチル
英文名 Ethyl lactate

CAS 97-84-3 (DL form), 687-47-8 (L form)
別名 エチル ラクトート、Lactic acid, ethyl ester (EPA)
収載定書 薬品類(2003)
用途 香料

最大使用量

筋肉内注射0.1mg、歯科外科用及び口中用230mg/kg¹⁾(日本医薬品添加剤協会, 2005)

GRAS GRAS(flavour)(Oral Nutritional Compound) GRAS Listed, 27-Jul-2004.²⁾(GRAS, 2004)

JECFAの評価

approved food additive.³⁾(JECFA, 2001)

日本の規制: 香料(種指定)日本ではエステル類として指定されており、個別物質についての指定はない
ADI: 規定しない
JECFA由来: 香料としての現在の摂取量では安全性の懸念はない。1982年に設定された乳酸及び乳酸エチルのGroup ADIは第57回会議(2001年)において継続された。
JECFA最終評価: 57回会議2001年

単回投与毒性

LD₅₀, RD₅₀又はLC₅₀⁴⁾(ChemDplus Advanced, Ethyl lactate, In Toxnet⁴⁾)

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg体重) | 文獻 |
|-------|-----------------------|----------------------------|---------------------------|
| マウス | 経口 | ≥2800 | 8) (Latven et al, 1939) |
| | 皮下 | ≥2800 | 8) (Latven et al, 1939) |
| | 静脈内 | ≥600 | 8) (Latven et al, 1939) |
| | 吸入(RD ₅₀) | ≥750-800 mg/m ³ | 9) (Clary et al, 1998) |
| ラット | 経口 | ≥2800 | 7) (Andersen, 1998) |
| | 皮下 | ≥2800 | 8) (Latven et al, 1939) |
| | 吸入(LC ₅₀) | ≥1000 | 9) (EPA, 2002) |
| | 吸入(RD ₅₀) | ≥400mg/m ³ | 9) (Clary et al, 1998) |
| モルモット | 経口 | ≥2800 | 10) Lipschitz et al, 1942 |
| | 皮下 | ≥2800 | 10) Lipschitz et al, 1942 |
| ウサギ | 経口 | ≥5000 | 7) (Andersen, 1998) |

マウスの急性毒性

1群4匹の白色マウスに乳酸エチルを投与した。経口投与では、LD₅₀は2.5 mL/kg (≈2.6 g/kg bw)であり、LD100は3.0 mL/kg (4.1 g/kg bw)であり、最小毒性量(4匹中1匹に軽微状態を引き起こす)となる0.1 mL/kg であり、最大耐用量は0.8 mL/kgであった。皮下投与では、LD₅₀は2.5 mL/kg bw (≈2.6 g/kg bw)であり、最小毒性量は0.8 mL/kg (≈0.8 g/kg bw)であった。静脈内投与では、LD₅₀は0.8 mL/kg bw (≈ 0.8 g/kg bw)であり、LD100は1.0 mL/kgであり、最小毒性量は0.3 mL/kgであり、最大耐用量は0.2 mL/kgであった。⁸⁾ (Latven, 1939; page 8)

乳酸エチルを吸入させた時の呼吸数が半減させる投与量RD50は約750 - 800 mg/m³であった。⁹⁾ (Clary et al, 1998)

1,851及び3,819 mg/kg/日を1日8時間皮膚塗布した。いずれの投与群の母畜にも全身状態に異常はみられなかった。体重、体重増加量、飼料摂取量、死亡率、中毒症状及び帝王切開時の肉眼観察所見は投与により影響を受けなかった。帝王切開で生まれた仔に外傷、内臓及び骨格の検査を実施した。それらの検査で母畜の影響は認められなかった。母畜および仔におけるNOAEL(無有害作用量)は最高投与量の3,819 mg/kg/日であった。LOAEL(最小有害作用量)は測定できなかったが、>3,819 mg/kg/日であると考えられる。⁹⁾ (Clary et al, 1998), ⁹⁾ (EPA, 2002)

雄生殖毒性(吸入投与): ラットに乳酸エチルを吸入投与すると、精巣と前立腺の重量が低下し、精子数も低下した。¹⁰⁾ (HSDB, 2002)

1 Page Top

局所刺激性

ウサギ

乳酸エチルはウサギの目に刺激性を示した。⁸⁾ (Latven et al, 1939), ⁷⁾ (Andersen, 1998), ⁹⁾ (Sanderson, 1959), ¹⁰⁾ (Gosselin et al, 1978)

ウサギの腹部皮膚を対峙した。その皮膚に、50%乳酸エチルを含む2 cm²大の片側閉閉ゲージパッチを密着させる傷害パッチテストを実施したところ、刺激性は発現しなかった。⁷⁾ (Andersen, 1998)

モルモット

モルモットの腹部皮膚を対峙した。その皮膚に乳酸エチル0.1 mLを投与したところ、重篤な刺激性が発現した。¹⁰⁾ (Latven et al, 1939)

その他の毒性

神経毒性

乳酸エステル類は生体内で急速に加水分解し、乳酸とアルコール体に代謝される。アルコール体は急性神経毒性作用を有する。通常その作用は多量に摂取後から現れる。アルコールに關する論文では急性神経毒性の無有害作用量 (NOAEL)は200 mg/m³であった。L-乳酸は生体内で正常に代謝されることから、神経毒性作用がないと考えられている。この報告を基に、L-乳酸エチルが慢性暴露で神経毒性を発現することを示唆する事実はない。¹⁰⁾ (Clary et al, 2001)

代謝

ラット

経口投与時の吸収と代謝: 1群4匹の純食したラットを麻酔した。その後、食道と肝門脈に導管した。それらのラットは捕獲後10% L-乳酸エチル水溶液(0.84 mol/L)を、すなわち0.84 mol/L L-L-lactateと0.84 mol/L ethanolを含む水溶液、あるいは水を投与容量の1 mLを投与された。投与は投与0.5、2.0及び40分後に実施した。L-乳酸エチルの吸収パターンは典型的なピークを示し、投与後から40分までの血漿濃度はそれぞれ0.03から1.14 mmol/Lまでであった。L-乳酸エチルの投与後では、エタノールと乳酸濃度の血漿濃度は原形(L-乳酸エチル)の血漿濃度よりも全体として高かった。その傾向は1匹を除いて、すべての動物において時間と共に増大した。例外1匹では、原形(L-乳酸エチル)の濃度に關連して、エタノールとL-乳酸エチルの最高血漿濃度を示した。試験管内試験において、L-乳酸エチルをラットの血漿に100 ppm (0.01%) (0.85 mmol/L)になるように添加し、室温で60分間培養したところ、エタノールと乳酸濃度が検出され、L-乳酸エチルの80%が加水分解された。¹⁰⁾ (Falke et al, 1981)

経口投与時のKm (Michaelis constant): 試験管内試験及びラット経口投与試験にて、乳酸エチルの加水分解は証明されている。ラットの鼻上皮、肝臓及び皮膚の水溶性に投与して、乳酸エチルのKm値 (Michaelis constant)は同様であった(0.083-0.382 mM)。胃腸でのKm値は中間値であった。血液及び小腸粘膜は高いKm値であった。⁹⁾ (Clary et al, 1998)

皮膚からの吸収-分布: 乳酸エチルの吸入についての定量測定成績はない。動物での吸入試験から、エステル体加水分解産物を吸収した成績を推定できる。14Cの乳酸エチルの製剤をラットの皮膚に24時間塗布した時には、放射活性は皮膚層では低かったが、毛包、表皮、及び真皮にあった。ラットに乳酸エチルを経口投与した後、肝門脈から検出され、それは加水分解前に部分的に吸収されることを示した。⁷⁾ (Prottey et al, 1984)

1 Page Top

ヒトにおける知見

経口投与での最大耐用量は250 mg/kg bwであった。⁷⁾ (Andersen, 1998)

ラットの急性毒性

経口投与を控えてから、50%乳酸エチル水溶液(爪エナメル修正液)5、10あるいは15 g/kgの投与量で経口投与し、¹⁰⁾を求めた。死亡例は5 g/kg投与群にのみ、10 g/kg投与群では4/5であり、15 g/kg投与群では全例であった。¹⁰⁾は8200 mg/kg bwとなった。⁷⁾ (Andersen, 1998)

1群雄各5匹の若いラットに、乳酸エチル2000 mg/kg bwを単回経口投与した。すべての動物は投与後14日まで生存した。試験期間中、体重への影響はなく、剖検でも異常所見はなかった。LD50は>2000 mg/kg bwであった。⁹⁾ (EPA, 2002)

Wistar及びGlaxo-Wistar系ラット群における腹腔内投与でのLD50は約1000 mg/kg bwであった。最大耐毒性量はWistar系では750 mg/kg bwであり、Glaxo-Wistar系では500 mg/kg bwであった。剖検で異常がなかった最大投与量は>500 mg/kg bwであった。一般状態は正常及び呼吸困難であった。剖検所見は腹膜腫瘍、うっ血、チアノーゼ、及びゴム様肝であった。⁹⁾ (Sanderson, 1959)

ラットに乳酸エチルを5000 mg/m³までの濃度で4時間吸入させ、投与後14日観察した。急性の刺激症状が発見された。4時間吸入時のLC50は約2400 mg/m³であった。⁹⁾ (Clary et al, 1998)

ラットに乳酸エチルを吸入させた時の呼吸数が半減させる投与量RD50は約750-800 mg/m³であった。⁹⁾ (Clary et al, 1998)

モルモットの急性毒性

モルモットの皮下に乳酸エチルを筋肉内投与し、1週間観察した。致死量は2.5 mL/kg (≈2.6 mg/kg bw)であった。努力呼吸および呼吸困難は1.0 mL/kg (≈1.0 g/kg bw)で発症した。¹⁰⁾ (Lipschitz et al, 1942)

ウサギの急性毒性

10匹のウサギに乳酸エチル5 g/kg bwを経口投与し、1週間観察した。死亡例は発生しなかった。¹⁰⁾は>5000 mg/kg bwであった。⁷⁾ (Andersen, 1998)

1 Page Top

反復投与毒性

ラット

12日間経口投与試験: 1群雄各8匹のラットに、雌乳から、乳酸エチル(約5 g/kg bw)を5%の割合に選じた飼料を12日間与えた。1匹が死亡したが、その死因は不明であった。生存動物に有害な症状は発症しなかった。¹¹⁾ (Yoshida et al, 1971).

28日間吸入投与試験: 1群雄各5匹のラットに、乳酸エチル(高気)の1日8時間吸入投与した。投与期間は28日間とした。投与量は第一試験では0、150、600及び2500 mg/m³の濃度とし、第二試験では0、25、75及び200 mg/m³の濃度とした。一般症状、体重、臓器重量(例えば、副腎及び精巣)、血液学的検査、及び血液生化学検査の結果において、600mg/m³投与量までは投与に關連した異常な所見はなかった。最高投与量群(2500 mg/m³)では、対照群(0 mg/m³)に比して、体重減少、肝の絶対重量の減少、飼料摂取量の減少、及び血球値の上昇(雄のみ)が有意に認められた。600及び2500 mg/m³の濃度(120および500 ppm)の高投与量群では、鼻腔において上皮の質性及び杯細胞の過形成が発見された。200 mg/m³の濃度(40 ppm)はNOAEL(無有害作用量)であった。⁹⁾ (Clary et al, 1998), ¹²⁾ (DECOS, 2001)

生殖毒性

Ames試験: 乳酸エチルはTA 98, 100, 1535, 1537及び1538株では陰性であった。⁹⁾ (Clary et al, 1998)

キロシロジョウバエ: 乳酸エチルはキロシロジョウバエでは陰性であった。¹³⁾ (HSDB, 2002)

生殖毒性

該当文献なし

生殖発生毒性

ラット

繁殖試験(経口投与): 1群雄25匹の妊娠6-15週(女性10日)のラットに、乳酸エチル0 (sham: 対照群)、517、

最小致死量: ヒトは経口投与では0.5-5 g/kg bw、70kg体重(150ポンド)では1オンス(28.35g)または、1バイエル(568.2615cc)、1ポンドであった(150 LB)。¹³⁾ (Gosselin et al, 1978)

皮膚炎: 25人の健康人で、パッチ試験(maximization test)を実施したところ、アレルギーが不明であった1人にアレルギー性接触皮膚炎(様々な程度の紅斑、浮腫及び水疱を伴った遅延型IV型アレルギー反応で、特異抗原の皮膚への移植により生じる)が発生した。10%乳酸エチル含有治療用ゲル製剤により急性紅斑(皮膚赤変、血管拡張に由来する紅化)を発生した。試験6週間後に投与高所がゲル製剤及び1%乳酸エチルのワセリン製剤に陰性反応を示した。¹⁴⁾ (Marot et al, 1987)

皮膚感作性: パッチテストでは、25人(男性15人、女性10人)が乳酸エチル(推定8%)を前胸の内側あるいは背中の皮膚に密閉パッチ法(Patch Test)にて投与された。48時間後に、刺激性はなかった。Maximization test(通常、被験物を皮肉/真皮/真皮の経路にて投与し、皮膚感作性を判定する試験)では、25人(男性15人、女性10人)が被験物部位の皮膚をsodium lauryl sulfateで前処理した後、乳酸エチル(推定8%)を投与した。感作性は発生しなかった。¹⁵⁾ (Kligman, 1978)

職業暴露限界値(OELs: Occupational Exposure Limits): オランダでのL-乳酸エチル(高気)の職業暴露限界値は20 mg/m³(8時間加重平均許容濃度)とした。¹⁶⁾ (DECOS, 2001)

米国の時間加重平均許容濃度(TLV-TWA: Threshold Limit Value - Time Weighted Average): 375から1,500 ppmの乳酸エチルに2-3ヶ月間暴露した労働者には有害事象がみられなかった。乳酸エチルは強い臭気のため、>200ppmはヒトに不快感を与える。TLVは400 ppm (1,400 mg/m³)である。¹³⁾ (HSDB, 2002)

1 Page Top

参考文献

- 1) 日本医薬品添加剤協会編. 乳酸セチル. In: 医薬品添加剤事典 2005, 日本医薬品添加剤協会編, 株式会社薬事日報社, 202頁, 2005.
- 2) Proposals for GRAS Register Inclusions ? 2004, (accessed : Dec, 2005, <http://www.fda.gov/cfsr/om/reregister-lists/gras/gras-req-2004.htm>, PURASOLVREL : <http://72.14.203.104/search?q=cache:VShelst8JJo:www.purisol.com/documents/products/EN-EL.pdf+PURASOLV92%AEEL+GRAS&hl=jp>)
- 3) JECFA食品添加剤規制関連情報 詳細画面, 2001年. (accessed : Dec, 2005, http://cal.nih.gov/daf/serivet/SearchApp?key=2485&appkind=food&search&searchKind=detail_page&searchondetail.html)
- 4) hemiDplus Advanced, Ethyl lactate, In Toxnet (accessed : Sep, 2005, toxnetで「Ethyl lactate」と入力し、「Chemical Name List Record」の「full record」を出力印刷する: <http://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/pl/ommon/ChemFull.pl>)
- 5) Latven AR, Molitor H. Comparison of the toxic, hypnotic and irritating properties of eight organic solvents. J Pharm Exp Ther 1939; 65: 89-94. In: Lundberg P, DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1989; 9: 1-21. (page 9), (accessed Dec, 2005: <http://ebib.arbetsvetstut.se/ah/1989/ah1989.09.pdf>, In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and toa-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241, (page 78).
- 6) Clary JJ, Feron VJ, van Velthuisen JA. Safety assessment of lactate esters. Regul Toxicol Pharmacol 1998; 27: 88-87) (page 88-87). In: Lundberg P, DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1989; 9: 1-21. (accessed Dec, 2005: <http://ebib.arbetsvetstut.se/ah/1989/ah1989.09.pdf>)
- 7) Andersen FA. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and TEA-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int Toxicol 1988; 17 suppl 1:1-241. In: Lundberg P, DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1989; 9: 1-21. (accessed Oct, 2005: <http://ebib.arbetsvetstut.se/ah/1989/ah1989.09.pdf>)