

8) ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Lactic acid, ethyl ester and Lactic acid, n-butyl ester; Exemptions from the Requirement of a Tolerance. Federal Register 2002; 67(170): 56225-56229. [DOCID:fr03ee02-7] 40 CFR Part 180 [OPP-2002-0217; FRL-7196-6] (accessed Dec. 2005: <http://www.epa.gov/fedrgtr/EPA-PEST/2002/September/Day-03/p22363.htm>)

9) Sanderson DM. A note on glycerol formal as a solvent in toxicity testing. J Pharm Pharmacol 1959;11:150-155. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbets och Halsa 1999; 9: 1-21.(accessed Dec. 2005: http://ebb.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999_09.pdf), and In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tetra-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241. (page: 78).

10) Lisochitz WL, Upham SD, Hotchkiss CM, Carlson GH. The parenteral use of organic esters. J Pharm Exp Ther 1942;76:189-193. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbets och Halsa 1999; 9: 1-21. (accessed Oct. 2005: http://ebb.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999_09.pdf)

11) Yoshida M, Kumo H, Suzuki O. Evaluation of available energy of aliphatic chemicals by rats: an application of bioassay of energy to monogastric animal. Agr. Biol. Chem. 1971; 35: (8), 1208-1215. In: Ethyl lactate (WHO Food Additives Series 15) (accessed ; Dec. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v15je07.htm>)

12) DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of The Netherlands). Lactate esters: Health-based recommended occupational exposure limit. No. 2001/04OSH, The Hague, 8 December 2001. Executive summary page15-20. (accessed Dec. 2005: www.gr.nl/pdf.php?ID=271&p=1)

13) HSDB, 2002: Hazardous Substances Databank Number: 412, ETHYL LACTATE, CASRN: 97-84-3, (page 1-19) Last Revision Date: 20021016 (accessed Dec. 2005: Toxnetに「ETHYL LACTATE」入力, HSDB をクリックする。 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/els/search>)

14) Gosselin, R.E., H.C. Hodge, R.P. Smith, and M.N. Gleason. Clinical Toxicology of Commercial Products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976, p. B-138]⇒PEER REVIEWED⇒ In: HSDB, 2002: Hazardous Substances Databank Number: 412, ETHYL LACTATE, CASRN: 97-84-3, Last Revision Date: 20021016 (accessed Dec. 2005: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/els/search>)

15) Clary JJ, Feron VJ, van Velthuis JA. Evaluation of Potential Neurotoxic Effects of Occupational Exposure to (L)-Lactates. Regul Toxicol Pharmacol. 2001; 33(1):21-28. PMID: 11259176.

16) Falke HE, Bosland MC, Van den Berg F. Study on the in vivo absorption and hydrolysis of ethyl-L-lactate in the rat gastrointestinal tract. Unpublished report from TNO, Zeist submitted to WHO by C. V. Chemie Combinatie, Amsterdam C.C.A., Gorchem, The Netherlands. 1981. In: 529. Ethyl-L-lactate (WHO Food Additives Series 17), (accessed Dec. 2005: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je09.htm>)

17) Prottyay C, George D, Leech RW et al. The mode of action of ethyl lactate as a treatment for acne. Br J Dermatol 1984; 110:475-485. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbets och Halsa 1999; 9: 1-21. (page 6)(accessed Oct. 2005: http://ebb.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999_09.pdf)

18) Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, Gleason MN. Clinical Toxicology of Commercial Products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976, p. B-138]⇒PEER REVIEWED⇒ In: HSDB, 2002: Hazardous Substances Databank Number: 412, ETHYL LACTATE, CASRN: 97-84-3, Last Revision Date: 20021016 (accessed Dec. 2005: Toxnetに「ETHYL LACTATE」入力, HSDB をクリックする。 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/els/search>)

19) Merot L, Grosshans E. Allergic contact dermatitis to ethyl lactate. Contact Dermatitis 1987;17:45-46. In: Lundberg P. Toxicology and risk assessment. NIWL: Consensus Report for Some Lactate Esters. In: Montelius J (eds) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards: XX : XX (Arbets och Halsa: 1989:26) Stockholm: National Institute for Working Life, 1989: 75-82, Arbets och Halsa. (accessed Dec. 2005:

ebb.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999_26.pdf) (page 79), and In: CHEMINFO Record Number: 795. COOHS Chemical Name: Ethyl lactate. CHEMINFO database contact COOHS. c2005 Canadian Centre for Occupational Health & Safety (accessed Dec. 2005: <http://intox.org/databank/documents/chemical/lactack/ciw795.htm>)

20) Kilgman, A. M. 1976a. Report to REFM. May 8. 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 tetra-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1 - 241. (pages 175, 182).

21) Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of The Netherlands, 2001) Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of The Netherlands. Lactate esters: Health-based recommended occupational exposure limit. No. 2001/04OSH, The Hague, 8 December 2001. Executive summary page15-20.(accessed Dec. 2005: www.gr.nl/pdf.php?ID=271&p=1) (page 18).

PageTop

「エー」

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

和名 乳酸セチル
英名 Cetyl Lactate

CAS 35274-05-6 (DL form)
別名 n-Hexadecyl lactate, n-Hexadecyl-2-hydroxypropanoate
収載定書 薬品規 (2003) 化粧品-化粧品規 (1998)
用途 基剤, 軟化剤

E 最大使用量
一般外用剤 20mg/g¹⁾ (日本医薬品添加剤協会, 2005)

II 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	口経口	10000	²⁾ Andersen, 1989 ³⁾ DECOS, 2001

II 反復投与毒性

ラット
口経口投与試験, 6週間, 口紅製剤:1群各15匹のラットに7.5%乳酸セチル, cetyl-(L)-lactate, pH 7.3の口紅製剤(乳酸セチル 75 mg/kg bw/日)を週5日間で6週間経口投与した。対照群のラットにはコン油1000 mg/kgを投与した。対照群に比して投与群では、血清アルカリフォスファターゼ値及び腎重量が有意に上昇したが、毒性学的な差異は認められなかった。同様に、組織学的所見にも毒性学的な差異は認められなかった。⁴⁾ (Lundberg, 1998) LOAEL(最小有害作用量)は75 mg/kg b.w/日であった。⁵⁾ (DECOS, 2001)

経皮投与試験, 13週間, アフターシェーブローション:1群各15匹のSprague-Dawley NDS/FB系ラットを用いた。無知対照群と投与群を設けた。0.75%乳酸セチル, pH 7.0-8.0のアフターシェーブローション(Avon Products, Inc., 1995)を週5日間の13週間(48回)経皮投与した。高投与量は1870mg/kg bw(1.9 mL/kg)であった。投与は背部皮膚を丁寧に剃毛し、被検体を塗布した。一般状態は毎日観察し、体重は毎週測定し、尿量は試験7及び13週目に行った。全例が試験終了期間まで生存した。試験終了後に動物を屠殺した。塗布7週目までには投与群において、一過性で散発的な小さな皮膚刺激が見られた。投与群での体重増加は対照群と同様であった。Hb, MCV及びWBCは塗布7週目では対照群に比して投与群で増加したが、塗布13週目では毒性学的な意味のある差異は認められなかった。WBC分画では、好中球/リンパ球の比は塗布7と13週目に有意に上昇した。13週目のSGPT値は有意に低下した。これらの変化は正常値の上限内の変動であることから、毒性学的な意味のある差異はなかった。尿検査成績は正常範囲内であった。剖検所見にも、投与に関連した変化はなかった。肺重量の絶対値と相対値とも投与群で有意に増加した。組織学的検査成績には投与に関連した障害は見られなかった。⁶⁾ (Andersen, 1989), ⁷⁾ (Lundberg, 1998)

経皮投与試験, 13週間, ローションクリーム:1群各15匹のCr:CoBs CD(SD)系ラットに1%乳酸セチル, pH 7.3のローションクリーム(Avon Products, Inc., 1995)を週5日間の13週間(48回)経皮投与した。高投与量は920 mg/kg bwであった。局所投与は背部皮膚を丁寧に剃毛し、被検体を塗布した。一般状態は毎日観察し、体重は毎週測定し、尿量は試験7及び13週目に行った。全例が試験終了期間まで生存した。試験終了後に動物を屠殺した。塗布7週目までには投与群において、一過性で散発的な小さな皮膚刺激が見られた。投与群での体重増加は対照群と同様であった。Hb, MCV及びWBCは塗布7週目では対照群に比して投与群で増加したが、塗布13週目では毒性学的な意味のある差異は認められなかった。WBC分画では、好中球/リンパ球の比は塗布7と13週目に有意に上昇した。13週目のSGPT値は有意に低下した。これらの変化は正常値の上限内の変動であることから、毒性学的な意味のある差異はなかった。尿検査成績は正常範囲内であった。剖検所見にも、投与に関連した変化はなかった。肺重量の絶対値と相対値とも投与群で有意に増加した。組織学的検査成績には投与に関連した障害は見られなかった。⁸⁾ (Andersen, 1989), ⁹⁾ (Lundberg, 1998)

1 PageTop

以下については該当文献なし
E 遺伝毒性
E 腐食性
E 生殖発生毒性

II 局所刺激性

ウサギ

乳酸セチルはウサギの皮膚に対して重症な刺激性を示さなかったが、Eyretex assay protocolの試験管内試験では軽度から中等度の刺激性を示した。¹⁰⁾ (Andersen, 1989), ¹¹⁾ (Lundberg, 1998), ¹²⁾ (Clary et al., 1998), ¹³⁾ (Latvan et al., 1939)

乳酸セチルを0.5%から9%まで含む製剤はウサギの皮膚でのsingle insult occlusive patch test (SIOPT: 単回傷害パッチテスト)¹⁴⁾ (Avon Products, Inc., 1995)をSOP¹⁵⁾ (Avon Products, 1987)に従って実施した。製剤のpH(NA, 6.2-8.0)及び乳酸セチル濃度(0.5-9%)の影響は受けなかった。乳酸セチルの安全性におけるElderの試験成績¹⁶⁾ (Elder, 1982)は5-25%溶液では一次刺激物質に該当しなかった。¹⁷⁾ (Andersen, 1989)

II その他の毒性

感作性

マウスモット10匹を用いた。0.75%乳酸セチル製剤の皮膚アレルギー試験はMagnusson-Kligman maximization test法にて実施した。その製剤をpropylene glycolと50% Freund's adjuvant (FOA)の基剤で1/2の濃度に調整し、それ(0.375%乳酸セチル)を0.05 mL皮内投与した(誘導期)。その1週間後、ワセリンに溶解した0.75%乳酸セチルを、前に皮内投与した皮膚に塗布した(局所ブスター期)。さらに2週間後、ワセリンに溶解した乳酸セチルの0.75%あるいは0.375%の被検体を密閉パッチ法で皮内投与した皮膚に塗布した(チャレンジ期)。その48及び72時間後に、投与局所を判定した。0.75%乳酸セチル製剤は陰性であった。¹⁸⁾ (Andersen, 1989), ¹⁹⁾ (Elder, 1982)

II ヒトにおける知見

皮膚への刺激性

ヒトの皮膚に対して2.5-5%乳酸セチル水溶液は単回塗布投与では僅かな一過性反応を発生させた。²⁰⁾ (Andersen, 1989), ²¹⁾ (Elder, 1982)

感作性

200人でのrepeat-insult patch test (RIPT: 反復傷害パッチテスト)において、5%乳酸セチル水溶液は刺激性及び感作性を示さなかった。²²⁾ (Andersen, 1989), ²³⁾ (Elder, 1982)

呼吸器への刺激性

オランダ職業曝露基準専門委員会は、L-乳酸セチルの最小致死量(critical endpoint)は職業暴露に準じて、吸入経路から求めるべきであると考えた。吸入投与での乳酸セチルの閾値は求められていないことから、委員会は職業暴露時における健康人での暴露限界(OEL: occupational exposure limit)を動悸でなく、乳酸セチルは上気道に対して刺激性がある。²⁴⁾ (DECOS, 2001)

1 PageTop

II 引用文献

1) 日本医薬品添加剤協会. 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, 2003頁, 2005.

2) 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 1998; 17 suppl 1: 1-241, (pages 74-77).

3) DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of The Netherlands). Lactate esters: Health-based recommended occupational exposure limit. No. 2001/04OSH, The Hague, 6 December 2001, Executive summary pages 15-20. (accessed Nov. 2005: www.gr.nl/pdf.php?ID=271&p=1)

4) Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (accessed Nov. 2005: http://slib.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999_09.pdf)

5) Avon Products, Inc. 1995. Summary of data on Cetyl Lactate 100% that includes acute oral, short-term oral subchronic dermal, single skin, contact allergy, Draize eye, and in vitro ocular irritation tests. Unpublished data submitted to CTFA (95-AHA-33), 89 pp. 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 tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241, (page 84-85).

6) Clary JJ, Feron VJ, van Velthuisen JA. Safety assessment of lactate esters. Regul Toxicol Pharmacol 1998;27:88-97. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (accessed Nov. 2005: http://slib.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999_09.pdf)

7) Latvan AR, Molitor H. Comparison of the toxic, hypnotic and irritating properties of eight organic solvents. J Pharm Exp Ther 1939;55:89-94. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21, page 7 (accessed Nov. 2005: http://slib.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999_09.pdf)

8) Avon Products, Inc. 1987. Standard operating procedures for the conduct of a nonclinical laboratory study. Avon primary skin irritation-single occlusive patch. Unpublished data submitted by CTFA (95-AHA-55), 4 pp. 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 tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241, (page 95).

9) Elder, R. L., ed. 1982. Final report on the safety assessment of Cetyl Lactate and Myristyl Lactate. J. Am. Coll. Toxicol. 1: 97-107. 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 tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241, (page 182).

1 PageTop

|メニューへ|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 乳糖

英文名 Lactose

CAS 63-42-3(無水物)

別名 Lactose Monohydrate、ダイラクトース、ダブルトース、メグレラクトース、Pharmatose、FAST-FLO

収載公定書 JP(15) USP/NF(27/22) EP(4)

用途 安定(化)剤、滑沢剤、甘味剤、矯味剤、結合剤、懸濁(化)剤、コーティング剤、糖衣剤、等張化剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、崩壊補助剤

☑最大使用量

経口投与 適量、静脈内注射 1250mg、筋肉内注射 40mg、皮下注射 75mg、動脈内注射 180mg、皮内注射 0.5mg、舌下適用 756mg、直腸腔尿道適用 1136mg、歯科外用及び口中用 500mg

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](#) |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 尿素
英名 Urea

CAS 57-13-6
別名
収載公定書 JP(15) 尿素(1989)、監製規 USP/NF(28/23) EP(5.4)
用途 安定(化)剤、湿潤剤、湿潤調整剤、粘潤剤、浴解補助剤

最大使用量
静脈内注射 50 mg、筋肉内注射 40 mg、皮下注射 50 mg、一般外用剤 50 mg/g、殺虫剤 882.5 mg/g

JECFAの評価
現在の使用を認める。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	211 g/kg	RTECS, 1987
	静脈内	4500 mg/kg	RTECS, 1977
	腹腔内	3508 mg/kg	RTECS, 1936
ラット	経口	3471 mg/kg	RTECS, 1986
	静脈内	5300 mg/kg	RTECS, 1977
	腹腔内	5 g/kg	RTECS, 1987
	皮下	2200 mg/kg	RTECS, 1977
ウサギ	経口	10 g/kg	RTECS, 1953
	静脈内	4800 mg/kg	RTECS, 1935
ハムスター	経口	1000-2000 mg/kg	Aberhalden, 1935 ¹⁾
	静脈内	4000-8000 mg/kg	Aberhalden, 1935 ¹⁾
イヌ	経口	3000 mg/kg	Aberhalden, 1935 ¹⁾
	皮下	3000-8000 mg/kg	Aberhalden, 1935 ¹⁾
ウシ 雄	経口	511 mg/kg	Dinning, 1948 ¹⁾
	経口	1080 mg/kg	Stiles, 1970 ¹⁾
ポニー	経口	3481 mg/kg	Hintz, 1970 ¹⁾

| PageTop

反復投与毒性

マウス
C57B1/6マウス雌雄に尿素を4.5%(約6750 mg/kg/日)、0.90%(約1350 mg/kg/日)、0.45%(約675 mg/kg/日)飼料に混入して1年間与えた。対照群は雌雄各100例を用いた。尿素は融点による確認を行った。生化学的検査と血液学的検査は本試験では実施しなかった。体重の抑制はいずれの群の雌雄でも認められなかった。いずれの群の生存例で体重の変化は認められなかった。雌では、中間用量群で悪性リンパ腫の発現頻度が有意に増加した。悪性リンパ腫の頻度は対照群10/92、低用量群7/43、中間用量群10/38(=0.008)、高用量群9/50であった。中間用量群での悪性リンパ腫の頻度増加は用量相関性がないことから、生物学的な意義には疑義がもたれた。尿素は本試験ではがん原性は認められなかった。¹⁾(Fleischman, 1980)

その他の毒性

| PageTop

ヒトにおける知見

臨床
尿素肥料を食塩として誤飲して80名の患者が入院をした。認められた症状は悪心、継続的で強い嘔吐、興奮、重度な一般的な虚脱であった。患者全例が完全に回復するには数日を要した。¹⁾(Steyn, 1961)

その他

健康な被験者4名に尿素15gを経口投与(約250 mg/kg)した結果、投与後15-60分以内で血中尿素が投与前値と比較して30 mg/100mL上昇して平均42 (40-48)mg/100mLとなった。血中尿素の上昇は投与後3時間で元の状態に戻った。腎疾患患者15名に同様に尿素15gを経口投与した結果、血中尿素が投与前値と比較して平均50(28-220) mg/100mL上昇して平均75 (38-289)mg/100mLとなった。血中尿素の上昇が投与前の状態に復するには4時間以上を要した。¹⁾(Archer, 1925)

健康な被験者6名に尿素血症を惹起させるために尿素2000-3000 mg/kgを1時間ごとに24時間経口投与した結果、血清尿素濃度は80-120 mg/100mLを示した。なお、測定は血中(血清)尿素を求めて、血中尿素濃度に換算した。換算率は2.14とした。¹⁾(Eknoyan, 1969)

被験者の尿素濃度が45 mg/100mL(血中尿素:約98 mg/100mL)以下の場合には、毒性徴候は認められなかった。食欲不振、悪心、嘔吐は約80 mg/100mL(血中尿素:約150 mg/100mL)でみられた。¹⁾(Crawford, 1925)

腎障害患者に80-90日間尿素を300-600 mg/100mL負荷した場合、倦怠感、嘔吐、衰弱、頻尿、出血がみられた。血中尿素の濃度が300 mg/100mL以下の場合にはこれらの患者では耐性は良好であった。¹⁾(Hohnson, 1972)

健康な被験者6名に血清尿素濃度を80-120mg/100mL(血中尿素:約128-257mg/100mL)に24時間以上維持した。出血時間の遅延、血小板粘着性の顕著な現象が6名中5名に認められた。¹⁾(Eknoyan, 1969)

ヒト血小板のin vitroにおける尿素取込が尿素濃度500, 300, 100 mg/100mLでそれぞれ18%, 14%, 7%減少した。¹⁾(Schneider, 1987)

経口中毒症の小児の尿素濃度と血中尿素との関連を調べた。尿素濃度の小児18名の血中尿素平均値は、正常な尿素濃度の小児90名の平均値(18.8 mg/100mL)と比べて統計学的に有意な上昇(23.2 mg/100mL; p<0.02)がみられた。¹⁾(McKey, 1964)

成人に尿素1日量60g(約1000mg/kg/日)を分割して3日と1/4以上与えた結果、腎のクリアランス時間の遅延が認められた。¹⁾(Perkoff, 1958)

尿素を水に溶解した場合の刺激性について、乱切した皮膚で調べた結果、連日適用3日目に7.5%尿素液では軽度、30%尿素液では顕著な皮膚刺激性を示した。¹⁾(Frosch, 1977)

尿素30%液300 mLの羊水内投与を行い、治療として産産に応用した。¹⁾(Anteby, 1973)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.32 Urea. (accessed; Jul., 2005, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je16.htm)
- 2) Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H Results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. Sangyo Igaku 1965; 27: 400-418

| PageTop

ラット

Fischer 344ラット雌雄1群50例に尿素を4.5%(約2250 mg/kg/日)、0.90%(約450 mg/kg/日)、0.45%(約225 mg/kg/日)飼料に混入して1年間与えた。尿素は融点による確認を行った。生化学的検査と血液学的検査は本試験では実施しなかった。悪性リンパ腫の抑制はいずれの群の雌雄でも認められなかった。中間用量群ラットでは、対照群(95%)と比較して生存率の減少(99%)がみられた。他の投与群の生存率には差が認められなかった。投与前値では、精巣細胞腫瘍の発生相関性(=0.001)で直線性に増加がみられ、高用量群では高い頻度(=0.004)を示した。間細胞腫瘍の頻度は、対照群で21/50、低用量群で27/48、中間用量群で25/48、高用量群で35/50であった。間細胞腫瘍は対照群でも全例(100%)に起こる可能性があることから、ラットにおける間細胞腫瘍の統計学的に有意な増加をしても、生物学的な意義については明らかではなかった。¹⁾(Fleischman, 1980)

イヌ

腎臓の片側を切除したイヌ12例に10%尿素液3000-4000 mg/kgを皮下に8時間毎に45日間投与した結果、血清尿素濃度が投与後600-700 mg/mLとなった。軽度な嘔吐、利尿の増加を除き、尿素は重篤な毒性徴候は惹起しなかった。¹⁾(Balestri, 1971)

反動動物

投与量を漸増して1782mg/kg/日まで70日間実施した結果、不快感を与えることはなかった。¹⁾(Dinning, 1948)

尿素に耐性のないヒツジ、ウシでは、尿素それぞれ188 mg/kg/日、232 mg/kg/日で突然死を起こした。¹⁾(Setapathy, 1963)

尿素への耐性は、空腹、低タンパク飼料の場合には減少した。¹⁾(Blood, 1963)

若齢ウシに尿素を4.3%(約1290mg/kg)飼料に混入して12か月間与えた。利尿の亢進が試験期間中認められた。組織学的には、腎臓の精子濾過管、尿管管、肝臓壊死部数が増加した。¹⁾(Hart, 1939)

| PageTop

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TA98 TA100, TA1535 TA1537, TA1538	5-5000 μg/plate 直接法 代謝活性化法	陰性	Shimizu, 1985 ²⁾
マウス リンフォーマ TK	マウス リンパ細胞	329-828 μM/L 直接法 代謝活性化法	陽性 陰性	Garberg, 1988 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来線維芽細胞	18 mg/mL 直接法 代謝活性化法	陽性 陰性	Ishidate, 1977 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来線維芽細胞	13 mg/mL 直接法 代謝活性化法	陽性 陰性	Ishidate, 1977 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)	ヒトリンパ球	50 μM	陽性	Oppenheim, 1985 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)	骨髄細胞	125 g/kg	陽性	Oppenheim, 1985 ¹⁾

低原性

反復投与毒性マウスを参照

以下については該当文献なし

生殖発生毒性

生殖所産毒性

和名 量グリセリン
英名 Concentrated Glycerin

CAS 56-81-5
別名 グリセロール, Glycerol
収載定書 JPI(15) 食薬(第7版) 医薬品・製剤規(第2版) USP(23) EP(2)
用途 安定(化)剤, 可塑剤, 可溶(化)剤, 基剤, 増味剤, 結合剤, コーティング剤, 剥皮, 塗膜剤, 塗膜調整剤, 増強化剤, 粘着剤, 粘着剤, 分散剤, 溶剤, 溶解剤, 溶解補助剤, 流動化剤

Ⅱ.最大使用量
経口投与1920mg, 静脈内注射12.5g, 筋肉内注射80mg, 皮下注射80mg, 一般外用剤400mg/g, 舌下適用50mg/g, 耳鼻科用剤25mg, 眼科用剤25mg, 歯科外用および口内用400mg/g, 直腸錠投与256mg

Ⅲ.JECFAの評価
人に対する1日許容摂取量(ADI)は明示されていない。

Ⅳ.単回投与毒性
LD₅₀又はLO₅₀

動物種別と経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
天然グリセリン ラット(雄) 経口	LD7.5 mg/kg	Smyth et al., 1941
ラット(雌) 経口	LD7.2 mg/kg	Hine et al., 1953
合成グリセリン1 ラット(雄) 経口	LD7.2 mg/kg	Hine et al., 1953
天然グリセリン ラット(雄) 経口	LD17.2-22.7 mg/kg	Atlas Co., 1961
ラット(雌) 経口	LD2.1-28.8 mg/kg	
合成グリセリン2 ラット(雄) 経口	LD19.4-26.6 mg/kg	Atlas Co., 1961
ラット(雌) 経口	LD8.8-26.4 mg/kg	
天然グリセリン マウス 経口	LD20.65±0.47 cc/kg	Anderson et al., 1950
合成グリセリン1 マウス 経口	LD20.81±0.58 cc/kg	Anderson et al., 1950
天然グリセリン マウス(雄) 経口	LD23±1.3 mg/kg	Hine et al., 1953
合成グリセリン1 マウス(雌) 経口	LD23±1.9 mg/kg	Hine et al., 1953
天然グリセリン モルモット 経口	LD7.76 mg/kg	Smyth et al., 1941
天然グリセリン モルモット 経口	LD10±1.3 mg/kg	Hine et al., 1953
合成グリセリン1 ウサギ 経口	LD4-18 cc/kg	Deichmann et al., 1941

合成グリセリン1: プロピレンから合成, 合成グリセリン2: 糖質から合成

[PageTop]

Ⅴ.反復投与毒性

20匹の2グループにそれぞれ、水及び10mL/1kgの20%グリセロール水溶液を40日間投与した。尿管におけるカルシウムの堆積が報告されたが、その他の影響は報告されなかった。¹⁾(Kopf et al., 1951)

Ⅵ.発がん性
該当文献なし

Ⅶ.その他の毒性
該当文献なし

Ⅷ.ヒトにおける知見

経口
その他
14名の学生(男性10名, 女性4名)に85%グリセロール110gを50日間毎日、食事と一緒に与えた。尿酸の排泄と維持代謝に際した影響はなく、赤血球、白血球及びヘモグロビン量にも変化はなかった。副作用も報告されなかった。¹⁾(Johnson, 1933)

Ⅷ.引用文献

1) Greig JB. WHO Food Additive Series No.10. Glycerol and glycerol di-acetate. Twentieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives (JECFA). Geneva, 1976. (accessed: December 2003, <http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffa/v10q06.htm>)

[PageTop]

[メニュー]

ラットに5.10 および 20%の天然グリセロールまたは、合成グリセロールを含む餌を与えた。20%のグリセロールを含む餌を与えられたグループは1年間、その他のグループは2年に年間飼育した。20%のグループで肝臓及び肝臓グリコーゲン量は天然および合成グリセリンを与えられたグループ間で類似していた。臓器/全体重比について、20%の合成グリセリンを与えられた雌のラットは、標準のラットと比較して肝臓の重量が重く、5%の合成グリセリンを与えられた雌のラットは5%の天然グリセリンを与えられた雌のラットと比較して、心臓の重量が増加した。肝臓、脾臓、副腎、腎臓、小腸、膀胱及び生殖器の組織学検査を行ったが、薬剤(天然及び合成グリセロール)あるいは薬剤濃度による影響を明らかにできなかった。¹⁾(Hine et al., 1953)

5匹ずつの雌のラット2グループに、容量比5%の天然グリセリンまたは、5%の合成グリセリンを与えた。餌は任意に与え、1ヶ月ごとに、血液学的研究(ヘモグロビン、赤血球、白血球およびその分類)を行い、実験終了時に、心臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺及び腎臓について、組織学検査を行った。体重は、グリセリンを摂取しているグループでわずかに増加した。テストグループと対照グループで、血液学的数値は類似していた。血液学的研究は、反応と骨髄の接合部付近に石灰化した固まりを含むことを示した。この他に化合物に関連する影響は観察されなかった。¹⁾(Anderson et al., 1959)

性別によって均等に分けられた18匹のラットのグループにそれぞれ0%, 20%, 10%, 5%の天然グリセロールを含む餌、および、0%, 20%, 10%, 5%の合成グリセロールを含む餌を50日間投与した。(合成グリセロールは、糖質の加水分解により合成され、1,2,3-ブタントリオール 0.11%及び1,2,4-ブタントリオール 0.09%を含む)タンパク質の量は、試験用の餌と対照用の餌の間でリンタンパク質によってバランスを保ち、餌のカロリーは同等であった。試験区と標準区のラットの成長速度に顕著な差はなかった。組織と臓器に対する病理学的検査を行ったところ、脳下垂体の成長に最も大きな影響を与える可能性を示した。しかし、どの成長点においてもグリセロールに起因すると考えられる視覚的または顕微鏡的変化はなかった。組織と臓器に対する組織学検査において、グリセリンの種類及び投与量の差に関連する重要な病理学的結果は示されなかった。雌のラットについて、試験区と標準区の子孫の出生率に有意な差はなかった。雄のラットについて、対照区のラットに関する病理学的上の調査結果は示されなかったが、試験区のラットの出生率に関しては、雄のラットと類似の結果が観察された。¹⁾(Atlas Chemical Co., 1969)

性別によって均等に分けられた48匹のラットのグループにそれぞれ0%, 20%, 10%, 5%の天然グリセロールを含む餌、および、0%, 20%, 10%, 5%の合成グリセロールを含む餌を2年間投与した。(合成グリセロールは、糖質の加水分解により合成され、1,2,3-ブタントリオール 0.11%及び1,2,4-ブタントリオール 0.09%を含む)タンパク質の量は、試験用の餌と対照用の餌の間でリンタンパク質によってバランスを保ち、餌のカロリーは同等であった。グリセロールを含む餌を与えられたラットは標準の餌よりも急速に体重が増加した。雄及び雌のラットの臓器/全体重の比について、20%のグリセロールを含む餌を与えられた場合、腎臓の重量が著しく増加し、10%のグリセロールを含む餌を与えられたラットは、心臓の重量が著しく増加した。臓器と組織に関する組織病理学的な検査において、薬剤(天然及び合成グリセロール)あるいは薬剤濃度に関連する影響を明らかにできなかった。¹⁾(Atlas Chemical Ind., 1969)

[PageTop]

Ⅸ.遺伝毒性
該当文献なし

Ⅹ.発がん性
該当文献なし

Ⅺ.生殖発生毒性

ラットに、61%のデンプンを含み、グリセロールを含まない餌、20%のデンプンと41%のグリセロールを含む餌、及び、61%のグリセロールを含み、デンプンを含まない餌をそれぞれ与えた。41%のグリセロールを含む餌を与えられたラットは、繁殖を妨げられなかった。しかし、61%のグリセロールを含む餌を与えられたラットは、栄養が不適切であったため、妊娠しなかった。¹⁾(Johnson et al., 1933)

9匹の雄と18匹の雌のグループに30%のグリセロールを含む餌を与えた。この餌を食べたラットは7世代にわたり繁殖を繰り返した。この餌を与えられた雌から生まれた子供は標準の餌と比較して、平均20%体重が軽かった。これより少ない量のグリセロールを用いた研究は、餌の栄養が不適切であったため成功しなかった。¹⁾(Guernant et al., 1947)

ラット(雄雌を均等に分けた)2グループに、体重100gあたり1mLの高麗水または、体重100gあたり1mLの20%グリセロール水溶液を与え、それぞれのグループから動物(P)を育成した。それぞれのグループか

和名 濃塩化ベンザルコニウム液50

英文名 Benzalkonium Chloride Concentrated Solution 50

CAS

別名

収載公定書 JP(15)

用途 防腐剤, 保存剤

■ 最大使用量

眼科用剤 0.2 μ l/mL

以下については該当文献なし。【塩化ベンザルコニウム】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

↑ PageTop

| メニューへ |

Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004
http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

9) COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/8 - November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>

10) Nonivamide (PAVA). Testing for mutagenic activity with *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 and *Escherichia coli* WP2 UvrA. Inversek Report No 19490 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.12 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

11) Nonivamide (PAVA). mouse lymphoma cell mutation assay. Inversek Report No 20250 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.14 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

12) Nonivamide (PAVA). Chromosomal aberration assay with CHO cells in vitro. Inversek Report No 2039 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.13 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

13) Nonivamide (PAVA). Micronucleus test in bone marrow of CD-1 mice. Inversek Report No 20903 (2002). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.15 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

14) Clay P. Nonivamide (PAVA) In-vivo rat liver Unscheduled DNA synthesis assay. Central Toxicology Laboratory report CTL/SR1166, 13 June 2003. Ref. of No. 1 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/8 - November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>

15) PAVA (nonivamide). Preliminary oral gavage pre-natal developmental toxicity study in the rat. SafePharm Laboratories Project No 1833/001 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 3 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/8 - November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>

16) PAVA (nonivamide). Oral gavage prenatal developmental toxicity study in the rat. SafePharm Laboratories Project No 1833/002 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 4 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/8 - November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>

17) Confarma AG. Report No: 21101818. Primary Dermal Tolerance of Intact and Scarified Skin Against Nonivamide. Report for Swiss Police Technical Commission (1995). Ref. of No. 8 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

18) Suzuki T, Wada S, Tomizawa N, Kamata R, Saito S, Seto I, Sugawara E, Tachikawa E, Kobayashi H. A possible role of nitric oxide formation in the vasodilatation of rabbit ear artery induced by a topically applied Capsaicin analogue. *Vet Med Sci.* 1998; 80(6): 691-697. PMID: 9873939.

19) Chevarne FE. Technical/toxicological back up data to synthetic capsaicin solution (PAVA). Report by Analysis SA, Spain for IDC systems Switzerland. Ref. of No. 9 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity

Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

20) PAVA (nonivamide). Local lymph node assay. Inversek Report No 22133 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 2 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/8 - November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>

21) Kasting GB, Francis WR, Bowman LA, Kinnett GO. Percutaneous absorption of vanilloids: In vivo and in vitro studies. *J. Pharm. Sci.* 88 142-8 (1997). Ref. of No. 2 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

22) Fang JF, Wu PC, Huang YB, Tseu YH. In vivo percutaneous absorption of capsaicin, nonivamide and sodium nonivamide acetate from ointment bases: pharmacokinetic analysis in rabbits. *Int. J. Pharmacol.* 128 185-77 (1996). Ref. of No. 1 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

23) Surh YJ, Ahn SH, Kim KG, Park JB, Sohn YW, Lee S. Metabolism of capsaicinoids: evidence for aliphatic hydroxylation and its pharmacological implications. *Life Sciences* 58 PL305-311 (1995). PMID: 8614248. Ref. of No. 3 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

24) Reilly CA, Ehhardt WJ, Jackson DA, Kutanhaivel P, Mutlib AE, Espina RJ, Moody DE, Crouch DJ, Yost GS. Metabolism of capsaicin by cytochrome P450 produces novel dehydrogenated metabolites and decreases cytotoxicity to lung and liver cells. *Chem Res Toxicol.* 2003; 16(3): 338-349. PMID: 12841434

25) Skofitsch G, Donnerer J, Lembeck F. Comparison of nonivamide and capsaicin with regard to their pharmacokinetics and effects on sensory neurons. *Arzneimittelforschung.* 1984; 34(2): 154-158. PMID: 6202305.

26) Effects of high concentrations of inhaled nonivamide (PAVA) in normal subjects. Report by Dr P Ind et al. Imperial College School of Medicine, London for Sussex Police (2001). Ref. of No.16 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

27) Effect of inhaled Nonivamide (PAVA) in subjects with asthma. Report by Dr P Ind et al. Imperial College School of Medicine, London for Sussex Police. Ref. of No.17 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_CDM_COC.pdf

1 Page Top

| 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 |

copyright(C) 2005 日本医薬品協会 加納 敬之 全 rights reserved

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム

英文名 Nonylphenoxy Polyoxyethylene Ethanesulfate Ester Ammonium

CAS

別名

収載公定書

用途 界面活性剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 30mg/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 白色セラック
英名 White Shellac

CAS
別名 セラック(108230)
収載定書 JP(15)
用途 結合剤、光沢化剤、コーティング剤、塗布剤、賦形剤、防湿剤

最大使用量
経口投与 120mg、歯科外用及び口中用 0.53mg

JECFAの評価
コート剤、塗出剤、表面仕上げ剤としてするときのセラックは毒性がないものに分類される。セラックの使用に関して毒性はない。

単回投与毒性

被験物質	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
セラック(Regular Bleached Bone-Dry)	ラット	経口	>5 g/kg	Levenstein, 1980 ¹⁾
セラック(Refined Wax-Free Bone-Dry Bleached)	ラット	経口	>5 g/kg	Levenstein, 1980 ¹⁾
セラック(Orange with Wax)	ラット	経口	>5 g/kg	Levenstein, 1980 ¹⁾
セラック(Orange Wax Free)	ラット	経口	>5 g/kg	Levenstein, 1980 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
SV 50 ラット雌42匹を3群に分け、2群には食品グレードのブランドの異なる2種類のセラックを2%含む飼料を90日間与え、残り1群を対照とした。その結果、摂食量及び体重増加には対照群と比較して有意な差はみられなかった。投与量にも変化なく、また排泄物にもセラックの残渣は認められなかった。試験終了後、各群4匹のラットについて膵臓(肝臓、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、腎臓)を組織学的に調べた。セラック投与群では盲腸の肥大化及び結腸近位部の腸肥大がみられたが、この別検所見に相当する病理学的変化は小腸、肝臓、腎臓に認められなかった。対照群ラットの結腸はセラックを投与したそれらに比べて腸管の好酸度が低下し、盲腸は固有層の厚みの少なく、2種類のセラック間でも差がみられた。セラックと関連した病理学的変化は認められなかったが、投与群では対照群と比較して、投与後期に体重増加抑制がみられた。¹⁾ (Buchloch, 1979)

遺伝毒性

被験物質	試験	試験系	濃度	結果	文献
セラック (Food Grade, Regular bleached)	復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	直接法・代謝活性化法: 1-10000 μ g/plate	陰性	Jagannath & Mylin, 1981 ¹⁾
セラック (Wax)	復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538	直接法・代謝活性化法: 1-10000 μ g/plate	陰性	Brusick, 1975 ¹⁾
セラック (Wax)	染色体内	<i>S. cerevisiae</i> D4	-	陰性	Brusick, 1975 ¹⁾

発がん性
該当文献なし

生殖発生毒性
Sprague-Dawley系ラット1群雌雄各25匹を用い、一般の白色セラック(Regular bleached)を0, 1000, 3000及び10000 ppmの濃度で飼料に投入して28日間連続投与した(F0: 親世代)。その後、群内のラットを交配させ、雌は分娩させて同腹仔を飼育させた。授乳4日目に同腹仔の雌雄各5匹を可能な限り選別した。各群から雌雄各25匹の離乳ラット(F1: 第一世代)をF0と同様の群で90日間飼育した。実験開始後F0の雄は11週後に、F0の雌及びF1ラットは13週後に屠殺し、死亡率、外観、行動、発達毒性検査、体重、摂食量、生殖・発生インデックス、血液学、臨床化学、尿検査、剖検、病理組織検査を行った。その結果、F0とF1動物にはセラック投与に関連した毒性は認められなかった。¹⁾ (EDRL, 1984)

局所刺激性
該当文献なし

その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見
セラックを長期にわたってヒトに曝露した場合の影響についてはほとんど知られていない。55歳の家具脚を司法解剖した結果、胃の中にセラックの硬い塊(牛糞)が見つかったが、死因は落下による頭部外傷によるものと報告されており、摂取したセラックがいかんにして残存していたかは不明である。¹⁾ (Janica, 1983)

引用文献
1) WHO Food Additives Series 30 Shellac (accessed March 2005; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30ja15.htm>)

|メニューへ|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 白糖

英文名 White Soft Sugar

CAS

別名

収載公定書 JP(15)

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 甘味剤, 基剤, 矯味剤, 結合剤, コーティング剤, 糖衣剤, 賦形剤, 崩壊剤, 防湿剤, 溶解剤, 溶解補助剤

☑最大使用量

経口投与 適量、皮下注射 50mg、一般外用剤 700mg/g、舌下適用 541.76mg、歯科外用及び口中用 5.665mg

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 パラオキシ安息香酸ブチル
英名 Butyl Parahydroxybenzoate

CAS 94-26-8
別名 Butylparaben
収載定章 JP(15) 食薬(7) USP/NF(28/21)(Butylparaben) EP(4)(Butylparaben)
用途 安定(化)剤、防腐剤、保存剤

最大使用量
錠投与 10mg、その他の内用 1μg、局所麻酔注射 2mg、一般外用剤 50mg/g、経皮 8mg、舌下適用 1mg/g、皮膚腫瘍適用 10mg、眼科用剤 0.35mg/g、耳鼻科用剤 0.1mg/g、歯科外用及び口中用 1mg/g

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	13000 mg/kg	Sado, 1973 ¹⁾
マウス	経口	5000 mg/kg	Sokol, 1952 ¹⁾
マウス	経口	950 mg/kg ナトリウム塩で投与	Matthews et al., 1958 ²⁾
ラット	経口	5 g/kg 0.2%含有製剤	CTFA, 1976, 1980 ²⁾
ラット	経口	25 g/kg 0.3%含有製剤	CTFA, 1976, 1980 ²⁾

反復投与毒性

マウス
ICR/jeiマウス1群雌雄各10匹にパラオキシ安息香酸ブチル 900, 1900, 3800, 7500, 15000 mg/kg相当を摂取するよう飼料に混入して6週間投与した。対照群には飼料のみを与えた。7500, 15000 mg/kg群は投与2週間以内に全例が死亡した。1900, 3800 mg/kg群では、対照群と比較して10%の体重増加抑制がみられたが、低用量群における体重増加は対照群と差がなかった。1900 mg/kg以外の投与群では、リンパ組織の萎縮、肝臓の虚性・壊死が認められた。¹⁾ (Inai et al., 1985)

ラット
ラットにパラオキシ安息香酸ブチル 0, 0.25, 50 mg/kgをダイズ油に100 mg/0.5 mL濃度に溶解して、13-15週間連日強制経口投与した。体重は週2回測定した結果、対照群と差はみられなかった。一部のラットは病理組織検査のため試験計画に従った屠殺した。散発的な死亡例はみられず、対照群と比較して病理組織学的変化は認められなかった。無影響量(NOEL)は50 mg/kg/日とみなした。¹⁾ (Keda & Yokoi, 1950)

Wistarラットに1群雌雄各12匹のパラオキシ安息香酸ブチル 0, 2000, 8000 mg/kg相当を摂取するよう飼料に混入して12週間投与した。体重、摂食量は2週に1回測定した。剖検、病理組織学的検査は試験終了時に行った。試験終了時までに死亡した例では剖検後、適切な組織を病理組織学的検査のため固定した。低用量群では変化はみられなかったが、8000 mg/kg群は全例及び雄多例は投与数週間以内に死亡した。これらの死亡例では、体重及び自発運動の減少、軽度の体重増加抑制が認められた。無影響量(NOEL)は 2000 mg/kgとみなした。¹⁾ (Matthews et al., 1958)

| PageTop

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.48 Hydroxy- and alkoxy-substituted benzyl derivatives. (accessed: Apr. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffa048j15.htm>)
- 2) Moore J. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 147-209

| PageTop

| メニュー |

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA2037	1000 mg/plate	陰性	Ishidate et al. 1984 ¹⁾
復帰変異	サルモネラ菌TA98, TA100	≦1000 mg/plate	陰性	Hirasaku et al. 1985 ¹⁾
染色体異常(in vitro)	チヤイニーズハムスター由来細胞	80 mg/mL	陰性	Ishidate et al. 1984 ¹⁾

発癌性

ICR/jeiマウス1群雌雄各50匹にパラオキシ安息香酸ブチル 0, 225, 450, 900 mg/kg相当を摂取するよう飼料に混入して102週間投与した。試験開始30週間は摂食量は週1回測定し、その後20週間は隔週1回測定し、終了時まで4週に1回測定した。体重は試験開始6週間は週1回測定し、その後24週間は隔週1回として、終了時まで4週に1回測定した。投与期間中に死亡した例はすべて剖検した。生存例は投与106週目に剖検された。組織は死亡時期にかかわらず、病理組織学的検査に供した。腫瘍発生率は投与群と対照群で差はみられなかった。無影響量(NOEL)は900 mg/kgとみなした。¹⁾ (Inai et al., 1985)

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

ウサギに0.1%パラオキシ安息香酸ブチル及び0.2%パラオキシ安息香酸プロピルを含有する製剤をDraize法に従い皮膚一次刺激性を調べた結果、刺激性は認められなかった。²⁾ (CTFA, 1980)

その他の毒性

依存性
該当文献なし。

抗原性

モルモットにパラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルそれぞれ生理食塩液に0.1%に溶解して、週3回、3週間(合計10回)皮内投与で感作した。初回投与24時間後に寛化は認められなかった。最終感作投与後2週間目に、感作局所近くに惹起皮内投与を行い、48時間後に観察した。いずれのパラオキシ安息香酸塩もアレルギー反応を惹起しなかった。²⁾ (Sokol, 1952)

モルモット10匹にパラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルそれぞれ0.1%に溶解して、Draize法に従って週3回、3週間(合計10回)皮内投与で感作した。初回投与24時間後に寛化は認められなかった。最終感作投与後2週間目に、感作局所近くに惹起皮内投与を行い、24時間後に観察した。これらパラオキシ安息香酸塩には感作性は認められなかった。²⁾ (Matthews et al., 1958)

モルモット20匹に Freund 完全アジュバントを0及び9日目に皮内投与した。5%パラオキシ安息香酸ブチルを49時間閉塞パッチして、隔日3週間投与した。最終感作後12日目に、被験物質を今まで投与されていない部位に48時間閉塞パッチした。パッチ除去後1, 7, 24, 48時間目に刺激性の評点をつけ、肉眼的に感作状態を調べた。その結果、平均紅斑評点は1.7最大であった。病理組織学的検査では、アレルギー性変化と判断された。²⁾ (Bulow et al., 1977)

ヒトにおける知見

ヒト50名の背部にパラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルを5, 7, 10, 12, 15%濃度で連日5日間パッチを貼付した。パッチ交換時には投与局所の刺激性について評点をつけた。12%パラオキシ安息香酸ブチル、7%パラオキシ安息香酸エチル、12%パラオキシ安息香酸プロピル、5%パラオキシ安息香酸メチルでは刺激性は認められなかった。濃度が高くなると、ある程度刺激性が認められた。男女各25名の損傷皮膚に上記の試験で刺激性がみられなかった用量を隔日3週間(合計10回)4-8時間パッチを貼付した。3週間の休薬後、24-48時間隔貼付した。その結果、感作性は認められなかった。²⁾ (Sokol, 1952)

和名 パラオキシ安息香酸メチル
英名 Methyl Parahydroxybenzoate

CAS 99-79-3
別名 Methylyarsoben, ヘキサザシアルコール
収載公定書 JP(15) USP/NF(22) EP(4)
用途 安定(化)剤, 防腐剤, 保存剤

最大使用量
錠剤投与 40 mg, 静脈内注射 30 mg, 筋肉内注射 25 mg, 皮下注射 25 mg, 歯科注射 0.018 mg, 局所麻酔注射 40 mg, 一般外用剤 20 mg/g, 経皮 0.26 mg/g, 舌下適用 1.5 mg/g, 経鼻・尿道適用 1 mg/g, 眼科用剤 0.5 mg/g, 耳鼻科用剤 1.5 mg/g, 歯科外用及び口中用 1 mg/g, その他の外用 2 mg/g

0 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	8000 mg/kg	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	静脈内	170 mg/kg ナトリウム塩で投与	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	腹腔内	980 mg/kg	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	腹腔内	260 mg/kg ナトリウム塩で投与	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	皮下	333 mg/kg	Bijma, 1928 ¹⁾
マウス	皮下	1.20 g/kg ナトリウム塩で投与	Adler-Hradecky and Kelenstey, 1980 ¹⁾
ラット	経口	2100 mg/kg 0.85% saline suspension	Litton, 1974 ¹⁾
ラット	経口	5000 mg/kg 21.8% saline suspension	Litton, 1974 ¹⁾
ラット	経口	5600 mg/kg 37-78% saline suspension	Litton, 1974 ¹⁾
ラット	経口	15 g/kg	CTFA, 1978 ¹⁾
ラット	皮下	500 mg/kg	Mason et al., 1971 ¹⁾
ウサギ	点眼	2 g/kg 0.2% mixture	CTFA, 1979, 1980 ¹⁾

LD (致死量)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (g/kg)	文献
イヌ	経口	2 g/kg	Shuebel, 1930 ¹⁾
ウサギ	経口	0 g/kg	Shuebel, 1930 ¹⁾
ウサギ	静脈内	0.92 g/kg	Simonelli and Marri, 1939 ¹⁾

0 反復投与毒性

ラット
1群雄雄各10匹のラットにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ0.2%含む製剤 0.40, 200 mg/kgを1ヶ月間連日経口投与した。その結果、被験物質による死亡例はみられず、一般状態にも変化は認められなかった。体重、摂食量、血液学的検査、血液化学的検査、臓器重量、病理組織学的検査成績はいずれにも

動物種	投与経路	投与量	毒性	文献
in vitro 染色体異常	チャイニーズハムスター由来細胞	0.50 mg/mL	陽性	Ishidate et al., 1976 ¹⁾
in vitro 染色体異常	チャイニーズハムスター由来細胞	0.125 mg/mL	陽性	Matsumoto et al., 1979 ¹⁾
in vitro 染色体異常	ヒト胎児肺細胞	1-100 µg/mL	陽性	Litton Biometrics, 1974 ¹⁾
in vitro 染色体異常	ラット 経口: 単回投与	5-5000 mg/mL	陰性	Litton Biometrics, 1974 ¹⁾
in vitro 染色体異常	マウス 経口: 5日間投与	0-5000 mg/kg	5000 mg/kgで細胞分裂に影響を与える	Litton Biometrics, 1974 ¹⁾
慢性致死	雄性ラット 経口: 単回及び5日間投与	0-5000 mg/kg	陰性	Litton Biometrics, 1974 ¹⁾

0 皮膚刺激性

C57BL/6マウス雄100匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mgを患部部に皮下投与した。5週間後に投与部位皮膚を切除、解剖して調べた。この混合物をC57BL/6マウス雄25匹に皮下投与した。16週間後にマウスを屠殺して、腫瘍を組織学的に観察した。投与部位皮下には多数の巨細胞性肉芽腫が観察された。病変及び腫瘍がみられたが、肉芽や腫瘍が慢性化する事はなかった。このことから、パラオキシ安息香酸メチルは本試験条件下ではがん原性はないものとみなされた。(Homburger, 1968)

CF-1A及びJaxマウス雄各50匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mgを肩胛部に単回投与した。また、CF-1マウス雄20匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mgを連日7ヶ月間腹腔内投与した。投与7ヶ月目に屠殺して、結核について腫瘍を調べた。結核腫瘍の形成は投与群と対照群で差が認められなかった。(Homburger, 1968)

C57BL/6マウス雄50匹にdibenz[a,h]pyrene(DBP) 12.5 µgを皮下投与した。24時間後にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mgを同じ部位に皮下投与した。7日、14日後にパラオキシ安息香酸メチルを追加投与した。マウスは20-31週目に屠殺した。その結果、パラオキシ安息香酸メチルのがん原性は認められなかったが、陽性対照(ウソコ油)群でも同様にがん原性が認められたので、本試験から結論は得られなかった。(Homburger, 1968)

哺乳類にFisherラット雄各10-40匹にパラオキシ安息香酸メチル0.8, 1.1, 2.0, 3.5 mg/kgを週2回52週間皮下投与した。死亡例及び投与終了後26週目の計画屠殺例全例について剖検した。乳線腫瘍芽生の頻度が対照群に比べて投与群で高かった。その他の腫瘍は対照群と投与群で差は認められなかった。(Mason et al., 1971)

0 生殖発生毒性

妊娠マウス各群21-25匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 5.0-550 mg/kgを器官形成期(妊娠8-15日)に経口投与し、妊娠17日目に帝王切開を行い剖検した。その結果、一般状態、母体体重、着床数、吸収胚、生存胎児数、死亡胎児数、生存胎児体重、胎原数、内臓異常、骨格異常、外臓異常などに対照群と投与群で差が認められなかった。(Food and Drug Research Labs., 1972)

妊娠ラット各群21-25匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 5.0-550 mg/kgを器官形成期(妊娠8-15日)に経口投与し、妊娠20日目に帝王切開を行い剖検した。その結果、一般状態、母体体重、着床数、吸収胚、生存胎児数、死亡胎児数、生存胎児体重、胎原数、内臓異常、骨格異常、外臓異常などに対照群と投与群で差が認められなかった。(Food and Drug Research Labs., 1972)

妊娠ハムスター各群21-25匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 3.0-300 mg/kgを器官形成期(妊娠8-10日)に経口投与し、妊娠14日目に帝王切開を行い剖検した。その結果、一般状態、母体体重、着床数、吸収胚、生存胎児数、死亡胎児数、生存胎児体重、胎原数、内臓異常、骨格異常、外臓異常などに対照群と投与群で差が認められなかった。(Food and Drug Research Labs., 1972)

妊娠ウサギ各群9-11匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 3.0-300 mg/kgを器官形成期(妊娠8-18日)に連日経口投与し、帝王切開を行い剖検した。その結果、着床数、胎原数、母体生存率、胎児生存率に影響はなく、内臓異常、骨格異常、外臓異常は対照群と投与群で差が認められなかった。(Food and Drug Research Labs., 1973)

投与に関連した変化はみられなかった。(CTFA, 1980)

1群40匹のラットにパラオキシ安息香酸メチルナトリウム及びパラオキシ安息香酸エチルナトリウムをそれぞれ0.40:40:40に配合して、0.014 g/kgを18ヶ月間連日経口投与した。各2及び4ヶ月目に各群10匹を屠殺して剖検及び病理組織学的検査に供した。1群各20匹のラットに同配合剤を0.014及び1.4 g/kgを18ヶ月間連日経口投与した。その結果、1.4 g/kg群では投与4及び8ヶ月目に体重増加抑制を示したが、病理学的検査成績には変化が認められなかった。(Appel Research Lab., 1942)

1群24匹のラットにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ2%, 8%含む飼料を94週間経口投与した。またパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ2%, 8%含む飼料を12週間経口投与した。その他、雌性対照群を設けた。その結果、8%パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピル群では投与初期に体重増加抑制が認められた。8%経口投与では、パラオキシ安息香酸メチル群で体重増加抑制、自発運動の減少がみられ、投与1週目には数例の死亡例が認められた。8%パラオキシ安息香酸プロピル群では投与12週目までに全例が死亡した。両群では中等度死が認められた。2%パラオキシ安息香酸メチル群では毒性学的に重要な所見は認められなかった。試験終了時にいずれの生存例も屠殺して検査を行ったが、投与に関連した異常は認められなかった。(Matthews et al., 1956)

Fisher系ラットにパラオキシ安息香酸メチル0.8, 1.1, 2.0, 3.5 mg/kgをそれぞれ1群20, 40, 80, 80匹に52週間2回皮下投与した。一部は投与終了後に屠殺し、残りは6ヶ月間投与した。生存期間、体重増加、臓器重量に所見がみられたが、対照群と比較して有意な差は認められなかった。(Mason, 1971)

0 ウサギ

1群雄雄各5匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチルを0.2%含む製剤を5.5 mg/cm²/8.4%体表積の割合で3ヶ月間連日経口投与した。雄雄各7匹は無処置対照群とした。その結果、投与局所に別れてくる程度から中等度赤斑、軽微な浮腫が観察された。脱毛、脱毛、脱毛が認められた。試験期間中に死亡3例がみられたが、投与との関連は認められなかった。体重、摂食量、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、病理組織学的検査成績には、被験物質投与と関連した変化は認められなかった。(CTFA, 1980)

1群雄雄各5匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチルを0.2%含む製剤を6.6及び11 mg/cm²/8.4%体表積の割合で3ヶ月間連日経口投与した。その結果、投与局所に別れてくる程度から中等度赤斑、軽微な浮腫が観察された。脱毛、脱毛、脱毛が認められた。試験期間中に死亡3例がみられたが、投与との関連は認められなかった。体重、摂食量、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、病理組織学的検査成績には、被験物質投与と関連した変化は認められなかった。(CTFA, 1980)

1群雄雄各3あるいは4匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ0.2%含む製剤を2及び6 mg/cm²/10%体表積の割合で3ヶ月間連日経口投与した。6 mg群及び無処置対照群では、紫外線(Westinghouse F8-20ランプで波長2800-4000 Åを4分間の距離で4分間)を連日照射した。その結果、投与局所に中等度赤斑、軽微な浮腫、軽微な脱毛が観察された。(CTFA, 1981)

0 イヌ

1群各1匹のイヌにパラオキシ安息香酸メチルを18, 53 mg/kgを4日間経口投与した。剖検及びその他所見に毒性学的変化は認められなかった。(Bijma, 1928)

哺乳したイヌ6匹にパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ1 g/kgを378-422日間連日経口投与した。4匹のイヌにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ0.5 g/kgを318-394日間連日経口投与した。イヌ2匹は無処置対照群とした。試験終了後、屠殺した結果、いずれの投与群にも毒性学的変化は認められず、全ての結果は正常であった。(Matthews et al., 1956)

0 遺伝毒性

試験	試験薬	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモノテラ A98 TA100, TA1535, TA1538 大腸菌 WP2	直接法及び 代謝活性化法: 0.33-10 mg/plate	陰性	Prival et al., 1991 ¹⁾
復帰変異	サルモノテラ TA1530 サッカロミセス菌 D-3	0-100 µg/mL	陰性	Litton Biometrics, 1974 ¹⁾
復帰変異	宿主酵母法: マウス及びサルモノテラ TA1530 サッカロミセス菌 D-3	経口: 単回投与 0-5000 mg/kg 5日間投与 0-3500 mg/kg	陰性	Litton Biometrics, 1974 ¹⁾

0 局所刺激性

腎臓被毛を剃毛した白色ウサギにパラオキシ安息香酸メチルを10%含有する親水性軟膏を48時間貼付した。その結果、皮膚一次刺激性は認められなかった。(Soko, 1952)

ウサギ9匹にパラオキシ安息香酸メチル原液0.1 mLをDraize法に従って剃毛した皮膚に24時間貼付した。その結果、皮膚一次刺激性は0.87(最高4.0)で、軽微な刺激性とみなされた。(CTFA, 1978)

白色ウサギ4匹にパラオキシ安息香酸メチル原液を点眼した結果、一過性で軽微な刺激性(投与1日目の眼刺激性評価は1/110)が認められた。(CTFA, 1978)

ウサギ及びモルモットに0.1-0.2 %パラオキシ安息香酸メチル等溶液を点眼した結果、眼刺激性は認められなかった。(Soehring et al., 1958)

白色ウサギ4匹の腹面皮膚及び胸面皮膚にパラオキシ安息香酸メチルを0.2%含む製剤0.5 mLを21日間連日経口投与した。投与は24時間に行い、毎投与前に皮膚を観察し、Draize法に従って評価をつけた。皮膚は週1回剃毛し、損傷皮膚は再度損傷を誘発した。投与開始後、軽微な刺激性のみが認められ、投与末までに軽微ない中等度の刺激性を示した。その後、試験終了時まで、中等度を維持した。この刺激性の程度はこの種の製剤で通常観察される程度であった。(CTFA, 1981)

0 その他の毒性

依存性
除本文外なし。

0 抗原性

モルモットにパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルそれぞれ生理濃度0.1%に溶解して、週3回(合計10回)皮下投与を行い免疫した。初回投与24時間後に変化は認められなかった。最終検体投与後2週間目に、感作局所近くに経皮投与を行い、48時間後に観察した。いずれのパラオキシ安息香酸メチルもアレルギー反応を惹起しなかった。(Sokol, 1952)

モルモット10匹にパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルそれぞれ0.1%に溶解して、Draize法に従って週3回、3週間(合計10回)皮下投与を行い免疫した。初回投与24時間後に変化は認められなかった。最終検体投与後2週間目に、感作局所近くに経皮投与を行い、24時間後に観察した。これらパラオキシ安息香酸メチルは感作性はないものとみなされた。(Matthews et al., 1956)

DNDB(dinitrochlorobenzene)に過敏なモルモットを用いて、Marzulliの方法でパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル溶液を隔3週間(合計10回)皮下投与する。Draize法による経皮投与による感作を促進した。最終検体投与後2週間目に、各動物にDNDB 0.5 mLを皮下投与し、2週間後にさらに0.5及び1.0 mg DNDBを皮下投与した。パラオキシ安息香酸メチル 5%液を皮下投与、1%及び10%液を経皮投与したDNDB過敏モルモット23匹のいずれにも感作性は認められなかった。腹部を剃毛したモルモット5匹にパラオキシ安息香酸メチル 0.1%液を週5日8週間皮下投与した。各投与前に投与局所の評価を実施した。皮膚の陽性反応の程度は投与回数の増加に伴い軽度には減少した。このことから、感作作用があるとはみなされた。(Aldrete, 1970)

モルモット20匹にパラオキシ安息香酸メチル 0.1%液を隔3週間(合計10回)皮下投与した。投与局所の評価は各投与24時間後に実施した。感作2及び3週間には、パラオキシ安息香酸メチルを Freund完全アジュバント及び生理食塩液0.1%液を用いた。最終検体投与後、2週目に、感作投与を行った。24時間後に投与局所に評価をつけた。25に、10日後、5%パラオキシ安息香酸メチルパッチを皮膚に貼付した。24時間後に刺激性について、対照群と比較して評価をつけた。モルモット20匹中3匹が皮膚内投与投与に反応を示し、4匹が感作パッチに反応した。3匹の反応は対照群と比較して有意な差は認められなかった。(Maurer, 1980)

パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸エチルの感作性について、Magnuson-Kligmanモルモットパッチテスト法で感作性試験を行った。その結果、モルモットのアレルギー反応を増強させるため Freund完全アジュバントとワイルド型ナトリウムを用いた。その結果、パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸エチルに接触感作性はないとみなされた。(CTFA, 1981)

パラオキシ安息香酸メチル5匹を用いてパラオキシ安息香酸メチルを0.1%含有する製剤の接触感作性について調べた。0.5 mLを剃毛した背腹面に塗布して、8時間閉塞した。塗布は3回合計9回実施した。最終塗布後14日目に経皮投与を行った。感作投与後に軽微な刺激性を認めたが、感作投与時に反応は認められなかった。(CTFA, 1981)

ヒトにおける知見

試用

その他

パラオキシ安息香酸メチル 500 mgを服用した患者1名、200 mgを連日28日間服用した後、500 mgを連日4日間服用した患者1名、1000 mgを連日29日間服用した患者2名のいずれにも毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Björns, 1926)

くも膜下腔内に薬物を投与後、対麻痺を起こした例では、製剤にパラオキシ安息香酸メチルが含まれていたことから、くも膜下腔内の脊髄に損傷を惹起させた可能性が疑われた。¹⁾ (Sahli, et al., 1972)

ヒトにパラオキシ安息香酸メチル 0.10-0.30 %溶液を点眼後、中等度の充血、軽微な流涙、軽微なヒリヒリ感が認められたが、1分後にはいずれの徴候も消失した。この結果を再現するため、ヒト100名以上に同様な溶液を連日数回点眼したが、刺激性は認められなかった。¹⁾ (Simonelli and Marri, 1939)

ヒト50名の背部にパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルを5、7、10、12、15 %濃度で連日5日間パッチを貼付した。パッチ交換時には投与局所の刺激性について評点をつけた。5 %パラオキシ安息香酸メチル、7 %パラオキシ安息香酸エチル、12 %パラオキシ安息香酸プロピル、12 %パラオキシ安息香酸ブチルでは刺激性は認められなかった。濃度が高くなると、ある程度刺激性が認められた。ヒト25名の損傷皮膚に上記の試験で刺激性がみられなかった用量を隔日3週間(合計10回)4-8時間パッチを貼付した。3週間の休業後、24-48時間蒸起貼付した。その結果、悪作性は認められなかった。¹⁾ (Sokol, 1952)

反覆損傷皮膚パッチ試験法を用いてパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルの混合物の悪作性について、ヒトで調べた。混合物はヒトの腕に48時間閉塞パッチを行った。これを3週間(合計10回悪作性投与)実施した。最高濃度の混合物では、24時間貼付後5 %ウリル酸ナトリウムの24時間閉塞パッチで刺激性が認められたため、悪作性は5回とし、2週間の休業後に72時間の蒸起パッチを行った。いずれの例も10 %ウリル酸ナトリウムを蒸起投与前1時間1か所にパッチを行った。その結果、0.3 %の濃度までは、悪作性は認められなかった。従って、外用医薬品に0.1-0.3 %は適用できるとみなした。¹⁾ (Marzulli et al., 1958, Marzulli and Mabach, 1973)

パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルがそれぞれ0.2 %含有する4製剤について、ヒトにおける光毒性を調べた。10-12名の手のひらの角化細胞を除去した後に被験物質0.2 mLを24時間閉塞貼付した。被験物質を塗布した一側の前腕にUVA(最大360 nm)光を10-12 cmの距離(4400 μ W/cm²)から15分間照射した。1名では、2製剤について軽微な刺激性が認められたが、いずれも光毒性はみられなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., 2-7-84, 1978, 1979)

引用文献

- 1) Moore J Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 147-209
- 2) Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat. Res. 1991; 260: 321-329

メニュー

和名 パラオキシ安息香酸イソプロピル
英名 Isobutyl p-Hydroxybenzoate

CAS 50-81-7
別名 Methyparaben, ヘキサデシルアルコール
収載公定書 食品(7),薬品規(2003), USP/NF(27/22), EP(4)
用途 防腐剤, 保存剤

□ 最大使用量
錠口投与14mg

□ JECFAの評価
JECFAでは、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルエステルの3品目のみしか評価されていない。第47回(2008年)の再評価結果、パラオキシ安息香酸プロピルがこのグループADから削除され、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチルのグループADIIに変更となった。

□ 単回投与毒性
該当文献なし

□ 反復投与毒性
ラット^{*)}
一群雌雄各10匹のF334ラットにパラオキシ安息香酸イソプロピルを0、0.25、1.25、2.5又は5%、13週間連続投与した。投与期間中、試験動物の死亡は見られなかった。パラオキシ安息香酸イソプロピル2.5%及び5.0%投与群の雄ラットでは、有意に体重増加の抑制が認められ、雌ラットにおいては1.25%以上のパラオキシ安息香酸イソプロピル投与群で同様に体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査では、2.5%以上投与群の雄ラットにおいてγ-GPT、総コレステロール値の上昇が認められ、雌ラットにおいては1.25%以上の投与群でγ-GPT、ALP、BUNが対照群に比較し高かった。組織学的検査ではパラオキシ安息香酸イソプロピル2.5%以上投与群の雄ラット及び5%投与群の雌ラットにおいて、小葉中心性肝細胞腫脹(centlobular hepatocellular swelling)が観察された。この肝細胞には蓄積で満たされた小胞が、しばしば観察された。5%投与群の雄ラットで、腎臓近位尿管上皮細胞質内に好酸性小胞体の著しい生成が認められた。これらの結果から、29年の急性試験における雄鼠最大新用投与量(MTD)は、雄ラットにおいては1%、雌ラットでは0.5%が適当であると結論される。

□ 遺伝毒性
微生物突然変異試験 (-)
染色体異常誘発試験
ハムスター-SCE* (-)
人 SCE* (-)
* SCE:姉妹染色体分体交換

以下については該当文献なし
□ 燃焼性
□ 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

和名 パラオキシ安息香酸エチル
英名 Ethyl p-Hydroxybenzoate

CAS 50-81-7
別名 Methyparsben, ヘキサデシルアルコール
収載公定書 食品(7),JP(15), USP/NF(27/22), EP(4)
用途 安定(化)剤, 防腐剤, 保存剤

最大使用量
経口投与 80mg, その他の内用 1μg, 筋肉内注射 2.5mg, 一般外用剤 2.5mg/g, 経皮 8mg, 舌下適用 1mg/g, 直腸腔尿道適用 60mg, 眼科用剤 0.26mg/g, 耳鼻科用剤 0.4mg/g, 歯科外用及び口中用1mg/g

JECFAの評価
ADI 0-10mg/kg b.w.(パラオキシ安息香酸メチル, パラオキシ安息香酸エチルのグループADI) パラオキシ安息香酸エステル類については1981,1985年に開催されたJECFA において評価され, ADIはパラオキシ安息香酸メチル, パラオキシ安息香酸エチル, パラオキシ安息香酸プロピルエステルを含むグループADIとして0-10mg/kg b.w.と定められた。
しかし, 第87回(2006年)の再評価結果, パラオキシ安息香酸プロピルエステルが削除され, パラオキシ安息香酸メチル, パラオキシ安息香酸エチルのグループADIに変更となった。

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	≧8000 mg/kg	Sokol, 1952
マウス	経口	Na塩 約2,500 mg/kg	Matthews et al., 1958
マウス	腹腔内	Na塩 520 mg/kg	Matthews et al., 1958
モルモット	経口	2,000-2,400 mg/kg	Anon, 1939
ウサギ	経口	≦5,000 mg/kg	Sabalitschka & Neufeld-Orzelltzer, 1954
イヌ	経口	≦5,000 mg/kg	Sabalitschka & Neufeld-Orzelltzer, 1954

犬及びウサギにおいては, 5g/kgが発死量で, 4g/kgで有害な影響を及ぼした。(Schubel & Mnger, 1929)

反復投与毒性

ラット)
パラオキシ安息香酸エチル40%, パラオキシ安息香酸プロピル60%の混合物(いずれもナトリウム塩にして投与)を, 15mg/kg体重を40匹のラットに, 150mg/kg体重を20匹のラットに, 1,500 mg/kg体重を20匹のラットにそれぞれ18ヶ月, 連続投与した。
15mg/kg体重, 150mg/kg体重投与群で体重増加率の上昇が認められた。
1,500 mg/kg体重投与群においては, 実験開始初期に体重増加率の抑制が観察されたが, 後期には正常に戻った。全ての投与群において, 死亡数, 主要臓器の病理学的検査所見は対照群と比較し異常は認められなかった(Anon, 1940; Anon, 1942)。

1群85匹のラット(雄35匹, 雌30匹)にパラオキシ安息香酸エチルを2%添加した餌を一生投与した。対象群には50匹のラットを用いた。
死亡した動物は全て剖検した。実験開始1ヶ月後に観察された僅かな体重増加抑制を除き, パラオキシ安息香酸エチル投与による悪影響は認められなかった。死亡数, 血液学的検査, 主要臓器における腫瘍発生率及び組織病理学的検査結果は, 対照群と比較し異常は認められなかった(Truhaut, 1982b)。

1群39匹のラット(雄19匹, 雌20匹)に, 10%パラオキシ安息香酸エチルのナトリウム水溶液を1ml/週, 一生投与した。対照群として27匹のラット(雄16匹, 雌11匹)に, 3%食塩水を1ml/週, 同期間投与した。10%パラオキシ安息香酸エチルのナトリウム水溶液はpHが高(刺激性が強いため, 実験開始後4~10ヶ月で投与期間を1回/週から1回/2週に減らし, 更に, 実験後期には1回/月の投与に減少せざるを得なかった。投与による死亡率への影響や腫瘍の発生も認められなかった(Truhaut, 1982)。

遺伝毒性
微生物突然変異試験 (-)

染色体異常誘発試験
ハムスター-SCE** (-)
人 SCE** (-)
* SCE: 姉妹染色体分体交換

発癌性
該当文献なし

生殖発生毒性
該当文献なし

局所刺激性
ウサギパラオキシ安息香酸エチルの0.5%及び7.5%の懸濁液は, コカイン塩酸塩0.12及び0.27%液と同様に, 角膜に対する局所麻酔作用を示した。この局所麻酔作用の強さはコカインの3分の1から4分の1程度であり, プロカインの2分の1程度であった(Truhaut, 1982a)。同様の試験で, 0.25~0.30%濃度のパラオキシ安息香酸エチル, メチル, プロピル, ブチルエステルは角膜に対する麻酔作用は認められなかった。

その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見
7%パラオキシ安息香酸エチルのプロピレングリコール溶液を50人の皮膚に隔日4~8時間おきに10回塗布したが, 炎症或いは感受性は認められなかった。しかし, 濃度を上げると炎症が認められるようになった。0.05%溶液では類粘膜炎に局所の麻酔作用が認められた(Bubonoff et al., 1957)。

引用文献

1) WHO Food Additives Series No. 5 (1974) 第7版 食品添加物公定書解説書 (1999)

| メニューへ |

和名 パラフィン
英名 Paraffin

CAS 8002-74-2

別名 パラフィンワックス、Hard Paraffin
収載公定書 JPh(15) 化粧品(1999)-化粧品 USP/NF(29/24) EP(5.3)(Paraffinhard) FDA
用途 薬剤、結合剤、先沢化剤、コーティング剤、顔料、乳化剤、賦形剤、防曇剤

最大使用量

錠投与 60 mg、一般外用剤 200 mg/g、固形剤薬液適用 20 mg/g、その他の外用 3 mg

JECFAの評価

ADI(1日当たりの許容摂取量): withdrawn(廃棄)

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	LD50 5 g/kg	CTFA, 1975 ¹⁾
イヌ	経口	LD50 1.25 g/kg	Biodynamics, 1975 ²⁾

反復投与毒性

該当文献なし

生殖毒性

該当文献なし

慢性性

マウスに粉砕したパラフィンワックス、ステアリン酸を15-17 mg、10 mgを膀胱内に移植し、40週間観察した結果、両被験物質ともに癌腫の発現頻度は低く、パラフィンワックスでは82例(1.2%)、ステアリン酸では82例(1.8%)であった。パラフィンワックスでは、試験期間中in situで検出されたが、ステアリン酸は2-3週後にはみられない例が多かった。³⁾ (Bonser et al., 1983)

マウス1群雌雄各50例にパラフィンワックス2群を投与し、膀胱内に移植して37週間観察した。パラフィンワックス1群にはウレタンを強制経口投与した。その結果、いずれの群も膀胱では腎臓、尿管に腫瘍は認められなかったが、膀胱上皮の過形成、良性・悪性癌腫がみられた。尿結石の増加も認められた。ウレタンを投与した群ではパラフィンワックスで認められた変化を増悪することはなかった。³⁾ (Ball et al., 1984)

B6A/F₁マウスの膀胱内に外科的にパラフィンワックスを移植して観察し、100-110、70-80、40-50週目に屠殺した。膀胱の癌腫の悪性度、頻度は移植後の尿管に応じて増加すると考えられた。同時に実質した1-phenylazo-2-naphtholを含むペレットを移植した群ではパラフィンワックス群の頻度と比較して、膀胱の癌腫の頻度はいずれの屠殺時期でも有意に増加していた。N-2-fluorenylacétamide、その代謝物を含むペレットを移植した群では、経口及び非経口投与経路で認められた癌腫、腫瘍の頻度と非常に類似していた。⁴⁾ (Julii, 1979)

Fisher 344系ラットの膀胱内を2分割してパラフィンペレットをそれぞれの部位に移植した。上部の膀胱は尿路から隔離したものと、そうでないものを設けた。下部の膀胱は常に尿と接する状態にした。上部の尿路が

ら隔離した99例では腫瘍は認められなかったが、尿との接触のある上部119例では、49例の腫瘍がみられた。尿の有無による影響を比較した今回の手技による成績から、尿はこれら腫瘍の生成に何らかの未知の役割があるかもしれないことを示唆した。⁵⁾ (Chapman et al., 1973)

生殖毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

ウサギ9例に100%パラフィンワックス0.5 mLを皮膚に単回閉塞パッチを行った結果、刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)

ウサギ6例にパラフィンワックスをワセリンで50%濃度に溶解して0.5 mLを皮膚に24時間閉塞パッチを行った結果、4例で投与3日目に紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1972)

ウサギ6例にパラフィンワックスをワセリンで50%濃度に溶解して0.5 mLを皮膚に24時間閉塞パッチを行った結果、1例で投与3日目に紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1972)

ウサギ6例に50%濃度のパラフィンワックスをワセリンで溶解して片眼に0.1 mLを点眼し、洗眼は行わなかった。点眼後3日間、検眼した。点眼1日目に1例で軽度(0.6%)の刺激性が認められた。¹⁾ (CTFA, 1972)

ウサギ6例に50%濃度のパラフィンワックスをワセリンで溶解して片眼に0.1 mLを点眼し、洗眼は行わなかった。点眼後、刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1972, 1980)

| PageTop

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

運動パラフィンと固形パラフィンの混合物を整形のため胸部に注入した結果、異物性の肉芽腫、石灰化が認められた。¹⁾ (Getmaneta, 1966)

被験者20例に100%パラフィンワックスを皮膚に24時間閉塞パッチを行った結果、1例でかすかに認知できる紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1972)

被験者20例に100%パラフィンワックスを皮膚に24時間閉塞パッチを行った結果、1例でピンクの均一な紅斑が認められた。¹⁾ (CTFA, 1972)

被験者39例、30例、25例の3群に5%パラフィンワックスを接触感作させた。被験物質は被験者全ての右手のひらの同じ場所に閉塞パッチを48時間、5回貼付した。パッチ貼付部位は事前に2.5%ラウリル硫酸ナトリウム水性液を24時間閉塞状態で処理した。膀胱パッチは14日に行った。その部位は24時間のパッチを除去して評価した結果、刺激性はみられず、感作性もなかった。¹⁾ (CTFA, 1975)

被験者10例に5%パラフィン含有製剤の21日間累積刺激性試験を実施した。製剤を含むパッチを各被験者の背脊の同じ部位に4日間連日貼付した。パッチは皮膚に23時間接触させ、評点は次のパッチを貼付する直前に行った。評点は最高60点中18点であり、非刺激物とみなされた。¹⁾ (HTRL, 1975)

女性187例に5%パラフィン含有製剤の使用試験を行い、皮膚刺激性を調べた。2週間の連日使用で刺激性は認められなかった。¹⁾ (A, 1975)

引用文献

- 1) Anonymous, Final report on the safety assessment of fossil and synthetic waxes, J. Am. Coll. Toxicol., 1984; 3: 43-99
- 2) Bonser GM, Boyland E, Busby ER, Clayson DB, Grover PL, Julii JW, A further study of bladder implantation in the mouse as a means of detecting carcinogenic activity. Use of crushed paraffin wax or stearic acid as the vehicle, British J. Cancer, 1983; 17: 127-136
- 3) Ball JK, Field WEH, Roe FJC, Path MC, Walters M, The carcinogenic and co-carcinogenic effects of

paraffin wax pellets and glass beads in the mouse bladder, British J. Urology, 1984; 36: 225-237
4) Julii JW, The effect of time on the incidence of carcinomas obtained by the implantation of paraffin wax pellets into mouse bladder, Cancer Letters, 1979; 9: 21-25
5) Chapman WH, Kirchheim D, McRoberts JW, Effect of the urine and calculus formation on the incidence of bladder tumors in rats implanted with paraffin wax pellets, Cancer Research, 1973; 33: 1225-1229

| PageTop

|メニューへ|

和名 パルミチン酸
英名 Palmitic Acid

CAS 57-10-3
別名 Hexadecanoic acid, Hexadecyloic acid, Cetyllic acid
収載定書 薬添規(2003) 獣原基・獣記規(1999) EP(5)
用途 粘着剤

最大使用量
一般外用剤 33mg/g

JECFAの評価
A1日許容摂取量(ADI)は規定していないが、ココナツオイル、パター及び他の食用オイルの正常な成分であるとしている。人の推定摂取量(μg per person per day): USA: 234; Europe: 89

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	150日 57±3.4 mg/kg	Budavari, S. (ed.), 1)
ラット	経口	>10g/kg/TD ₅₀	Int. Bio-Res. Inc., 1974 2)

反復投与毒性

マウス
ラットにパルミチン酸を飼料に混入して4.8 g/kgとなるよう6週間経口投与した。その結果、血中脂質の上昇が認められた。3) (Rumadi, 1988) ウサギ4匹の耳介部に18mmパルミチン酸 3 mLを6週間塗布した。その結果、軽微な刺激性が投与開始2週間にわたり認められた。4) (Kansar, 1971)

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 E. Coli WP2uvra/PKM101	122-5000 μg/plate	陰性	JGIE, 2000 5)

発癌性

Swiss-Websterマウス16匹にパルミチン酸1.0mgを1週間に3回、計10回、皮下投与した。投与12ヵ月までに8匹が死亡、投与 12-18ヵ月にさらに2匹が死亡、投与18ヵ月後の生存例8匹では、皮下肉腫1例および肺の新生物2例を19-22ヵ月に認めた。5.0mg/週の25 週間投与では、皮下肉腫と白血病リンパ腫を投与8-12ヵ月後に認めた。6) (Clayton et al.)

マウスにパルミチン酸5mgを1週間3回皮下投与したが、腫瘍の発現はなかった。7) (Sullivan et al.)

生殖発生毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

ウサギ6匹にパルミチン酸原液0.5 mLを皮膚に塗布して、一次刺激性を調べた結果、PII (Primary Irritation Index: 皮膚一次刺激性インデックス)は0で刺激性は認められなかった。8) (Int. Bio-Res. Inc., 1974) ウサギ6匹を用いてパルミチン酸原液の経粘膜刺激性をDraize法で調べた結果、刺激性は認められなかった。9) (Int. Bio-Res. Inc., 1974) その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見

人の皮膚に3日以上、計75mg塗布した場合、パルミチン酸は軽度の刺激性を示した。2.2%のパルミチン酸を含むシヤイピンクリーム剤型で、101名の対象者に単回あるいは4週間連続塗布した試験では、刺激性はなかった。パルミチン酸は、オリーブ油を含む、動物脂肪、植物油、脂肪などの自然に存在する脂肪成分である。10)

引用文献

- 1) Budavari, S.(ed.): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., (1989)
- 2) Mori, K: Production of gastric lesions in the rat by the diet containing fatty acids. Jpn. J. Cancer Res., 44: 421-427 (1953)
- 3) Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology, 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994, p. 3568
- 4) Sullivan, J.B. Jr., G.R. Krieger (eds). Hazardous Materials Toxicology-Clinical Principles of Environmental Health. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1992, p. 778
- 5) Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology, 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994, p. 3567

和名 パラホルムアルデヒド
英名 Paraformaldehyde

CAS 30525-89-4
別名
収載定書 JP(15)
用途 防腐剤

最大使用量
薬料外用及び口中用 9 mg

下記情報についてはホルマリンの項を併せて参照

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット 2%パラホルムアルデヒド液	経口	≤550 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 1)
ラット 2%パラホルムアルデヒド液	経口	≤710 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 1)
ラット 4%パラホルムアルデヒド液	経口	≤590 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 1)
ラット 4%パラホルムアルデヒド液	経口	≤875 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 1)
ラット 4%パラホルムアルデヒド液	経口	≤840 mg/kg	Tsuchiya et al., 1975 1)
ラット	吸入	≤1070mg/m ³ /4h	RTECS
ウサギ	経皮	≤1000 mg/kg	RTECS

反復投与毒性

ラット、イスにパラホルムアルデヒドをそれぞれ150、100 mg/kgの用量まで91日間経口投与した。体重の増加が両動物種ともに高い用量群で認められた。飲水量の減少はラットの投与群で用量に応じて認められた。投与量及び飼料効率の減少がイスの高い用量群で認められた。臨床検査、病理組織検査では、検査を実施した組織、臓器のいずれにも投与に関連した変化は認められなかった。これらのことから、ホルムアルデヒドは経口投与による急性毒性は殆どないことが示された。2) (Johannsen et al., 1988)

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
発癌性 (in vitro)	2FR ₅₀ 細胞	3.4, 2.2 μg/plate	陽性	Traul et al. 1981 4)

発癌性

Wistar系ラット1群雄雌20例にパラホルムアルデヒドを0.50、0.10、0.02、0%濃度に飲水に混入して24ヵ月間投

与した。その結果、体重増加、致癌量、飲水量の有意な減少が0.50%群雄雌生存例、死亡例全例で認められた。種々の非腫瘍性変化がみられ、特に0.50%群では明らかであった。この群では、びらん、潰瘍が前胃、腸胃の両方で認められた。前胃では、過角化症、基底細胞の下方増殖の有無に拘らず扁平上皮細胞過形成が認められた。胃底粘膜の過形成は境界線に沿って認められた。上部消化管の多少の変化は0.10%群で認められた。0.02%群雄雌では、毒性学的な異常は認められなかった。いずれの腫瘍も投与群、対照群間で雄雌ともに頻度に差は認められなかった。これらの所見から、ホルムアルデヒドの無影響量は0.02%で10mg/kg/日とみなされた。3) (Tobe et al., 1989)

生殖発生毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

ウサギを用いてパラホルムアルデヒドの皮膚刺激性をDraize法に従って調べた。500 mgを24時間貼付した結果、重度な(Severe)刺激性が認められた。(RTECS)

ウサギを用いてパラホルムアルデヒドの経粘膜刺激性をDraize法に従って調べた。100 mgを点眼した結果、重度な(Severe)刺激性が認められた。(RTECS)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) Tsuchiya R, Hayashi Y, Onodera M, Hasegawa T. Toxicity of formaldehyde in experimental animals- Concentrations of the chemical in the elution from dishes of formaldehyde resin in some vegetables-. Keio J. med., 1975; 24: 19-37
- 2) Johannsen FR, Lovimkaas GJ, Tegeris AS. Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. Toxicology Letters, 1988; 30: 1-6
- 3) Tobe M, Naito K, Kurokawa Y. Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. toxicology, 1988; 58: 79-88
- 4) Traul KA, Takayama K, Kachevsky Y, Hink RJ, Wolff JS. A rapid in vitro assay for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing and attachment-independence endpoint.

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

Home | Top | menu

和名 パルミチン酸セチル
英名 Cetyl Palmitate

CAS 000540-10-3
別名 Hexadecanoic acid hexadecyl ester, Palmitic acid hexadecyl ester, Hexadecyl palmitate
収載公定書 薬品規(2003) 外国産(2006) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 基剤

最大使用量
一般外用剤 40mg/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	経口	>14.4 g/kg	MB Res.Lab., 1974 ¹⁾
ラット	経口	>2.0 g/kg	MB Res.Lab., 1974 ¹⁾

反復投与毒性

ラットにパルミチン酸セチルを20%濃度で飼料に混入して9日間与えた。その結果、糞便には被験物質の検出がみられ、その試験期間中異常は認められなかった。¹⁾ (Hidrich, 1940)

以下については該当文献なし

- 生殖毒性
- 変異性
- 発がん性

皮膚刺激性

ウサギ10匹に、50%のパルミチン酸セチル基質水懸濁液を2.0 g/kg、皮膚を剃毛して、健常皮膚5匹と損傷皮膚5匹にそれぞれ24時間閉塞パッチを行った。刺激性はDraize法に従い評価を行い、投与24時間目まで評価1及び2の軽微な刺激性が認められた。¹⁾ (MB Res.Lab., 1974)

ウサギ8匹に5%パルミチン酸セチル基質水懸濁液を健常皮膚と損傷皮膚それぞれに24時間閉塞パッチを行い皮膚一次刺激性を調べた。その結果、投与24時間目のPI(皮膚一次刺激性インデックス)は0.75で72時間目では0.0であった。¹⁾ (Biometric, 1977)

ウサギ50%パルミチン酸セチル基質水懸濁液を1.0mL、即ち、0.5gを貼付した結果、PIは0.0であった。¹⁾ (MB Res.Lab., 1974)

ウサギにおける生体食糧で飼育させたパルミチン酸セチル0.5gの皮膚一次刺激性はPB0.17であった。¹⁾ (ARMAK, 1972)

ウサギにおけるパルミチン酸セチルを溶解した100%液の皮膚一次刺激性はPB 0.4であった。¹⁾ (Consumer Product Testing, 1977)

ウサギ8匹にパルミチン酸セチル0.1gまたは0.1mLを片方の眼瞼膜に点眼した後、洗眼することなく、Draize法に従い、点眼後24、48、72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。パルミチン酸セチルを鼠油

で5%液に懸濁して点眼を行った場合には、いずれの時点でも評点は0.0であった。¹⁾ (Biometric, 1977)

パルミチン酸セチル100%原液を点眼した場合には、投与24時間目の評点は0.3で、それ以降は0.0であった。¹⁾ (Consumer Product Testing, 1977)

パルミチン酸セチルを白色粉末として点眼した場合には、投与24時間目の評点は2.3で、投与48時間目は0.7、投与72時間目では0.3であった。¹⁾ (MB Res.Lab., 1974)

パルミチン酸セチル原液を点眼した場合のODI(眼瞼刺激性インデックス:Ocular Irritation Index)は投与24時間目では0.7、投与48時間目では2.2、投与72時間目では0.0であった。¹⁾ (ARMAK, 1972)

その他の毒性

白色モルモット10匹にパルミチン酸セチルを15%濃度に大豆油(Mazola corn oil)に懸濁して、週3回合計10回経皮投与した。経皮投与は初回は0.05 mLとて、それ以降は0.1 mLで続行した。経皮投与として0.05 mLを反復投与し10回の経皮投与後2週目に実施した。その結果、皮膚刺激性は極めて軽微に(minimally irritating)みられたが、感作性は認められなかった。¹⁾ (MB Res.Lab., 1974)

ヒトにおける知見

被験者10名にパルミチン酸セチルを2.7%含有する保湿剤についてKligman and Wooding法により10日間の皮膚一次刺激性試験を実施した。10日間の0.3mLの被験物質原液を1日1回同じ場所に閉塞パッチを行った。その結果、皮膚一次刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1977, 1978)

被験者50名にパルミチン酸セチルを2.7%含有する保湿剤についてKligmanのマキシメゼーション法で感作性を調べた。試験の結果、多くの被験者で軽微な紅斑が認められ、処方として用いられたラウリル硫酸ナトリウムによるもののみであった。明らかな紅斑(評点1)は48時間目に8名で認められたが、72時間目には1名のみとなった。試験実施者によれば、これは接触感作性とは考えられず、マキシメゼーション試験における程度は弱い感作性(weak potential sensitizer)で通常の条件下では接触感作性のリスクの可能性はないと考えられると結論付けられた。¹⁾ (CTFA, 1977, 1978)

健常被験者10名にパルミチン酸セチルを2.7%含有する保湿剤について光毒性を調べた。被験物質原液を5 μL/cm²に閉塞パッチを24時間行い、6、24時間後に150ワットのXenon灯にSchott WG345フィルターをつけてUV-A照射(25-30 mW/cm²)を行った。その結果、光毒性は認められなかった。このことから、被験物質は通常の条件下では光毒性のリスクの可能性はないとみなされた。¹⁾ (CTFA, 1977, 1978)

健常被験者25名にパルミチン酸セチルを2.7%含有する保湿剤について光接触アレルギー性を調べた。被験物質原液を5 μL/cm²に閉塞パッチを24時間行い、Xenon灯でUV-A照射(25-30 mW/cm²)を行った。光照射は2回、合計8回実施した。その結果、光接触アレルギー性は認められず、通常の条件下では光接触アレルギー性のリスクの可能性はないとみなされた。¹⁾ (CTFA, 1977, 1978)

引用文献

1) Anonymous, Final report on the safety assessment of octyl palmitate, cetyl palmitate and isopropyl palmitate, J. A. coll. Toxicol, 1982; 1: 13-35

Page Top

メニュー

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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

Home | Top | menu

和名 パルミチン酸イソプロピル
英名 Isopropyl Palmitate

CAS 142-91-6
別名 IPP
収載公定書 薬品規(2003) 経原基・製剤規(1998) USP/NF(28/23) EP(5) FDA
用途 基剤、光沢剤、溶剤、溶解補助剤

最大使用量
一般外用剤 102mg/g、舌下適用 15mg/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	腹腔内	100	Lewis, R.L. ¹⁾
ラット	経口	>5 mL/kg	ARMAK, 1972 ²⁾ Bio-Toxicol. Lab., 1975 ²⁾
	経口	>8 mL/kg	KOLMAR Res. Center, 1977 ²⁾
	経口	>84 mL/kg	Bio-Toxicol. Lab., 1970 ²⁾
ウサギ	経皮	>2.0 mL/kg	Bio-Toxicol. Lab., 1975 ²⁾

反復投与毒性

ウサギウサギ3匹にパルミチン酸イソプロピル原液を剃毛した皮膚に80 cm²を60日間塗布した。その結果、肉眼的観察では耐薬性は良好(well tolerated)または皮膚肥厚あるいは一部で腫脹を伴う相対的に耐薬性が良好(relatively well tolerated)であったが、皮膚の病理組織学的検査では、一部で皮膚の角化や肥厚が認められた。²⁾ (Guillot et al., 1977)

以下については該当文献なし

- 生殖毒性
- 変異性
- 発がん性

皮膚刺激性

ウサギ経皮各3匹にパルミチン酸イソプロピル 2.0 mL/kgを剃毛した皮膚に24時間閉塞パッチを行った。その結果、紅腫、浮腫などは観察されず、投与後2週間変化はなかった。²⁾ (Bio-Toxicol. Lab., 1975)

ウサギ経皮各6匹にパルミチン酸イソプロピル0.5mL原液あるいは0.5gを健常皮膚、損傷皮膚に24時間閉塞パッチを行い、24時間目と72時間目に皮膚一次刺激性を評価した4試験が行われ、PI(皮膚一次刺激性インデックス)はそれぞれ、0.0、0.38、0.6、0.92であった。²⁾ (Bio-Toxicol. Lab., 1975)²⁾ (Hill Top Res., 1988)²⁾ (ARMAK, 1972)²⁾ (MB Res.Lab., 1977)

ウサギ8匹にパルミチン酸イソプロピル0.1mLを片方の眼瞼膜に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24、48、72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。

点眼後の非洗眼群、点眼後2秒後に鼠油20mLで洗眼した群、点眼後4秒後に鼠油20mLで洗眼した群、それぞれ3匹づつを用いて実施した結果、すべての評点は0.0であった。²⁾ (Leberco Lab., 1975)

ウサギ8匹にパルミチン酸イソプロピル0.1mLを片方の眼瞼膜に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24、48、72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。点眼後は非洗眼としたが、OIIは0.0であった。²⁾ (Bio-Toxicol. Lab., 1975)

ウサギ8匹にパルミチン酸イソプロピル0.1mLを片方の眼瞼膜に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24、48、72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。点眼24時間目のOIIは0.3(最大評点110)、点眼48時間目、72時間目は0.0であった。²⁾ (ARMAK, 1972)

ウサギ6匹にパルミチン酸イソプロピル0.1mLを片方の眼瞼膜に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24、48、72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。OIIは点眼24時間目で2.33、48時間目で0.67、72時間目では0.33であった。²⁾ (Hill Top Res., 1988)

ウサギにパルミチン酸イソプロピル各4試料0.1mLを片方の眼瞼膜に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24、48、72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。OIIは点眼48時間目では3.33-8.50であった。²⁾ (Guillot et al., 1977)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

被験者20名にパルミチン酸イソプロピルの異なる2パッチを皮膚に24時間閉塞パッチを行い、刺激性を調べた。その結果、刺激性は認められず、評点は0.0であった。²⁾ (CTFA, 1972)

被験者40名にパルミチン酸イソプロピルの異なる2パッチを皮膚に24時間閉塞パッチを行い、刺激性を調べた。その結果、1例で評点0.5を示す例がみられた。²⁾ (CTFA, 1973)

被験者20名にパルミチン酸イソプロピルの異なる4パッチを皮膚に24時間閉塞パッチを行い、刺激性を調べた。その結果、4例で評点0.5を示す例がみられた。²⁾ (CTFA, 1973)

被験者102名の男女でパルミチン酸イソプロピルの刺激性及び感作性についてDraize-Sheelenki感作パッチテスト法で調べた。投与は原液0.1 mLを不織布20x20mmに塗布して上背部に週3回連続貼付した。貼付は24時間後には除去して反応を評点で評価(0-4)した。最後のパッチ適用後17日間に24時間の試験を行い、24、48時間目に試験を評価した。2回目の投与で被験者3名にみられた紅斑が認められた。その後の試験者はすべての試験期間中評点は0.0であった。この結果から、パルミチン酸イソプロピルに感作性はないものとみなされた。²⁾ (CTFA, 1978)

被験者24名に45.6%パルミチン酸イソプロピルを含む製剤(バスオイル)についてKligmanマキシメゼーションテスト法で感作性を調べた。いずれのパッチも陰性であった。²⁾ (Kligman, 1966, Kligman et al., 1975)

被験者10名に45.6%パルミチン酸イソプロピルを含む製剤(バスオイル)について光毒性を調べた。被験物質原液を5 μL/cm²に閉塞パッチで適用し、その後Xenon灯(25-30mW/cm²)で貼付8時間目と24時間目に照射した。その結果、光毒性は報告されていないことから、被験物質は通常の条件下では光毒性のリスクの可能性はないと判断した。²⁾ (CTFA, 1974)

被験者25名に45.6%パルミチン酸イソプロピルを含む製剤(バスオイル)について光接触アレルギー性を調べた。被験物質原液を5 μL/cm²に週4回合計8回閉塞パッチを行った。各閉塞パッチ適用後24時間目にXenon灯(25-30mW/cm²)を照射した。光照射は最終パッチ適用後10日間実施した。その結果、光接触アレルギー性は報告されていないことから、通常の条件下では光接触アレルギー性のリスクはないと判断した。²⁾ (CTFA, 1974)

引用文献

1) Lewis, R.L.; Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996, p. 1991
2) Anonymous, Final report on the safety assessment of octyl palmitate, cetyl palmitate and isopropyl palmitate, J. A. coll. Toxicol, 1982; 1: 13-35

和名 ヒアルロン酸ナトリウム

英文名 Sodium Hyaluronate

CAS 9087-32-7
別名 SPH, SL-1010, SH, NRD101, Na-HA
収載公定書
用途 湿潤剤, 粘潤剤

最大使用量
一般外用剤 2,000mg/kg

急性投与毒性

Table with columns: 動物種, 投与経路, LD50 (mg/kg体重), 文献. Lists LD50 values for mice and rats via oral and subcutaneous routes.

PageTop

反復投与毒性
ラットにヒアルロン酸ナトリウムの30,60,120及び240mg/kgを1ヶ月間連続腹腔内投与し、その毒性症状と投与終了から5週間又は8週間の休養による回復状況を、また240mg/kg群については濃度差の影響も合わせて検討した。

①120mg/kg以上の群では、投与後5日より精神、貧血、チアノーゼ、黒便の出血や瀉死が散見され、さらに餌嚙や皮肉運動を度する例もみられた。死亡例は120mg/kg以上の群で投与後5日より休養26日にかけて散発的にみられ、1%および240mg/kg群のうち投与終了時の死亡率は1%群のほうが有意に高かった。また、投与後10日より両240mg/kg群では体の残存量によると考えられる腹部の膨満と著しい体重増加が認められ、頭頂、腹水量への影響も認められた。

②尿検査においては、80mg/kg以上の群の雄および240mg/kg群の雌でNa+・Cl-などの減少などが認められた。

③血液学的検査においては、雌雄ともにほぼ50mg/kg以上の群で赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少が認められ、240mg/kg群では2%より1%の方が強い傾向がみられた。

④血清生化学的検査においては、雄ではGOT、総たん白、アルブミンの減少が、雌ではA/G比の増加、アルカリ性フォスファターゼ、総たん白、アルブミンおよび総コレステロールの減少が投与量に相関して見られ、240mg/kg群では2%群よりも1%群の方に変化が強い傾向がみられた。

⑤剖検所見においては、死亡例では脳出血、眼底出血、腎の腫大および腹腔内に粘り状の蓄留液が認められた。投与終了時の120mg/kg以上の群では腹腔内に蓄留液が認められた他、脳出血、眼底出血がごく少数例にみられた。

⑥臓器重量において、雄では240mg/kg群で、雌では120mg/kg以上の群で種々の臓器の重量が増加がみられた。

⑦病理組織学的所見においては死亡例ではほぼ全臓器の血管拡張、脳出血、ウイルヒョウロビン粒の拡張、網膜出血、肝におけるクーパー星細胞の活性化、骨髄および脾の造血機能の亢進、胸腺のマクロファージによる黄変像が認められた。投与終了時の1% 240mg/kg群でも同様の変化が散見されたが120mg/kgおよび2% 240mg/kg群ではより軽度な変化であった。

⑧5週間の休養により、120mg/kg群では腹腔内蓄留液は消失し、投与終了時にみられた異常所見は回復していた。240mg/kg群では悪影響の消失によりさらに長時間を要したが、同様に回復した。

以上の結果よりヒアルロン酸ナトリウムの急性毒性は80mg/kgと推定された。2%ヒアルロン酸ナトリウム溶液よりも1%にアルロン酸ナトリウム溶液の方がより毒性症状が現れやすかったが、その発現順序は同様であると考えられた。④(長野ら, 1985) SD系ラットにヒアルロン酸ナトリウム 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50mg/kgを13週間連続口投与した結果、雄の25mg/kg以上の群で有意な体重増加抑制がみられ、雄の50mg/kg群で有意な尿量の低下が認められた。また、雌の25mg/kg以上の群で血清中のNaおよびClの有意な減少が認められた。一般症状、腹水量、尿検査、血液学的、解剖学的、病理組織学的検査に異常は見られなかった。⑨(Kato et al., 1983)

ウサギにヒアルロン酸ナトリウム 2.4及び8mg/kgを腹腔内投与に3ヶ月間、1週2回の割合で投与して毒性症状ならびに3ヶ月間の休養による回復状況を検討した。

①一般観察において、投与ならびに休養期間中にヒアルロン酸ナトリウム投与によると考えられる異常は認められなかった。

②血液学的検査において、8mg/kg群の雌雄で投与初期から中期にかけて軽微な赤血球の減少が認められたが、その他の項目についてはヒアルロン酸ナトリウム投与によると考えられる異常は認められなかった。

③病理組織学的所見において副腎の束状帯に脂肪細胞の増加が投与に相関して増加する傾向が認められたが、休養によって回復した。その他の項目についてはヒアルロン酸ナトリウム投与によると考えられる異常は認められなかった。⑩(古橋ら, 1984)

PageTop

生殖毒性

Table with columns: 試験系, 試験高, 濃度, 結果, 文献. Summarizes reproductive toxicity studies including embryonic mortality and fetal weight.

Table with columns: 試験系, 試験高, 濃度, 結果, 文献. Summarizes reproductive toxicity studies including embryonic mortality, fetal weight, and litter size.

PageTop

慢性投与毒性

該当文献なし

生殖発生毒性

Sprague-Dawley系ラットにヒアルロン酸ナトリウム 0, 7, 20, 60 mg/kgを雄では6週齢から15週齢までの9週間(交配前、交配期間中)、雌では妊娠7日までの9週齢から10週齢の14日間皮下投与した。高用量群では、体重増加が雌雄ともに目立った。交尾及び生殖能には投与群と対照群で差がみられなかった。異体数、着床数、生殖能力に対する影響を検討した。

①ヒアルロン酸ナトリウムの80mg/kg群の雌雄で投与期間中、検体の残存量による体重の増加が認められた。

②交尾率および妊娠率については、対照群とヒアルロン酸ナトリウム各群との間に有意な差は認められなかった。

③妊娠ラットの異体数、着床数、死産率、胎仔の性比、外形異常、体重、体長ならびに尾長などからは、胚および胎仔発生に対するヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。以上の結果からヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量80mg/kgは雌雄ラットの生殖能力、胚および胎仔に対し影響しないと考えられた。⑫(古橋ら, 1985)

④CjDラットを用い、ヒアルロン酸ナトリウムの0.5, 1.5および50mg/kgを雄には交配前80日間、交配期間および交配成立後交配前日まで、雌には交配前2週間、交配期間および交配成立後妊娠7日まで皮下投与し、生殖能力および胎児に及ぼす影響について検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの胎動物(F0)および胎児(F1)に対する無影響量とはともに50mg/kgと判断された。エラー! 参照元が見つかりません。⑬(田中ら, 1991)

ヒアルロン酸ナトリウムの8.20および50mg/kg/dayをCjD(SD)ラット雌雄の交配前と交配期間中および妊娠初期に皮下投与したが、雌雄の生殖能力と胎児に及ぼす影響について検討した結果、胎児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、胎動物、生殖能力および胎児に対する無影響量は50mg/kg/dayと考えられる。⑭(小野ら, 1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの1.2および4ml/kg/day(10.20および40mg ヒアルロン酸ナトリウム(Na-HA)/kg/day)をラット雌雄の交配前と交配期間中および胎児の妊娠初期に皮下投与し、胎動物および胎児に及ぼす影響を検討した。結果、胎動物に對しては、2ml/kg(20mg Na-HA/kg)群の胎動物および4ml/kg(40mg Na-HA/kg)群の胎動物で、投与部位に未吸収の被験物質の貯留がみられたが、性周期、交尾、授胎、着床ならびに着床などにヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。一方、胎児に對しては、胚・胎児の生存性および発育状態にヒアルロン酸ナトリウムの影響は見られず、胎児の外容、内臓および骨格に対する影響も認められなかった。以上の結果より、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は胎動物の一般毒性、生殖能力および胚・胎児に對して4ml/kg/day(40mg Na-HA/kg/day)と考えられた。⑮(原部ら, 1995)

ラットにおける胎動物形成期にヒアルロン酸ナトリウムの7.20および80mg/kgを連続皮下投与し、胎仔ならびに新生仔に対する影響を検討した。

①妊娠胎動物に関しては、ヒアルロン酸ナトリウムの80mg/kg群で投与初期に胎動量に軽度の減少が認められた以外には、ヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

②外形異常、内臓腫大および骨格異常、体長、尾長、体重において、ヒアルロン酸ナトリウム投与による胎仔への影響は全く認められなかった。

③F1の出生率、生存率、哺育率、生後分化、内臓腫大検査、臓器重量、骨格検査、機能試験、行動および学習試験ならびに生殖能力においてヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

以上の結果から、ヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量80mg/kgを胎動物形成期のラットに投与しても胎仔および新生仔には影響がないことがわかった。⑯(古橋ら, 1985)

ヒアルロン酸ナトリウムの0.5, 1.5および50mg/kgをCjDラットの胎動物形成期(妊娠7~17日)の連日皮下投与し、胎動物(F0)、胎児(F1)および出生児(F1)に及ぼす影響を検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの胎動物(F0)、胎児(F1)および出生児(F1)に対する無影響量はいずれも50mg/kgと判断された。⑰(田中ら, 1991)

ヒアルロン酸ナトリウムの8.20および50mg/kg/dayをCjD(SD)ラットの胎動物形成期(妊娠7日から17日)に皮下投与し、胎動物、胎児ならびに出生児に及ぼす影響について検討した結果、胎動物、胎児ならびに出生児に對して何ら影響を与えなかった。したがって、胎動物、胎児ならびに出生児に対する無影響量は50mg/kg/dayと考えられた。⑱(小野ら, 1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの16,32,64mg/kgをラットの胎動物形成期に腹腔内投与し、母体、胎児および出生児に及ぼす影響を検討した。結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は胎動物に對して64mg/kg以上、その胎児に對しては64mg/kg以上、出生児の発育に對しては64mg/kg以上と推定された。⑲(松浦ら, 1994)

ヒアルロン酸ナトリウムの1.2および4ml/kg/day(10.20および40mg ヒアルロン酸ナトリウム(Na-HA)/kg/day)をラット胎動物形成期に皮下投与し、胎動物、胎児および出生児に及ぼす影響を検討した結果、胎動物においては各群に中毒症状および死には観察されず、体重増進、尿量、経血、出血、哺育状態への影響も認められなかった。一方、胎児および出生児においては、胚・胎動物死産作用、胎児および出生児に對する発育抑制ならびに催奇形性作用はみられず、出生児の生存率、機能、行動・学習能および生殖能などにヒアルロン酸ナトリウム投与の影響は認められなかった。以上の結果より、本試験における1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液の、胎動物の一般毒性、胎動物の生殖能、胎児および出生児に對する無影響量は4ml/kg/day(40mg Na-HA/kg/day)と考えられた。⑳(久間田ら, 1995)

PageTop

ラットの周産期および授乳期にヒアルロン酸ナトリウムの7.20および80mg/kgを連続皮下投与して、次世代に対する影響を検討した。

①胎動物ではヒアルロン酸ナトリウムの80mg/kg群でヒアルロン酸ナトリウムの蓄留によると考えられる体重の有意な増加が認められた。

②哺育胎動物ではヒアルロン酸ナトリウム各群で副腎顆粒状細胞に細胞性増殖が散在して認められた。

③新生仔(F1)については出生時より10週齢までの体重変動、生後分化状況、骨格検査、剖検および臓器重量にはヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。また機能試験、行動試験、学習能力試験および生殖能力試験においてもヒアルロン酸ナトリウム投与による影響は認められなかった。

以上の結果からヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量80mg/kgを周産期および授乳期に投与しても新生仔への影響はないことがわかった。㉑(古橋ら, 1985)

CjDラットを用い、ヒアルロン酸ナトリウムの0(生理食塩液), 1.5および50mg/kgを胎動物の妊娠17日から分娩後21日まで連日、皮下投与して胎動物および出生児に對する影響を検討した結果、本試験条件下では、ヒアルロン酸ナトリウムの胎動物および出生児に對する無影響量は、ともに50mg/kgと考えられた。㉒(太田ら, 1991)

ヒアルロン酸ナトリウムの8.20および50mg/kg/dayをCjD(SD)ラットの周産期および授乳期に皮下投与し、胎動物と出生児に對する影響について検討した結果、胎動物および出生児に對して何ら影響を与えなかった。したがって、胎動物、胎児ならびに出生児に對する無影響量は50mg/kg/dayと考えられた。㉓(小野ら, 1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの16,32,64mg/kgをラットの周産期および授乳期に腹腔内投与し、母体および出生児に及ぼす影響を検討した結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は胎動物に對して64mg/kg以上、および出生児に對して64mg/kg以上と推定された。㉔(松浦ら, 1994)

妊娠ウサギの胎動物形成期にヒアルロン酸ナトリウムの7.20および80mg/kgを腹腔内に投与し、妊娠胎動物ならびにその