

胎仔についての影響を検討した。

①妊娠母動物においては、一般症状や妊娠末期の剖検所見においてヒアルロン酸ナトリウムの影響と思われる変動は見られなかった。

②ヒアルロン酸ナトリウムの50mg/kg群で死胎率の増加が認められたが、ヒアルロン酸ナトリウムが腹腔内に長期に残すことによるなんらかの発育的要因が影響するものと考えられた。

③ヒアルロン酸ナトリウム各群の生存胎仔では体長、尾長、体重、外形異常、臓器肉眼所見、骨骼異常、骨骼変異などの剖検群との間に有意な差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ウサギ器官形成期における腹腔内投与による最大用量は20mg/kgと考えられた。²⁰⁾(古橋、中澤、1985)

ヒアルロン酸ナトリウムの0(生理食塩液)、5、15および50mg/kg/dayをウサギの妊娠8日から18日に皮下投与して母動物および胚-胎児に対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母動物および胚-胎児に対する無影響量はともに50mg/kg/dayと推定された。²¹⁾(和田ら、1991)

ヒアルロン酸ナトリウムの8.20および50mg/kg/dayをNew Zealand White系ウサギの器官形成期に皮下投与し、母動物と胎児に対する影響について検討した結果、母動物および胎児に対して何ら影響を与えなかつた。したがって、母動物ならびに胎児(F1)に対する無影響量は50mg/kg/dayと考えられた。²²⁾(和田ら、1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの10.20mg/kgをウサギの器官形成期に皮下投与し、母体および胎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級別割合にして40mg/kg以上、その胎児に対しては40mg/kg以上と推定された。²³⁾(松浦ら、1994)

↑ PageTop

■局所刺激性
該当文書なし

■その他の毒性
該当文書なし

ヒトにおける知見

注射液の副作用報告について、既往例9,574例中副作用が報告されたのは、50例(0.52%)73件であった。また、臨床検査値には一定の変動は認められなかつた。変形性膝関節症については、7,845例中にみられる副作用45例(0.57%)68件の主なものは、局所疼痛37件(0.47%)、腫脹14件(0.18%)、筋節水腫3件(0.04%)であった。肩関節周囲症については、1,729例中にみられた副作用5例(0.29%)、5件の主なものは局所疼痛4件(0.23%)であった。(日本医薬情報センター、2000)

注入液の副作用報告について、(0.4,0.85mL)ヒアルロン酸ナトリウム製剤の調査症例数17,653例中、副作用が発現症例は443例(2.5%)であり、副作用発現件数は延べ469件であった。その主なものは、腰上昇37件(2.1%)、腰椎間盤表面の炎症9件(0.2%)、炎症反応12件(0.07%)、角膜浮腫12件(0.07%)等であった。(0.6mL)ヒアルロン酸ナトリウム製剤の調査症例数12,230例中、副作用が発現症例は348例(2.8%)であり、副作用発現件数は延べ366件であった。その主なものは、腰上昇294件(2.4%)、腰椎間盤表面の炎症37件(0.3%)、炎症反応11件(0.09%)等であった。(日本医薬情報センター、2000)

点滴液の副作用報告について、承認時までの調査および使用成績調査の既往例4,208例中、副作用が認められたのは74例(1.7%)であった。主な副作用は眼瞼搔痒感19件(0.45%)、眼瞼敏感15件(0.36%)、結膜充血10件(0.24%)、眼瞼炎7件(0.17%)等であった。(日本医薬情報センター、2000)

□引用文献

1) 長野豊、後藤幸子、四谷良治、山口敏二郎 Sodium Hyaluronate(SPH)の急性毒性試験 薬理と治療 1984(12) 12-37-45

2) 長野豊、後藤幸子、四谷良治、佐野寛子、山口敏二郎 Sodium Hyaluronate(SPH)のマウス、ラットおよびウサギにおける急性毒性試験 応用薬理 1984(28) 6 1013-1019

—ラットにおける皮下投与時の周産期および授乳期投与試験- 薬理と治療 1992(20) No.3 37-50

24) 松浦哲郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗尾和佐子、上地俊雄、平松保造、小川保直 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のラットにおける着器形成期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 185-193

25) 古橋忠和、仲澤政雄 Sodium Hyaluronate(SPH)の生産試験(第3報)ウサギにおける器官形成期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 131-138

26) 和田和義、樋木重、水谷正覚、田中千晶 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生産・発生毒性試験(第3報)-ウサギにおける胎児器官形成期投与試験- 薬理と治療 1991(9) supplement 111-119

27) 鶴田智明、永岡直樹、永井俊彦、中村亨 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生産・発生毒性試験(IV)-ウサギにおける皮下投与時の器官形成期投与試験- 薬理と治療 1992(20) No.3 51-58

28) 松浦哲郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗尾和佐子、上地俊雄、平松保造、小川保直、石原謙沙、三好聰三 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のウサギにおける器官形成期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 205-213

29) 日本医薬情報センター編(薬業時報社) 医療用日本医薬品集 2000 第23版 1467-1469

↑ PageTop

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ピターエッセンス

英文名 Bitter Essence

CAS

別名

収載公定書

用途 着香剤・香料

■最大使用量

経口投与 60 μL

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

セイセイ・シーケンス

| Home | Top | menu |

和名 ピタチヨコレート
英文名 Bitter Chocolate

CAS
別名
収載公定書 薬理学(2003)
用途 粘膜剤

最大使用量
経口投与 63 mg

JECPAの評価

プラウンHTの評価
マウスにおける無毒性量は強制経口投与で0.1% (1000ppm)であり、これは150mg/kg bwに相当する。ヒトに対するADI(1日許容摂取量)は0.15mg/kg bwと推定される。¹⁾ (Twenty-eighth report of the Joint FAO/WHO Committee on Food Additives, 1984)

ピタチヨコレートとしての該当文献は見当たらず、以下プラウンチヨコレートFBとHTについて記載する。

成年投与毒性

L500(プラウンチヨコレートFB)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス 雄	腹腔内	220 mg/kg	Gaunt et al., 1987 ¹⁾
マウス 雌	腹腔内	210 mg/kg	Gaunt et al., 1987 ¹⁾
ラット 雄雌	腹腔内	約250-500 mg/kg	Gaunt et al., 1987 ¹⁾

L500(プラウンチヨコレートHT)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス 雄	腹腔内	300 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾
マウス 雌	腹腔内	220 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾
マウス 雄	経口	>2000 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾
ラット 雄雌	腹腔内	375 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾
ラット 雄雌	経口	>2000 mg/kg	Hall and Lee, 1966 ²⁾

反復投与毒性

マウス

マウスにプラウンチヨコレートFB 1000 mg/kgを9週間強制経口投与したが、毒性を示唆する徵候は認められなかった。¹⁾ (Gaunt et al., 1987)

ラット

ラットにプラウンチヨコレートFB 2000 mg/kgを強制経口投与したが、毒性を示唆する徵候は認められなかった。¹⁾ (Gaunt et al., 1987)

離乳したラットに0.1%プラウンチヨコレートFB液を28日間強制経口投与した。ラット1例あたり15 mgの投与とな

った。その結果、著変は認められなかった。¹⁾ (Goldblatt and Frodsham, 1952)

ラット雌雄各16匹を4群に分けた。0, 0.2, 1, 3%プラウンチヨコレートFB (純度81.8%)を飼料に混入して90日間与えた。その結果、投与量、血液学的所見、肝臓及び腎臓重量、器官重量に異常は認められなかった。ただ、3%群では軽度の体重低下がみられたが、有意な体重増加抑制は示さなかった。病理組織学的所見では肝臓のクッパー細胞、小腸に認められた。この変化は投与量に相関して増加したが、0.5%群では色素沈着は軽微であった。その他の所見は投与群と对照群で差は認められなかった。0.5%プラウンチヨコレートHT群は12週間の投与投与により毒性はみられなかった。²⁾ (Hall and Lee, 1966)

ラットにプラウンチヨコレートHTを0.5, 1.0, 2.0%プラウンチヨコレートHT (純度81.8%)を飼料に混入して12週間与えた。その結果、いずれの動物の一般状態にも毒性徵候は認められなかった。体重増量の減少に伴う体重増加抑制が1, 2%群で認められた。血液学的所見を投与群と对照群で比較して、肝臓及び腎臓重量は軽度で赤血球数及びヘマトクリットの減少が見られたが、有意な変化ではなく、角膜群と比較して肝臓のクッパー細胞、腎臓の近位尿尿細胞、リンパ節、小腸に認められた。この変化は投与量に相関して増加したが、0.5%群では色素沈着は軽微であった。その他の所見は投与群と对照群で差は認められなかった。0.5%プラウンチヨコレートHT群は12週間の投与投与により毒性はみられなかった。²⁾ (Hall and Lee, 1966)

ブタ
ブタ1群雌雄各3例にプラウンチヨコレートHT (純度81.8%)を飼料に混入して0, 25, 250, 1000 mg/kg/dayとなるよう13週間投与した。その結果、体重増加量、血液学的所見、尿所見、腎臓の相対重量減少を認める器官重量には投与群と对照群では差は認められなかった。投与に関連して変化としては、リンパ節の色素沈着が高用量群でみられた。心臓、腎臓、肝臓、精巣の相対重量は、いずれの投与群でも変化は認められなかった。この他の投与群の病理所見にも異常は認められなかったが、高用量2群で色素沈着が認められた。高用量群では肝臓に白血病の浸潤

が認められた。心臓、腎臓、肝臓、精巣の相対重量は、いずれの投与群でも変化は認められなかった。²⁾ (Chambers et al., 1968)

ラット
ラットにプラウンチヨコレートHTを0, 5, 20, 100 mg/kg/dayとなるよう13週間投与した。投与開始時10週齢である。その結果、死亡率、死亡率、体重増加、器官重量、尿所見は対照群と差が認められなかった。投与13週目の投与群と3群群のヘモグロビン量は対照群と比較して有意な減少が認められた。しかし、これらの所見は他の血液学的所見や病理所見とは関連しなかった。病理組織学的所見は投与群と対照群で差は認められなかった。²⁾ (Hendy et al., 1975)

1 PageTop

遺伝毒性 該当文献なし

生殖毒性

マウス

CF系マウス雌雄各50例にプラウンチヨコレートFB (純度81.8%)を飼料に混入して0, 300, 1000, 3000, 10000 ppm混入して80週間与えた。その結果、体重増加量、血液学的所見、器官重量には投与用量と相關した変化は認められなかった。ただ、300及び10000 ppm群の体重低下、腎臓の相対重量減少はみられた。腎臓発現率の増加は認められなかった。病理組織学的所見では、10000 ppm群で肝臓のクッパー細胞、リンパ節及び脾臓の食糞細胞、小腸の上皮細胞に色素沈着が認められた。¹⁾ (Gaunt et al., 1973)

TF1系マウス雌雄各48例にプラウンチヨコレートHT (純度85%)を飼料に0, 0.01, 0.1, 1%混入して80週間与えた。その結果、軽度な体重增加抑制、心臓重量の減少が0.5%群で認められた。内臓群77週目では、対照群と比較してヘマトクリット、鉄リノン球数の減少がみられた。しかし、これらの所見は投与との関連は明らかでなかった。死亡率は対照群と投与群で差は認められなかった。消化管の褐色化が高用量群でみられ、プラウンチヨコレートHT投与によるものと考えられた。0.5%群では肝臓に白血病の浸潤

| 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

の増加、腫瘍性腫瘍がみられた。腎臓発現率は、いずれの群も同様で、腫瘍悪性はないものとみなされた。¹⁾ (Drake et al., 1975)

ラット

CF系ラット雌雄各30頭を5群にわけ、プラウンチヨコレートFB (純度81.8%) 0, 1000, 3000, 10000, 30000 ppmを飼料に混入して2年間与えた。その結果、体重増加、投与量、飲水量、血液学的所見、腎臓重量に異常は認められなかった。その他、色素沈着は肝臓のクッパー細胞、リンパ節、脾臓、消化管粘膜に50000 ppm群の少數例で認められた。¹⁾ (Gaunt and Branton, 1972)

Wistar系ラット雌雄各48例にプラウンチヨコレートHT (純度85%)を飼料に0(対照)、500, 2000, 10000 ppmを混入して2年間与えた。その結果、体重増加、投与量、飲水量、血液学的所見、器官重量に異常は認められなかった。腎臓重量に腫瘍性腫瘍は認められなかった。死亡率の増加が高用量群でみられた。病理組織学的所見では腫瘍性腫瘍は認められなかった。死因は腎臓発現率には認められなかった。乳頭炎に線維組織の増加が有りではないものの投与用量に応じてみられた。投与群の腎臓発現率は対照群と差が認められなかった。²⁾ (Carpentini et al., 1975)

出生後発生毒性

1群30頭のWistar系妊娠ラットに、プラウンHT(プラウンチヨコレートHT)の0、250、500又は1000mg/kg/dayを妊娠8日から19日まで経口投与し、妊娠20日に頸部脱臼により屠殺した。胎仔、回脛仔体重、胎仔体重、性比に投与による影響は見られなかった。胎仔切片及び骨幹標本において投与に関連した異常は認められなかった。結論としてプラウンHTは1000mg/kg/dayまで投与しても胎仔悪性又は偽瘍性形態を示さなかった。³⁾

ラットに、プラウンHT(プラウンチヨコレートHT)の0, 50, 250又は500mg/kg/dayを3世代にわたって連続投与した。偽瘍形態はF0, F1及びF2世代の群12匹の雌(対照群は24匹)について実施した。大まかな剖検検査はF1, F2, F2bの離乳時の仔仔で、完全な剖検検査はF0, F1, F2, F2bの離乳後の仔仔で実施した。更に完全な剖検検査はF2世代からの分娩32日後の雌雄各1匹、F2b世代からの分娩32日後の雌雄各1匹、F3世代からの分娩72日後の雌雄各3匹についても実施した。剖検の結果、致死率の性別差は認められなかった。内臓群と比較してヘマトクリット、鉄リノン球数の減少がみられた。しかし、これらの所見は投与との関連は明らかでなかった。死亡率は対照群と投与群で差は認められなかった。剖検の結果、乳頭炎に線維組織の増加が認められなかった。乳頭炎に線維組織の増加が認められなかった。腎臓の肥大が膀胱の内臓にしばしば認められ、腎臓は対照群に比して重くかった。しかし、これらの葉器においても組織病理学的には異常は認められなかった。生前でも異常は認められなかった。胎仔の化骨化の程度に若干の差はF2世代から生まれた胎仔に見られたが、正常の範囲内の変動であった。胎仔の生後発育、分化等にも投与による影響は見られなかった。以上の結果から無影響量(no-effect-level)は、繁殖性に関する500mg/kgであると思われるが、質量の変化を考慮すると無影響量(no-unoward-effect level)は250mg/kgである。³⁾ (Branton et al., 1981)

以下については該当文献なし

該当所列毒性

他の他の毒性

ヒトにおける知見

引用文献

1) WHO Food Additive Series No.12 Chocolate Brown FB, 1977 (Accessed: Jul. 2005, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jemone/v12e10.htm)

2) WHO Food Additive Series No.12 Chocolate Brown HT, 1977 (Accessed: Jul. 2005, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jemone/v12e11.htm)

3) WHO Food Additive Series No.19 Brown HT, 1984 (Accessed: Nov. 2005, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jemone/v19e04.htm)

1 PageTop

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ヒドロキシプロピルスチーツ
英文名 Hydroxypropyl Starch

CAS 50-81-7

別名

収載公定書 食品(7) 薬局方(2003),外局規(2006)
用途 結合剤,賦形剤,分散剤,崩壊剤,崩壊補助剤

口最大使用量
経口投与3105mg

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

△単回投与毒性(Propylene chlorohydrin)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	□経口	218mg/kg体重	USFDA, 1969 ②
イヌ	□経口	150mg/kg体重 死亡例なし 200mg/kg体重 1/7 死亡 250, 300mg/kg体重 6/6 死亡	USFDA, 1969 ③

△反復投与毒性

ラット(雌雄10匹/群)を高度に加工したデンプン(5%プロビレンオキサイド)及び非加工デンプンをそれぞれ0.2, 5, 10及び25%混ぜた飼料で90日間飼育したところ、ラットに全身的な異常は見られなかった。また、いずれの投与群においても、生存率、尿分析及び血液像に異常は見られなかった。最高投与量において、食料利用率の低下を伴い、且つこれに見合う摂取量の増加を伴わない程度の成長抑制が見られた。更に、25%投与群において中程度の下痢が観察されたが、他の群では見られなかった。剖検時において、肝臓、腎臓、脾臓、生殖組織、心臓及び肺の重量にも異常は見られなかった。また、主要臓器の肉眼的及び病理学的所見においても、高度加工デンプンの影響によるとみられる異常は見られなかった。Key & Calander, 1961^④

ラット(雌雄10匹/群)を軽度に加工したデンプン(5%プロビレンオキサイド)をそれぞれ0, 5, 15及び45%混ぜた飼料で90日間飼育したところ、12週目における血液像には異常が見られなかった。ラットの体重も対照群と比較して有意な差は見られなかったが、投与群の随に定期的な体重増加が認められた。投餌効率はすべての群で見られなかったが、盲腸の肥大が45%投与群で見られ、15%投与群ではわずかに観察された。被検物質による主要臓器の異常な病理学的所見は認められず、盲腸の肥大は粘膜の炎症や変化によるものでないことが判明した。Feron et al., 1987^⑤

以下については該当文献なし
△遺伝毒性
△熱原性

△生殖発生毒性
△局部刺激性
△その他の毒性
△ヒトにおける知見

△この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

△引用文献

1) WHO Food Additive Series No.17 Hydroxypropyl Starch (accessed, Dec. 2006.)

2) WHO Food Additive Series No.5 Hydroxypropyl Starch (accessed, Dec. 2006.)

3) FAO Nutrition Meetings Report Series 46a Hydroxypropyl Starch (accessed, Dec. 2006.)

↑ 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 ヒドロキシプロピルセルロース(低度換ヒドロキシプロピルセルロースを含む)
英文名 Hydroxypropylcellulose (Low Substituted Hydroxypropylcellulose)

CAS 9004-64-2

別名 Hydrolose, Cellulose 2-hydroxypropyl ether, Oxypropylated cellulose

収載公定書 JPD/USP/NF(26/21) EP(4)

用途 安定(化)剤、乳化剤、可溶(化)剤、基剤、結合剤、懸濁(化)剤、充沢化剤、コーティング剤、糊剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘膜剤、粘膜化剤、歯科用剤、分散剤、崩壊剤、崩壊促進剤、防腐剤

A 最大使用量

経口投与 7.05g、その他の内用 88mg、筋肉内注射 25mg、一般外用剤 30mg/g、経皮 80mg、舌下適用 8mg、直腸腔内適用 40mg、耳鼻科用剤 1mg/g、眼科外用及び口内用 120mg、その他外用 10mg/g、股虫剤 8mg

B JECFAの評価

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

C 基本回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	CD5 g/kg(低・中・高粘度)	Kitagawa et al., 1970 ¹⁾
ラット	経口	CD1020-15000 mg/kg	Kitagawa et al., 1970 ²⁾
ラット	経口	CD5 g/kg(低・中・高粘度)	Kitagawa et al., 1970 ¹⁾
ラット	経口	CD10.2 g/kg	CTFA, 1982 ³⁾
ラット	経口	CD10.1 mL/kg (B.2 g/kg)	Stilleadow, 1977 ⁴⁾
ウサギ	経皮	CD5.0 g/kg	CTFA, 1974 ⁵⁾

D 反復投与毒性

ラット

ラット1群5匹組合計5匹にヒドロキシプロピルセルロース(低度換体)を1%アラビゴム液に懸濁して1.5, 3.0, 6.0 g/kgを30日間強制経口投与した結果、体重増加、器官重量、血液学的検査、尿検査、組織検査に変化は認められなかった。¹⁾ (Kitagawa et al., 1970)

ラット1群5匹組合計5匹にヒドロキシプロピルセルロースを0, 0.2, 1.0, 5.0%濃度で飼料に混入して30日間混餌投与した。生存率、体重増加、摂餌量、造血機能検査、尿検査、組織検査所見に投与群と対照群で差は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1983)

Water系ラット1群5匹にヒドロキシプロピルセルロースの0, 1.5, 3.0, 6.0 g/kgを30日間又は6ヶ月間投与した。30日間投与した群では体重、摂餌量、血清化検査、尿検査又は病理組織所見に異常は見られなかった。3g/kg群の雌では肝、腎及び腸重量が軽かつたが用量反応性はなかった。6ヶ月間投与した群では高用量群で体重の減少が見られ、その変化は雌では有りであった。血清化検査、尿検査又は病理組織所見には投与に関連する影響は見られなかった。高及び中用量群の雌ではヘモグロビンが低値を示し、2, 3の群では腸管重量に増減が見られたが用量反応性はなく、また、病理変化を

伴ったものではなかった。²⁾ (Kitagawa et al., 1970b)

E ヒヨコ

ヒヨコを10群に分け、2%のヒドロキシプロピルセルロース、植物性ガム又は他の多糖類を混入した低屈餌食、高屈餌食又は高蛋白食を3週間与えた。対照群には2%セルロースを与えた。ヒドロキシプロピルセルロースを与えたヒヨコの成長は対照群に比し8%低下したが、摂餌量、窒素保持力及び詰質吸収には影響なかった。³⁾ (Kretzsch et al., 1987)

↑ PageTop

F 遺伝毒性 該当文献なし

G 臨床毒性 ラット 該当文献なし

H 生殖発生毒性

ラット

1群24-37匹のヒスター系妊娠ラットに、1%アラビゴムで懸濁したヒドロキシプロピルセルロースの0, 200, 1000又は5000mg/kgを妊娠7-17日に1日1回経口投与した。妊娠21日目に1群21-24匹のラットを帝王切開し、実体、着床、生仔、死亡数、吸収仔を数えた。生仔は体重を測り、外観奇形の有無を観察した。群2-3匹の胎仔については骨格奇形の、残りの胎仔については内臓奇形の観察に供した。1群12-15の母鼠は自然分娩させた生仔及び死産仔の数を数え、体重、性別、外貌奇形の有無について調べた。出産及び離乳時の体重ならびに下切齒萌出、歯齶開存日をチェックした。生後28日目に離乳し、離乳後の一般行動を観察し、出生及び離乳時の体重ならびに下切齒萌出、歯齶開存日をチェックした。生後28日目に離乳し、離乳後の一般行動、神経反射を調べた。骨格の観察は歯X線で行った。1群越歯各1匹を屠殺し離乳重量を測定した。残りの離乳仔は5週間観察し、性成熟時に条件回避反応、生殖能を調べた。高用量群では同性仔の平均体重及び離乳前死亡率が増加が見られた。骨格異常発生頻度の増加は中用量群でのみ見られた。性成熟時の反射行動、生殖能には影響は見られなかった。¹⁾ (Kitagawa et al., 1978)

ウサギ

1群11-12匹のヒマラヤ系ウサギに、1%アラビゴムで懸濁したヒドロキシプロピルセルロースの0, 200, 1000又は5000mg/kgを妊娠6-18日の間に1日1回経口投与した。妊娠24日目に帝王切開し胎仔の内臓異常及び骨格異常を調べた。1群12-15の母鼠は自然分娩させた生仔及び死産仔の数を数え、体重減少には用量反応性はなかった。吸収仔は中用量群でのみ有意に減少した。生仔の平均体重には変化なかった。離乳前死亡率は5000mg/kg群でのみ有意に高かった。奇形発生頻度は從来の对照群と変わらず用量反応性も見られなかった。¹⁾ (Kitagawa et al., 1978b)

I 局所刺激性

ウサギに2%ヒドロキシプロピルセルロース水性液を点眼してフランス法により眼粘膜刺激性を調べた結果、刺激性インデックスAPIIは7.33で軽度な刺激物(light irritating)と判断された。¹⁾ (Guillet et al., 1981)

ウサギに0.5, 1.0%ヒドロキシプロピルセルロース水性液を点眼してDraize法により眼粘膜刺激性を調べた結果、級評点は0で刺激性はないとみなされた。¹⁾ (Kitagawa et al., 1978)

ウサギに2%ヒドロキシプロピルセルロース水性液を健常皮膚、損傷皮膚に23時間閉塞パッチを行った結果、皮膚一次刺激性インデックスMMIIは0.13で刺激性はないとみなされた。¹⁾ (Guillet et al., 1981)

ウサギに2%ヒドロキシプロピルセルロース水性液を皮膚に過5回、6時間閉塞パッチを実施した結果、皮膚刺激性インデックスMMIIは0.67で軽微な刺激性及び相対的に耐性は良好とみなされた。¹⁾ (Guillet et al., 1981)

イスにヒドロキシプロピルセルロース 5 mgを点眼して眼粘膜刺激性を調べた結果、刺激性は認められなかつた。¹⁾ (Celsi et al., 1979)

J その他の毒性

K 依存性 抗原性 その他

L 対ヒトにおける知見 該用 その他

M 引用文献

- Anonymous, Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum, J. Am. Coll. Toxicol., 1988; 5: 1-59
- WHO Food Additive Series No.26 Modified cellulose, 1980 (accessed : Nov. 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmon/v28je08.htm>)

↑ PageTop

| メニューへ |



日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ヒプロメロース
英文名 Hydroxypropylmethylcellulose 2208

CAS 9004-65-3
別名 Hydromellose, Hyprome Hose, Methylcellulose propylene glycol ether, Cellulose 2-hydroxypropyl methyl ether
収載公定書 JPD(15) 食毒(8) USP/NF(28/21) EP(4)
用途 基剤、結合剤、コーティング剤、賦形剤、粘着剤、粘稠剤

E. 最大使用量
経口投与 40mg、一般外用剤 15mg/g、殺虫剤

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

E. 単回投与毒性

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 2208

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	文献
マウス	腹腔内	5000 mg/kg	Hodge et al., 1950 ³⁾
ラット	経口	>1 g/kg	CTFA, 1978 ³⁾
ラット	経口	>4 g/kg	Informatics, 1972 ³⁾
ラット	腹腔内	5000mg/kg	Hodge et al., 1950 ³⁾

E. 反復投与毒性

ラット

1群雌雄各10匹の離乳期ラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプBの 0, 2, 10又は5%含有食を30日間与えた。最高用量群では体重増加が抑制され、下痢が認められた。組織学的な障害はなく、尿及び血液検査においても異常はなかった。¹⁾ (Hodge et al., 1950)

1群雌雄各10匹の幼若ラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプAの 0, 1, 3, 10又は3%含有食を12日間与えた。30%群では体重増加過延が見られ、栄養不良のため50%が死亡した。程度の体重増加抑制は10%群の雄でも見られたが、3%以下の低用量群では見られなかった。内部臓器の組織学検査ではいずれの群においても異常はなかった。¹⁾ (McCollister & Oyen, 1954)

1群雌雄各10匹の幼若ラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプCの 0, 0.3, 1, 10又は2%含有食を90日間与えた。20%群では著しい体重増加の過延が見られ、死亡率は30%に達した。軽度の体重増加抑制は10%群の雄でも見られ、その変化は有意であった。低用量群では異常は見られなかった。内部臓器の組織学検査ではいずれの群においても異常はなかった。¹⁾ (McCollister et al., 1951)

1群雌雄各10匹の幼若ラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプDの 0, 0.3, 1, 10又は2%含有食を84日間与えた。雄では20%群で明確な、10%群で軽度の体重増加の過延が見られた。雌では異常はなかった。臓器の重量及び肉眼的及び顕微鏡的所見においても異常は見られなかった。¹⁾ (McCollister et al., 1961)

1群雌雄各10匹の幼若ラットに、高粘度(粘度:31,800 cP)又は低粘度(粘度:8,480 cP)のヒドロキシプロピル

メチルセルロースの 0, 1, 3又は10%含有食を92日間与えた。いずれの群においても死亡率、成長、一般状態、行動、体重、尿量、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡検査に有害作用は認められなかった。¹⁾ (McCollister & Copeland, 1967)

1群雌雄各10匹のヒドロキシプロピルメチルセルロースの 0, 1, 3又は10%含有食を10日間与えた。別のSD系ラットに高粘度(粘度:4,000 cP)のそれを 0, 3又は10%含有食を80日間与えた。いずれの群においても死亡率、体重、尿量、尿検査、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Schwartz et al., 1973)

1群雌雄各15匹のSD系ラットに低粘度(粘度:4,22 cP)のヒドロキシプロピルメチルセルロースの 0, 1, 3又は5%含有食を80-91日間与えた。いずれの群においても死亡率、体重、尿量、尿検査、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Wyatt et al., 1988)

1群5匹のウスター系雄ラットに体重 1kg 当たり 0, 10 又は 100g のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する食餌を12日間与えた。液体投与群では体重増加と対照群に比し体重は低下したが有意味はなかった。この変化は雌よりも対照群であった。同用量群の雄では尿量及び尿量の減少傾向も見られたが有意ではなかった。一般状態、血液分析、尿検査、臓器重量、剖検所見及び組織検査では偶発的に有意味の認められる項目もあったが用量反応性はなかった。最低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロースは高粘度のそれと同様、極めて毒性が低いものと結論される。³⁾ (Obara et al., 1999)

ウサギ

1群5匹のウサギにヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプBの 0, 10又は25%含有食を10日間与えた。高用量群では体重は対照群と比較して増加が見られなかった。尿及び血液分析、臓器重量及び組織検査には異常はなかった。¹⁾ (Hodge et al., 1950)

イス

1群2匹のイスに体重 1kg 当たり 0, 1, 3, 1又は3g のヒドロキシプロピルメチルセルロースを1年間投与したが、体重、臓器重量、尿及び血液検査ならびに組織の顕微鏡所見に異常は見られなかった。別のイスに体重 1kg 当たり 25g を30日間投与しても異常は認められなかった。更に増量し、体重 1kg 当り 50g を30日間投与したイスでは軽度の体重抑制及び尿中尿素の減少が認められた。¹⁾ (Hodge et al., 1950)

1群雌雄各2匹のビーグル犬に低粘度(粘度:10 cP)のヒドロキシプロピルメチルセルロースの 0, 2又は6%含有食を80日間与えた。死亡率、体重、尿量、尿検査、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡検査に異常は認められなかった。¹⁾ (McCollister et al., 1973)

1群雌雄各4匹のビーグル犬に低粘度(粘度:4,22 cP)のヒドロキシプロピルメチルセルロースの 0, 1又は5%含有食を80-91日間与えた。死亡率、体重、尿量、尿検査、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Schwartz et al., 1973)

↑ Page Top

E. 遺伝毒性

試験系統	試験条件	濃度	結果	文献
S. typhimurium TA48, TA100, TA1535	直接法・代謝活性化法: 15B-5000 μg/plate	陰性	SNBL, 2000 ⁴⁾	
CHL/IIU細胞	直接法・代謝活性化法: 500, 1000, 2000 μg/mL	陰性	SNBL, 2000 ⁴⁾	
小鼠(in vivo)	CD-1マウス雄 100, 200, 400 mg/kg 1日1回、2日間競合投与	陰性	ISNBL, 2000 ⁴⁾	

E. 臨床毒性

1群雌雄各50匹のラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプBの 0, 5又は20%含有食を2年間与えた。最高用量群の雄では体重増加の過延が認められた。死亡率は80-84%で投与期間に有意な差はなかつた。

た。腫瘍の発生頻度は対照群と変わらなかった。¹⁾ (Hodge et al., 1950)

E. 生殖有毒性

該当文献なし

E. 局所刺激性

ウサギの眼の前庭又は硝子体にヒドロキシプロピルメチルセルロースを注射し、局所及び全身的な耐容性を調べた。組織病理学的には局所及び全身的な反応にDRSSとの差は見られなかった。⁴⁾ (Robert et al., 1988)

ウサギを用い、疎水性修飾型のヒドロキシプロピルメチルセルロース(ステアリルグリセリルエーテル)で修飾したものの皮膚及び眼刺激性試験を行った。3%疎水性修飾液を用い、前者の皮膚試験では無効の又は疎水皮膚に適用して反応性を観察した。いずれの皮膚においても虹吸頭が観察され、疎水性修飾型のヒドロキシプロピルメチルセルロースは親和性の弱い物質に分類された。後者の眼刺激試験では液体適用後に虹吸洗浄しない場合には極度の刺激性が認められたが、洗浄した場合には認められなかった。⁵⁾ (Obara et al., 1992)

E. その他の毒性

保存性

抗原性

モルモットを用い、疎水性修飾型のヒドロキシプロピルメチルセルロースの皮膚及び光感作性実験を行った。液体は3%疎水性修飾液を用いた。いずれの試験においても皮膚反応は全く観察されなかった。⁶⁾ (Obara et al., 1998)

その他

ラットを用い、疎水性修飾型のヒドロキシプロピルメチルセルロースについて8ヶ月間の反復投与試験及びその後30日間の回復試験から成る皮膚毒理学試験を行った。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの水性ベーストを投与可能最大量である80mg/kgを1日1回ラットの皮膚に適用した。一般検査、尿及び血液分析、眼試験、組織病理学試験を行った。1例は投与期間中に造血系の悪性腫瘍のため死亡したが、投与試験に起因するものではなかった。統計的に有意差のある試験項目もあったが、用量反応性はなく個別的なものと思われた。⁷⁾ (Obara et al., 1997)

E. ヒトにおける知見

該用

その他

25名の若い成人にヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプBを0.6-8.0g投与した。歎例において軽度の下痢または便秘が見られた。投与した液体の約97%は糞便中に回収された。⁸⁾ (Knight et al., 1952)

48名のヒト角膜を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースの適合性を検討した。角膜灌流技術を用いて角膜内皮の機能を顕微鏡下に観察したが、0.5%濃度、3.5時間の灌流で異常は見られなかった。⁹⁾ (Schimmelpfennig 1988)

E. 引用文献

- WHO Food Additive Series No.28 Modified cellulose. The 35th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). Wld Hlth Org., Geneva 1990. (accessed : Nov. 2003, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v26j08.htm)
- Obara S, Muto H, Kokubo H, Ichikawa N, Kawane M, Tanaka O. Studies on single-dose toxicity of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rats. J Toxicol Sci 1992; 17: 21-9
- Obara S, Meruyama K, Ichikawa N, Tanaka O, Otsuka M, Kawane M, Niikura Y, Ternichi M, Suzuki A, Hoshino N, Ohwada N. Skin sensitization and photosensitization studies of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in guinea pigs. J Toxicol Sci 1998; 23: 553-71
- Obara S, Muto H, Ichikawa N, Tanaka O, Otsuka M, Kawane M, Ishii H, Niikura Y, Komatsu M. A repeated-dose dermal toxicity study of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rats. J Toxicol Sci 1997; 22: 255-71
- Schimmelpfennig B. In vitro studies of the tolerance of hydroxypropyl methylcellulose(HPMC) with regard to the human corneal endothelium. Klin Monatbl Augenheilkd 1988; 192: 668-71

| 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

↑ Page Top

日本医薬品添加剤協会

| Home | Top | menu |

和名 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
英文名 Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate

CAS #050-31-1
別名 Hydromelose phthalate, Cellulose phthalate hydroxypropyl methyl ether, 2-hydroxypropyl methycellulose phthalate
収載公定書 JPD(15) USP/NF(28/21) EP(4)
用途 結合剤、コーティング剤、賦形剤

II 最大使用量

200731(カルボキシベンゾイル基を27-35%含有); 腹腔投与 504mg、一般外用 54mg/g、眼科外用及び口腔内用 0.019mg、220324(カルボキシベンゾイル基を21-27%含有); 腹腔投与 175mg。

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	腹腔	CD15g/kg	Kitagawa et al., 1970 1)

II 反復投与毒性

ラット群各10匹のウィスター系ラットに、8gのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)を1.5%の重量(炭酸水素ナトリウム)溶液100mlに溶解しものを体重100g当たり1.63mL(1.3g/kg)、2.45mL(2.0g/kg)、3.68mL(3.0g/kg)、5.52mL(3.4g/kg)又は12.5mL(10.0g/kg)、1日1回30日間経口投与した(最高用量群は1日用量を2回に分割して投与)。対照群にはそれぞれの用量の溶媒のみを同様に投与した。4.5g/kg以下の投与群では異常は見られなかったが、最高用量の10g/kg群ではその対照群(12.5mL/100g)を含めて投与後に下痢、運動失調が認められ、徐々に増強してHPMCP投与群では10日以内に、その対照群では10日以内に全例死亡した。30日前の血清学的及び尿検査、器管重量、病理組織検査等の検査からは異常所見はなく、HPMCPは著しい毒性を示さなかった。¹⁾ (Kitagawa et al., 1970)

一群群各10匹のウィスター系ラットに、8gのHPMCPを1.5%の重量(炭酸水素ナトリウム)溶液100mlに溶解したものを体重100g当たり1.88mL(1.5g/kg)、3.75mL(3.0g/kg)又は7.50mL(6.0g/kg)、1日1回6ヶ月間経口投与した(最高用量群は1日用量を2回に分割して投与)。対照群にはそれぞれの用量の溶媒のみを同様に投与した。一般行動、体重増加、器管重量、血清学的及び尿検査、病理組織学的検査に異常は見られず、HPMCPは6ヶ月間の経口投与による毒性実験でも著しい毒性を示さなかった。²⁾ (Kitagawa et al., 1973)

II 遺伝毒性
該当文献なし

II 臨床毒性
該当文献なし

II 生殖発生毒性
マウス
ddM系妊娠マウスを用い、1.5%重曹液に懸濁したHPMCPを20mg/kg(0.2%、0.1mL/10gBW)、200mg/kg(2%、

0.1mL/10gBW)又は4000mg/kg(8%、0.5mL/10gBW)を妊娠7日から12日の期間、1日1回貯蔵液を用いて経口投与した。対照群には生理食塩水10mL/kgを同様に投与した。妊娠18日目に一部のマウスを妊娠脱臼により致死させし、着床数、死亡胚数を調べ、胎仔は体重、性別及び外観、内部器官を観察した。妊娠母体の体重は最高用量群で妊娠6及び12日に減少を示したが、異常例、流产率、死産率は認められなかった。着床数、死亡胚数、平均生仔数、性比、生仔平均体重等には変化はなく、外部異常はなかった。大量投与群では骨過形成傾向が認められたが有意な変化ではなかった。また、胸骨を中心とした変異が肉眼解剖で観察されたが頻度は低く、異常は認められなかった。³⁾ (Itoh & Toida, 1972)

II ラット

ドリューハン氏筋肉ラットを用い、1.5%重曹液に懸濁したHPMCPを20mg/kg(0.2%、1mL/10gBW)、200mg/kg(2%、1mL/10gBW)又は2400mg/kg(8%、2mL/10gBW)を妊娠7日から14日の期間、1日1回貯蔵液を用いて経口投与した。対照群には生理食塩水10mL/kgを同様に投与した。妊娠20日目に一部のラットをエーテルにて麻酔し、着床数、死亡胚数を調べ、胎仔は体重、性別及び外観、内部器官を観察した。群別のラットについては自然分娩させ、生仔の発育状態を観察し121日目に母仔共にエーテルにて麻酔し内部器官を観察した。妊娠母体の体重には異常無く、異常例、流产率、死産率も認められなかった。着床数、死亡胚数、平均生仔数、性比、生仔平均体重等に特徴的な変化はなかった。外部異常はなかった。大量投与群では骨過形成傾向が認められたが有意な変化ではなかった。また、胸骨を中心とした変異が肉眼解剖で観察されたが頻度は低く、異常は認められなかった。³⁾ (Itoh & Toida, 1972)

以下については該当文献なし

II 局所刺激性

II その他の毒性

II ヒトにおける知見

II 引用文献

- 1) Kitagawa H, Kawana H, Itoh H, Fukuda Y. Acute and subacute toxicities of hydroxypropyl methylcellulose phthalate. *Pharmacometrics* 1970; 4: 1017-25
- 2) Kitagawa H, Yano H, Fukuda Y. Chronic toxicity of hydroxypropylmethylcellulose phthalate in rats. *Pharmacometrics* 1973; 7: 689-701
- 3) Itoh R, Toida S. Studies on the Teratogenicity of a New Enteric Coating Material, Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate(HPMCP) in Rats and Mice. *J Med Soc Toho Univ* 1972; 19: 453-61

↑ 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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート
英文名 Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate

CAS
別名
収載公定書 薬局規(2003)
用途 結合剤、コーティング剤

II 最大使用量

経口投与 214.8mg

II 単回投与毒性
ラット
妊娠のラットにHPMCASの0、0.63、1.25又は2.5g/kgを日曜日を除く毎日、2ヶ月間経口投与して一般行動に異常は見られなかった。体重増加の抑制がいくつかのラットで見られたが有意な変化ではなかった。1.25又は2.5g/kgを更に6ヶ月間経口投与した試験においても一般行動に異常は見られず、体重増加の抑制が見られる例が観察されたが有意な変化ではなかった。生化学的、生理学的検査では種々の変化が対照群を含めて観察されたが、検体投与に起因する有意味な用量反応性は見出せなかった。¹⁾ (Hoshi et al., 1985)

II 反復投与毒性

ラット
妊娠のラットにHPMCASの0、0.63、1.25又は2.5g/kgを日曜日を除く毎日、2ヶ月間経口投与して一般行動に異常は見られなかった。体重増加の抑制がいくつかのラットで見られたが有意な変化ではなかった。1.25又は2.5g/kgを更に6ヶ月間経口投与した試験においても一般行動に異常は見られず、体重増加の抑制が見られる例が観察されたが有意な変化ではなかった。生化学的、生理学的検査では種々の変化が対照群を含めて観察されたが、検体投与に起因する有意味な用量反応性は見出せなかった。¹⁾ (Hoshi et al., 1985)

II 遺伝毒性
該当文献なし

II 臨床毒性
該当文献なし

II 生殖発生毒性

ラット
SIC:SD系ラットを用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)の稚奇形性を検討した。妊娠7-17日の11日間に亘り0.63、1250又は2500mg/kgを経口投与した。各群から妊娠ラットの2/3を妊娠21日目に屠殺し、胎仔を調べた。残りの妊娠ラットは自然分娩させ生仔の生後発育を観察した。外部、内部及び骨骼異常の発生頻度に有意な変化はなかった。HPMCASは母獣の分娩、授乳及び生仔の生後発育、繁殖能に有意味な作用を及ぼさなかった。²⁾ (Hoshi et al., 1985)

SIC:SD系ラットを用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)の稚奇形性を検討した。妊娠7-17日の11日間に亘り0.63、1250又は2500mg/kgを経口投与した。各群から妊娠ラットの2/3を妊娠21日目に屠殺し、胎仔を調べた。残りの妊娠ラットは自然分娩させ生仔の生後発育を観察した。外部、内部及び骨骼異常の発生頻度に有意な変化はなかった。HPMCASは母獣の分娩、授乳及び生仔の生後発育、繁殖能に有意味な作用を及ぼさなかった。²⁾ (Hoshi et al., 1985)

SIC:SD系ラットを用いてHPMCASの周産期及び出産後に及ぼす影響を検討した。用量は1日625、1250又は2500mg/kgで、妊娠17日から出産後1日目まで経口投与した。妊娠ラットは自然分娩させ、生仔の成育を観察

した。最高用量の2500mg/kg群では雌の肝重量が有意に増加し、雌でもその傾向が認められた。出産後の生仔の発育、文化行動及び繁殖能には異常は見られなかった。⁴⁾ (Hoshi et al., 1985)

II ウサギ

ニュージーランド白色ウサギを用いてHPMCASの稚奇形性を検討した。用量は1日625、1250及び2500mg/kgで、妊娠6-18の13日間経口投与した。妊娠29日目に母獣を屠殺し胎仔を調べた。都合発生前にHPMCASは胎仔毒性及び宿主細胞毒性を示さなかった。また、動物の一般行動、状態、成長にも影響はなかった。⁵⁾ (Hoshi et al., 1985)

↑ PageTop

II 局所刺激性

II 該当文献なし

II その他の毒性

II 依存性

II 抗原性

II 一般機理

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イス及びカエルを用いてHPMCASの一殷葉理作用を検討した。中脛神経系及び心臓血管系及び心臓血管系に對し有意な作用はなかった。溶・凝血を含めた血液及び尿の検査においても影響は認められなかった。HPMCAS/Sは局所麻酔作用もなく、血管透過性亢進作用もなかった。高用量域ではモルモットで呼吸活性の亢進、ラットで胃液分泌の抑制及び直腸張張上昇が見られたが、いずれも明白な用量反応性はなかった。⁶⁾ (Hoshi et al., 1985)

II ヒトにおける知見
該用
その他

II 引用文献

- 1) Hoshi N, Yano H, Hirashima K, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate acute toxicity in rats and rabbits, and subchronic and chronic toxicities in rats. *J Toxicol Sci* 1985; 10(Suppl 2): 147-65
- 2) Hoshi N, Ueno K, Igashiri T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rats. *J Toxicol Sci* 1985; 10(Suppl 2): 203-26
- 3) Hoshi N, Ueno K, Igashiri T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate on fertility in rats. *J Toxicol Sci* 1985; 10(Suppl 2): 187-201
- 4) Hoshi N, Ueno K, Igashiri T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Effects on offspring induced by oral administration of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to the female rats in peri- and post-natal periods. *J Toxicol Sci* 1985; 10(Suppl 2): 235-55
- 5) Hoshi N, Ueno K, Igashiri T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rabbits. *J Toxicol Sci* 1985; 10(Suppl 2): 227-34
- 6) Hoshi N, Ueno K, Yano H, Hirashima K, Kitagawa H. General pharmacological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in experimental animals. *J Toxicol Sci* 1985; 10(Suppl 2): 129-46

↑ PageTop

| メニューへ |

- 5) ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm> 要旨: 国立医薬品食品衛生研究所安全情報誌。HQ. 環境保護機関データイテル 157 Environmental Health Criteria 157 Hydroquinone(原書178頁, 1994年発行) 更新日: 1997年1月7日, Last Updated: 10 August 2000. Available fromURL: <http://www.niehs.nih.gov/DCBI/PUBLIST/ehcshc/ehctran/tran1/hydroquinone.htm>
- 6) Zeidman L, Detrait R. Poisoning by hydroquinone and monomethyl - paraaminophenol sulfate: report of 2 cases with autopsy findings. *Am J Med Sci*. 1945; 210: 328-333.
- 7) CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLHs). 1995 Aug 16. Available fromURL: <http://www.cdc.gov/niosh/123319.htm>
- 8) 経済産業省製造業局化物質管理課. 総集 : 財団法人化物質評価研究機構. 既存化物質安全性(ハザード)評価シート、ヒドロキノン. 2000年(平成12年4月)作成. pp 1-15. Available fromURL: http://qser.or.jp/SHEET/FB9_19.pdf
- 9) Rodney JB. Differences in the nephrotoxicity of hydroquinone among Fisher 344 and Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1998; 47(2), 159-172. Available fromURL: <http://taxonfrancis.metapress.com/app/home/contribution.asp?wsp=2tbylqtehj3yrw&refere=parentlink&backto=issue,5,journal,187,108;linkingpublicationresults,1,00675,1>
- 10) Keri FW. NTP. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Hydroquinone (CAS No. 123-31-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 1988; 368: 1-248. Available fromURL: http://ntp.nlm.nih.gov/ntp/hteeo/LT_rpts/tr368.pdf
- ↑ PageTop
- 11) Keri FW, Bucher J, Eustis SL, Haseman JK, Huff JE. Toxicity and carcinogenicity of hydroquinone in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol*. 1992; 30 (9): 737-747. PMID: 1365401
- 12) Altmann HJ, Grunow W, Wester PW, Mohr U. Induction of forestomach lesions by butylhydroxyanisole and structurally related substances. *Arch Toxicol Suppl*. 1985; 8: 114-116. PMID: 3886339
- 13) Petras MM, Jones TW, Monks TJ, Lau SS. Cytotoxicity and cell-proliferation induced by the nephrocarcinogen hydroquinone and its nephrotoxic metabolite 2,3-(tri-glutathion-S-)hydroquinone. *Carcinogenesis*. 1997; 18 (12): 2393-2401. PMID: 9450487
- 14) English JC, Hill T, O'Donoghue JL, Reddy MV. Measurement of nuclear DNA modification by 32P-postlabeling in the kidneys of male and female Fischer 344 rats after multiple gavage doses of hydroquinone. *Fundam Appl Toxicol*. 1994; 23 (3): 391-396. PMID: 7835540
- 15) English JC, Perry LG, Vlaicic M, Moyer C, O'Donoghue JL. Measurement of cell proliferation in the kidneys of Fischer 344 and Sprague-Dawley rats after gavage administration of hydroquinone. *Fundam Appl Toxicol*. 1994; 23 (3): 397-400. PMID: 7835541
- 16) Carlson AJ, Brewer NR. Toxicity studies on hydroquinone. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953; 84 (3): 884-888. PMID: 13134255
- 17) IARC. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 1999. Vol.71,p.691-719.
- 18) Dobo KL, Eastmond DA. Role of oxygen radicals in the chromosomal loss and breakage induced by the quinone-forming compounds, hydroquinone and tert-butylhydroquinone. *Environ Mol Mutagen*. 1994; 24 (4): 293-300. PMID: 7851341
- 19) Jagetia GC, Aruna R. Hydroquinone increases the frequency of micronuclei in a dose-dependent manner in mouse bone marrow. *Toxicol Lett*. 1997; 93 (2-3): 205-213. PMID: 9486097
- ↑ PageTop
- Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 35) Baskett DA, Goodwin BF. Investigation of the prophalten concept. Cross reactions between 1,4-substituted benzene derivatives in the guinea pig. *Contact Dermatitis*, 1988; 18(4): 248-253. In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 36) Deisinger PJ, English JC. Bioavailability and metabolism of hydroquinone after intratracheal instillation in male rats. *Drug Metab Dispos*. 1999; 27(4): 442-448. PMID: 10101138.
- 37) Divincenzo GD, Hamilton ML, Reynolds RC, Ziegler DA. Metabolic fate and disposition of [14C] hydroquinone given orally to Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 1984; 33 (1): 9-18. PMID: 6485348
- 38) Kodak Health & Environmental Laboratories. (EPA/OTS; Doc #078214473). The Metabolic Fate of [U-14C] Hydroquinone Administered By Gavage To Male Fischer 344 Rats. 1984. EPA Document No. 078214473, Fiche No. OTS0208577 In: TOXONET. 878214473 in HSDB (Hazardous Substances Data Bank). Animal Toxicity Studies. 2003. TOXONET. For available from: URL: <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- 39) Li Y, Lafuente A, Trush MA. Characterization of quinone reductase, glutathione and glutathione S-transferase in human myeloid cell lines: induction by 1,2-dithiole-3-thione and effects on hydroquinone-induced cytotoxicity. *Life Sci*. 1994; 54 (13): 901-916. PMID: 7511200
- ↑ PageTop
- 40) Deichmann WB, Keplinger ML, in Petty's Industrial Hygiene and Toxicology vol. 2A, Clayton GD, Clayton FE (eds.) Wiley-Interscience, New York, 3rd., 1981, pp 2589-2592. In: Budavari S. (ed.). The Merck Index Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. (11th ed.). 4738. Hydroquinone. Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 1989. p.762-763.
- 41) Kersey P, Stevenson CJ. Vitiligo and occupational exposure to hydroquinone from servicing self-photographing machines. *Contact Dermatitis*. 1981; 7 (5): 285-287. PMID: 7307500
- 42) NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. HYDROQUINONE, updated 03-21-03 2003. Available fromURL: <http://www.cdc.gov/niosh/npgd0338.html>, ICSC: 0168 Available fromURL: <http://www.cdc.gov/niosh/bcmenc/neng0185.html>, MEDICAL TESTS: 0120 . Available fromURL: <http://www.cdc.gov/niosh/nmed/nmed0120.html>
- 43) The Physical and Theoretical Chemistry Laboratory, Oxford University Chemical and Other Safety Information. This information was last updated on November 11, 2004. Safety (MSDS) data for hydroquinone. Available fromURL: <http://ptclchem.ox.ac.uk/MSDS/HY/hydroquinone.html>
- 44) Choudet D, Neukirch F, Brochart P, Barret Q, Mansac J, Conso F. Allergy and occupational exposure to hydroquinone end to methionine. *Br J Ind Med*. 1988; 45 (6): 376-80. PMID: 3385573. In: 国立医薬品食品衛生研究所安全情報誌。HQ. 環境保護機関データイテル 157 Environmental Health Criteria 157 Hydroquinone,(原書178頁, 1994年発行) 更新日: 1997年1月7日, Last Updated: 10 August 2000. Available fromURL: <http://www.niehs.nih.gov/DCBI/PUBLIST/ehcshc/ehctran/tran1/hydroquinone.htm>
- 45) Anderson B, Corneil and conjunctival pigmentation among workers engaged in manufacture of hydroquinone. *Arch Ophthalmol*. 1947; 38: 812-828. In: Amund MO, Doull J, Klassen CD.(eds.). *Cassaret and Doull's Toxicology*. 4th ed. New York, NY: Pergamon Press, 1991. p 527.
- 46) Torres V, Mano-Azul AC, Correia T, Soares AP. Allergic contact cheilitis and stomatitis from hydroquinone in a dental denture prosthesis. *Contact Dermatitis*. 1993; 29 (2): 102-103. No abstract available. PMID: 8385170
- 47) Barrientos N, Ortiz-Frutos J, Gomez E, Iglesias L. Allergic contact dermatitis from a bleaching cream. *Am J Contact Dermat*. 2001; 12 (1): 33-4. PMID: 11244138
- 48) PDR. Physician's Desk Reference. 58th edition. Montvale: Thomson Healthcare; 2004. Hydroquinone: p.3179-3180.
- 20) Silva Md C, Gaspar J, Duarte Silva I, Faber A, Rueff J. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genotypes and the genotoxicity of hydroquinone in human lymphocytes. *Environ Mol Mutagen*. 2004; 43 (4): 258-264. PMID: 1514365
- 21) Roza L, de Vogel N, van Delft JH. Lack of clastogenic effects in cultured human lymphocytes treated with hydroquinone. *Food Chem Toxicol*. 2003; 41 (10): 1289-1305. PMID: 12909262
- 22) Andreoli C, Rossi S, Leopardi P, Crebelli R. DNA damage by hydroquinone in human white blood cells: analysis by alkaline single-cell gel electrophoresis. *Mutat Res*. 1998; 438 (1): 37-45. PMID: 9858677
- 23) Shihota MA, Hirose M, Tanaka H, Asakawa E, Shirai T, Ito N. Induction of renal cell tumors in rats and mice, and enhancement of hepatocellular tumor development in mice after long-term hydroquinone treatment. *Jpn J Cancer Res*. 1991; 82 (11): 1211-1219. PMID: 1752780
- 24) Krasavage WJ, Blacker AM, English JC, Murphy SJ. Hydroquinone: a developmental toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1992; 18 (3): 370-375. PMID: 1597262
- ↑ PageTop
- 25) Murphy SJ, Schroeder RE, Blacker AM, Krasavage WJ, English JC. A study of developmental toxicity of hydroquinone in the rabbit. *Fundam Appl Toxicol*. 1992; 19 (2): 214-221. PMID: 1518778
- 26) Blacker AM, Schroeder RE, English JC, Murphy SJ, Krasavage WJ, Simon GS. A two-generation reproduction study with hydroquinone in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1993; 21 (4): 420-424. PMID: 8253205
- 27) Burgaz S, Ozcan M, Ozkul A, Karakaya AE. Effect of hydroquinone (HQ) on the development of chick embryo. *Drug Chem Toxicol*. 1994; 17 (2): 163-174. PMID: 8028243
- 28) Bielecki SS, Pathak MA, Hori Y, Fitzpatrick TB. Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptamines, and other compounds. *J Invest Dermatol*. 1988; 50(2): 103-117. PMID: 5041841. In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 29) Rajka G, Blohm SG. The allergenicity of paraphenylenediamine. II. *Acta Derm Venereol*. 1970; 50(1): 51-54. PMID: 4191888. In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 30) Jimbow K, Obata H, Petrik MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol*. 1974; 62(4): 436-449. In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 31) Springfield Institute for Bioresearch(1984) Phototoxic contact dermatitis in guinea-pigs (Armstrong method): Final report (Unpublished data from Springfield Institute for Bioresearch, submitted to WHO by CFTA). In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 32) Maibach HJ, Patrick E. (1980) A study to evaluate the potential of mono-T-butyl hydroquinone to produce skin depigmentation. Kingsport, Tennessee, Eastman Kodak Company (Report No. HIM 88-KOD-DEPIG-01). In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 33) van der Waals HB, Kiesek G, Geleick H, Bensink T. Sensitizing potential of 14 mono (meth) acrylates in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1982a; 223-235. PMID: 7105884. In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 34) van der Waals HB, Debruppere LP, Seutter E. Concomitant sensitization to hydroquinone and P-methoxyphenol in the guinea pig: inhibitors in acrylic monomers. *Contact Dermatitis*. 1982b; 8(3): 147-154. PMID: 7094569. In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157.
- 49) Haddad AL, Matos LF, Brunstain F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol*. 2003; 42 (2): 153-158. PMID: 12709008
- 50) Fisher AA. The safety of bleaching creams containing hydroquinone. *Cutis*. 1988; 61 (6): 303-304. No abstract available. PMID: 9770123
- 51) Camarasa JG, Serra-Baldrich E. Exogenous ochronosis with allergic contact dermatitis from hydroquinone. *Contact Dermatitis*. 1994; 31 (1): 57-58. PMID: 7924303
- 52) Barber ED, Hill T, Schum DB. The percutaneous absorption of hydroquinone (HQ) through rat and human skin in vitro. *Toxicol Lett*. 1995; 80 (1-3): 157-172. PMID: 7482585
- 53) Mann RJ, Herman RR. Nail staining due to hydroquinone skin-lightening creams. *Br J Dermatol*. 1983; 108 (3): 363-365. PMID: 6219692
- 54) Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980. p.959.
- 55) Seaton MJ, Schlosser P, Medinsky MA. In vitro conjugation of benzene metabolites by human liver: potential influence of interindividual variability on benzene toxicity. *Carcinogenesis*. 1995; 16 (7): 1519-1527. PMID: 7614685
- 56) ACGIH. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991). In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 57) JETOC. 発がん性物質の分類とその基準. 発がん性評価物質一覧表. 第4版(1999). In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 58) 许容濃度等の動向. 産業衛生学雑誌. 41, 95-158(1999)日本産業衛生学会 In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 59) Devillers J. Ecotoxicology and Environmental Safety. 19, 327-354 (1990). In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- 60) OECD. Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity (1996). In: ICPGS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available fromURL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/shc157.htm>
- ↑ PageTop
- 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

| Home | Top | menu |

和名 ヒマシ油
英文名 Castor oil

CAS

別名

収載公定書 JP(15) 薬基・乾燥剤(1999) USP/NF(27/22) EP(4)

用途 可塑剤、可塑剤、光沢剤、コーティング剤、被衣剤、軟化剤、粘着剤、防腐剤、溶剤、溶解剤、溶解助剤

□ 最大使用量

経口投与 104mg、筋肉内注射 0.02mL、一般外用剤 800mg/g、舌下適用 0.3mL/mL、歯科外用及び口腔用 777mg/g、その他の外用 0.1mL/mL、直腸灌尿適用 100mg

△ JECFAの評価

ヒトに少量投与したとき直ちに吸収される。経口投与の量の増加に伴って吸収は減少し、便通が誘引される。ヒマシ油は長い間、導下剤として利用されてきた。便通が起こるレベルのヒマシ油は妊娠性の発便薬、特にビタミンA、Dの吸収を抑制する。従って、食品にはこれらの吸収を阻害しないレベルで添加しなくてはならない。成人で4gの投与では完全に吸収されるため、無作用量と思われる。しながら、適当な妊娠試験がないため、委員会は安全性の限度を慎重に提言している。ヒトでの無毒性量は70mg/kg bwであり、1日許容投用量(ADI)は0-0.7mg/kg bwと推定される。¹⁾

□ 単回投与毒性

ヒマシ油は88-90%のレチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)を含む。このレチノール酸グリセロールのマウスでのLD₅₀は25.0mL/kg以上である。²⁾ (Anonymous, 1988)

□ 反復投与毒性

ラット及びマウス

1日反復各10匹のF344系ラット及びB6C3F1マウスに、ヒマシ油を0.62, 1.25, 2.5, 5.0又は10.0%含む飼料を13週間与えた。実験開始5日及び21日に採血した。ラットでは高用量群で血液学的検査、臨床生化学検査あるいは組織重量に多少の変動を認めることがあつたが、生物学的に意味あるものとは思われなかつた。10%混群群の雄ラット及び、10%混群マウスでは肝重量の増加、雌では腎重量増加が見られた。しかし、形態学的には各臓器に何ら異常は認められなかつた。²⁾ (Irwin, 1992) NATL TOXICOOL PROGR TECH REP SER 1992 MAR;12:1-25)

□ 遺伝毒性

変異原性試験³⁾ (Zeiger et al., 1988)

菌種	培養基	濃度	結果	文獻
Salmonella typhimurium (TA100)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 μg/plate	陰性	³⁾
Salmonella typhimurium (TA100)	代謝活性化 : (ラット又はハムスター肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 μg/plate	陰性	³⁾
Salmonella typhimurium (TA1535)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 μg/plate	陰性	³⁾
Salmonella typhimurium (TA1535)	代謝活性化 : (ラット又はハムスター肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 μg/plate	陰性	³⁾
Salmonella typhimurium	代謝活性化なし			

った。¹⁾ (Stewart & Sinclair, 1945)

胃腸管運動及び水分収容への影響

2mMのリチノール酸ナトリウムは年齢ハムスターのjejenumによる水の吸収を48%減少させた。ナトリウム及び塩素の吸収も有意に抑制したが、カリウム吸収は抑制しなかつた。¹⁾ (Stewart et al., 1975a)

胃管を用いて45mLのヒマシ油を経口投与したイヌの実験では、腸の環状平滑筋の活動低下が見られた。¹⁾ (Stewart et al., 1975b)

リチノール酸は、ラット結腸、ウサギjejenum及びモルモットtaenia coli, ileumから草薙した平滑筋標本での自発及び誘発収縮能を抑制した。¹⁾ (Stewart et al., 1975b)

ヒトでの環流実験では、盲腸内濃度0.5mM以上のリチノール酸はileumによる水分吸収を抑制し、2mMではjejunumでの水分分泌を亢進した。迷走実験でリチノール酸の吸収速度はオレイン酸の約半分であった。¹⁾ (Ammon et al., 1974)

△ ヒトにおける知見

ヒマシ油は緩下剤として使用されているが、高用量を摂取すると嘔吐、吐き気、腹痛を引き起こし、一人には昏睡を来たした。⁴⁾ (BIBRA working group, 1990)

□ 引用文献

1) WHO Food Additives Series 14 CASTOR OIL (Accessed Mar. 2005)

http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je05.htm

2) Irwin R. Toxicity Studies of Castor Oil (CAS No.2001-79-4) in F344 Rats and B6C3F1 Mice(Dosed Feed Studies) National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, NTP TOX 12, NTP Publication No. 92-3131, 32 pages, 20 references, 1992

3) ZEIGER E, ANDERSON B, HAWORTH S, LAWLORT T AND MORTELMAN S; SALMONELLA MUTAGENICITY TESTS: IV. RESULTS FROM THE TESTING OF 300 CHEMICALS: ENVIRON. MOL. MUTAGEN. 11(SUPPL 12):1-158, 1988

4) BIBRA working group, Toxicity profile. The British Industrial Biological Research Association (1990) 4 p

5) Anonymous J. Am. Coll. Toxicol., 1988; 7: pp 721-39

| Page Top

| 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

(TA97)	Preincubation	100-10000 μg/plate	陰性	³⁾
Salmonella typhimurium (TA97)	代謝活性化 : (ラット又はハムスター肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 μg/plate	陰性	³⁾
Salmonella typhimurium (TA98)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 μg/plate	陰性	³⁾
Salmonella typhimurium (TA98)	代謝活性化 : (ラット又はハムスター肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 μg/plate	陰性	³⁾

チャイニーズハムスターの糞便細胞の染色体異常、13週試験後のマウスの末梢白血球の小核試験は陰性であった。³⁾ (Irwin, 1992)

| Page Top

□ 緊急性

ヒマシ油の主成分であるレチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)に含まれるリチノール酸(Ricinoleic acid)には急性はない。⁴⁾ (Anonymous, 1988)

△ 生殖発生毒性

種子の数や授粉能を含めた雌の生殖期間のスクリーニングテストにおいて重大な変化は無かった。また、ラット、マウス共に発情期に変化は見られなかった。³⁾ (Irwin, 1992)

□ 局所刺激性

ヒトではアレルギー反応が引き起こさることもあるが、明らかな皮膚刺激作用はない。ウサギでは、眼に対して眼用液用が、皮膚に対しては緩和な刺激作用がある。⁴⁾ (BIBRA working group, 1990)

レチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)はウサギの非洗浄眼に対して緩和な刺激性がある。しかし、皮膚刺激性はない。ヒトでは5%のレチノール酸グリセロールを含有する二つの製品の弱毒性のパッチテストを行った結果、皮膚刺激性はなかった。³⁾ (Anonymous, 1988)

□ その他の毒性

絶食毒性

リチノール酸(Ricinoleic acid)はハムスターから単離した腸上皮細胞に対して3-O-methylglucoside輸送の抑制やトリプラー接着能不等、in vitroで細胞毒である。細胞毒性は0.1mM以上の濃度で現れ始める。¹⁾ (Gaginella et al., 1977)

腸組織への影響

ヒマシ油0.3mL/dayを12週間経口投与したマウスの小腸の粘膜構造に組織学的な変化は認められなかつた。¹⁾ (Gibbins & John, 1970)

8mMのリチノール酸ナトリウム存在下にin vivoで環流したハムスター小腸粘膜細胞では実質構造の変化が光顕及び電顕レベルで認められた。その後、绒毛突起(villus tip)は崩壊した刷毛線を伴った空隙上皮細胞で覆われていた。tight junctionsは変化はなかつた。環流液にはDNAの出現を見られるように、粘膜細胞の剥脱の増加が認められた。腸の障壁はsaccharase活性の上界及び管腔部の無細胞部分にリン脂質の出現を伴っていた。また、イヌリン及びクレチニンの血漿から管腔へのクリアランス増加が見られた。¹⁾ (Cline et al., 1978)

0.25, 0.5, 5.0, 7.5及び10.0mMのリチノール酸で環流したウサギ粘膜では濃度依存性の上皮細胞障害及び粘膜の透過性が認められた。8mMでは葉状の上皮細胞障害が、7.5mM以上では重篤な障害が見られた。また、尿素及びクレチニンの血漿から管腔へのクリアランスの増加が見られた。¹⁾ (Gaginella et al., 1978)

リチノール酸のリン脂質への取り込み
成績群に48hヒマシ油含有粗25mg/day投与した。ヒドロキシ含有脂肪酸の不在から判断して、ヒマシ油中のリチノール酸は肝、骨格筋及び小腸のリン脂質に取り込まれることはなかつた。ラットは実験開始数日間は実験餌を拒み体重は減少したが、殆どの場合、実験餌を食べるようになり初期体重も回復した。実験期間中適下作用は見られなかつた。

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ヒマワリ油
英文名 Sunflower oil

CAS 8001-21-6

別名 サンフラワー油

収載公定書 薬基規(2003) 外原規(2006) EP(5)

用途 駆除剤

□ 最大使用量

経口投与 585 mg

△ JECFAの評価
評価は終了していない。

□ 単回投与毒性

該当文献なし。

△ 反復投与毒性

Sprague-Dawley系ラット群にヒマワリ油、劣化(酸化)ヒマワリ油群、2%劣化ヒマワリ油及び2%ヒマワリ油群、粗質を飼料に含まない对照群の5群を設けた。その結果、ヒマワリ油投与群では若葉はみられなかつたが、劣化ヒマワリ油を与えた群では対照群と比較して、体重増加が4/4に抑制された。また、葉の粗質含量の増加、計数の脂肪酸活性性、肝臓のリバイン酸合量の減少、单不飽和脂肪酸の変動との関連が認められた。肝モジネット中のシテジル酸トランセスフルーゼが増加し单不飽和脂肪酸の変動との関連が認められた。アラキドン酸は劣化ヒマワリ油群の粗質で増加した。これは、アラキドン酸の合成が促進したか、エイコサノイドの生成が停止したことが予想された。¹⁾ (Blanco et al., 1992)

以下については該当文献なし。

□ 遺伝毒性

△ 緊急性

△ 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) Blanco P, Revol A, Pacheco H. Chronical ingestion of oxidized oil in the rat: Effect on lipid composition and on cytidylyl transferase activity in various tissues. Nutrition Research 1992; 12: 833-844

| 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

20) Grases F, Simonet BM, Prieto RM, Costa-Bauza A, March JG, Shamsuddin AM. Absorption and excretion of orally administered inositol hexaphosphate (IP(6) or phytate) in humans. *Biofactors*. 2001; 15(1):53-61. PMID: 11673644

21) Kwun IS, Kwon CS. Dietary molar ratios of phytatezinc and millimolar ratios of phytate x calciumzinc in South Koreans. *Biol Trace Elel Res*. 2000; 75(1-3):29-41. PMID: 11051594

22) Bisolatosky K, et al. 89. Phytic acid intake in milligrams by sex, age, and race/ethnicity: United States, 1988-94. 90. Phytic acid intake in milligrams by sex, age, and income level: United States, 1988-94. In: Dietary intake of macronutrients, micronutrients and other dietary constituents: United States 1988/94. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2002; 11 (245) 96-97.

23) Lind T, Lonnadal B, Persson LA, Stanlund H, Tennefors C, Hernell O. Effects of weaning cereals with different phytate contents on hemoglobin, iron stores, and serum zinc: a randomized intervention in infants from 6 to 12 mo of age. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jul;78(1):168-75. PMID: 12816787

24) Grases F, March JG, Prieto RM, Costa-Bauza A, Garcia-Raja A, Conte A. Urinary phytate in calcium oxalate stone formers and healthy people—detary effects on phytate excretion. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; 34(3):162-4. PMID: 10981468

25) Manery MJ, Hotz C, Krebs NF, Gibson RS, Westcott JE, Brodhead RL, Hambidge KM. Zinc homeostasis in Malawian children consuming a high-phytate, maize-based diet. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun;75(6):1057-61. PMID: 12036813 [PubMed - indexed for MEDLINE]

↑ PageTop

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添付料協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

社名 フィットステロール
英文名 Phytoestrol

CAS 19044-06-5, 32345-19-0, 481-18-3, 78250-40-3, 83-48-5, 83-47-6, 83-48-7
別名 植物ステロール、フィトステリン
収載公定書 薬局規(2003) 外葉規(2006) EP(5)
用途 可塑剤

① 最大使用量
一般外用剤 10mg/g

② 単回投与毒性
該当文献なし。

③ 復元投与毒性

ラット
ラットに β -シテロールを80日間皮下投与したが、肝及び腎に肉眼的、顯微的に明白な障害は認められなかった。肝及び腎の機能試験は、血中のヘモグロビン、血醣、尿中の蛋白、ビリルビン、コレステロール、GPT、GOT等を測定することにより行った。これらのパラメーターは、蛋白とコレステロールを除き、正常範囲内であった。コレステロール値は変化しやすく、雌雄共に用量依存的に低下した。¹⁾ (Malini and Venithakumari, 1990)

Wistar系由来のALpk/AP(PSラット)1群雌雄各20匹に、フィットステロールエステルの0, 0.16, 1.6, 3.2又は8.1%を食餌に混入して80日間投与した。投与期間中は臨床症状、体重、摂取・饮水量を測定し、投与期間終了時に剖検し、血液検査、臟器重量、臓器の組織学的検査を行った。その結果、投与に起因するとと思われる毒性学的二重性ある変化は見られなかった。從って、フィットステロールエステルの90日間皮下投与による最大無作用量(NOEL)は8.1%と推定された。これは、フィットステロールエステルの0.6g/kg/day、フィットステロールの4.1g/kg/dayに相当する。²⁾ (Heupbur et al., 1989)

1) 雌雄共のSD系ラットを用い、植物ステロールの0, 1000, 3000又は9000mg/kg/dayを青鶴により13週間強制経口投与した。投与終了後、雌雄各10匹を剖検した。また、对照群及び最高投与群の雌雄各5匹については4週間の回復期間の後に再剖検した。体重増加の程度の抑制が見られたが、高用量群でのみ有意であつた。病理組織所見では直腸粘膜の剥離を伴った心筋炎が高用量群の雌で見られた。死亡率、臨床所見、食欲・饮水量・剖検時の肉眼所見、尿検査、血液検査、臨床化学検査、臟器重量等にはいずれの群においても異常は見られなかった。本実験における最大無作用量(NOEL)は雌雄共に3000mg/kgと推定された。³⁾ (Kim et al., 2002)

以下については該当文献なし
④ 伝伝毒性
該当文献なし

↑ PageTop

⑤ 生殖有毒性
マウス
主として β -シテロールを含有する食餌性フィットステロール混合物(PS)をマウスに5mg/kg/dayを投与し、

5世代にわたる影響について検討した。一般的な繁殖に関するパラメーター、生後仔育成率、成長、生存率、生殖器重量、性ホルモン量等をF0~F4の5世代にわたってモニタード。PSの暴露によりF2及びF4世代では、ロウ中ステロール濃度の増加及び子官相対重量の低下が見られた。また、F3の雌はロウ中エストラジオールの増加が、F2の雄では子宮相対重量の増加が認められた。これらの一過性の変化にもかかわらず、PSの露葉はマウスの繁殖能に悪影響を与えることはなかった。⁴⁾ (Rykkynen et al., 2005)

⑥ 妊娠マウス
雌性のWater系ラットにフィットステロールエステルの0, 1.6, 3.2又は8.1%含有食を2世代にわたって投与し、性成熟パラメーター、発情期を含む繁殖能及び免疫に対する影響を検討した。肉眼的、顯微鏡的検査はF1、F2の雌としたばかりの生存及F0, F1の雄動物から得た臓器について行った。妊娠所見に異常は見られなかつた。いずれの世代においても同様仔ベースで見た仔の死亡率に異常は見られなかつた。また、交尾までに要する時間(Precoital time)、交尾指数(Mating index)、繁殖能、妊娠率、妊娠期間、死産する臓器の数、産仔後のロ、生仔の生存率等に影響は見られなかつた。更に性成熟に留するパラメーター、免免疫能の長さにも用量に依存する形で変化が見られた。以上、食餌に混入してフィットステロールエステルも(2.1-9.1g/kg/day)まで2世代にわたってラットに与えても、F0の繁殖能、F1、F2の発育率及びF1の性成熟に影響は見られなかつた。本実験における最大無作用量(NOEL)は混餌8.1g/kg bw/day、フィットステロールエステルとしては2.5-9.1g/kg bw/day、フィットステロールとしては1.54-5.82g/kg bw/dayに相当する。⁵⁾ (Waalkens-Berendsen et al., 1999)

⑦ その他の毒性
成績した雌性の繁殖マウスを用い、産卵前に45ヶ月間、主としてシトステロールから成るフィットステロール(PS)の10及び20 μ g/Lに曝露した。PS曝露雌から得た卵を、PS曝露精子の精子と清水中で人工的に受精させた。その後、受精卵を清水中で孵化するまでインキュベートした。卵実質を有する幼魚を追跡できるよう今まで標記し、死亡率及び奇形の有無を記録すると共に、胆汁中及び生殖腺中のPSの出芽有無等、殺菌ケの生理状態を観察した。更にPS曝露の精子の卵子に対する影響を評価するため、卵子を用いて検討した。その結果、PS曝露により用量依存性の卵死率の上昇、卵サイズの低下及び卵黄素を有する幼魚の平均重量の低下が見られた。一般的に致死性には有病魚の幼魚が多く、特に用量を増すと顕著である。しかし、非曝露群の精子と受精させた群では同様な異常が見られ、雌性依存性のカニズムが確認された。卵や幼魚に及ぼす用量依存性の原因は卵中のPSの濃度依存性の上昇にある。卵中の絶縁パラメーター(血中の高エストラジオール、高エトキシレゾルノ-脱エチラーゼ活性(7-ethoxresorufin O-deethylase))は曝露群の成熟化を促進することを意味している。しかし、同様の結果では成熟化は促進している。以上の結果は、卵群や仔魚群に於ける天然の木材由来の化合物、実験室及び粉体化ペルプ液を含む水と同様、マスの繁殖に影響を与えることを示している。材料から無蛋白のまま表される液体流れにも注意を払うべきである。⁶⁾ (Lehtinen et al., 1999)

ゼブラフィッシュを用い、3世代にわたって、シトステロールを含む2種類のフィットステロール(PS)に曝露し、その影響を検討した。ひとつは木材由来のものであり、他方は大豆由来のフィットステロールである。血中のビテロゲニン(Vitellogenin)量及び性比の変化を繁殖能異常の指標とした。いずれのPSもZebrafishにビテロゲニンの誘導を惹起した。木材由来PSは性比を変化させた。即ち、第一世代(F1)では雌が、F2では雄が優位であった。大豆PSは使用した結果範囲ではF1では致死的であった。この多世代にわたる曝露試験でPSは性比の変化及びビテロゲニン産生を誘導することにより魚の繁殖システムに異常を来たす。⁷⁾ (Honkanen et al., 2003)

フィットステロールの混合物であるウルトラシトステロール(Ultrastisterol)、主として β -シテロール75.7%及び β -シテロール13%から成る)のGreyling(Thymus thymalus)に対する作用を検討した。卵を1, 10又は50 μ g/gのウルトラシトステロール(USS)に4週間曝露した。卵及びその後孵化したハエ(幼虫)は、曝露の7, 14, 21, 28日に後に組織病理学的な解析を行った。曝露開始1週間の間に卵の発育(95%以上)が孵化した。USSはいずれの温度域においても孵化時間を有意に短縮した。胚抽出物中のT3(Triiodothyronine)、T4(Thyroxine)レベルには有意な影響は見られなかったが、興味あることに对照群を含め孵化が近づくとT3レベルは上昇した。結論的には、USSはハエの发育に影響力を有することを示した。これらの変化を詳細に検討するには更に長期間の曝露実験が必要である。⁸⁾ (Honkanen et al., 2005)

↑ PageTop

⑧ 局所刺激性
該当文献なし

⑨ その他の毒性
ホルモンに対する作用
 β -シテロール、カンペステロール、スチグマステロールの混合物であるフィットステロール(PS)のエストロ

Saf. 1999; 42(1): 40-9

7) Nakari T, Erkoma K. Effects of phytosterols on zebrafish reproduction in multi-generation test. Environ. Pollut. 2003; 123(2): 267-73

8) Honkanen JO, Kostamo A, Kukkonen JV. Toxicity of a phytosterol mixture to grayling (Thymus thymalus) during early developmental stages. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2005; 48(3): 391-8

9) Baker VA, Heupbur PA, Kennedy SJ, Jones PA, Lee LJ, Sumpter JP, Ashby J. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vitro and in vivo assays. Food Chem. Toxicol. 1999; 37(1): 13-22

10) Boberg KM, Pettersson KS, Prydz H. Toxicity of sitosterol to human umbilical vein endothelial cells in vitro. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1991; 51(6): 509-16

11) Lee LJ, Heupbur PA, Wolfrey AM, Baldwin P. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 8. Lack of genotoxicity and subchronic toxicity with phytosterol oxides. Food Chem. Toxicol. 2004; 42(5): 771-83

12) Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanis FY. Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. Eur. J. Clin. Nutr. 2003; 57(5): 681-92

↑ PageTop

| メニューへ |

5) ヒトにおける知見
185名の健常人ボランティア(35-64歳)を用いた二重盲検法にて、植物ステロールを強化したスプレッド(Spread)を長期間使用した際の有効性と安全性について検討した。18名の植物ステロールエステルを強化したスプレッド1日20gを1年間飲食させた。その結果、総コレステロールは4%，LDL-コレステロールは6%低下した。α-及びβ-カロテン濃度は25-25%低減したが、胆脂素ビタミン濃度は変化しなかった。植物ステロールの血中濃度は、カンペステロールは、2.76から3.31 μmol/mmol total cholesterolへ、 β -シテロールの増加(5.29-9.02 μmol/g)は赤血球の形態学に影響を与えたなかった。男性の過剰及び雌性エストロゲン、女性の赤血球ホルモン、卵胞刺激ホルモン、 β -エストラジオール、プログesteroneには影響なかった。その他、血液学的、臨床化学的検査にも異常は見られなかった。報告された副作用で、対照のスプレッドと植物ステロール強化スプレッドとの間に相違は見られなかった。以上、植物ステロールエステル強化スプレッドはコレステロールの低下に有効であり、長期間使用しても安全である。¹³⁾ (Hendriks et al., 2003)

6) 引用文献
1) Malini T, Venithakumari G. Rat toxicity studies with beta-sitosterol. J. Ethnopharmacol. 1990; 28(2): 221-34

2) Heupbur PA, Horner SA, Smith M. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters? novel functional food. Food Chem. Toxicol. 1999; 37(5): 521-32

3) Kim JC, Kang BH, Shin CC, Kim YB, Lee HS, Kim CY, Han J, Kim KS, Chung DW, Chung

MK. Subchronic toxicity of plant sterol esters administered by gavage to Sprague-Dawley rats. Food Chem. Toxicol. 2002; 40(11): 1569-80

4) Rykkynen A, Keyhko UR, Mustonen AM, Kukkonen JV, Nieminen P. Multigenerational exposure to phytoestrogens in the mouse. Reprod. Toxicol. 2005; 19(4): 535-40

5) Waalkens-Berendsen DH, Wolterbeek AP, Wijnands MV, Richold M, Heupbur PA. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 3. Two-generation reproduction study in rats with phytosterol esters-a novel functional food. Food Chem. Toxicol. 1999; 37(7): 683-98

6) Lehtinen KJ, Mattsson K, Tana J, Engstrom C, Lerche O, Hemming J. Effects of wood-related sterols on the reproduction, egg survival, and offspring of born trout(Salmo trutta lacustris L.). Ecotoxicol. Environ.

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 フェニルエチルアルコール
英文名 Phenylethyl Alcohol

CAS 60-12-6
別名 フェネチルアルコール、 β -フェニルエチルアルコール、Benzyl carbinol, Benzylmethanol, 1-Phenyl-2-ethanol, β -phenethyl alcohol, β -P.E.A., 2-Phenethyl alcohol, 2-Phenylethanol
収載公定書 薬局版(2003)外原規(2008)USP/NF(26/23)

用途 防腐剤

¶ 最大量
投与用例 5mg/g

¶ JECAFAの評価
評価は終了していない

¶ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	口腔	□800 mg/kg	Fassett, 1953 ¹⁾
マウス	口腔	□2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhamanina, 1974 ¹⁾
ラット	口腔	□1800 mg/kg	Rumyantsev et al., 1987 ¹⁾
ラット	口腔	□1500 mg/kg	Moreno, 1982 ¹⁾
ラット	口腔	□1800 mg/kg	Jenner et al., 1984 ¹⁾
ラット	口腔	□2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhamanina, 1974 ¹⁾
ラット	口腔	□1700 mg/kg	Mallory et al., 1982 ¹⁾
モルモット	口腔	□400 mg/kg	Fassett, 1953 ¹⁾
モルモット	口腔	□2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhamanina, 1974 ¹⁾

¶ 反復投与毒性

ラット Winterとラット 1群5匹各20匹にフェニルエチルアルコール120 mg/kg(0.12%)、エチルアルコール6000 mg/kg(0.5%)、酢酸エチル4 mg/kg(0.004%)、イソアミルアルコール120 mg/kg(0.12%)、イソブチルアルコール200 mg/kg(0.2%)及び酢酸200 mg/kg(0.2%)を飲料水に混入して56週間経口投与した。对照群には飲料水を投与した。体重は毎日測定した。アルコールは飲水系酵素、アラバギン酸アミドランスフェラーゼ、肝臓蛋白は2-4週に1回測定した。試験終了時に病理組織学検査(肝臓、腎臓、心臓、肺臓、膵)を実施した。28-29週目の体重は53-56週目の体重と比較して、統計学的に有意差のない軽微な減少がみられた。肝臓重量は絶対重量、相対重量とともに对照群と差はなかった。アラバギン酸アミドランスフェラーゼ活性の増加が28、56週目に認められた。膵器重量には変化はみられなかった。膵の認められた6例は正常でした。いずれの群にも膵炎は認められた。被験液はいずれの検査項目にも影響はなかったとみなされた¹⁾(Johannsen & Purchese et al., 1985)

1 PageTop

D 遺伝毒性

試験系統	結果	文獻
獲得突異 サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	陰性	Florin et al. 1980 ¹⁾
姉妹染色分体 交換 ヒトリンパ球	詳細不明	Norppa & Vainio, 1983 ¹⁾

¶ 臨床毒性
該当文獻なし

E 産卵発生毒性

ラット
CD-1マウス雌雄にフェニルエチルアルコール由来の加水分解生成物をフェニルエチルアルコールとして0.25, 1.2, 2.5%割合に混入して18週間経口投与した。このときの投与量は380, 1900, 3700 mg/kg/日に対当した。一頭の産児、生仔数出生率の性別による差異前には影響はみられなかった。一頭あたりの産児数、生仔出生児数の減少率が对照群及び低用量群と比較して高用量群でみられ、投与量に応じた生仔出生児体重の減少が高用量群2群で認められた。生仔出生率減少(F1)の体重減少が、低用量群18群の投与量の減少(F0)に対して認められた。对照群と高用量群F0マウスの剖検後、投与群では体重減少(6%以下)、肝臓絶対重量の増加(14%以上)、投与群側で肝臓の絶対重量の増加が認められた。他の内臓器、精巢インデックスに影響はなかったと報告されている。本試験のF0級動物と同用量のフェニルエチルアルコールをF1マウスに離乳後から投与した。また、同時期には死亡率の增加も高用量群2群で生時から生後74日まで認められた。

この群は試験を終了とした。F1世代の死産数、F2一頭あたりの産児数、性比には投与に関連した変化は認められなかった。中間用群のF2出生児体重は7%減少した。对照群と投与群の剖検後では、投与群側で体重減少(13%以下)、精巢絶対重量の減少(10%以下)、精巢膜絶対重量の減少(14%以下)、精子密度減少(7%)が認められた。精巢上皮の精子濃度、運動性、形態には差はなかった。低用量群両群から生まれたF1雄の体重減少が統計学的に有意なわけではなくが認められたが、他の出生群のみの変化であり、その生物学的意義は疑わしい。無影響量(NOL)は0.25%割合の380mg/kg/日と見積もられた。¹⁾(National Toxicology Program, 1984)

Long-Evans系ラットにフェニルエチルアルコールを4.3, 43, 430mg/kgを妊娠6-15日に強制経口投与した。いずれ投与群も出生児の平均体重及び出生児数は対照群より有意に減少したが、用量の依存した変化はなかった。実験、中間用群の出生児の平均体重は対照群よりも重かった。高用量群の1頭の平均出生児数は対照群よりも重かった。胎児死亡率は中間用群18%，低用量群10%であったが、対照群と群間に胎児死亡率は認められなかった。若年発生率には、用量の依存性(高投与群と群間に差はない)が認められた。若年発生率には、用量依存性(高投与群と群間に差はない)が認められた。即ち、Sprague-Dawley系ラットにフェニルエチルアルコールを投与した後、1000, 3000, 10000 ppmを飲料に混入して、1日投与量が50, 150又は500mg/kgとなる群に妊娠6-15日に混入して、投与群への影響は少なく、対照群3胎児、中間用群2胎児に奇形が認められた。胎児への影響は少なく、対照群3胎児、中間用群2胎児に奇形が認められた。高用量群の胎児においてのみ化骨不全が増加したが、初期の母体の体重増加障害による可能性が考えられた。骨格変異、早期産児死率、胎児致死率、着床率、胎児の平均体重及び性比に对照群と被験物質投与群との間に差はなかった。¹⁾(Bottomley et al., 1987)

Sprague-Dawley系ラットにマイクロカプセルに封入したフェニルエチルアルコール0, 1000, 3000, 10000 ppmを飲料に混入して妊娠6-15日に混入して、フェニルエチルアルコール投与量は63, 270, 800 mg/kgであった。妊娠20日に屠殺し、摘出胎兒を検査した。最高、最少量では子宮の発達への有害な影響は無効であるものであった。投与初期に母体体重増加に明らかな阻害が認められたが、胎児に及ぼす影響は化骨遅延が認められた以外に殆どなかった。この化骨遅延は生後の発育過程で自己回復できる一過性の変化と考へられた。低用量の群では、母体にフェニルエチルアルコールによる症状は認められず、胎児の発育及び形態に影響は観察されなかった。¹⁾(Bottomley et al., 1987)

Sprague-Dawley系ラットに、フェニルエチルアルコール0, 0.14, 0.43, 1.4 mL/kgを妊娠6日から15日まで皮膚接着布した。これは140, 440, 1400mg/kgに相当する。ラットを妊娠20日に屠殺し、摘出胎兒を検査した。高投

与群に母体毒性(死亡率、投与量、体重増加の抑制)及び胎児毒性(妊娠吸収、流産、一頭胎児数の減少、胎児体重の低下、外部及び骨格の奇形、化骨遲延)が認められ、中間用群の近傍に母体毒性の閾値があると考へられた。投与群では一頭胎児数に異常は認められなかったが、胎児の形態学的変化(頭動、仰臥位、骨格変異)の発生率が対照群よりわずかに高価であり、ラットにおける発生毒性の閾値を140 mg/kgとみなし

た。¹⁾(Palmer et al., 1988).

¶ 局所刺激性
該当文獻なし

F その他の毒性

雄ラットにフェニルエチルアルコール51mg/kgを4ヶ月間強制経口投与した。投与40日後にコリンエステラーゼ及びアラバギン酸アミドランスフェラーゼの活性上昇、オートラ基含量増加、血清蛋白質低下(7.2g/100ml)が認められた。オートラ基含量及びコリンエステラーゼ活性への影響は投与後140日まで認められた。¹⁾(Zaitsev & Rakhamanina, 1974)

¶ Eヒトにおける知見
該当文獻なし

G 引用文献

1) WHO Food Additives Series No.50 Phenylethyl Alcohol, Aldehyde, Acid and Related Acetals and Esters and Related Substances. (accessed: Feb. 2005.)

1 PageTop

| メニューへ |

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	文献
マウス	経口	≥300 mg/kg	Von Oettingen et al., 1948 ¹⁾
マウス	経口	0.427 mg/kg	Kostovetskii et al., 1971 ¹⁾
ラット	経口	0.340–5.30 mg/kg	Deichmann et al., 1944 ¹⁾
ラット	経口	0.612 mg/kg	Kostovetskii et al., 1971 ¹⁾
ラット	経口	0.445–5.20 mg/kg	Thompson et al., 1984 ¹⁾
ラット	経口	0.400 mg/kg	Schlicht et al., 1992 ¹⁾
ラット	腹腔内	0.127–2.23 mg/kg	Thompson et al., 1984 ¹⁾
ラット	経皮	0.670 mg/kg	Conning et al., 1970; Brown et al., 1975 ¹⁾
ウサギ	経口	0.600–6.00 mg/kg	Deichmann et al., 1944 ¹⁾
ウサギ	経皮	0.850 mg/kg	Flickinger, 1978 ¹⁾
ウサギ	経皮	0.1400 mg/kg	Vernot et al., 1977 ¹⁾

↑ PageTop

E 反復投与毒性

マウス

マウス100例、ラット50例、サル10例に19 mg/m³を1日8時間、週5日間で90日間投与した。対照群は新鮮な空気を与えた。いずれの投与群にも死亡例はみられず、体重増加抑制は認められなかった。水泳などのストレス試験を実施しているときでも、有害な影響は統計学的に認められなかった。臨床化学会議、血液学的検査、尿検査項目にフェノール曝露による影響は認められなかった。ルーチンの組織病理学的検査は肝臓、肺、腎臓、脳、心臓について実施した。病理学的に変化の認めた動物は投与群に認められ、肝臓、腎臓であった。しかし、若者は毒物学的に意義ある病理組織学的検査所見、臨床検査所見は認められなかったと判断している。刺激性を調べるために部気道系を検査したかというかは不明である。¹⁾ (Sandage, 1961)

マウス、ラットにフェノール10000, 3000, 1000, 300, 100, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して13週間を与えた。がん原性試験の用量設定試験として実施した結果、マウス、ラット共に10000 mg/L投与群では平均体重増加抑制が認められた。最高用量群のフェノール投取量は

マウスで2000 mg/kg、ラットで1000 mg/kgと見積もられた。¹⁾ (NCL, 1980)

CD-1マウス雄5例に85.2, 19.5, 4.7, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して4週間与えた。最終日に各部分について神経伝導速度及び代謝割合を測定した。ノルアドレナリン蓄積量に最も影響を及ぼした部位は肝臓下節(高用量、中用量で、それぞれ40%, 29%の有意な減少)で、ドーピンでは、雄全体(高用量、中用量、低用量で、それぞれ43%, 28%, 21%の有意な減少)であった。肝臓下節の神経化学物質(ノルアドレナリン、ドーピン、ノルアドレナリン+ドーピン)濃度(dose)、ホルモン(ノルアドレナリン(NA)、セロトニン(5-HT)、5-ヒドロキシインドル酢酸(S-HAA))の量が用量に応じてみられたが、統計学的に有意性のないものも認められた。VMAの有意な減少は肝臓、腎臓、脳、副腎腺体、大脳皮質でみられ、5-HTの減少は中脳、視床体、延髄、dopacの減少は高用量群のみで小脳に認められた。肝臓下節における5-HTとS-HAAの有意な減少が高用量、中用量でみられた。¹⁾ (Hoehl et al., 1982)

ラット

ラットにフェノール2400, 2000, 1600, 1200, 800, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して12ヶ月間投与した結果、2000 mg/L以上の投与群で体重増加抑制が認められた。この濃度は200 mg/kg以上の過量投与と見積もられた。¹⁾ (Deichmann et al., 1940)

ラット、ウサギ、モルモットにフェノール100–200 mg/m³の濃度で1日1時間、週5日間吸入曝露した。ラットに74日間の投与では卵巣組織学的特徴で障害を示す現象は認められなかった。ウサギは3ヶ月間投与で生存したが、剖検時では胎、心臓に障害がみられ、肝臓、腎臓障害の報告が認められた。モルモットは最も感受性の高い動物であった。12例中4例が12日目の腫瘍後に死亡したため、残り4例を29日目の腫瘍後で殺害した。死亡前にモルモットは体温減少、呼吸困難、痙攣を示した。剖検では、急性の小鼠性肺炎、膀胱障害、肝腎障害が認められ、血中尿素ノンエキコ结合型(正常)濃度は14 mg/dLであった。ウサギも同様であったが、その障害の程度は重度より軽かった。¹⁾ (Deichmann et al., 1944)

マウス100例、ラット50例、サル10例に19 mg/m³を1日8時間、週5日間で90日間吸入曝露した。¹⁾ (Sandage, 1961)

ラットにフェノール5.3, 0.12, 0.012 mg/m³を61日間持続的に投与された。その結果、0.012 mg/m³群では呼吸器後の短縮、血中コリンエステラーゼ活性の増加が認められた。¹⁾ (Muhibatov, 1964)

Fisher 344系ラット1群雌5例にフェノールを飲水で希釈して120, 40, 12, 4, 0 mg/kgを14日間連日経口投与した結果、最高用量群では初回投与後に垂死が明らかとなった。120 mg/kg群では投与11日目まで全例が死亡した。垂死反応(縮縛)の低下がいずれの投与群も最高投与量で認められた。縮縛の濃度は40, 12, 4, 0 mg/kg群でそれぞれ78%, 62%, 50%, 100%を示した。自発運動への影響を投与4, 9, 14日目に調べたが変化は認められなかった。40 mg/kg群では肝臓に変化は認められなかったが、8例中3例に骨髓血管の脂肪変性が認められた。12 mg/kg群では組織学的に変化は認められなかった。40 mg/kg群では、骨髓の病理組織学的变化で2例で骨髓脂肪性変化が認められた。病理の報告では、血管造影量の減少に付随した所見と記述されていた。¹⁾ (MacPhail, IPCSへの私信)

ラットにフェノール100 mg/m³を15日間連続的に吸入曝露した結果、精糞面テストで中枢神経系に影響が認められた。血中カリウム、マグネシウム、乳酸脱水素酵素、アスペチギン酸ジラクチド、アラニニアミトランスフェラーゼ、グルタミン酸脱水素酵素が上昇した。ヘモグロビン、ヘマクリット、血漿ナトリウム、カルシウム、クロラライドには変化が認められなかった。¹⁾ (Dalin et al., 1974)

ラットにフェノール100, 50, 10 mg/kgを20日間連日強制経口投与した結果、100 mg/kg群で肝臓と腎臓に軽度な変化が認められた。¹⁾ (Dow chemical company, 1976)

マウス、ラットにフェノール10000, 3000, 1000, 300, 100, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して13週間与えた。¹⁾ (NCL, 1980)

モルモット
ラット、ウサギ、モルモットにフェノール100–200 mg/m³の濃度で1日7時間、週5日間吸入曝露した。結果については、2.22を参照。¹⁾ (Deichmann et al., 1944)

ウサギ

ウサギにフェノールを1.18–7.12%濃度に水で希釈して1日5時間、週5日間で18日間絶食投与(84–380 mg/kg相当)した結果、投与量に応じて全身性の変化(振戦、死亡)が2.37%以上の群(130 mg/kg以上)で認められた。皮膚刺激性(充血、壞死)が3.56%以上の群(190 mg/kg以上)でみられた。この変化は投与局所で褐色で固着と特に明らかとなつた。¹⁾ (Deichmann et al., 1940)

ラット、ウサギ、モルモットにフェノール100–200 mg/m³の濃度で1日7時間、週5日間吸入曝露した。¹⁾ (Deichmann et al., 1944)

サル

マウス100例、ラット50例、サル10例に19 mg/m³を1日8時間、週5日間で90日間吸入曝露した。¹⁾ (Sandage, 1961)

↑ PageTop

E 伝毒毒性

小鼠 (in vivo)	マウス骨髄細胞	285 mg/kg、腹腔内	陽性	Ciranni et al., 1988 ¹⁾
小鼠 (in vivo)	マウス骨髄細胞 腹腔内	40, 80 or 160 mg/kg、腹腔内	陰性	Barale et al., 1990 ¹⁾
小鼠 (in vivo)	マウス骨髄細胞 腹腔内	47, 94 or 188 mg/kg、腹腔内	陽性	Gocke et al., 1981 ¹⁾
精子形成における染色体異常 (in vivo)	マウス精母細胞	2 ml of 0.08, 0.8 or 8 mg/L, 雌鼠、週5日交代	陽性	Bulaviewicz, 1977 ¹⁾
染色体異常 (in vivo)	ラット骨髄細胞 腹腔内 300–510 mg/kg	72–180 mg/kg、腹腔内 300–510 mg/kg、經口	陽性	Thompson et al., 1984 ¹⁾

↑ PageTop

E 癌原性

以下に示すフェノールのがん原性試験成績からは、IARC(1989)ががん原性を評価するには適切ではないと考えている。また、US EPAではフェノールはグループD(がん原性がない)に分類されている。

B6C3FIマウス1群雌50例にフェノールを5000, 2500, 1000 mg/Lの濃度で飲水に混入して103週間与えた。対照群雌50例には市水を与えた。いずれの投与群とも体重増加、飲水量の減少が用意に応じて減少した。5000 mg/L群では、子宮内膜肥厚ポリープの増加(48例中5例)が認められた(対照群は50例中1例)。悪性腫瘍の増加は認められなかった。その他の腫瘍はこの程の年齢では通常認められる頗る頻度、種類のものであった。¹⁾ (NCL, 1980)

Fisher 344系ラット1群雌雄各50例にフェノールを5000, 2500, 1000 mg/Lの濃度で飲水に混入して103週間与えた。対照群雌雄各50例には市水を与えた。5000 mg/L群では、投与20週目から平均体重の減少がみられた。飲用量群では、褐色結節、白血病、リンパ腫、C網球状組織の有する増加が認められた。¹⁾ (NCL, 1980)

NTPは、医療の用具相容性がないこと、雌で両種の腫瘍増加が認められないことから、がん原性は陰性と判断した。

ICR/He Swissマウスにフェノール3 mgをアセトンに溶解して第3回、52週間投与を行った。なお、説明はDMBA150 µg/m³で実施した。PDTと照射は3回連続投与とした。なお、説明はDMBA150 µg/m³で実施した。説明はDMBA150 µg/m³で実施した。説明はDMBA150 µg/m³で実施した。

ICR/He Swissマウスにフェノール3 mgをアセトンに溶解して第3回、480日間投与を行った。なお、説明はDMBA150 µg/m³で実施した。説明はDMBA150 µg/m³で実施した。説明はDMBA150 µg/m³で実施した。

E 生殖有毒性

該当文献なし

E 局所刺激性

マウスを用いて感覚刺激性をAlaric assay法で行った結果、呼吸50%減少値(RD50)は638 mg/m³であった。¹⁾ (De Cesuriz et al., 1981)

ラットを用いて眼粘膜及び鼻粘膜刺激性を調べた結果、908mg/m³を8時間投与により搔戦、協調運動障害が認められた。¹⁾ (Flickinger, 1976)

E その他の毒性

抗原性

CD-1マウスにフェノール10 mg/m³(5 ppm)を単回3時間及び連日5日間吸入する群を設けた。その結果、ストレプトコカクス・エアゾール感染症、膵の細胞癌への感受性に影響はなかった。¹⁾ (Aramyi et al., 1985)

CD-1マウスにフェノール85.2, 19.5, 4.7, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して4週間与えた。最終日に腸の各部分について神経伝導速度及び代謝割合を測定した。ノルアドレナリン蓄積量に最も影響を及ぼした部位は肝臓下節(高用量、中用量、低用量で、それぞれ40%, 29%, 21%の有意な減少)で、ドーピンでは、雄全體(高用量、中用量、低用量で、それぞれ43%, 28%, 21%の有意な減少)であった。肝臓下節の神経化学物質(ノルアドレナリン、ドーピン、ノルアドレナリン+ドーピン)濃度(dose)、ホルモン(ノルアドレナリン(NA)、セロトニン(5-HT)、5-ヒドロキシインドル酢酸(S-HAA))の量が用量に応じて認められたが、統計学的有意性のないものも認められた。VMAの有意な減少は肝臓、腎臓、脳、副腎腺体でみられ、5-HTの減少は中脳、視床体、延髄、dopacの減少は小脳に認められた。肝臓下節における5-HTとS-HAAの有意な減少が高用量群のみで小脳に認められた。¹⁾ (Hoehl et al., 1982)

かった。高用量、中用量群では、T細胞依存抗原(ヒツジ赤血球など)に対する抗体産生を抑制した。¹⁾(Itai et al., 1992)

ヒトにおける知見

飲用

フェノール4.8 gを誤飲して10分以内に死亡した。¹⁾(Andersen, 1889)

フェノール生理食塩水50.7 gを誤飲しても特に問題はなかった。¹⁾(Leider et al., 1961)

フェノール(88%)57 g過剰投与例では生存したが、重度な胃消化管障害(劇毒性)がみられ、同様に予想される心血管機能、呼吸機能への影響が認められた。¹⁾(Bennett et al., 1950)

米国1974年イスラエルで起きたフェノールの重度な誤出事故では、地下水に流入し、飲料水に影響を与えた。約1ヶ月後、誤出事故現場近くの住民が重度な健康被害を訴えた。誤出事故から月後、フェノール汚染飲料水を飲んだ100名から治療記録を収集した(患者は一人あたりフェノール10-240 mgを逐日摂取したものと推定した)。統計学的に有意な増加としては、下痢、口のびらん、暗色尿、口の焼けが認められ、平均2ヶ月続いた。最初の被検後4ヶ月目には理学的検査、臨床検査で意義ある異常は認められなかった。尿中のフェノール濃度は上昇しなかった。¹⁾(Delfino et al., 1976; Baker et al., 1978)

英國ノースウェーブルズの川でフェノール汚染が起こり、飲料水に影響を及ぼした。飲料水は塩素処理された際、種々のクロロフェノールが生成した。汚染された飲料水を飲用了した344家族及び250対田家庭に感便によるアンケートを行った。その結果、汚染していない地域に比べて汚染された地域では胃消化管などの障害が有意に増加した。フェノール濃度は数日間少なく見積もっても4.7-10.3 μg/Lであったと推察された。¹⁾(Jarvis et al., 1985)

重度な特発性新生児非抱合型高ビリルビン血症が病院で発生し、育児器具、床、壁の消毒のためフェノールを含む消毒薬を用いたために判明した。消毒薬を使用しないときには、発生は治まった。¹⁾(Daum et al., 1976; Wysowski et al., 1978; Daum et al., 1979)

その他

被検者24名を用いてフェノールのKingmanマキシメーション試験を実施した結果、感作性は認められなかった。¹⁾(Kingman, 1956)

化学物質に感受性の高い患者134名(血中に揮発性有機化学物質が検出)にフェノール0.008 mg/m³を誘発曝露させた結果、107名(80%)に悪影響がみられた。「感受性の高い患者」、「有害事象」という分類に入るものではなかった。この所見毒性学的な意義はあきらかではない。¹⁾(Rea et al., 1987)

難頭応した被検者3名にフェノール0.015mg/m³を5分間5回吸入曝露させた結果、光に対する感受性が増加した。¹⁾(Mukhitov, 1964)

参考文献

1) IPCS Environmental Health Criteria 161 Phenol (Accessed: Feb. 2006)

↑ PageTop

| メニューへ |