

胎仔についての影響を検討した。

①妊娠動物においては、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認められなかった。

②ヒアルロン酸ナトリウムの60mg/kg群で死産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滞留することによるならんかの物理的因子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重、身長、体重、外形異常、臓器肉視所見、骨格異常、骨格変異などの対照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管形成期における腹腔内投与による最大単作用量は20mg/kgと考えられた。²¹⁾ (古藤、中澤、1985)

ヒアルロン酸ナトリウムの0.5生理食塩液)、5、15および50mg/kg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胎児に対する無影響量とは50mg/kgと推定された。²²⁾ (和野ら、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系ウサギの器管形成期に皮下投与し、母動物と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胎児に対する無影響量とは50mg/kg/dayと推定された。²³⁾ (和野ら、1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの10.20、40mg/kgをウサギの器管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胎動物に対して40mg/kg以上、その胎児に対しては40mg/kg以上と推定された。²⁴⁾ (松浦ら、1994)

Ⅱ. 局所刺激性
該当文献なし

Ⅲ. その他の毒性
該当文献なし

Ⅳ. ヒトにおける知見

注射液の副作用報告について、総症例9,574例中副作用が報告されたのは、50例(0.52%)77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った。変形性関節症については、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%)、関節水腫3件(0.04%)であった。肩関節周囲炎については、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、副作用発症例は443例(2.5%)であり、副作用発症数は364例であった。その主なものは、眼圧上昇377件(2.1%)、眼内レンズ表面の塵着39件(0.2%)、炎症反応12件(0.07%)、角膜浮腫12件(0.07%)等であった。(0.8mL)ヒアルロン酸ナトリウム製剤の調査症例数12,230例中、副作用発症例は346例(2.8%)であり、副作用発症数は368例であった。その主なものは、眼圧上昇294件(2.4%)、眼内レンズ表面の塵着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)

点眼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総症例4,208例中、副作用が認められたのは74例(1.76%)であった。主な副作用は眼瞼強痙19件(0.45%)、眼刺感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)

Ⅴ. 引用文献

- 1) 長野聖、後藤幸子、岡部良治、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) 長野聖、後藤幸子、岡部良治、佐野孝子、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、上地俊徳、平松保造、小川保直 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のラットにおける器管形成期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 185-203

25) 古藤忠和、仲澤政雄 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第3報)ウサギにおける器管形成期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 131-138

26) 和野和徳、橋本重、水谷正寛、田中千晶 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第3報)-ウサギにおける胎児器管形成期試験-薬理と治療 1991(19) supplement 111-119

27) 前田智明、永岡茂徳、永井俊彦、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅳ)-ウサギにおける皮下投与時の器管形成期投与試験-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、上地俊徳、平松保造、小川保直、石原良砂、三好照三 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のウサギにおける器管形成期投与試験 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) 医薬品日本医薬品集 2000 第22版 1467-1469

【メニュー】

3) 森田晴夫、岡上啓之、下村和裕、須永真男 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)のラットおよびマウスにおける急性毒性試験 薬理と治療 1991(19) supplement 13-18

4) 長野聖、後藤幸子、前本孝太郎、岡部良治、山口敏二郎 ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)のラットにおける1ヶ月間連続腹腔内投与による急性毒性試験および回復試験 薬理と治療 1985(13) 5 233-260

5) Tadahiko Kato, Shin-ichi Nakajima, Akira Asari, Tomoko Sakiguchi, Atsuko Sunose, Toyomi Takahashi, Setsuji Miyasaka and Kyochoha Tokuyasu Preliminary Study for the Toxicity Study on Sodium Hyaluronate(Ms-HA) in Rats by Repeated Oral Administration for 12 Weeks. 基礎と臨床 1993 27(15) 5809-5830

6) 古藤忠和、三好照三、尾崎清和、仲澤政雄 Sodium Hyaluronate(SPH)のウサギにおける3ヵ月間連続腹腔内投与による急性毒性試験および回復試験(Ⅰ)全身所見 応用薬理1984(28) 6 1041-1057

7) 杉山千代英、谷島治 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の複製原性試験(第1報)-細胞を用いる複製原性試験-薬理と治療 1991(19) supplement 177-181

8) 太西雄男、永田貴久、西野和彦、鈴木秀徳、永田良一 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の複製原性試験 薬理と治療 1992(20) No.3 65-72

9) 有賀文彦、三輪芳久、藤村高志、太田志のぶ ヒアルロン酸ナトリウム(SH)のマウスを用いる複製原性試験 薬理と治療 1992(20) No.3 73-75

10) 有賀文彦、水澤佳子、三輪芳久、田中りか、杉山千代子、太田志のぶ 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)の複製原性試験 薬理と治療 1994(22) supplement 235-244

11) 鈴木晋哉、石村勝正、高橋晋、宮内聡 Sodium hyaluronateの培養細胞を用いる染色体異常試験 応用薬理1995 50 (1)73-77

12) 古藤忠和、上原正巳、本多佳子、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第1報)ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験 応用薬理1985(29) 1 95-109

13) 田中千晶、佐々香、平岡伸一、榎葉智之、徳永俊和子、永重博昭、倉本正人 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第1報)-ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験-薬理と治療 1991(19) supplement 81-82

14) 小野千鶴子、藤原幸雄、小浦生子、土田安美、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅱ)-ラットにおける皮下投与時の妊娠前および妊娠初期投与試験-薬理と治療 1992(20) No.3 27-35

15) 藤原幸雄、井上重美、小塚英博、片野拓、磯和弘一、駒井重生、高橋晋、宮内聡 1% Sodium hyaluronate溶液(SI-4402)の生殖・発生毒性試験 1.ラットにおける妊娠前および妊娠初期皮下投与試験 応用薬理 1995 50(2)93-103

16) 古藤忠和、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第2報)ラットにおける器管形成期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 111-120

17) 田中千晶、佐々香、平岡伸一、榎葉智之、徳永俊和子、永重博昭、倉本正人 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第2報)-ラットにおける胎児器管形成期投与試験-薬理と治療 1991(19) supplement 93-110

18) 小野千鶴子、岩間秋人、中島由紀子、木津谷昭文、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅰ)-ラットにおける皮下投与時の胎児の器管形成期投与試験-薬理と治療 1992(20) No.3 11-28

19) 松浦哲郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗尾和佐子、上地俊徳、平松保造、小川保直 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のラットにおける周産期および授乳期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 215-233

20) 久原田洋一、西原一重、入山隆二、日比野英樹、磯和弘一、駒井重生、高橋晋、宮内聡 1% Sodium Hyaluronate溶液(SI-4402)の生殖・発生毒性試験 2.ラットにおける器管形成期皮下投与試験 応用薬理1995 50(2)105-122

21) 古藤忠和、武井あき子、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第4報)ラットにおける周産期および授乳期投与試験 応用薬理1985(29) 1 139-153

22) 太田亮、橋本重、松本至紀、水谷正寛、田中千晶 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第4報)-ラットにおける周産期および授乳期投与試験-薬理と治療 1991(19) supplement 121-135

23) 小野千鶴子、石原良一、葛岡勝則、小長井直樹、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅲ)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ビターエッセンス
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 μ L

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 ビタチョコレート
英名 Bitter Chocolate

CAS
別名
収容定書 薬品類(2003)
用途 糖菓料

B最大使用量
経口投与 83 mg

EU JECFAの評価

ブラウンHT(ブラウンチョコレートHT)のマウスにおける無毒性量は経口投与で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0-1.5mg/kg bwと推定される。¹⁾ (Twenty-eighth report of the Joint FAO/WHO Committee on Food Additives, 1984)

ビタチョコレートとしての該当文献は見当たらず、以下ブラウンチョコレートFBとHTについて記載する。

E. 経口投与毒性

LD50(ブラウンチョコレート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., 1967 ¹⁾
マウス 雌	□腹腔内	210 mg/kg	Gaunt et al., 1967 ¹⁾
ラット 雄雌	□腹腔内	約250-500 mg/kg	Gaunt et al., 1967 ¹⁾

LD50(ブラウンチョコレート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⁾

F. 反復投与毒性

マウス

マウスにブラウンチョコレートFB 1000 mg/kgを3週間強制経口投与したが、毒性を示唆する徴候は認められなかった。¹⁾ (Gaunt et al., 1967)

ラット

ラットにブラウンチョコレートFB 2000 mg/kgを強制経口投与したが、毒性を示唆する徴候は認められなかった。¹⁾ (Gaunt et al., 1967)

哺乳したラットに0.1%ブラウンチョコレート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

の増加、量産性阻害がみられた。阻害発現率は、いずれの群も同様で、阻害毒性はないものとみなされた。²⁾ (Drake et al., 1975)

ラット

OF系ラット雄雌各30例を5群に分け、ブラウンチョコレートFB(純度81.8%)0、1000、3000、10000、30000ppmを飼料に投入して2年間与えた。その結果、投与に関連した変化は、死亡率、体重増加量、血液学的所見、血清化学的所見、器官重量(脾臓の相対重量増加を除く)、肝臓発現率には認められなかった。尿管に色素沈着が3000ppm以上の群でみられた。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30000ppm群の少数例で認められた。¹⁾ (Gaunt and Brantom, 1972)

Wistar系ラット雄雌各48例にブラウンチョコレートHT(純度85%)を飼料に0(対照)、500、2000、10000ppmを投入して2年間与えた。その結果、体重増加、摂食量、飲水量、血液学的所見、腎臓重量、血清成分所見、器官重量に毒性徴候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毒性徴候は認められなかったが、乳線に繊維腫の増加が有意ではないものの投与用量に応じてみられた。投与群の腫瘍発現率は対照群と差が認められなかった。²⁾ (Carpanini et al., 1975)

生殖発生毒性

1群30匹のWistar系妊娠ラットに、ブラウンHT(ブラウンチョコレートHT)の0、250、500又は1000mg/kg/dayを妊娠0日から19日まで毎日経口投与し、妊娠20日目に胎児を剖検した。着床、同腹仔体重、胎仔体重、性比に投与による影響は認められなかった。胎仔切片及び骨格標本においても投与に関連した異常は認められなかった。結論としてブラウンHTは1000mg/kg/dayまで投与しても胎仔毒性又は催奇形性を示さなかった。³⁾

ラットに、ブラウンHT(ブラウンチョコレート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。催奇形性はF0、F1及びF2世代の1群12匹の雄(対照群は24匹)について実施した。大まかな剖検検査はF1、F2a、F2bの胎児の仔ラットで、完全な剖検検査はF0、F1、F2a、F2bの胎児後の受胎で実施した。更に完全な剖検検査はF2a世代からの分枝32日後の雄雌各1匹、F2b世代からの分枝72日後の雄雌各1匹、F3世代からの分枝72日後の雄雌各3匹についても実施した。剖検の結果、数匹かの投与ラットでは胃腸管の内臓及びリンパ節の褐色化が明らかであり、着色の程度は投与量や投与期間に関係があるように思われた。しかし、病理組織学的には変化は認められなかった。また、体重、摂食量、飲水量及び一般状態にも異常は見られなかった。250mg/kgまでは剖検所見、臓器重量に変化は見られなかった。500mg/kg群では盲腸の肥大化が顕著にしばしば認められ、腎重量は対照群に比して重かった。しかし、これらの臓器においても組織病理学的には異常はなかった。生殖にも異常は見られなかった。催奇形性に関してF0、F1、F2世代の妊娠ラットの着床数、胎仔の体重、外観に異常は認められなかった。胎仔の化学化の程度に若干の差が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、繁殖に関与しては500mg/kgであると思われるが、腎重量の変化を考慮すると無影響量(no-untoward-effect level)は、250mg/kgである。³⁾ (Brantom et al., 1981)

以下については該当文献なし

ヒトにおける知見

ヒトにおける知見

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/jecmono/v12a10.htm>)
- 2) WHO Food Additive Series No.12 Chocolate Brown HT, 1977 (Accessed: Jul. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12a11.htm>)
- 3) WHO Food Additive Series No.19 Brown HT, 1984 (Accessed: Nov. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19a04.htm>)

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

ラット雄雌各16匹を4群に分け、0、0.3、1、3%ブラウンチョコレートFB(純度81.8%)を飼料に投入して90日間与えた。その結果、摂食量、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%群では軽度な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、2%群で肝臓のクッパー細胞に色素沈着がみられ、1%及び3%群では消化管、リンパ節、尿管に色素沈着が認められた。¹⁾ (Gaunt et al., 1967)

ラット1群雄雌12匹に0.5、1.0、2.0%ブラウンチョコレートHT(純度85%)をそれぞれ飼料に投入して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徴候は認められなかった。摂食量の減少に伴う体重増加抑制が、2%群でみられた。血液学的検査を投与後、12週で、肝臓重量を比較検討した時に実施した結果、2%群雄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、対照群と比較して異常はないとみなされた。高用量2%群雄では軽度な腎臓低下が認められた。2%群では、脳及び脳脊髄の絶対・相対重量の増加が雄で、脾臓及び腎臓重量の増加が雄で、腸重量の増加がみられた。剖検・組織学的所見では、褐色色素沈着が肝臓のクッパー細胞、腎臓の近位尿管細管、リンパ節、小腸に認められた。この変化の程度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となった。その他の所見は投与群と対照群で差は認められなかった。0.5%ブラウンチョコレートHT群は12週間の連続投与により毒性は認められなかった。²⁾ (Dial and Lee, 1968)

ラットにブラウンチョコレートHTを0.0、0.02、0.06、0.20、0.60、1.0、2%濃度で飼料に投入して90日間与えた。その結果、生存率、一般状態は対照群と差が認められなかった。体重増加量は対照群と比較して有意な差は認められなかったが、経尿量の換算結果から、軽度な体重増加抑制が1%群、2%群雄に認められた。血液学的所見では2%群雄でヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリットの軽度ながら、有意な減少がみられた。生化学的所見では、BUNの減少が0.06%、0.6%群を除く投与群で認められた。経タンパク量の増加が0.6%、1%群雄でみられた。心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣の絶対重量は、いずれの投与群でも変化は認められなかった。いずれ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%群で色素沈着が消化管、リンパ節、胃腸管にみられた。³⁾ (Chambers et al., 1968)

ブタ

ブタ1群雄雌各3例にブラウンチョコレートFB(純度81.8%)を飼料に投入して0、25、250、1000 mg/kg/dayとなるよう14週間投与した。その結果、体重増加量、血液学的所見、尿所見、雄雄の絶対重量減少を除く器官重量には投与群と対照群で差は認められなかった。投与に関連した変化としては、リンパ節の色素沈着が高用量群、250 mg/kg群雄1例、25 mg/kg群雄2例(胃腸管の軽微な変化)にみられた。高用量群では、さらに消化管の粘膜に色素沈着が認められた。1000 mg/kg群雄1例の腎臓では暗褐色を呈した。¹⁾ (Butterworth et al., 1975)

Large White系ブタ1群雄雌各3例にブラウンチョコレートHTを飼料に投入して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週齢であった。その結果、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3群雄のヘモグロビン量は対照群と比較して有意な減少がみられた。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相関しなかった。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)

反復投与毒性

該当文献なし

生殖毒性

マウス

OFW系マウス雄雌各50例にブラウンチョコレートFB(純度81.8%)を飼料に0、300、1000、3000、10000ppm投入して80日間与えた。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関した変化は認められなかった。ただ、300及び10000ppm群雄の体重低下、腎臓の相対重量減少はみられた。腫瘍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、10000ppm群で肝臓のクッパー細胞、リンパ節及び脾臓の胃腸管、小腸の上皮細胞に色素沈着が認められた。¹⁾ (Gaunt et al., 1973)

TF1系マウス雄雌各48例にブラウンチョコレートHT(純度85%)を飼料に0、0.01、0.1、1%投入して80週間与えた。その結果、軽度な体重増加抑制、心臓重量の減少が0.5%群雄で認められた。同群雄77週目では、対照群と比較してヘマトクリット、総リンパ球数の減少がみられた。しかし、これらの所見の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有意な統計学的な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、ブラウンチョコレートHT投与によるものと考えられた。0.5%群雄では肝臓に白血球の浸潤

和名 ヒドロキシプロピルスターチ
英名 Hydroxypropyl Starch

CAS 50-81-7
別名
収載分定書 食品(7)薬品規(2003),外原規(2006)
用途 結合剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤

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) [LD ₀₁ /No. of animals]	文献
ラット	経口	218mg/kg体重	USFDA, 1989 ¹⁾
イス	経口	150mg/kg体重 死亡例なし 200mg/kg体重 1/7 死亡 250, 300mg/kg体重 6/8 死亡	USFDA, 1989 ¹⁾

Ⓜ 反復投与毒性

ラット(雄雌10匹/群)を高度に加工したデンプン(25%プロピレンオキシド)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, ラットに全身的な毒性は見られなかった。また, いずれの投与量においても, 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, 且つこれに見合う体重増加を伴わない, 軽度の成長抑制が見られた。更に, 25%投与群において中等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, 生殖腺, 心臓及び脳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 & Calandra, 1961¹⁾

ラット(雄雌10匹/群)を軽度に加工したデンプン(5%プロピレンオキシド)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は見られなかった。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, 投与群の雄に定期的な低体重が認められた。投与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, 盲腸の肥大は腸層の炎症や変化によるものでないことが判明した。Feron et al., 1987¹⁾

雄ラットにヒドロキシプロピルスターチ(種々の置換度)を与えて, 盲腸のサイズと内容物の変化を観察した。相対的な盲腸の重量(内容物が空又は詰まった)及び下痢の程度は, ガル化ポテトデンプンを与えた対照群と比較すると, 飼料中のヒドロキシプロピルスターチの濃度に比例して増大した。また, 盲腸の重量はデンプンの置換度に応じて増大した。肥大した盲腸は, ヒドロキシプロピルスターチをガル化ポテトスターチに置き換えると, 4週間以内に正常なサイズに戻った。Loogwater et al., 1974¹⁾

以下については該当文献なし
Ⓜ 遺伝毒性
Ⓜ 感原性

Ⓜ 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

Ⓜ 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)

和名 ヒドロキシプロピルセルロース(低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含む)
 英名 Hydroxypropylcellulose (Low Substituted Hydroxypropylcellulose)

CAS 9004-64-2

別名 Hypolose, Cellulose 2-hydroxypropyl ether, Oxypropylated cellulose

収載定書 JP(15) USP/NF(28/21) EP(4)

用途 安定(化)剤、滑沢剤、可溶(化)剤、薬剤、結合剤、懸濁(化)剤、充沢化剤、コーティング剤、織衣剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘潤剤、粘潤化剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、崩壊補助剤、防曇剤

E最大使用量

錠口投与 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、直腸経尿道適用 40mg、耳鼻科用剤 1mg/g、歯科外用及び口内用 120mg、その他外用 10mg/g、殺虫剤

EJECFAの評価

食品添加物として使用する際には嚥下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。

E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	CD5 g/kg(低・中・高粘度)	Kitagawa et al, 1970 ¹⁾
ラット	経口	LD0200-15000	Kitagawa et al, 1976b ²⁾
	経口	CD5 g/kg(低・中・高粘度)	Kitagawa et al, 1970 ¹⁾
	経口	LD0.2 g/kg	CTFA, 1982 ¹⁾
ウサギ	経口	LD10.1 mL/kg (8.2 g/kg)	Stillmeadow, 1977 ¹⁾
	経皮	CD5.0 g/kg	CTFA, 1974 ¹⁾

E反復投与毒性

ラット
 ラット1群雌雄各5匹にヒドロキシプロピルセルロース(低置換体)を1%アラビアゴム液に懸濁して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、組織検査に著変は認められなかった。¹⁾ (Kitagawa et al, 1976)

ラット1群雌雄各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90日間経口投与した。生存率、体重増加、摂食量、造血機能・尿排泄機能所見、器官重量、器官重量比、剖検、病理組織所見に投与群と対照群では差は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1983)

Water系ラット1群雌雄各10匹に1%アラビアゴム液に懸濁したヒドロキシプロピルセルロースの0, 1.5, 3.0, 6.0g/kgを30日間又は6ヵ月間投与した。30日間投与した群では体重、摂食量、血液化学検査、尿検査又は病理組織所見に異常は認められなかった。3g/kg群の雄で肝、腎及び腸重量が増加したが用量反応性はなかった。6ヵ月間投与した群では高用量群で体重の減少が見られ、その変化は雄では有意であった。血液化学検査、尿検査又は病理組織所見には投与に関連する影響は認められなかった。高及び中用量群の雄ではヘモグロビンが低値を示し、2, 3の群では臓器重量が増加が見られたが用量反応性はなく、また、病理変化を

依存性
 抗原性
 その他

動物における知見
 服用
 その他

E引用文献

- 1) Anonymous, Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum, J. Am. Coll. Toxicol., 1988; 5: 1-59
- 2) WHO Food Additive Series No.28 Modified cellulose, 1980 (accessed : Nov. 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28je08.htm>)

伴ったものではなかった。¹⁾ (Kitagawa et al, 1976b)

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脂肪食、高脂肪食又は高蛋白質食を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6%低下したが、摂食量、産糞保持力及び餌質吸収には影響なかった。¹⁾ (Kretzer et al, 1987)

E遺伝毒性

該当文献なし

E発癌性

ラット
 該当文献なし

ロ生卵発生毒性

ラット
 1群38-37匹のウィスター系妊娠ラットに、1%アラビア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、黄体、着床、生存、死亡、胎仔数を数え、生存は体重を測り、外観奇形の有無を観察した。1群2-3匹の胎仔については骨格奇形の有無、頸部の胎仔については内臓奇形の観察に供した。1群12-15の母体は自然分娩させて生存及び死産仔の数を数え、体重、性別、外観奇形の有無について調べた。生存については産前産後中の一般行動を観察し、出産及び哺乳時の体重並びに下の糞排出、眼瞼閉存日をチェックした。生後29日に母乳し、哺乳後の一般行動、神経反射を調べた。骨格の観察は軟X線で行った。1群雌雄各1匹を屠殺し臓器重量を測定した。腹内の胎仔は6週間観察し、性成熟時に条件回返反、生殖能を調べた。高用量群では同腹仔の平均体重及び着床前死亡率の増加が見られた。骨格異常発生頻度の増加は中用量群のみ見られた。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, 1978a)

ウサギ

1群11-12匹のヒマラヤ系ウサギに、1%アラビア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29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。高用量群では妊娠18日目迄程度の体重減少が見られた。着床数の軽度減少には用量反応性はなかった。吸収率は中用量群でのみ有意に減少した。生存の平均体重には変化はなかった。着床前死亡率は5000mg/kg群でのみ有意に高かった。奇形発生頻度は従来の対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)

E皮膚刺激性

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AOIIは7.33で軽微な刺激物(slight irritating)と判断された。¹⁾ (Guillot 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、刺激性インデックスAOII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常皮膚、損傷皮膚に23時間パッチを行った結果、皮膚一次刺激性インデックスPIIIは0.13で刺激性はないとみなされた。¹⁾ (Guillot 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週5回、6週間閉塞パッチを実施した結果、皮膚累積刺激性インデックスMMIIIは0.87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⁾ (Guillot et al, 1981)

イヌ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った。¹⁾ (Colett et al, 1979)

Eその他の毒性

和名 ヒドロプロース

英名 Hydroxypropylmethylcellulose 2208

CAS 9004-65-3

別名 Hypramulose, Hyprone Hoss, Methylcellulose propylene glycol ether, Cellulose 2-hydroxypropyl methyl ether

収載公定書 JP(15) 食薬(8) USP/NF(26/21) EP(4)

用途 基剤, 結合剤, コーティング剤, 賦形剤, 粘着剤, 粘潤剤

E. 最大使用量

経口投与 40mg、一般外用剤 15mg/g、殺虫剤

E. JECFAの評価

食品添加物として使用する際には標下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。

F. 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体重)	文献
マウス	腹腔内	5000 mg/kg	Hodge et al., 1950 ¹⁾
ラット	経口	>1 g/kg	CTFA, 1978 ²⁾
ラット	経口	>4 g/kg	Informatics, 1972 ³⁾
ラット	腹腔内	5000mg/kg	Hodge et al., 1950 ⁴⁾

E. 反復投与毒性

ラット

1群雄各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50%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30%含有食を121日間与えた。30%群では体重増加遅延が見られ、栄養不良のため50%が死亡した。軽度の体重増加抑制は10%群の雄でも見られ、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, 0.3, 1, 10又は20%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遅延が見られた。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., 1981)

1群雄各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, 0.3, 1, 10又は20%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遅延が見られた。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., 1981)

1群雄各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

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. 生殖発生毒性

該当文献なし

E. 局所刺激性

ウサギの眼の前室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、局所及び全身的な刺激性を調べた。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(ステアリルグリルシエールで修飾したもの)の皮膚及び眼刺激性試験を行った。3%水性懸濁液を用い、前者の皮膚試験では無傷の又は修飾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紅腫が観察され、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「緩和な刺激物」に分類された。後者の眼刺激性試験では検体適用後に眼を洗浄しない場合には極軽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

依存性

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試験を行った。検体は3%水性懸濁液を用いた。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., 1988)

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なる皮膚毒性試験を行った。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの水性ペーストを投与可能な大量である40mg/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、組織学、組織病理学試験を行った。1例は投与期間中に造血系の毒性阻害のため死亡したが、投与検体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つたが、用量反応性は全く偶発的なものと思われた。⁷⁾ (Obara et al., 1997)

E. ヒトにおける知見

服用

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0.8-8.8g投与した。数例において軽度の下痢または便秘が見られた。投与した検体の約97%は糞便中に回収された。¹⁾ (Knight et al., 1952)

48名の角膜炎を用いインビトロで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炎の機能的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。⁸⁾ (Schimmelpfennig 1988)

E. 引用文献

1) WHO Food Additive Series No.28 Modified cellulose. The 35th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). World Hlth Org., Geneva 1980. (accessed : Nov, 2003, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28j08.htm)

2) Obara S, Muto H, Kokubo H, Ichikawa N, Kawanabe M, Tanaka O. Studies on single-dose toxicity of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rabbits. J Toxicol Sci 1992; 17: 13-9

3) Obara S, Muto H, Shigeno H, Yoshida A, Nagaya J, Hirata H, Furukawa M, Sunaga M. A three-month repeated oral administration study of a low viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose in rats. J Toxicol Sci 1999; 24: 33-43

4) Robert Y, Gloor B, Wachemuth ED, Herbet M. Evaluation of the tolerance of the intra-ocular injection of hydroxypropyl methylcellulose in animal experiments. Klin Monatsbl Augenheilkd 1988; 192: 337-9

メチルセルロースの0.1, 3又は10%含有食を82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、摂食量、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, 1987)

1群雄各10匹のガウスター系ラットに低粘度(粘度:10 cP)のヒドロキシプロピルメチルセルロースの0.1, 3又は10%含有食を、別のSD系ラットには高粘度(粘度:4,000 cP)のそれを0.3又は10%含有食を90日間与えた。いずれの群においても死亡率、体重、摂食量、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的検査に有害作用は認められなかった。¹⁾ (McCollister et al., 1973)

1群雄各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又は5%含有食を90-91日間与えた。いずれの群においても死亡率、体重、摂食量、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⁾ (Schwetz et al., 1973)

1群5匹のウスター系ラットに体重1kg当たり0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。検体投与群では重量及び内容物増加に伴った盲腸及び結腸の肥大化が見られ、それらの細菌叢は低下していた。¹⁾ (Wyett et al., 1988)

CgCD(SD)ラットに市販の最低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロースを505, 1020又は2100mg/kg、3ヶ月間経口投与した。最高用量の2100mg/kg群では投与28日以降に雌雄とも対照群に比し体重は低下したが有意差はなかった。この変化は雄でより顕著であった。同用量群の雄では摂食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差の認められる項目もあつ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。⁹⁾ (Obara et al., 1998)

ウサギ

1群4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維持できたが増加は見られなかった。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)

イヌ

1群2匹のイヌに体重1kg当たり0.1, 0.3, 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。別のイヌに体重1kg当たり25gを30日間投与しても異常はなかった。更に増量し、体重1kg当たり50gを30日間投与したイヌでは軽度の下痢、体重抑制及び赤血球の減少が認められた。¹⁾ (Hodge et al., 1950)

1群雄各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8%含有食を90日間与えた。死亡率、体重、摂食量、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90-91日間与えた。死亡率、体重、摂食量、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⁾ (Schwetz et al., 1973)

↑ Page Top

F. 遺伝毒性

試験項目	試験菌株	濃度	検出法	結果	文献
優性変異	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	直接法・代謝活性化法: 158-5000 μ g/plate	陰性	SNBL 2000 ⁴⁾	
染色体異常 (in vitro)	CHL/HL細胞	直接法・代謝活性化法: 500, 1000, 2000 μ g/mL	陰性	SNBL 2000 ⁴⁾	
小核(in vivo)	CD-1マウス雄	100, 200, 400 mg/kg 1回1日, 2日間経口投与	陰性	ISNBL 2000 ⁴⁾	

E. 癌原性

1群雄各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遅延が認められた。死亡率は80-84%で投与期間に有意な差はなかつ

5) Obara S, Muto H, Kokubo H, Ichikawa N, Kawanabe M, Tanaka O. Primary dermal and eye irritability tests of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rabbits. J Toxicol Sci 1992; 17: 21-9

6) Obara S, Maruyama K, Ichikawa N, Tanaka O, Ohtsuka M, Kawanabe M, Nikura Y, Tannichi M, Suzuki A, Hoshino N, Ohwada K. Skin sensitization and photosensitization studies of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in guinea pigs. J Toxicol Sci 1998; 23: 553-60

7) Obara S, Muto H, Ichikawa N, Tanaka O, Ohtsuka M, Kawanabe M, Ishii H, Nikura Y, Komatsu M. A repeated-dose dermal toxicity study of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rats. J Toxicol Sci 1997; 22: 255-60

8) Schimmelpfennig B. In vitro studies of the tolerance of hydroxypropyl methylcellulose(HPMC) with regard to the human corneal endothelium. Klin Monatsbl Augenheilkd 1988; 192: 668-71

↑ Page Top

|メニューへ|

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フタレート
英名 Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate

CAS 9050-31-1

別名 Hypromellose phthalate, Cellulose phthalate hydroxypropyl methyl ether, 2-hydroxypropyl methylcellulose phthalate

収載定書 JP(15) USP/NF(28/21) EP(4)

用途 結合剤、コーティング剤、賦形剤

最大使用量

20073(カルボキシベンゾイル基を27-35%含有): 経口投与 504mg、一般外科用 54mg/g、畜科外用及び口中用 0.019mg、220824(カルボキシベンゾイル基を21-27%含有): 経口投与 175mg

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	15g/kg	Kitagawa et al., 1970 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
一齢雄各10匹のウイスター系ラットに、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%の重質(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1.83mL(1.2g/kg)、2.45mL(2.0g/kg)、3.65mL(3.0g/kg)、5.5mL(4.5g/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回に分けて投与)。対照群にはそれぞれの用量の溶解液のみを同様に投与した。4.5g/kg以下の投与群では一般行動等に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、徐々に回復してHPMCP投与群では10日以内に、その対照群では16日以内に全例死した。30日後の血液学的及び尿検査、臓器重量、病理組織検査等の観点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)

一齢雄各10匹のウイスター系ラットに、8gのHPMCPを1.5%の重質(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回に分けて投与)。対照群にはそれぞれの用量の溶解液のみを同様に投与した。一般行動、体重増加、臓器重量、血液学的及び尿検査、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試験でも著しい毒性を示さなかった。²⁾ (Kitagawa et al., 1973)

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

ラット

該当文献なし

生殖発生毒性

マウス

ddN系妊娠マウスを用い、1.5%重質液に懸濁した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回胃ゾンデ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16日目に一部のマウスを殺産後日により殺せしめ、着床数、死亡胚数を調べ、胎仔は体重、性別及び外形、内部臓器を視察した。残りのマウスについては自然分娩させ、生仔の発育状態を妊娠21日目に母仔共にエーテルにて殺産後日により殺せしめ、着床数、死亡胚数を調べ、胎仔は体重、性別及び外形、内部臓器を視察した。妊娠母体の体重は最高用量群で妊娠8及び12日に減少を示したが、胎死例、産後死も認められなかった。着床数、死亡胚数、平均生仔数、性比、生仔平均体重等には特記すべき変化はなく、外形異常もなかった。骨格では通常見られる変異が対照群を含め数見されたが頻度は低く自然発生的なものであった。生仔には特記すべき異常は認められなかった。³⁾ (Otoh & Toida, 1972)

ラット

ドリュウ系妊娠ラットを用い、1.5%重質液に懸濁したHPMCPを20mg/kg(0.2%、1mL/100gBW)、200mg/kg(2%、1mL/100gBW)又は2400mg/kg(8%、2mL/100gBW)を妊娠9日から14日の期間、1日1回胃ゾンデ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殺産し、着床数、死亡胚数を調べ、胎仔は体重、性別及び外形、内部臓器を視察した。残りのラットについては自然分娩させ、生仔の発育状態を妊娠21日目に母仔共にエーテルにて殺産し、残りのラットについては自然分娩させ、生仔の発育状態を妊娠21日目に母仔共にエーテルにて殺産し、内部臓器を視察した。妊娠母体の体重には異常なく、胎死例、産後死も認められなかった。着床数、死亡胚数、平均生仔数、性比、生仔平均体重等にも特記すべき変化はなかった。外形異常はなかった。大量投与群では化学誘発性癌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対照群を含め数見されたが頻度は低く、自然発生的なものであった。生仔には何ら異常は認められなかった。⁴⁾ (Otoh & Toida, 1972)

以下については該当文献なし

生殖毒性

その他の毒性

ヒトにおける見解

引用文献

- 1) Kitagawa H, Kawano H, Satoh 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

英名 Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate

CAS

別名

収載定書 薬協規(2003)

用途 結合剤、コーティング剤

最大使用量

経口投与 214.8mg

単回投与毒性

ラット及びウサギ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)の急性毒性試験を行った。いずれの種においても2.5g/kgの単回経口投与で死亡例はなく、行動異常も見られなかった。LD50は2.5g/kg以上である。¹⁾ (Hoshi et al., 1985)

反復投与毒性

ラット

雌雄のラットに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。体重増加の軽度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、雄ラットで体重増加の抑制が見られる例が数見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な用量反応性は見出さなかった。¹⁾ (Hoshi et al., 1985)

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

ラット

Slc: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)の発育毒性を試験した。妊娠7-17日の11日間に亘り1日0.25、1.25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。外形、内形及び骨格異常の発生頻度には有意な変化はなかった。HPMCASは胎児の分娩、授乳及び生仔の生後発育、繁殖能に有害な作用を与えなかった。²⁾ (Hoshi et al., 1985)

Slc:SD系ラットを用いてHPMCASの繁殖能を試験した。用量は1日0.25、1.25又は2500mg/kgで、雄には交配前90日から交配終了まで、雌には交配前14日から妊娠7日目までの22日間投与した。雄ラットは妊娠21日目まで屠殺し、胎仔の有無を調べた。HPMCASを投与したラットの交配能力、繁殖能に異常は見られなかった。胎仔にもHPMCAS投与に起因する外形、内形及び骨格異常は見られなかった。HPMCASはラットの交配能力、繁殖能、着床及び胎仔の生育に有害な作用を及ぼさなかった。³⁾ (Hoshi et al., 1985)

Slc:SD系ラットを用いてHPMCASの産後期及び産後後に及ぼす影響を試験した。用量は1日0.25、1.25又は2500mg/kgで、妊娠17日から産後21日目まで経口投与した。妊娠ラットは自然分娩させ、生仔の成長を

察した。最高用量の2500mg/kg群では雄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)

ウサギ

ニュージランド白色ウサギを用いてHPMCASの催奇形性を試験した。用量は1日0.25、1.25及び2500mg/kgで、妊娠8-18の13日間経口投与した。妊娠29日目に母数を屠殺し胎仔を調べた。器官発生期にHPMCASは胎仔毒性及び催奇形性を示さなかった。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

生殖毒性

該当文献なし

その他の毒性

依存性

抗原性

一般薬理

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びカエルを用いてHPMCASの一般薬理作用を試験した。中樞神経系、自律神経系及び心臓系に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には局所麻酔作用もなかった。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唾液分泌の亢進、ラットで胃液分泌の抑制及び胃腸運動上昇が見られたが、いずれも明白な用量反応性はなかった。⁶⁾ (Hoshi et al., 1985)

ヒトにおける見解

該当文献なし

その他

引用文献

- 1) Hoshi N, Yano H, Hirashima K, Kitagawa H, Fukuda Y. Toxicological 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): 147-85
- 2) Hoshi N, Ueno K, Igarashi 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): 203-28
- 3) Hoshi N, Ueno K, Igarashi 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, Igarashi 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, Igarashi 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

和名 ヒマシ油
英名 Castor oil

CAS
別名
収載定書 JP(15) 薬原基・製法(1999) USP/NF(27/22) EP(4)
用途 可塑剤、可塑剤、先沢化剤、コーティング剤、塗料、軟化剤、粘着剤、防曇剤、溶剤、溶剤、溶剤補助剤

最大使用量
経口投与 104mg、筋肉内注射 0.02mL、一般外用剤 500mg/g、舌下適用 0.3mL/mL、歯科外用及び口中用 777mg/g、その他の外用 0.1mL/mL、歯痛鎮痛適用 100mg

JECEFA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、嚥下剤として利用されてきた。便通が起るレベルのヒマシ油は油溶性の栄養素、特にビタミンDの吸収を阻害する。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。しかしながら、適当な長期試験がないため、委員会は安全性の程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日許容摂取量(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%のリチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)を含む。このリ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群経口投与10匹のF344系ラット及びB6C3F1マウスに、ヒマシ油を0, 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臓器重量に多少の異常が認められたが、生物学的に意味のあるものは認められなかった。10%濃度のラット及び5、10%濃度のマウスでは許重量の増加、腹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った。³⁾ (Irwin, 1992) NATL TOXICOL PROG TECH REP SER 1992 MAR:12:1-25)

遺伝毒性
変異原性試験⁴⁾ (Zeiger et al., 1988)

試験系	試験系	濃度	結果	文
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)

胃腸運動及び水分吸収への影響
2mMのリチノール酸ナトリウムは単離ハムスターのjejunum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った。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., 1975a)

リチノール酸は、ラット結腸、ウサギjejunum及びモルモットcaecumから単離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)

ヒトでの環流試験では、管腔内濃度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。環流試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
ヒマシ油は嚥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. 8001-79-4) 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, NDI Publication No. 92-3131, 32 pages, 20 references, 1992

3) ZEIGER, ANDERSON, B. HAWORTH, S. LAWLOR, T. AND MORTELMAANS, J. 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

PageTop

メニューへ |

(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)

チマニーズハムスターの肝臓細胞の染色体異常、13週試験後のマウスの末梢血液赤血球の小核試験は陰性であった。¹⁾ (Irwin, 1992)

PageTop

癌原性
ヒマシ油の主要成分であるリ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)には発癌性は無い。⁴⁾ (Anonymous, 1988)

生殖発生毒性
精子の数や運動性を含めた雄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なかった。また、ラット、マウス共に発情期に変化は見られなかった。²⁾ (Irwin, 1992)

皮膚刺激性
ヒトではアレルギー反応を引き起こすこともあるが、明らかな皮膚刺激性作用はない。ウサギでは、眼に対して緩和作用が、皮膚に対しては緩和刺激性作用がある。⁴⁾ (BIBRA working group, 1990)

リチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)はウサギの非赤血球に対して緩和刺激性作用がある。しかし、皮膚刺激性作用ではない。ヒトでのリチノール酸グリセロールを含有する二つの製品の刺激性のバッチテストを行った結果、皮膚刺激性はなかった。⁴⁾ (Anonymous, 1988)

その他の毒性
細胞毒性
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-methylglucose輸送の抑制やトリパンプの排阻不能等、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⁾ (Gagnella 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絨毛構造に組織学的な変化は認められなかった。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。腸管壁、絨毛突起(villus tips)は崩壊した細胞を伴った空腔上皮細胞で覆われていた。tight junctionには変化はなかった。環流液にはDNAの出現が見られるように、粘膜細胞の剥離が増加が認められた。腸の腸管はsaccharase活性の上昇及び腸管の無細胞部分にリン脂質の出現を伴っていた。また、イヌリン及び分子重18000のデキストランのクリアランス増加が見られた。¹⁾ (Cline et al., 1978)

0.25, 5.0, 7.5及び10.0mMのリチノール酸で環流したウサギ結腸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。2.5mMでは特に鼻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、尿素及びクレア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⁾ (Gagnella et al., 1978)

リチノール酸のリチノール酸への取り込み
成獣ラットに48ヒマシ油含有飼料を25-40日間与えた。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った。ラットは実験開始数日間は実験飼料を拒み体重は減少したが、殆んどの場合、実験飼料を食べようになり初期体重も回復した。実験期間中瀉下作用は見られなかつた。¹⁾ (Stewart et al., 1975b)

和名 ヒマワリ油
英名 Sunflower oil

CAS 8001-21-6
別名 サンフラワー油
収載定書 薬原基(2003) 外環規(2006) EP(5)
用途 原料

最大使用量
経口投与 585 mg

JECEFA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系ラット雄にヒマワリ油、酸化(酸化)ヒマワリ油を飼料に混入して4週間投与した。4%ヒマワリ油群、4%酸化(酸化)ヒマワリ油群、2%酸化ヒマワリ油及び2%ヒマワリ油群、4%脂質群、脂質を飼料に含まない対照群の5群を設けた。その結果、ヒマワリ油投与群では若狭はみられなかったが、酸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1/4に抑制された。また、糞の脂質含量の増加、肝臓の脂肪質性、肝臓のリン脂質含量の減少、単不飽和脂肪酸の増加がみられた。肝ホモジネート中のシチル酸トランスフェラーゼが増加し、単不飽和脂肪酸の酸化との関連が疑われた。アラキドン酸は酸化ヒマワリ油群のリン脂質で増加した。これは、アラキドン酸の合成が促進されたか、エイコサノイドの生合成が停止したことが予想された。¹⁾ (Blanc et al., 1992)

以下については該当文献なし
遺伝毒性
癌原性
生殖発生毒性
皮膚刺激性
その他の毒性
ヒトにおける知見

引用文献
1) Blanc P., Revol A., Pacheco H. Chronic ingestion of oxidized oil in the rat: Effect on lipid composition and on cytidyl transferase activity in various tissues. Nutrition Research 1992; 12: 833-844

メニューへ |

- 20) Grasses F, Simonet BM, Vucenik I, 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 GS. Dietary molar ratios of phytate:zinc and millimolar ratios of phytate x calcium:zinc in South Koreans. *Biol Trace Elem Res*. 2000; 75(1-3):29-41. PMID: 11051584
- 22) Bialostosky 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, Lommerdal 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: 12818787
- 24) Grasses F, March JG, Prieto RM, Simonet BM, Costa-Bauza A, Garcia-Raja A, Conte A. Urinary phytate in calcium oxalate stone formers and healthy people—dietary effects on phytate excretion. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; 34(3):162-4. PMID: 10981488
- 25) Manary MJ, Hotz C, Krebs NF, Gibson RS, Westcott JE, Broadhead 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: 12038813 [PubMed - indexed for MEDLINE]

1 Page Top

| 2000 |

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

CAS 80-12-6
 別名 フェニルエチルアルコール、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 薬法規(2003) 外原規(2006) USP/NF(28/32)
 用途 防腐剤

最大使用量
 原料用剤 0.5mg/g

JE/QFAの評価
 評価は終了していません

急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	≥800 mg/kg	Fassett, 1963 ¹⁾
マウス	経口	≥2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhmanina, 1974 ¹⁾
ラット	経口	≥1800 mg/kg	Rumyantsev et al., 1987 ¹⁾
ラット	経口	≥1500 mg/kg	Moreno, 1982 ¹⁾
ラット	経口	≥1800 mg/kg	Jenner et al., 1984 ¹⁾
ラット	経口	≥2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhmanina, 1974 ¹⁾
ラット	経口	≥1700 mg/kg	Mallory et al., 1982 ¹⁾
モルモット	経口	≥400 mg/kg	Fassett, 1963 ¹⁾
モルモット	経口	≥2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhmanina, 1974 ¹⁾

慢性毒性

ラット Wistar系ラット 1群雌雄各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 8000 mg/kg(8%), 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%)を飲料水に投入して56週間経口投与した。対照群には飲料水を投与した。体重は週1回測定した。アルコール脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、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、脾臓、膵臓)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、相対重量ともに対照群と差はなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの軽微な増加が28、56週目に認められた。臓器重量には変化はみられなかった。肺炎の認められた6例は偶発した。いずれの群にも肺炎は認められた。被験液は いずれの検査項目にも影響はなかったとみなした¹⁾ (Johannsen & Purchase et al., 1985)

与群に母体毒性(死亡率、産仔量、体重増加の抑制)及び胎児毒性(胚吸収、流産、一胎胎児数の減少、胎児体重の低下、外形及び骨格の奇形、化骨遅延)が認められ、中間用量の近傍に母体毒性の閾値があると考えられた。投与群では一胎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(胎動、胎動検骨不全)の発生率が対照群よりわずかに高値であり、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
 該当文献なし

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ニンアミノトランスフェラーゼの活性上昇、チオール基含量増加、血清蛋白量低下(7.2/100mL)が認められた。チオール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 & Rakhmanina, 1974)

ヒトにおける知見
 該当文献なし

引用文献

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

遺伝毒性

試験系	試験結果	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌TA98, TA100, TA1535, TA1537	3 mmol/plate	陰性	Florin et al. 1989 ¹⁾
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ球	詳細不明	陰性	Norppa & Vaino, 1983 ¹⁾

皮膚刺激性
 該当文献なし

生殖毒性

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%飼料に投入して18週間経口投与した。このときの投与量は380, 1900, 3700 mg/kg/日に相当した。一胎の産児、生存出生児の性別などの生殖能には影響はみられなかった。一胎あたりの産児数、生存出生児数の減少が対照群及び低用量2群と比較して高用量群でみられ、投与量に応じた生存出生児数の減少が高用量群2群で認められた。生存出生児数(F1)の体重量減少が、低用量群18週目の妊娠量の減少(F0)に応じてみられた。対照群と高用量群F0マウスの初胎で、投与群では体重量減少(8%以下)、肝臓絶対重量の増加(14%以上)、投与群で肝臓の絶対重量の増加が認められた。その他の臓器、精巣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胎動物と同用量のフェニルエチルアルコールをF1マウスに哺乳後から与えた。F1世代の投与量に応じた体重量減少は高用量群2群で生時から生後74日まで認められた。また、同時期には死亡率の増加も高用量群2群でみられ、最高用量群では交配までに6/56が生存したため、この群は試験を終了とした。F1世代の交配後は、F2一胎あたりの産児数、性別には投与に関連した変化は認められなかった。中間用量群のF2出生児体重量は7%減少した。対照群と投与群の初胎で、投与群では体重量減少(13%以下)、精巣絶対重量の減少(16%以下)、精巣相対重量の減少(14%以下)、腎で体重量減少(7%)がみられた。精巣上体の精子濃度、運動性、形態には差はなかった。低用量群初胎から生まれたF1雄の体重量減少が統計的に有意なわずかな差が認められたが、雄の出生児のみの変化であり、その生物学的意義は不明である。無影響量(NOE)は0.25%濃度の380mg/kg/日と見做られた。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0-15日に強制経口投与した。いずれも投与群出生児の平均体重量及び出生児数は対照群より有意に減少したが、用量の依存的変化はなかった。事案、中間用量群の出生児の平均体重量は対照群より高かった。高用量群の一胎の平均出生児数は他群より増加した。胎児死亡率は中間用量群18%、低用量群10%であった。高投与群には胎児死亡は認められなかった。奇形発生率には、明らかな用量依存性(高投与群100%、中間投与群93%、低投与群50%)が認められた。奇形は主に眼球の硬化、神経管欠損、水腎症及び四肢欠損であった(Mankes et al., 1983)。¹⁾ Long-Evans系妊娠ラットに0.02%(LD50の24%)のフェニルエチルアルコールを経口投与した同じ着床の観察(Mankes et al., 1984, 1985)²⁾において、胎児体重の低下及び胎児死亡が全用量群に認められており、これらの報告と一致性がなかった。ラットを用いて、ヒトの常用量の8000倍を超えるフェニルエチルアルコールを投与したが、催奇形作用は認められなかった。即ち、Sprague-Dawley系ラットにフェニルエチルアルコールをマイクロカプセル化した後、1000, 3000, 10000 ppmを飼料に投入して、1日投与量が50, 150又は500mg/kgとなる様に妊娠0-15日に経口投与した。母体への影響は少なく、投与量の減少が一過性にみられ、結果として高用量群で投与開始2胎間にわずかな体重量減少が認められた。胎児への影響は少なく、対照群3胎児、中間用量群2胎児に奇形が認められ、外観奇形の種類は対照群と投与群で差はなかった。高用量群の胎児においてのみ化骨不全が増加したが、初期の母体の体重量増加障害による可能性が考えられる。骨格変異、早期産児数、胎児死亡率、着床数、一胎あたりの胎児重量、胎児の平均体重量及び性別に対照群と被験物投与群の間には差はなかった。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を飼料に投入して妊娠0-15日に経口投与した。フェニルエチルアルコール投与量は83, 270, 800 mg/kgであった。妊娠20日に屠殺し、抽出胎児を検査した。最高用量群では子宮の発達への有害な影響は無視できるものであった。投与初期に母体体重量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が以外に胎動はなかった。この化骨遅延も生後の発育過程で自己回復できる一過性の変化と考えられた。低用量の2群では、母群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日まで皮膚塗布した。これは140, 440, 1400mg/kgに相当する。ラットを妊娠20日に屠殺し、抽出胎児を検査した。高投

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⁾(Haieh et al., 1982)

ヒトにおける知見

飼用

フェノール4.8 gを飼料として10分以内に死亡した。¹⁾(Anderson, 1955)

フェノール生理食塩液希釈液50.7 gを飼料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(刺激性)がみられ、同様により重篤な心血管機能、呼吸機能への影響が認められた。¹⁾(Bennett et al., 1950)

米国1974年ワイコンシンで起きたフェノールの重度な流出事故では、地下水に流入し、飲料水に影響を与えた。約1ヵ月後、流出事故現場近くの住民が重度な健康被害を訴えた。流出事故から約1ヵ月後、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を連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ヵ月続いた。最初の被曝後4ヶ月日には理学的検査、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なかった。¹⁾(Delfino et al., 1976; Baker et al., 1976)

英国ノースウェー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した344家庭及び250家庭に郵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く見強もっても4.7-10.3 µg/Lであったと推察された。¹⁾(Jarvis et al., 1985)

重度な特異性新生児非胎合型高ビリルビン血症が病院で発生し、育児器具、床、壁の汚染のためフェノールを含む消毒薬を用いたためと判明した。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; Doan et al., 1979)

その他

被験者24名を用いてフェノールのKlingman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⁾(Klingman, 1966)

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⁾(Ree et al., 1987)

曝露した被験者3名にフェノール0.015mg/m³を5分間6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, 1984)

参考文献

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

1 PageTop

メニューへ