

和名 マクロゴール600
 英文名 Macrogol 600

CAS 25322-68-3
 別名 ポリエチレングリコール800, Polyethylene glycol 600
 収載定書 薬品規(2003) 外販規(2006) (体)「化粧品」(マ)「600」 USP/NF (28/23) (Macrogol) EP(5) (Macrogol)
 用途 可塑剤, 滑沢剤, コーティング剤, 溶剤, 溶解補助剤

最大使用量
 経口投与20 mg、一般外用剤450 mg/g、その他の外用2 mg

GRAS
 Food Additivesとしての記載あり(CITE: 21CFR172.820(e))

JECFAの評価
 (分子量10000以下のマクロゴール全体として)
 ラットにおける無毒性量: 経口投与で20,000ppm (2%), これは1,000mg/kg bwに相当する。
 ヒト1日許容摂取量 (ADI) は0-10mg/kg body weightである。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	35600mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
マウス	腹腔内	10200mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	38100mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	32600mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	30500mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
モルモット	経口	28300mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ウサギ	経口	18800mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾

反復投与毒性

雄雌各5例のラットに、PEG200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000及び6000をそれぞれ2, 4, 8, 16および34%の濃度で90日間経口投与した。一般状態の観察、体重、摂食量及び臓器重量(肝臓及び腎臓)測定、並びに病理組織学的検査(肝臓及び腎臓)を行った。結果を下表に示す。

平均分子量	飼料中濃度(%)					
	2	4	8	16	34	34
200	-	-	-	肝重量↑	腎重量↑, 肝重量↑	腎重量↑, 肝重量↑
300	-	-	体重増加↑	肝重量↑	体重増加↑, 腎重量↑, 肝重量↑	腎重量↑, 肝重量↑

400	-	-	-	体重増加↑	肝重量↑
600	-	-	-	体重増加↑, 腎重量↑	腎重量↑, 肝重量↑
1000	-	-	-	体重増加↑	体重増加↑
1500	-	-	体重増加↑	体重増加↑	体重増加↑, 腎重量↑
1540	-	-	体重増加↑	体重増加↑	体重増加↑, 腎重量↑
4000	-	-	体重増加↑	体重増加↑, 腎重量↑	体重増加↑, 腎重量↑
6000	-	-	-	-	体重増加↑, 腎重量↑

-変化なし

PEG8000を除いて、ほぼ同様の変化が認められた。分子量200から4000までの間に、分子量と急性毒性との関連性はみられず、この範囲では明らかな差は認められなかった。PEG600は低分子量のPEGに比較して明らかに低毒性であった。²⁾ (Smyth et al, 1955)

イヌ

該当文献なし。【マクロゴール200】を参照

サル

該当文献なし。【マクロゴール200】を参照

F 遺伝毒性

該当文献なし。【マクロゴール200】を参照

E 癌原性

該当文献なし

B 生殖発生毒性

該当文献なし。【マクロゴール200】を参照

D 局所刺激性

ラット
 【マクロゴール200】または【マクロゴール300】を参照

E その他の毒性

抗原性
 【マクロゴール200】または【マクロゴール300】を参照

E ヒトにおける知見

該当文献なし

D 引用文献

1) WHO Food Additives Series No.14

2) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Well, C.S. The Chronic Oral Toxicology of the Polyethylene Glycols. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 1955. 44. 27-30.

参考

Fruytier-Polloth C: Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology. 2005 214(1-2) 1-38. Review.

和名 マルチール
英文名 Malbitol

CAS 585-88-0
別名
収載公定書 外原類(2006) EP(5)
用途 甘味料、賦形料

最大使用量
経口投与 200mg

ECFCAの評価
(1日許容摂取量(ADI)を特定しない。

単回投与毒性
該当文献なし

反復投与毒性
ラット

マルチール約8%含有している市販製剤をCr:CD(SD)BRラットに0.05, 1.5, 4.5 g/kg bw/dayの用量で投与し、長期投与と発癌性の組合せ試験を行った。長期投与試験では、ラットに52週間(20匹/性/群)、また高毒性試験では、106週間(50匹/性/群)これらの食餌を与え、その後屠殺した。

両試験のラットは、毎日、健康状態や行動変化の徴候を観察した。摂餌量、体重は、最初の12週間は週に1度、その後試験終了までは4週に1度、試験物質投与と直前に記録した。ラットは、2日に1度、死亡の観察を行い、観察された死亡又は瀕死状態での屠殺は、試験終了時の屠殺と同様、剖検を行い、臓器を抽出し重量を測定し、組織学的検査を行った。長期投与試験では、盲腸と大腸直径を測定した。長期投与試験の10匹/性/群は、試験開始前と13、26、52週に検視鏡検査を行った。また血液学的検査、血液化学検査、尿検査を10匹/性/群に14, 26, 51週で行った。

長期投与試験結果、中等度と高用量群では死亡したラットはいなかった。コントロール群で9匹、低用量群で4匹が死亡したが、ほとんどは偶発的な死亡であり、マルチール投与による死亡ではなかった。マルチール投与に関連する臨床的徴候は観察されなかった。また投与は体重に影響を与えなかった。雄において時々、摂餌量の低下がみられたが、明らかな傾向はなかった。平均摂餌量は高用量群の雄で12週と52週に他の群と比較し有意に減少した。投与に関連した目の異常は観察されなかった。血液学的パラメータに時々変化がみられたが、中等度投与群の雄における白血球減少以外は、これらの変化は全ての観察期間にみられていた。血液化学検査及び尿検査ではしばしば有意な変化がみられたが、これらの変化は重要なものではなく、またほとんどが用量依存性ではなかった。肉眼的または組織学的検査では、投与に関連した影響はみられなかった。盲腸直径の有意な上昇が高用量群の雄で観察されたが、これは20匹中9匹における高値によるものであった。低用量及び高用量群の雄にコントロール群と比較し盲腸直径の減少傾向がみられた。本試験における最大無作用量(NOEL)は、高用量である4.5g/kg bw/dayであった。(Conz & Fumero, 1989)

遺伝毒性

2種のマルチール、水添グルコースシロップと結晶マルチールについて、短期試験による遺伝毒性試験を行った。細菌復帰試験において、マルチールはラット肝細胞59株で下及び非存在下において0.5-50 ng/plateの濃度で Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538及びEscherichia coli WP2/r/KM101のどの試験株についても優復帰発起数を引き起こさなかった。小核試験では、2種のマルチール投与後のマウス骨髄において血球の小核出現頻度は有意に上昇しなかった。(Tskizawa Y. et al.,

急性毒性

ラット

マルチール約8%含有している市販製剤をCr:CD(SD)BRラットに0.05, 1.5, 4.5 g/kg bw/dayの用量で投与し、長期投与と発癌性の組合せ試験を行った。長期投与試験では、ラットに52週間(20匹/性/群)、また高毒性試験では、106週間(50匹/性/群)これらの食餌を与え、その後屠殺した。

両試験のラットは、毎日、健康状態や行動変化の徴候を観察した。摂餌量、体重は、最初の12週間は週に1度、その後試験終了までは4週に1度、試験物質投与と直前に記録した。ラットは、2日に1度、死亡の観察を行い、観察された死亡又は瀕死状態での屠殺は、試験終了時の屠殺と同様、剖検を行い、臓器を抽出し重量を測定し、組織学的検査を行った。長期投与試験では、盲腸と大腸直径を測定した。長期投与試験の10匹/性/群は、試験開始前と13、26、52週に検視鏡検査を行った。また血液学的検査、血液化学検査、尿検査を10匹/性/群に14, 26, 51週で行った。

急性毒性試験の結果、死亡率は投与により影響がなかった。投与に関連した臨床的徴候は観察されなかった。マルチールを投与した全ての雄ラットと高用量群の雌の体重は、それらのコントロール群の体重と同様であった。低用量及び中等度投与群の雌の平均体重は、コントロール群よりもわずかに低く、時々統計学的に有意であった。摂餌量は投与により影響がみられなかった。鼻、盲腸を含む全ての臓器にも肉眼的、病理学的検査で投与に関連した変化はみられなかった。剖検のほとんどは小腸がまれに観察されたが、用量依存性ではなく、最も高い頻度で、同じ試験室間で行われたラットでの2年間の発癌性試験で観察されたコントロール群の腸管内であった。剖検が別々又は同時に、高用量群の雄と雌両方において表1に結果をまとめた。良性及び悪性の褐色細胞腫瘍は投与と関連した組織病理学的変化がみられた。表1に結果をまとめた。良性及び悪性の褐色細胞腫瘍は別々又は同時に、高用量群の雄と雌両方においてコントロール群と比較して高頻度で発生した。更に、全ての投与群において軽微から中等度の延髄過形成がコントロール群と比較して高頻度で発生していた。傾向性検定では有意に上昇しており、高用量の雄とコントロール群との間に有意性がみられた。

表1 ラット発癌性試験における剖検にみられた組織病理学的変化

Table with 9 columns: Sex, Dose (0, 0.5, 1.5, 4.5), and 4 rows of tumor types (Benign, Malignant, Total, Neoplastic overgrowth).

雄に乳腺腫瘍の発現率上昇がみられた。コントロール群4/50 (8.0%)、低用量群2/43 (4.6%)、中等度投与群8/50 (16.0%, P<0.05)、高用量群10/50 (20.0%, P=0.04)。傾向は有意差(P=0.013)がみられたが、高用量群での発現はコントロール群よりも有意差をもってまれであった。乳腺腫瘍と褐色細胞腫瘍の発現率上昇はみられなかった。乳腺腫瘍の発現率は、同じ試験室で1978年から1989年の間に行われた7試験での雄ラット乳腺腫瘍発現率(0 to 22%)のコントロール範囲内であった。(Conz & Maraschin, 1992)

以下については該当文献なし

生殖発生毒性

生殖毒性

その他の毒性

ヒトにおける知見

75歳の時に脳腫瘍と診断された87歳女性。1998年3月に腹部膨脹と食欲低下発現。患者はグリベンクラミド5mg/日とacarboseを服用しており、1997年から1日100gのマルチールを常用していた。患者は、麻痺性イレウスが、腸管拡張気腫(PCI)を併発していると診断された。この症状はダイエットの中止またはacarboseとマルチール使用中止によりすぐに回復した。患者の状態は、二難症とマルチールの発現により発生したガスによるものと考えられた。小腸運動性の低下は既知の腸管自律神経神経症及び甲状腺機能低下症によるものである。患者の臨床経過は麻痺性イレウスとPCIはαグルコシダーゼ阻害剤のまれな副作用として記載されており、本薬剤は、消化されない代替糖を摂取している患者への使用は、注意が必要である。(Azami Y., 2000)

チョコレートに含まれているマルチール摂取の消化管への影響はほとんど知られていない。本試験は、マルチールが消化管症状を増加させるか、また消化管症状は用量依存性であるかを確かめるために行った。マルチールによる呼吸水素排出が用量依存性を検証した。

18-23歳の健康な20例に白砂糖40g、白砂糖10g+マルチール30g、マルチール40gを含むチョコレートを絶食後(チョコレート摂取前後の22時から飲食せず)または絶食せずに摂取させ、二重盲検クロスオーバー試験を行った。絶食と非絶食で症状の違いはみられず、それぞれの投与群における症状に及ぼす影響もみられなかった。30gマルチールは白砂糖摂取と比べ症状に有意な違いはみられなかったが、40gマルチールは、軽微な腹痛(P<0.05)と軽微な膨満(P<0.01)がみられたが、中等度または重度な症状ではなかった。30または40gマルチールは、白砂糖摂取と比べ有意な便通増加はみられなかった(P>0.05)。別の試験において18-24歳の健康な人に呼吸H2試験の前に同様の試験物質を摂取させた。40gマルチール入りチョコレートは、30gマルチール(P<0.05)及び白砂糖(P<0.01)よりも呼吸H2排出が大きかった。また30gマルチールは、白砂糖(P<0.05)よりも呼吸H2排出が大きかった。チョコレート中の30gマルチールは若年成人に有意な症状を引き起こさなかったが、40gマルチールは、軽微な腹痛と放屁を引き起こしたが、重症の増加はなかった。呼吸H2排出の上昇は、多価アルコールの大腸内発酵を示唆することである。(Storey DM et al., 1988)

異なる多価アルコールをミルクチョコレートに混ぜて摂取したとき耐症状の違いがあるかを検討した。また、症状が用量依存性であるかどうかを検討した。ソルフォード大学の学生から18-24歳の59例の健康な人を募り無作為に二重盲検クロスオーバー試験を行った。被験者は白砂糖、イソマルト、ラクチール、マルチール又は白砂糖とイソマルト、白砂糖とラクチール、白砂糖とマルチールの混合物(10:30 w/w)それぞれ40gを含む100gのミルクチョコレートを取った。1週間の間隔をあけて、それぞれのチョコを研究として摂取した。被験者は、腹痛、膨満、痙攣、消化管運動及び下痢の頻度と重症度を記録した。30gまたは40gのラクチール摂取は、白砂糖含有チョコレートと比較し、全ての症状の頻度及び重症度が有意に高かった(P<0.01)。向性40gのイソマルトも軽微な膨満(P<0.01)を含む全ての症状の発生率が高かったが、ラクチールと異なりどれも非重症なものとして評価された。40gマルチールの摂取は、腹痛、膨満、痙攣、下痢の発生率が高く、白砂糖よりも耐症状が低く、症状は軽微と評価された。30gまでの減量により、軽微な膨満を除く全ての症状は減少した。マルチールは、1日30g(P=0.03)または40g(P=0.19)のどちらかを摂取したときも膨満の影響はみられなかった。本試験は、イソマルト、ラクチール、マルチールをミルクチョコレートに入れて摂取した後にみられる消化管症状において有意な違いがみられたことを示した。しかしながら、これら3種の多価アルコール全てで、症状の発生率、重症度は用量依存性であった。(Koutsou GA. et al., 1998)

腸アルコールを含む甘味料摂取の消化管耐性を評価するために二重盲検無作為クロスオーバー試験を行った。12例の健康な人からのものである摂取パターンをシミュレーションするために、マルチールまたは白砂糖を時々(どちらかの糖を週に1度)または定期的に(第2期:9日間毎日)のどちらかで終日摂取させた。どちらの摂取パターンにおいても1日の糖摂取量は、下痢または重度な消化管症状が発現するまで増量し、その量を記録した。第1期(時々摂取)では、平均値はマルチールで92±8g、白砂糖で106±4gであった(P=0.059)。消化管症状の平均重症度は、それぞれ1.1と1.2であった(P=NS)。下痢はそれぞれ6例、1例にみられた(P=0.035)。第2期(定期的摂取)では、平均値はマルチールで93±8g、白砂糖で113±7gであった(P=0.008)。消化管症状の平均重症度は、それぞれ1.7と1.2であった(P=NS)。しかしながら、下痢はそれぞれ8例と3例にみられた(P=0.04)。マルチールと白砂糖の値は、2つの期間のあいだで違いはみられなかった。後の試験条件下では、白砂糖と比較すると、①マルチールの時々摂取または定期的摂取は重度な消化管症状を引き起こさなかった。②マルチール摂取の両パターンにおいて、下痢の発現率は高かったが、マルチールの普段の使用量よりかなりの高用量でのみみられた。③マルチールは9日間の摂取期間後に腸内細菌叢の適応現象を引き起こさなかった。(Ruskone-Fourmestraux A. et al., 2003)

20例の健康な人(男性10例、女性10例)及び6例の糖尿病患者(男性3例、女性3例)にマルチールまたはソルビトール0.8g/kgを摂取させた。マルチールとソルビトールによりそれぞれ75及び95%以下痢が発現した。ほとんどの被験者の便は水様であった。摂取後2時間のそれぞれ75及び95%の血糖値は、0.3mg/dLよりも低かった。摂取後2時間のNa、K、Cl、BUN、グルコース、インスリンの血中濃度に変化はみられなかった。(Koizumi N et al., 1983)

この項は食品・医薬品共有用添加物の安全性研究の費用による研究である

参考文献

1) CONZ, A. & FUMERO, S. (1989). Combined chronic toxicity/carcinogenicity study in Sprague Dawley Cr:CD(SD)BR rats treated with the test article MALBITR (crystal powder) administered at the dosages of 0, 0.5, 1.5, and 4.5 g/kg/day in the diet: chronic toxicity study. Unpublished report from RBM, Istituti di Ricerche Biomediche, Ivrea, Italy. Submitted to WHO by Cerestar Research & Development, Vitvoorde, Belgium.

2) Takizawa Y. et al. Mutat Res. 1984 137(2-3):133-7
3) CONZ, A. & MARASCHIN, R. (1992). Combined chronic toxicity/carcinogenicity study in Sprague Dawley Cr:CD(SD)BR rats treated with the test article MALBITR (crystal powder) administered at the dosages of 0, 0.5, 1.5, and 4.5 g/kg/day in the diet: carcinogenicity study. Unpublished report from RBM, Istituti di Ricerche Biomediche, Ivrea, Italy. Submitted to WHO by Cerestar Research & Development, Vitvoorde, Belgium.
4) Azami Y. Intern Med. 2000; 39(10): 826-9
5) Storey DM et al. J Nutr. 1988 128(3): 587-92
6) Koutsou GA. et al. Eur J Clin Nutr 1998 50(1): 17-21
7) Ruskone-Fourmestraux A. et al. Eur J Clin Nutr. 2003 Jan; 57(1):28-30
8) Koizumi N et al. CHEMOSPHERE. 1983, 12 (1). 117-124

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 マルチトール液
英文名 Maltitol Solution

CAS 585-88-6(マルチトール)

別名

収載公定書 外原規(2006) EP(5)(Maltitol,liquid)

用途 甘味剤

☑最大使用量
経口投与 4800mg

☑JECFAの評価
(1日許容摂取量(ADI)を特定しない。)

以下については該当文献なし。【マルチトール】を参照

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

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 マルトース水和物

英文名 Maltose

CAS 69-79-4(無水物)

別名

収載公定書 JP(15) 外原規(2006)

用途 安定(化)剤, 甘味剤, 矯味剤, 賦形剤

☐最大使用量

静脈内注射 10g、筋肉内注射 441mg、皮下注射 441mg、皮内注射 441mg、その他の注射 882mg

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

28歳男性、ジブカインによる脊椎麻酔施行下、両側単径ヘルニア根治手術を施行。手術終了時、マルトース5%含有酢酸ナトリウム溶液静脈内投与直後に全身紅潮及び循環虚脱が発現。エフェドリン32mg及びメチルプレドニゾン250mgをリンガー溶液1000mlを点滴静注投与した。皮膚試験は、マルトース溶液に陽性を示した。臨床症状及び皮膚試験により、本症例はマルトースに対するアナフィラキシー反応であることが示唆された。¹⁾ (Enokibori M, et al., 1998)

43歳腎不全のある女性、血小板減少症の治療のため1g/kgの免疫グロブリン10%マルトース溶液(Gamimune-N)を静脈内投与中にマルトースの副作用により急性低ナトリウム血症が発現した。患者は4回、免疫グロブリンの静脈内投与を受け、それぞれの投与中に低ナトリウム血症が発現した。血中マルトース及びナトリウム濃度を治療中に測定した。マルトースの代謝産物は、血中ナトリウム濃度を増加させ影響を与える可能性がある。²⁾ (Palevsky PM et al., 1993)

☑引用文献

1) Enokibori M, et al.; Can J Anaesth. 45(1):52-5 (1998)

2) Palevsky PM et al.; Ann. Intern. Med.; 118: 526-528 (1993)

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Home | Top | menu |

和名 マレイン酸
英名 Maleic acid

CAS 110-16-7
別名

収載定書 薬品規(2003) USP/NF(23/23) EP(5)
用途 安定(化)剤, 可塑(化)剤, 緩衝剤, pH調節剤

最大使用量
経口投与 1.8mg, 筋肉内注射 2mg

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口 吸入	708mg/kg >0.72mg/L	Data Sheet 1970 ¹⁾
ウサギ	経皮	1569mg/kg	Data Sheet 1970 ¹⁾

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性

マレイン酸(838-7500 μg/plate)とその1-ナトリウム塩(838-15000 μg/plate)および2-ナトリウム塩(838-15000 μg/plate)は、標準的なAmes Salmonella/mammalian microsome 法(Aroclor-1254-induced rat liver S9の存在下あるいは非存在下)において、変異原性を示さなかった。²⁾(Laks et al., 1988)

SV40ウイルスによって形質変化したヒト胎児腎細胞であるB-32 Cellを使用してDNA合成阻害試験を行った。マレイン酸は、Ames法では陽性、動物実験では肉腫の原因とされているが、本試験では150分以内にDNAの合成速度が低下し陽性であった。³⁾(Yanagisawa et al., 1988)

以下については該当文献なし
E 癌原性
E 生殖発生毒性

局所刺激性

ウサギ
眼刺激スコア 95/100 Data Sheet 1970¹⁾
皮膚刺激スコア 1.55/8.00 Data Sheet 1970¹⁾

その他の毒性

泌尿器系に対する作用
Water系雄性ラットに生理食塩水で溶解したマレイン酸100mg/kg、200mg/kg(10mL/kg)を腹腔内投与した。

3, 6, 12, 24, 48時間後に採血し、尿は24時間採取した。血中尿素窒素及び血中クレアチニン値は、100mg投与前で増加あるいは増加傾向、200mg投与前では24時間までは顕著な増加が認められた。200mg投与前では尿中タンパク及び尿中グルコースの顕著な増加が認められた。⁴⁾(Yemada et al., 1995)

実験動物へのマレイン酸投与は、急性で可逆的な腎臓組織のファンクニ症候群に類似する複合性腎障害を来す。Sprague Dawley系雄性ラットにマレイン酸(100mg/kg)を静脈内投与した。マレイン酸投与2時間後、近位尿管管において初期の可逆的なNaKATPase活性の低下(2324 | 81から1448 | 55 pmol/min)を来した。24時間後にほぼベースラインまで回復した。⁵⁾(Mujais SK, 1993)

ヒトにおける知見

21名の白人女性(22から51歳)で試験群を形成した。20%マレイン酸を同一人の掌側前腕部と毛をさみで切り込んだ後の大腿骨部に適用した。マイクロビペットを用いて10 μLの20%マレイン酸を直径1cmの皮膚円上に適用した。試験部分は乾燥し、開放状態とした。全例を24時間、10例を48時間観察した。24時間後、大腿骨部の78%、前腕部の82%に紅腫の陽性反応がみられた。48時間後は24時間後よりも反応が弱っていた(2例に紅腫)。⁶⁾(Britz et al., 1979)

参考文献

- 1) Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Northbrook, Illinois, Data Sheet No. 7-4/70, 2(1970)
- 2) LAKE R.S., DEVITO G.L., SZOT R.J., SCHWARTZ E. Nonmutagenicity of maleic acid and its sodium salts in Salmonella assays. 1988; 205: 1-5
- 3) YANAGISAWA K., NISHIO K., GOTOH S. Screening for Carcinogens by the DNA Synthesis Inhibition Test Using Human Fibroblasts. 1987; 183(1): 89-94
- 4) YAMADA T. Studies on the Mechanisms of Renal Damages Induced by Nephrotoxic Compounds. 1995; 49(8): 447-457
- 5) MUJAIKS SK. Maleic acid-induced proximal tubulopathy: Sodium potassium pump inhibition. 1993; 4(2): 142-147
- 6) BRITZ MB, MAIBACH HL. Human cutaneous vulvar reactivity to irritants. CONTACT DERMATITIS. 1979; 5: 375-377

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 マロン酸
英名 Malonic Acid

CAS 141-82-2
別名 プロパンジエノイック酸, propanedioic acid, メタンジカルボキシル酸, methanedicarboxylic acid

収載定書 薬品規(2003)
用途 安定(化)剤

最大使用量
経口投与 0.03mg

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	1,310mg/kg	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc, Data Sheet No.22-3/71, Zepges, 19711971 ¹⁾

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性

マロン酸ジエトリルの遺伝毒性をサルモネラ菌株(TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537)を用いた salmonella microsome assay (ユームス試験)により評価した。代謝活性化の有無に関わらず3,333mcg/plateでの遺伝毒性は陽性であった。²⁾(Zeiger et al., 1988)

以下については該当文献なし

E 癌原性
E 生殖発生毒性
E 局所刺激性

その他の毒性

肝毒性
ラット肝細胞をもちいてマロン酸ジソプロピルエステルの肝毒性を検索した結果、最高濃度(4mM)においても組織障害性は認められなかった。³⁾(Jinno, 1997)

ヒトにおける知見
該当文献なし

参考文献

- 1) Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Northbrook, Illinois, Data Sheet No. 22-3/71, 2pages, 19711971
- 2) Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., & Mortelmans, K. 1988; Environmental and Molecular Mutagenesis, 11, Supplement 12: 1-158
- 3) Jinno, H., Hanioka, N., Nishikawa, R., Yoda, R. Hepatotoxicity of diisopropyl ester of malonic acid and chloromalonic acids, disinfection by-products of the fungicide isoprothiolane. Arch Toxicol. 1997; 71: 550-555

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 ミリスチルアルコール
 英名 Myristyl Alcohol

CAS 112-72-1
 別名 1-tetradecanol

収載公定書 薬法規(2003) 外産規(2006) USP/NF(28/23)
 用途 基剤、コーティング剤、乳化剤

最大使用量
 経口投与 2mg、一般外用剤 35mg/g

急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口(100%)	>8.0g/kg	Egan, 1974 ¹⁾
ラット	経口(0.8% in moisturizing lotion)	>5.0g/kg	CTFA, 1981 ²⁾
ウサギ	皮膚(0.8% in moisturizing lotion)	>2.0g/kg	CTFA, 1981 ²⁾

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性

局所刺激性

皮膚一次刺激性

ウサギを用いてDraize法により評価した。対毛した健康皮膚及び損傷皮膚に0.8%ミリスチルアルコールを含有するモイステラーローション0.5mLを24時間閉鎖貼付した。いずれの皮膚に対しても皮膚一次刺激性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981)

眼刺激性

ウサギ(8例)の眼に対して3.0%濃度のミリスチルアルコールを含有する刺激性エアゾルを1/10mLそれぞれ点眼した。9例は、点眼後2秒洗眼した群(3例)、点眼後4秒洗眼群(3例)、点眼後の洗眼無し群(3例)の3群に分けて観察した。その結果、リンス群で軽度の刺激性が、リンスをしなかった群では中等度の刺激性が認められた。²⁾(CTFA, 1983)

ウサギ(8例)に対して0.8%濃度のミリスチルアルコールを含有するモイステラーローションを1/10mL点眼し、点眼1、2、3日後の眼反応を観察した結果、陽性反応はみられず、被験物に刺激性はないものと考えられた。²⁾(CTFA, 1981)

その他の毒性

吸入毒性

SD系ラットを用いて吸入毒性試験を実施した。ミリスチルアルコール192mg/L airに暴露10分後に、全てのラット(10例)において運動失調と中等度の鼻刺激性が認められた。²⁾(CTFA, 1981)

ヒトにおける知見

皮膚刺激性・皮膚感受性

53名の0.8%ミリスチルアルコールを含有するモイステラーローションを4週間使用したが、異種皮膚刺激性は認められなかった。また、51名に対して0.25%ミリスチルアルコールを含有するモイステラーローションを毎日1ヶ月間使用した試験では、使用開始1日後にほてり感を生じた症例が1例あったが、本品において異種皮膚刺激性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981, 1983)

0.25%のミリスチルアルコールを含有するモイステラーローションを220名の男性と女性の背部皮膚に24時間閉鎖貼付し、24時間の休止後再度24時間貼付した試験において、皮膚刺激性及び皮膚感受性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1983)

0.10%のミリスチルアルコールを含有するモイステラーローションを106名の皮膚に24時間閉鎖貼付するは閉鎖貼付と24時間の休止を10回繰り返す。最終的に2-3週間の休止後再度48時間閉鎖貼付に塗布し評価した。閉鎖貼付部位では軽微な非小毒性の反応が4例、強い小毒性反応が1例にみられたが、刺激性・感受性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981)

光感受性

0.10%のミリスチルアルコールを含有するモイステラーローションを52名に対して使用したが、光感受性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981)

参考文献

- Egan, R.R., Portland, O., Higher alcohols in skin lotions. Cosmet. Parfym. 1974; 89:39-42
- Mary Ann Liebert, Inc. Final Report on the Safety Assessment of Cetearyl Alcohol, Cetyl Alcohol, Isostearyl Alcohol, Myristyl Alcohol, and Behenyl Alcohol. Journal of the American College of Toxicology. 1988; 7:358-413

[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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home | Top | menu]

和名 ミリスチン酸
 英名 Myristic Acid

CAS 544-63-8
 別名 Tetradecanoic acid

収載公定書 薬法規(2003)
 用途 基剤

最大使用量
 一般外用剤 4mg/g

JECEFAの評価

飽和の直鎖系直鎖脂肪酸化水素で、第一級アルコール、アルデヒド及び酸の評価において、現行のレベルで香料として用いられる場合、安全性の懸念はない。¹⁾(WHO, 1998)

急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>5000mg/kg bw	Moreno, 1977 ¹⁾

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
細菌突然変異生成試験	Mouse lymphoma LS178Y TK+/-	82.5 μg/ml 125 μg/ml	陰性	Heck et al., 1989 ¹⁾
エイムステスト法 (plate incorporation assay)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538	10 mg/plate	陰性	Heck et al., 1989 ¹⁾
改良エイムステスト法 (preincubation method)	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535 and TA1537	3333 μgまで/plate	陰性	Zeiger et al., 1988 ¹⁾

以下については該当文献なし

- 発癌性
- 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

参考としてアメリカ、およびヨーロッパにて、香料として毎年用いられている使用量のデータを以下に示す。¹⁾

皮膚刺激性・皮膚感受性

	年間生産量	1日摂取量目安	成人摂取量	小児摂取量
EU	0.39t	72 μg/day	72 μg/day	1.2 μg/day
USA	1.1t	180 μg/day	150 μg/day	2.6 μg/day

参考文献

- Who Food Additives Series No.40 Saturated Aliphatic Aicyclic Linear Primary Alcohols, Aldehydes, 1998 (accessed ; Sep. 2005)

[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

和名 ミリスチン酸イソプロピル
英名 Isopropyl Myristate

CAS 110-27-0

別名 IPM, イソプロピルミリスレート, Isopropyl myristate, Tetradecanoic acid 1-methylethyl ester

収載公定書 薬品類(2003) 外品類(2006) USP/NF(27/22) EP(6)

用途 可塑剤, 基剤, 薬油(化)剤, 光沢化剤, 軟化剤, 乳化剤, 賦形剤, 分散剤, 溶剤, 溶解剤, 溶解補助剤

最大使用量

一般外用剤 450mg/g, 経皮 12mg/g, 舌下適用 100mg/g, 直腸腔尿道適用 50mg/g, その他の外用 44mg/g, 軟化剤

JECPAの評価

香料添加剤として使用した場合の現状の摂取量では, 安全性に関する懸念はない。1日許容摂取量(ADI)は推定できず規定していない。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	49.7mg/kg	Lewis, 1996 ¹⁾
マウス	腹腔	> 100mL/kg	Platcow, 1954 ²⁾
ラット	経口	> 16mL/kg	Anonymous, 1982 ³⁾
ウサギ	経皮	5g/kg	Lewis, 1996 ¹⁾

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

突然変異試験

ミリスチン酸イソプロピルの遺伝毒性をサルモネラ菌(TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)を用いたsalmonella/microsome assay (エームス試験)により評価した。代謝活性化の有無に関わらず50mcg/plateでの遺伝毒性は陰性であった。⁴⁾ (Blevins et al, 1982)

発癌性

マウス

1群50例の7週齢雌性Swissマウスの対毛した背部に10, 50あるいは100%ミリスチン酸イソプロピル0.02mLを2週2回, 動物が死亡するまでの10-110週間滴下した。10及び50%ミリスチン酸イソプロピル群の各1例の背部皮膚, 10%群の1例の腹部皮膚, 50%群の1例の腹部に腫瘍がみられた。しかし, 腫瘍の発生頻度に無知量群(n=150)あるいは溶媒群(アセトン, n=50)と有意差はみられなかった。⁵⁾ (Stanbeck et al, 1974)

50%ミリスチン酸イソプロピル(溶媒:イソプロピルアルコール)は, 0.15%ベンゾ[a]ピレンの Maus皮膚に対する発がん作用を有意に増強した。⁶⁾ (Anonymous, 1982)

皮膚一次刺激性:ワセリンで調製した20%ミリスチン酸イソプロピルを48時間閉塞塗布したが, 刺激性はみられなかった。⁷⁾ (Anonymous, 1982)

皮膚累積刺激性:100%ミリスチン酸イソプロピルを25名に21日間連日塗布した。ミリスチン酸イソプロピルに軽微な刺激性がみられたが, その程度はベビーオイルより弱いものであった。⁸⁾ (Anonymous, 1982)

感作性

感作性:Kligman Maximization法によりワセリンで調製した20%ミリスチン酸イソプロピルの感作性を25名で評価したが, 感作性はみられなかった。⁹⁾ (Anonymous, 1982)

感作性:ワセリンで調製した20%ミリスチン酸イソプロピル(8117名)あるいは10%ミリスチン酸イソプロピル(4554名)をパッチテストで評価した。何れの群においても8名(20%ミリスチン酸イソプロピル群:0.099%, 10%ミリスチン酸イソプロピル群:0.18%)で陽性反応がみられた。¹⁰⁾ (Uter, 2004)

参考文献

- Lewis R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996: 1990
- Platcow EL, Voss E. A study of the adaptability of isopropyl myristate for use as a vehicle for parenteral injections. J. Am. Pharm. Assn. 1954; 43: 890-92
- Anonymous. Final report on the safety assessment of myristyl myristate and isopropyl myristate. J. Am. Coll. Toxicol. 1982; 1: 55-80
- Blevins RD, Taylor DE. Mutagenicity screening of twenty-five cosmetic ingredients with the salmonella/microsome test. J. Environ. Sci. Health. 1982; A17: 217-39
- Stanbeck F, Shubik P. Local of toxicity and carcinogenicity of some commonly used cutaneous agents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974; 30: 7-13
- Stanbeck F. Local and systemic effects of commonly used cutaneous agents: Lifetime studies of 16 compounds in mice and rabbits. Acta. Pharmacol. et Toxicol. 1977; 41: 417-31
- Fitzgerald JE, Kurtz SM, Schardein JL, Kaump DH. Cutaneous and parenteral studies with vehicles containing isopropyl myristate and peanut oil. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1988; 13: 448-53
- Campbell RL, Bruce RD. Comparative dermatotoxicology. I. Direct comparison of rabbit and human primary skin irritation responses to isopropylmyristate. Toxicol Appl Pharmacol. 1981; 59: 555-63
- Uter W, Schnuch A, Geier J, Lessmann H. Isopropyl myristate recommended for aimed rather than routine patch testing. Contact Dermatitis. 2004; 50: 242-44

ウサギ

1群5例の8週齢ニュージランドホワイト種ウサギの左耳介内側に10, 50あるいは100%ミリスチン酸イソプロピル0.02mLを160週間塗布した。反復塗布による生存率の低下あるいは局所変化はみられず, また塗布部位を含めた各組織に腫瘍は認められなかった。¹¹⁾ (Stanbeck, 1977)

生殖発生毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

マウス

雄性白色マウスを用いて皮膚刺激性試験を実施した。週1回の休薬を設け28日間対毛した背部皮膚に100%ミリスチン酸イソプロピルを閉塞塗布(1.5×1.5インチ)し, 塗布部位の肉眼的観察をするとともに塗布開始1, 2, 3, 4週目, 塗布期間終了後1, 2週目に各2例の塗布部位の皮膚を剥離し, 病理組織学的検査を実施した。その結果, ミリスチン酸イソプロピルの皮膚刺激性が認められ, 肉眼的には紅斑が出現し, その後蓄積性皮膚亀裂が生じた。組織学的には, 表皮肥厚, 鱗角化, 角化症, 異状腐食, 異状出血がみられた。なお, 塗布部位の変化は塗布期間中に回復する傾向が認められた。¹²⁾ (Fitzgerald et al, 1988)

ウサギ

ニュージランドホワイト種ウサギを用いて皮膚刺激性試験を実施した。対毛した背部皮膚に100%ミリスチン酸イソプロピル溶液を1日2回2週間閉塞塗布(2×3インチ)し, 塗布開始1, 2週目, 塗布期間終了後1, 2週目に各1例の塗布部位の皮膚を剥離し, 塗布部位の内眼的観察をするとともに病理組織学的検査を実施した。その結果, マウスと同様の刺激性が認められた。塗布部位の変化は休薬により段階的に回復した。¹³⁾ (Fitzgerald et al, 1988)

10例のニュージランドホワイト種ウサギを用いて皮膚刺激性試験を実施した。対毛した背部皮膚(4か所/匹)にエタノールで調製した100-2%ミリスチン酸イソプロピル85, 23, 8.3, 1.7mg/cm²(5か所/用重)を24時間間隔で1-5日間, 23時間閉塞塗布(20×20mm)し, 適用部位の紅斑と浮腫の程度をFHA(Draize)スケールで評価した。1.7mg/cm²群では明確な紅斑, 8.3mg/cm²群では中等度の紅斑, 85, 23mg/cm²群では中等度-重度の紅斑がみられた。¹⁴⁾ (Campbell et al, 1981)

対毛したウサギ42例の背部皮膚に100%ミリスチン酸イソプロピルを3日間塗布(2×2インチ)した。塗布部位では浮腫, 重篤な紅斑, 鱗角がみられた。¹⁵⁾ (Anonymous, 1982)

5例の白色ウサギの腹部皮膚にミリスチン酸イソプロピル0.3mL投与したが, 刺激性はみられなかった。¹⁶⁾ (Anonymous, 1982)

モルモット

腹部を対毛したモルモット3例を体温に調節したミリスチン酸イソプロピル0.5%分散液に1日4時間, 3日連続投与まで塗布した。最終投与2日後に腹部皮膚の変化を10段階にスコア化した(10:正常, 1:最も重篤な皮膚反応)。各動物の反応はスコア8-7で, 中等度の鱗角, 軽度のふけがみられた。¹⁷⁾ (Anonymous, 1982)

その他の毒性

抗原性

雄性モルモットを用い, 0.1%ミリスチン酸イソプロピル薬液の皮内投与による皮膚感作性試験を行った。ミリスチン酸イソプロピルに感作性はみられなかった。¹⁸⁾ (Anonymous, 1982)

ヒトにおける知見

刺激性

皮膚刺激性:12名の健康成人男子を用いて皮膚刺激性試験を実施した。背部皮膚(4か所/匹)にエタノールで調製した100-2%ミリスチン酸イソプロピル85, 23, 8.3, 1.7mg/cm²を24時間間隔で1-4日間, 23時間閉塞塗布(20×20mm)し, 適用部位の紅斑と浮腫の程度をFHA(Draize)スケールで評価した。何れの群においても軽微な紅斑がみられた。¹⁹⁾ (Campbell et al, 1981)

皮膚一次刺激性:100%ミリスチン酸イソプロピルを15名に24時間閉塞塗布したが, 刺激性はみられなかった。²⁰⁾ (Anonymous, 1982)

和名 ミリスチン酸オクチルドデシル

英文名 2-Octyldodecyl Myristate

CAS 22766-83-2

別名 ミリスチン酸オクチルドデカン(104793), MOD(慣用名)

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 基剤, 着色剤, 乳化剤

☑ 最大使用量

経口投与 100mg、一般外用剤 180mg/g

以下については該当文献なし

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

| [メニューへ](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ミリスチン酸セチル

英文名 Cetyl Myristate

CAS 2599-01-1

別名 セチルミリスタート, Hexadecyl tetradecanoate, Tetradecanoic acid hexadecyl ester

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 基剤

■ 最大使用量

一般外用剤 30mg/g

以下については該当文献なし

■ 単回投与毒性

■ 反復投与毒性

■ 遺伝毒性

■ 癌原性

■ 生殖発生毒性

■ 局所刺激性

■ その他の毒性

■ ヒトにおける知見

■ 引用文献

| [メニューへ](#) |

和名 ミリスチン酸ミリスチル
英文名 Myristyl Myristate

CAS 3234-85-3

別名 ミリスチルミリスチート, Tetradecyl tetradecanoate

収載公定書 薬協規(2003) 外原規(2006)

用途 基剤

許最大使用量
一般外用剤40mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>14.43 g/kg	MB Research Laboratories, 1978 ¹⁾
ラット	経口	8.0 g/kg	Bio-Toxicology Laboratories, 1975 ²⁾
ラット	経口	> 0.4 g/kg	Avon, 1974 ³⁾

以下については該当文献なし

- Ⅰ 反復投与毒性
- Ⅱ 遺伝毒性
- Ⅲ 発癌性
- Ⅳ 生殖発生毒性

Ⅴ 局所刺激性

Ⅴ-1 皮膚刺激性

18匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。100%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。密封塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。同様の試験を他に2試験、合計3試験実施した。その結果、各試験において、ごく軽度または軽度の刺激性が認められ、その皮膚一次刺激性インデックスは0.11-1.50であった(各試験の皮膚一次刺激性インデックスは不明)。(Avon, 19754),⁹⁾, 1978¹⁰⁾

6匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。100%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。密封塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、軽度の刺激性が認められ、その皮膚一次刺激性インデックスは1.13であった。¹¹⁾(MB Research Laboratories, 1978)

3匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。100%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。密封塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、軽度の刺激性が認められ、その皮膚一次刺激性インデックスは0.5であった。¹²⁾(Leberco Laboratories, 1978)

8匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。コーンオイルに混合した50%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。密封塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、刺激性はほとんど認められ

ず、その皮膚一次刺激性インデックスは0.1であった。¹³⁾(Consumer Product Testing, 1976)

3匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。ミネラルオイルに混合した5%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、刺激性は認められず、その皮膚一次刺激性インデックスは0.0であった。¹⁴⁾(Leberco Laboratories, 1978)

9匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。8%ミリスチン酸ミリスチルを含む香水(成分不明)0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、刺激性は認められず、その皮膚一次刺激性インデックスは0.0であった。¹⁵⁾(Avon, 1974)

眼刺激性

6匹のウサギ(系統及び性別不明)に100%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性は認められなかった。¹⁶⁾(Avon, 1978)

6匹のウサギ(系統及び性別不明)に100%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性は認められなかった。¹⁷⁾(Avon, 1978)

6匹のウサギ(系統及び性別不明)に100%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼にごく軽度の眼刺激性が認められ、点眼終了24、48及び72時間後の平均スコアはそれぞれ2.67、1.0及び0.33であった。¹⁸⁾(MB Research Laboratories, 1977)

6匹のウサギ(系統及び性別不明)にコーンオイルに混合した50%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼にごく軽度の眼刺激性が認められ、点眼終了24、48及び72時間後の平均スコアはそれぞれ1.3、0.33及び0.0であった。¹⁹⁾(Consumer Product Testing, 1976)

6匹のウサギ(系統及び性別不明)にコーンオイルに混合した15%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼にごく軽度の眼刺激性が認められ、点眼終了24、48及び72時間後の平均スコアはそれぞれ3.67、2.0及び0.0であった。²⁰⁾(Bio-Toxicology Laboratories, 1975)

6匹のウサギ(系統及び性別不明)に8%ミリスチン酸ミリスチルを含む香水(成分不明)0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼にごく軽度の眼刺激性が認められ、点眼終了24、48及び72時間後のスコアはそれぞれ1.0、0.0及び0.0であった。²¹⁾(Avon, 1974)

3匹のウサギ(系統及び性別不明)に軽ミネラルオイルに混合した5%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性は認められなかった。²²⁾(Leberco Laboratories, 1978)

Ⅴ-2 その他の毒性

皮膚毒性

10匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に100%ミリスチン酸ミリスチル2.0 g/kgを投与し(詳細な投与方法は不明)、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。紅斑及び痂皮形成のスコアは2以下、浮腫形成のスコアは1以下であった。²³⁾(MB Research Laboratories, 1978)

皮膚感作性試験

10匹の雄モルモットにLandsteinerとJacobの方法を用いて、週3回、合計10回100%ミリスチン酸ミリスチルを皮膚表面に塗布した。第1回目の動作では0.05 mL、以降9回の動作では0.1 mLを塗布した。動作終了2週間後に100%ミリスチン酸ミリスチル0.05 mLで惹起した結果、皮膚感作性は認められなかった。²⁴⁾(MB Research Laboratories, 1978)

8匹の雄モルモットにLandsteinerとJacobの方法を用いて、週3回、合計10回0.1%ミリスチン酸ミリスチルを皮内投与した。第1回目の動作では0.05 mL、以降9回の動作では0.1 mL皮内投与した。動作終了2週間後に0.1%ミリスチン酸ミリスチル0.05 mLで惹起した結果、皮膚感作性は認められなかった。²⁵⁾(Leberco Laboratories, 1978)

Ⅵ ヒトにおける知見

20名の被験者でミリスチン酸ミリスチルを8%含むコロソを24時間クローズドパッチテストで皮膚一次刺激性試験を実施したところ、18名は刺激反応を認めなかったが、1名はドレイズ法で1.0の結果であった。皮膚一次刺激性インデックスを計算したところ、0.05であった。198名の被験者でミリスチン酸ミリスチルを8%含むコロソを反復障害パッチテストで試験した。ミリスチン酸ミリスチルを被験者それぞれの片腕にクローズドパッチで1週間3日、合計10回、誘導のための暴露を行った。14日間の休薬期間をおき、チャレンジテストを行った。ミリスチン酸ミリスチルに感作性はなかった。¹⁰⁾(Elder, 1982)

Ⅶ 引用文献

- 1) MB Research Laboratories, Oral LD50 in rats, submission of data by Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (CTFA), 1978 Jan. 22
- 2) Bio-Toxicology Laboratories, Toxicity studies batch No. 1851, submission of data by CTFA, 1978 Dec. 5
- 3) Avon, Biological evaluation summary report, submission of data by CTFA, 1974 April 4
- 4) Avon, Biological evaluation summary report, submission of data by CTFA, 1978 June 24
- 5) Avon, Biological evaluation summary report, submission of data by CTFA, 1978 Dec. 14
- 6) Avon, Biological evaluation summary report, submission of data by CTFA, 1978 Dec. 13
- 7) MB Research Laboratories, Test for primary dermal irritation in rabbits, submission of data by CTFA, 1978 Nov. 19
- 8) Leberco Laboratories, Assay No. 11365, submission of data by CTFA, 1970 Dec. 4
- 9) Consumer Product Testing, Final report: primary dermal irritation, ocular irritation, acute oral toxicity, 1978 Dec. 13
- 10) Leberco Laboratories, Assay No. 67588, submission of data by CTFA, 1978 Aug. 6
- 11) MB Research Laboratories, Report on rabbit eye irritation, submission of data by CTFA, 1977 Jan. 25
- 12) Leberco Laboratories, Assay No. 67587, submission of data by CTFA, 1978 Aug. 9
- 13) MB Research Laboratories, Acute dermal toxicity in rabbits, submission of data by CTFA, 1978 Jan. 22
- 14) MB Research Laboratories, Guinea pig sensitization, submission of data by CTFA, 1978 Jan. 22
- 15) Leberco Laboratories, Assay No. 11366, submission of data by CTFA, 1970 Jan. 2
- 16) Elder R. et al. Final report on the safety assessment of myristyl myristate and isopropyl myristate J. Am. Coll. Toxicol 1982; 1: 55-80

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 無水ケイ酸水和物

英文名 Anhydrous Silicic Acid Hydrate

CAS

別名

収載公定書

用途 賦形剤, コーティング剤, 滑沢剤

☒ 最大使用量

経口投与 540mg

以下については該当文献なし

☒ 単回投与毒性

☒ 反復投与毒性

☒ 遺伝毒性

☒ 癌原性

☒ 生殖発生毒性

☒ 局所刺激性

☒ その他の毒性

☒ ヒトにおける知見

☒ 引用文献

| [メニューへ](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 無水フタル酸

英文名 Phthalic Anhydride

CAS 85-44-9

別名 1,3-Dihydroisobenzofuran-1,3-Dione

収載公定書 薬添規(2003)

用途 コーティング剤

☑ 最大使用量

経口投与 0.72mg

以下については該当文献なし

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

| [メニューへ](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 **メグルミン**
英文名 **Meglumine**

CAS
別名

収載公定書 JP(15) USP/NF(27/22) EP(5)
用途 可溶(化)剤, pH調節剤, 溶解剤, 溶解補助剤

■最大使用量
静脈内注射 15.4g, 経口投与 80mg

以下については該当文献なし

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

| [メニューへ](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

英文名 Magnesium Aluminometasilicate

CAS

別名 ノイシリン(007800)、ネオアルミンS

収載公定書 局外規(2002) 外原規(2006)

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 吸着剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, コーティング剤, 湿潤調整剤, 賦形剤, 崩壊剤, 分散剤, 防湿剤流動化剤

☑ 最大使用量

経口投与 1.05g、一般外用剤 13.8mg/g、直腸腔尿道適用 63.2mg、歯科外用及び口中用3mg/g

以下については該当文献なし

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

| [メニューへ](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 メタスルホ安息香酸ナトリウム

英文名 Sodium Metasulfobenzoate

CAS

別名

収載公定書 薬添規(2003)

用途 安定(化)剤

☑ 最大使用量

静脈内注射 0.2mg, 筋肉内注射 0.2mg, その他の注射 0.5mg

以下については該当文献なし

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

| [メニューへ](#) |

和名 メタノール
英名 Methanol

CAS 67-56-1
別名 メチルアルコール, カルピノール, Methyl Alcohol, Carbinol, Columbian spirit, Methylated spirit(s), Methyl hydroxide, Monohydroxymethane, Pyroxylic spirit, Wood alcohol, Wood naphtha, Wood spirit

収載定書 薬品類(2003) USP/NF(28/22)
用途 溶剤, 溶解補助剤

最大用量
一般外用剤 878mg/g, 殺虫剤

JECPAの評価
残留メタノール量を深刻な毒性を示さない程度にするために、メタノールの使用はGMPIによって規制すべきである。

動物種	投与方法	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	6.2 g/kg	Kimura et al., 1971 ¹⁾
		9.1 g/kg	Welch et al., 1943 ²⁾
		12.9 g/kg	Deichmann, 1948 ³⁾
		13.0 g/kg	Smyth et al., 1941
		237 mmole/kg	Tichy et al., 1985 ⁴⁾
マウス	経口	0.420 g/kg	Smyth et al., 1941 ⁴⁾
		7.3-10.0 g/kg	Smith et al., 1982 ⁵⁾
		10.5-11.0 g/kg	Gilger et al., 1952 ⁶⁾
		32.6 mmole/kg	Tichy et al., 1985 ⁴⁾
		147 mmole/kg	Tichy et al., 1985 ⁴⁾
ハムスター	経口	267 mmole/kg	Tichy et al., 1985 ⁴⁾
イヌ	経口	8.0g/kg	Gilger et al., 1952 ⁷⁾
ブタザル	経口	3-4 g/kg	Clay et al., 1975 ⁸⁾

動物種	投与方法	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	9.5g/kg	Gilger et al., 1952 ⁷⁾
ウサギ	経口	7.0g/kg	Gilger et al., 1952 ⁷⁾
アカゲザル	経口	3.0 g/kg 7.0 g/kg	Gilger et al., 1952 ⁷⁾ Cooper et al., 1981 ¹⁰⁾

吸入毒性

ラットにメタノールを吸入させた結果、最小致死用量は7-3g/kgであった。毒性症状はヒトと類似していた。最初に軽度の中程胸部が1-2時間発現し、その後約12時間は症状に悪化がみられないまま衰弱が進行し、昏睡となり、約20-30時間後に死亡した。致死量と非致死量との区別が全例(n=4)で異なるアンダーレスとなった。2例では瞳孔散大、瞳孔反射消失および網膜血管を含んだヒトで観察されるメタノール弱性の特異的な症状が観察された。また、1例では視神経浮腫と網膜浮腫が認められた。(Gilger et al., 1955)

れた。臨床検査ではメタノールに起因する変化はみられなかった。¹³⁾ (NEDO, 1987)

イヌ
急性イヌ(n=2)を1000ppmのメタノールに8時間毎に約3分間、連日100日暴露した。しかし、一般状態に変化はみられず、眼毒性も認められなかった。²⁰⁾ (Sayers et al., 1944)

サル
雌性カニウイザル(雌雄各n=3)を650, 2800, 8500ppmのメタノールに1日8時間、週5日、4週間暴露したが、上気道刺激性による症状変化はみられなかった。組織学的検査あるいは眼科学的検査によってともに変化はみられなかった。¹²⁾ (Andrews et al., 1987)

雌性カニウイザル(n=8)を13, 130, 1300mg/m³のメタノールに1日22時間、最高28日間暴露した。神経系において反応性アストログリアの過形成がみられたが、体重、血液学的検査、病理組織学的検査では用量依存性のある変化はみられなかった。反応性アストログリアの過形成は暴露濃度、暴露時間と相関しており、また可逆性の変化であった。²¹⁾ (NEDO, 1987)

伝毒性
突然変異試験
メタノールの伝毒性をサルモネラ菌株(TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)を用いたユームス試験により評価した。代謝活性化の有無にかかわらず伝毒性は陰性であった。²²⁾ (Simmon et al., 1977)

染色体異常試験
OHL細胞をメタノール0.1%で8日間処理したが、姉妹染色体交換は認められなかった。²³⁾ (Obe et al., 1977)

小核試験
マウスに800, 4000ppmのメタノールを5日間暴露したが、血球での小核発現率の増加はみられなかった。また、肺細胞の姉妹染色体交換、染色体異常、小核、および精母細胞のシナプトネマ構造異常の増加もみられなかった。²⁴⁾ (Campbell et al., 1981)

マウスにメタノールを1g/kg経口投与した結果、染色体異常(特に異数性、姉妹染色体交換)および小核を有した多染色赤血球の増加が認められた。²⁵⁾ (Pereira et al., 1982)

癌原性
マウス
8週齢の雌性マウス4系統(BALB/c, Sencar, CD-1, Swiss, 各n=20)の脱毛した背部にメタノール0.025mLを週2回、50週間塗布したが、皮膚での腫瘤が1例に認められたのみであった。²⁶⁾ (Lijinsky et al., 1981)

生殖発生毒性
マウス
CD-1マウス妊娠6-15日に1000, 2000, 5000, 7500, 10000, 15000ppmのメタノールを1日7時間暴露した。5000ppm以上の暴露では、外陽症および口蓋裂の発生率が増加した。胎仔吸収を含んだ胚/胎仔の死亡は7500ppm以上、胎仔重量の減少は1000ppm以上でみられた。強精の用量相関的な増加は2000ppm以上でみられた。母動物に対する無毒性量は7500ppm、発生毒性に対する無毒性量は1000ppmであった。²²⁾ (Rogers et al., 1993)

CD-1マウス妊娠7-9日(神経胚形成期)に15000ppmのメタノールを1日8時間暴露した。その結果、妊娠17日の胎仔において頭部神経管領域の欠損が認められた。頭蓋および顔面の骨格における多数の骨の減少あるいは欠損に関連した閉鎖不全(主に顔面症)、および眼球異常(早期眼瞼開裂、白内障、網膜裂)が胎仔の15%でみられた。²⁷⁾ (Bolton et al., 1994)

ラット
SDラットを200, 2000, 10000ppmのメタノールに1日8時間、週5日暴露した。200ppmへの2および6週間暴露、2000ppmへの6週間暴露により循環血中のブドウ糖レベルは有意な減少がみられた。10000ppmへの8週間暴露では実体形成ホルモンの有意な変化がみられた。なお、肺細胞腫瘍ホルモンの影響は何れの群においてもみられなかった。(Cameron et al., 1984)

SDラットを200ppmのメタノールに1日6時間、1日あるいは1週間暴露した。1日暴露ではテストステロンの有意

動物種	暴露濃度	暴露時間	中毒症状	死因	文献
マウス	72600 ppm	56 hr	昏睡	死亡	Weese, 1928 ¹¹⁾
	72600 ppm	28 hr	昏睡	死亡	
	54000 ppm	54 hr	昏睡	死亡	
	48000 ppm	24 hr	昏睡	生存	
	10000 ppm	23 hr	運動失調	生存	
マウス	152800 ppm	94 min	昏睡	全死亡率45%	Mashbitz et al., 1936 ¹²⁾
	101600 ppm	91 min	昏睡		
	91700 ppm	95 min	昏睡		
	76400 ppm	89 min	昏睡		
	81100 ppm	134 min	昏睡		
ラット	45800 ppm	153 min	昏睡	生存	Loewy et al., 1914 ¹³⁾
	30600 ppm	19.0 min	昏睡		
	60000 ppm	2.5 hr	昏睡, 痙攣		
	22500 ppm	8 hr	昏睡		
	13000 ppm	24 hr	不活発		
イヌ	8800 ppm	8 hr	嗜眠	生存	Weese, 1928 ¹¹⁾
	4800 ppm	8 hr	異常なし		
	2000 ppm	24 hr	異常なし		

雌性白色ラット(n=8)に99.8%メタノールを16mL/kgまで単回経口投与した。投与後24時間のLD50は12.25mL/kgであった。メタノール中毒の臨床症状は、瞳孔散大から歩行障害、呼吸抑制、昏睡へと進展し、投与翌日以降に心不全で死亡した。腎臓の剖検および病理組織学的検査では血管拡張を伴った慢性腎臓病がみられたが、肉眼的には出血および壊壊は認められなかった。¹⁴⁾ (Youssef et al., 1992)

アカゲザルにメタノールを単回経口投与した結果、最小致死用量は2-3g/kgであった。毒性症状はヒトと類似していた。最初に軽度の中程胸部が1-2時間発現し、その後約12時間は症状に悪化がみられないまま衰弱が進行し、昏睡となり、約20-30時間後に死亡した。致死量と非致死量との区別が全例(n=4)で異なるアンダーレスとなった。2例では瞳孔散大、瞳孔反射消失および網膜血管を含んだヒトで観察されるメタノール弱性の特異的な症状が観察された。また、1例では視神経浮腫と網膜浮腫が認められた。(Gilger et al., 1955)

伝毒性

マウス
マウスを48000ppmのメタノールに1日3.5-4時間、暴露時間が24時間になるまで暴露した。動物は昏睡状態にあるものの、死亡例はみられなかった。一方、54時間、54000ppm暴露時は、昏睡に陥った。¹⁷⁾ (Pavlenko, 1972)

B6C3F1マウス(雌雄各n=30)を10, 100, 1000ppmのメタノールに12か月間暴露した。無毒性量は100ppmであった。1000ppm群の雄(暴露開始6ヵ月後)および雌(暴露開始6ヵ月後)で体重増加がみられた。また、体重増加に伴う腎臓の肝細胞脂肪性変生の発生率とその程度がより顕著であった。臨床検査ではメタノールに起因する変化はみられなかった。¹⁸⁾ (Katoch, 1989)

ラット
雌性SDラットを500, 2000, 5000ppmのメタノールに1日5時間、週5日、4週間暴露した。上気道刺激性に起因すると考えられる喉痛および鼻汁の増加が認められたが、顕微鏡、体重、病理組織学的検査、眼科学的検査ではメタノール暴露に起因した変化はみられなかった。¹⁹⁾ (Andrews et al., 1987)

ラット
雌性SDラットを200, 2000, 10000ppmのメタノールに1日8時間、週5日、6週間暴露し、肺細胞の変化について検査した。何れの用量においても肺の変化を示唆する所見はみられなかった。¹⁵⁾ (White et al., 1983)

ラットを0.022mg/Lのメタノールに1日4時間、6か月間暴露すると同時に、0.7mg/kgのメタノールを連日経口投与した。その結果、血液、酸化還元プロセス、肝臓に変化がみられた。17) (Pavlenko, 1972) 2.2.4 F344ラット(雌雄各n=20)を10, 100, 1000ppmのメタノールに12か月間暴露した。無毒性量は100ppmであった。1000ppm群の雌性ラットでわずかな体重増加抑制、肝臓の脂肪および脾臓の相対重量の増加がみら

な減少がみられたが、1週間暴露では影響がみられなかった。²⁸⁾ (Cameron et al., 1985)

妊娠SDラットを用いて評価した。妊娠1-19日に5000, 10000ppm、あるいは妊娠7-15日に20000ppmのメタノールを1日7時間暴露した。胎仔重量の減少と椎骨形成の増加に用量相関がみられた。20000ppm暴露では、胎仔体重減少および膀胱あるいは心血管欠損がみられた。²⁹⁾ (Nelson et al., 1985)

Long-Evansラット妊娠10日にメタノールを1.3, 2.6, 5.2mL/kg単回経口投与した。その結果、出生仔の体重減少、精巣重量、眼球重量(眼球突出、眼球欠損)等の用量相関を伴った椎骨形成がみられた。母動物への影響は胎仔重量減少のみであった。³⁰⁾ (Youssef et al., 1991)

SDラット妊娠17日に200, 1000, 5000ppmのメタノールを1日22時間暴露した。母動物に毒性がみられた。5000ppm暴露では、病理組織学的検査はみられないものの出生の前、甲状腺、肺臓重量の有意な減少が認められた。胎仔に対する無毒性量は1000ppmであった。¹⁶⁾ (NEDO, 1987; Katoch, 1989)

Long-Evansラット妊娠7-19日に15000ppmのメタノールを1日7時間暴露した。その結果、妊娠8-10日の母動物および1-3日齢の出生仔の体重減少がみられた。しかし、出生仔の自発運動量、感覚機能試験、T-遊動、回避学習試験、生帰能には影響が認められなかった。³¹⁾ (Stanton et al., 1995)

in vitro (胚培養)
CD-1マウスの胚では0-8mg/mL、SDラットの胚では0-18mg/mLのメタノール存在下で24時間培養した。ラット胚ではメタノール暴露後24時間さらに培養した。両胚で胚部、胚長、発育スコアの用量相関的な低下がみられた。³²⁾ (Andrews et al., 1985)

CD-1マウス胚の口蓋を0-20mg/mLのメタノール存在下で6, 12, 24, 96時間無血清培養した。暴露濃度あるいは暴露時間に相関して正中上皮的完全消失あるいは口蓋裂の状態が増加した。胚芽白色に影響を及ぼさない濃度のメタノール暴露においても、DNA量の減少がみられた。²⁹⁾ (Abbott et al., 1984)

眼刺激性
ウサギ
ニューラードホワイト種ウサギを用いてOECD試験ガイドラインに準じて眼刺激性試験を行った。結膜充血下部にメタノール0.1mLを適用後、4, 24, 48, 72時間に、ドレイズスコアにより結膜炎、結膜水腫、虹彩炎、角膜混濁の平均スコアを算出し、メタノールの眼刺激性を評価した。その結果、メタノールが結膜炎を引き起こすことが明らかとなった。³³⁾ (Jacobs, 1980)

その他の毒性
48.6ppmのメタノールに6か月間暴露したウサギの網膜光受容細胞とニューラード繊維で超微細構造の変化がみられた。³⁴⁾ (Vendilo et al., 1971)

F344ラットをメタノール10000ppmに8週間暴露した。その24時間後に四酸化炭素0.075mL/kg経口投与し、四酸化炭素投与後0.5, 1, 5, 2, 7, 15, 30, 61日に肝毒性を評価した。メタノールを暴露しない場合の四酸化炭素の肝毒性は0.5-1日で最も顕著で、病理組織学的には微小小葉中心性壊死および軽度の小葉中心性進行性変化であった。この変化は3日には回復した。メタノールを暴露した場合、肝毒性は1-15日で最も顕著で、中等度の小葉中心性壊死と中等度ないしは顕著な進行性変化がみられた。7日には主に慢性炎症と小葉中心性の組織化がみられ、30日に回復した。1-15日のAST、ALTは、メタノール暴露群では四酸化炭素単投与の113-166倍の高値を示し、7-15日まで有意に高いものであった。³⁵⁾ (Simmons et al., 1995)

ヒトにおける知見
成人
メタノール80-600mLを服用した28人は急性代謝性アンダーシス、重篤な視覚障害、急性肺炎等の急性メタノール中毒のために8-36時間以内に入院し、入院後72時間以内に4人が死亡した。回復した24人中18人は後遺症がみられなかったが、6人は両側性視覚障害がみられ、2人は視覚障害のほかに言語障害がみられた。³⁶⁾ (Debiefs et al., 1978; Naraci et al., 1979)

経皮的にメタノールを吸収した小児48人のうち30人に重篤な呼吸抑制がみられ、14人は昏睡に陥った。11人は発作に襲われ、7人は無尿あるいは重要な尿量を減少し、12人が死亡した。⁴¹⁾ (Gimenez et al., 1988)

メタノールを飲用した男性は、頭痛、意識障害、嘔吐、喉痛、頭痛、嘔吐、重篤な代謝性

アシドーシスを呈した。飲用後2日に腹膜透析および炭酸水素ナトリウム療法を行った。飲用後3日のCT検査では両側果核および大脳皮質の壊死・出血がみられ、22日の検査ではさらに変化は拡大した。⁴²⁾ (Hsieh et al., 1992)

II 引用文献

- 1) Kinura ET, Ebert DM, Dodge PW. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1971; 19: 699-704
- 2) Welch H, Slocum GG. Toxicity of methanol. *J Lab Chem Med*. 1943; 28: 1440-1445
- 3) Deichmann WB. Methanol. *J Ind Hyg Toxicol*. 1948; 30: 373-78
- 4) Smyth HF, Seaton J, Fischer L. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol*. 1941; 23: 259-68
- 5) Tichy M, Trcka V, Roth Z, Krivucova M. QSAR analysis and data extrapolation among mammals in a series of aliphatic alcohols. *Environ Health Perspect*. 1985; 61: 321-28
- 6) Smith EN, Taylor RT. Acute toxicity of methanol in the folate-deficient acatalasemic mouse. *Toxicology*. 1982; 25: 271-87
- 7) Giger AP, Potts AM, Johnson JV. Studies on the visual toxicity of methanol. II. The effect of parenterally administered substances on the systemic toxicity of methyl alcohol. *Am J Ophthalmol*. 1952; 35 (Part 2): 113-26
- 8) Giger AP, Potts AM. Studies on the visual toxicity of methanol. V. The role of acidosis in experimental methanol poisoning. *Am J Ophthalmol*. 1955; 39: 63-68
- 9) Clay KL, Murphy RG, Watkins WD. Experimental methanol toxicity in the primate: analysis of metabolic acidosis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1975; 34: 49-81
- 10) Cooper JR, Felig P. The biochemistry of methanol poisoning. II. Metabolic acidosis in the monkey. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1981; 3: 202-9
- 11) Weese H. Vergleichende untersuchungen über die wirksamkeit und giftigkeit der dämpfe niedriger aliphatischer alkohole. *Arch Exptl Pathol Pharmacol*. 1928; 135: 118-30
- 12) Mashbitz LM, Sklianskaya RM, Urieva FL. The relative toxicity of acetone, methyl alcohol and their mixtures. II. Their action on white mice. *J Ind Hyg Toxicol*. 1936; 18: 117-22
- 13) Loewy A, von der Heide R. The uptake of methyl alcohol by inhalation. *Biochem Ztg*. 1914; 65: 230-52
- 14) Yousef AF, Madkour K, Cox C, Weiss B. Comparative lethality of methanol, ethanol and mixtures in female rats. *J Appl Toxicol*. 1992; 12: 193-97
- 15) Andrews LS, Clary JJ, Terrill JB, Boite HF. Subchronic inhalation toxicity of methanol. *J Toxicol Environ Health*. 1987; 20: 117-24
- 16) White LR, Martensen ABL, Nilson OG. Biochemical and cytological studies of rat lung after inhalation of methanol vapour. *Toxicol Lett*. 1983; 17: 1-5
- 17) Pavlenko SM. Certain common traits in the action of industrial non-electrolyte poisons entering the body simultaneously with the water and air. *Gig I Sanit*. 1972; 37: 40-45
- 18) NEDO. Toxicological research of methanol as a fuel for power station: Summary report on tests with monkeys, rats and mice. Tokyo, Japan, New Energy Development Organization. 1987; pp 1-298
- 19) Katoh M. New Energy Development Organization data. Presented at the Methanol Vapors and Health Effects Workshop: What we know and what we need to know - Summary Report. Washington, DC, ILSI Risk Science Institute/US Environmental Protection Agency/Health Effects Institute/American Petroleum Institute. 1987; p A-7.

- 20) Seyers RR, Yant WP, Schrenk HH, Chormysk J, Pearce SJ, Petty FA, Linn JG. Methanol poisoning. II. Exposure of dogs for brief periods eight times daily to high concentrations of high methanol vapor in air. *J Ind Hyg Toxicol*. 1944; 26: 255-69
- 21) NEDO. Toxicological research of methanol as a fuel for power station: Summary report on tests with monkeys, rats and mice. Tokyo, Japan, New Energy Development Organization. 1982
- 22) Ivers B, Hawkins S, Schulz G ed. (1990) Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, 5th ed. Weinheim, Germany, VCH-Verlag 1990; vol 16A: pp 465-488
- 23) Obe G, Ristow H. Acetaldehyde, but not ethanol induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells in vitro. *Mutat Res*. 1977; 56: 211-13
- 24) Campbell JA, Howard DR, Backer LC, Allen JW. Evidence that methanol inhalation does not induce chromosome damage in mice. *Mutat Res*. 1991; 260: 257-64
- 25) Pereira MA, Chang LW, McMillan L, Ward JB, Legator MS. Battery of short-term tests in laboratory animals to corroborate the detection of human population exposures to genotoxic chemicals. *Environ Mutagen*. 1982; 4: 317
- 26) Lijinsky W, Thomas BJ, Kovatch RM. Differences in skin carcinogenesis by methyl nitroso urea between mice of several strains. *Cancer Lett*. 1991; 61: 1-5
- 27) Cameron AM, Nilson OG, Haug E, & Eik-Nes KB. Circulating concentrations of testosterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in male rats after inhalation of methanol. *Arch Toxicol*. 1984; 7 (Suppl): 441-43
- 28) Cameron AM, Zahlsen K, Haug E, Nilson OG, & Eik-Nes KB. Circulating steroids in male rats following inhalation of *n*-alcohols. *Arch Toxicol*. 1985; 8(Suppl): 422-24
- 29) Nelson BK, Brightwell WS, MacKenzie DR, Khan A, Burg JR, Weigel WW, Goed PT. Teratological assessment of methanol and ethanol at high inhalation levels in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1985; 5: 727-38
- 30) Yousef AF, Baggs RB, Weiss B, & Miller RK. Methanol teratogenicity in pregnant Long-Evans rats. *Teratology*. 1991; 43: 487
- 31) Stanton ME, Crofton KM, Gray LE, Gordon CJ, Boyes WK, Mole ML, Peele DB, Bushnell PS. Assessment of offspring development and behaviour following gestational exposure to inhaled methanol in the rat. *Fundam Appl Toxicol*. 1995; 28: 100-10
- 32) Rogers JM, Mole ML, Chernoff N, Barbee BD, Turner CI, Logsdon TR, Kavlock RJ. The developmental toxicity of inhaled methanol in the GD-1 mouse, with quantitative dose-response modeling for estimation of benchmark doses. *Teratology*. 1993; 47: 175-88
- 33) Bolon B, Welch F, & Morgan KT. Methanol induced neural tube defects in mice: pathogenesis during neurulation. *Teratology*. 1994; 49: 497-517
- 34) Andrews JE, Ebron-McCoy M, Logsdon TR, Mole LM, Kavlock RJ, Rogers JM. Developmental toxicity of methanol in whole embryo culture: A comparative study with mouse and rat embryos. *Toxicology*. 1983; 81: 205-15
- 35) Abbott BD, Logsdon TR, Wilke TS. Effects of methanol on embryonic mouse palate in serum-free organ culture. *Teratology*. 1994; 48: 122-34
- 36) Jacobs GA. OECD eye irritation tests on three alcohols: Acute toxicity data. *J Am Coll Toxicol*. 1990; 1: 58-57
- 37) Vendilo MV, Egorov YL, Feldman NG. The effects of methanol and of some higher alcohols on the retina of the eyes (an electronmicroscope investigation). *Gig Tr Prof Zabol*. 1971; 15: 17-21
- 38) Simmons JE, McDonald A, Seely JC & Sey YM. Potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity by

inhaled methanol: Time course of recovery. *J Toxicol Environ Health*. 1985; 48: 203-16

- 39) Dethlefs R, Naraqi S. Ocular manifestations and complications of acute methyl alcohol intoxication. *Med J Aust*. 1978; 2: 483-85
- 40) Naraqi S, Dethlefs RF, Slobodnik RA, Sairere JS. An outbreak of acute methyl alcohol intoxication. *Aust NZ J Med*. 1979; 9: 65-68
- 41) Giminez ER, Vallejo NE, Roy E, Lis M, Izurieta EM, Rossi S, Capuccio M. Percutaneous alcohol intoxication. *Clin Toxicol*. 1988; 1: 39-48
- 42) Hsieh FY, Leu TM, Chia LG. Bilateral putaminal necrosis caused by methanol poisoning: A case report. *Chin Med J*. 1992; 49: 283-88

| PageTop

|メニュー|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 **メタンサルホン酸**

英文名 **Methanesulfonic Acid**

CAS 75-75-2

別名

収載公定書 **薬添規(2003)**

用途 **pH調節剤**

☑ **最大使用量**

筋肉内注射 適量、皮下注射 適量

以下については該当文献なし

☑ **単回投与毒性**

☑ **反復投与毒性**

☑ **遺伝毒性**

☑ **癌原性**

☑ **生殖発生毒性**

☑ **局所刺激性**

☑ **その他の毒性**

☑ **ヒトにおける知見**

☑ **引用文献**

| [メニューへ](#) |

和名 メチルイソブチルケトン
英名 Methyl isobutyl ketone

CAS 108-10-1
別名 イソプロピルアセトン、ヘキノン、Isopropyl Acetone、MIBK

収載公定書 薬品類(2003)
用途 溶剤、溶剤補助剤

最大使用量
一般外用剤 300mg/g

以下については該当文献なし

- 急性毒性
- 慢性毒性
- 皮膚刺激性
- 遺伝毒性
- 発癌性
- 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

急性毒性
聴覚障害に関する試験では、Silvermanら(1948年)がボランティアの男女12例に対して、さまざまな濃度のMIBKへの曝露を15分間実施した。15分間という時間は、嗅覚疲労および粘膜炎の増大または低下について、正確な観察を可能にするものであった。感覚反応の限界は、410 mg/m³(100 ppm)であった。被験者の大半は、820 mg/m³(200 ppm)で不快感を覚え、その濃度では、臭気閾値(1.84 mg/m³) (Rath, 1988年)が低く、刺激作用を示すことから、高濃度の場合に注意が促される。粘性が低いため、MIBKを飲み込んだ場合には、肺内にも吸引されて化学性肺炎が生じることがある。¹⁾(Panason & Winek, 1980)

短期曝露

410 mg/m³(100 ppm)のMIBKに曝露した労働者は、頭痛および悪心か、または呼吸刺激のいずれかを訴えた(Eklins, 1959年)。耐性については、就業日には見られるが、週末にかけて消失するとされた。曝露が82 mg/m³(20 ppm)に低下すると、悪訴は大半が消失した。ヒトボランティアを対象としたHjalmsら(1990年)の試験(第6.3項を参照)では、濃度10~200 mg/m³(2.4~48.8 ppm)のMIBKに2時間曝露すると、ONS症状(頭痛および/または眩暈および/または悪心)が報告された。反応時間問題の成績または暗算テストに関しては、曝露による有意な影響は認められなかった。

眼刺激および呼吸刺激

濃度820 mg/m³(200 ppm)のMIBKに15分間曝露すると、ヒトボランティア12例において眼刺激が認められた(Silvermanら, 1948年)。未希釈のMIBKが眼に入ると有害性の刺激が生じることがある(Shall, 1957年)。410 mg/m³(100 ppm)のMIBKに曝露した労働者のグループは、気道刺激を訴えたが、82 mg/m³(20 ppm)では、悪訴は認められなかった(Eklins, 1959年)。ヒトボランティアを対象としたHjalmsら(1990年)の試験(第6.3項を参照)では、10、100および200 mg/m³(2.4、24.4および48.8 ppm)の濃度に2時間曝露すると、特に鼻咽喉に刺激が認められることが報告された。

長期曝露

1日あたり最大2050 mg/m³(500 ppm)のMIBKに20~30分間曝露し、就業日の残りの大半を328 mg/m³(80 ppm)に曝露した労働者では、労働者19例の中で半数を上回る者が腕力減、食欲不振、頭痛、眼刺激、胃痛、悪心、嘔吐および咽頭炎を訴えた。少数の労働者が不眠症、眩暈、肩やけ、筋骨痛および多少のふらつきを経験した。4例では、肝がわずかに腫大し、6例には、非特異性大腸炎が認められた。臨床化学検査では、いずれの労働者においても異常は判明しなかった。5年後に作業環境等が大いに改善され、MIBKの最大濃度は410~430 mg/m³(100~105 ppm)となり、総濃度が205 mg/m³(50 ppm)となった。少数の労働者が依然として消化管系および中枢神経系の症状を訴え、2例ではわずかな肝腫大が持続していたが、このほかの症状は消失した。²⁾(Armelii et al, 1978)

が、経毒性も催奇形性も示さなかった。4100 mg/m³および1230 mg/m³では、急性毒性は認められず、胚毒性、胎児毒性および催奇形性を示す証拠も認められなかった。

MIBKは、代謝活性化を伴う場合も伴わない場合も、いずれも細菌試験系(ネズミチフス菌(Salmonella typhimurium)および大腸菌(Escherichia coli))において、遺伝子突然変異を誘発しなかった。酵母(Saccharomyces cerevisiae)の糸状菌遺伝子変異に対する試験(代謝活性化を伴う場合と伴わない場合の両者)および培養哺乳類細胞(マウスリンフォーマ)を用いた遺伝子突然変異試験においても、陰性結果が得られた。ラット初代肝細胞における不定期DNA合成ならびにラット肝細胞(RL4)における染色体損傷に対するin vitroアッセイにおいて陰性であり、さらに、in vivoのマウス小腸試験で陰性であった。以上のデータから、MIBKが遺伝毒性を示さないことが明らかになっている。

引用文献

- 1) Panason & Winek, Aspiration toxicity of Ketones, Clin. Toxicol., 1980; 17: 271-317
- 2) Armelii, G., L.NARIF, & MARTORANO, G. [Clinical and haematocytological examination in workers exposed to the action of a higher ketone (MIBK) repeated after 5 years.] Lav.Um., 1988; 20: 418-424
- 3) Dowty B.J., LASETER, J.L. & STORER, J. The transplacental constituents. Pediatr. Res., 1978; 10: 698-701
- 4) OH, S.J. & Kim, J.M. Giant axonal swelling in "Huffer's" neuropathy. Arch.Neurol., 1978; 35: 583-588
- 5) AUBUNGHON, J., ROBINS, H.L. & VISESKUL, C. peripheral neuropathy after exposure to methyl isobutyl ketone in spray paint. Lancet, August 1978; 18: 383-384

| Page Top

| メニュー |

つきを経験した。4例では、肝がわずかに腫大し、6例には、非特異性大腸炎が認められた。臨床化学検査では、いずれの労働者においても異常は判明しなかった。5年後に作業環境等が大いに改善され、MIBKの最大濃度は410~430 mg/m³(100~105 ppm)となり、総濃度が205 mg/m³(50 ppm)となった。少数の労働者が依然として消化管系および中枢神経系の症状を訴え、2例ではわずかな肝腫大が持続していたが、このほかの症状は消失した。²⁾(Armelii et al, 1978)

胎盤通過

MIBKは、胎盤11例からの母体血および胎児血において検出された。³⁾(Dowty et al, 1978)

神経毒性

神経毒性物質をはじめとするMIBKなどの炭化水素溶剤を明らかに含有するスプレー用塗料またはラッカーシナーへの曝露により、末梢ニューロパシーの発症例が数例報告されている。⁴⁾ (OH & Kim, 1978; AUBUNGHON et al, 1978)

その他

環境に対する作用の評価

MIBKが環境中に残存する可能性はないと思われる。土壌および水から徐々に揮発すると思われる。淡水および海水中で容易に生分解される。大気中では、MIBKは、水酸化ラジカルによって分解されると推定され、半減期は約14時間である。また、MIBKは、生物濃縮されないと思われる。微生物、魚類、藻類および水生無脊椎動物に対する毒性が低い。MIBKが環境中の生物に対して毒性を引き起こす可能性のある濃度になるのは、環境中に廃棄物が偶発的に漏出した場合または不適切に廃棄された場合に限定される。

ヒトに対する健康リスクの評価

一般労働者は、低濃度のMIBKに曝露している。食物中および飲料水などの飲料中において、ごくわずかな量が検出されている(焼き菓子、10.9 mg/kg; 冷凍食品、11.5 mg/kg; ゼラチン、デザート類、10.9 mg/kg; 飲料、10.2 mg/kg)。一般労働者の曝露については、2つの国で最大環境大気濃度が0.1~0.2 mg/m³の範囲内と規定されている。

職業曝露は、特にラッカー、塗料および抽出溶剤の生産および使用において発生する。主な曝露経路は、吸入によるものである。臭気閾値(1.84 mg/m³)が低く、刺激作用を示すことから、高濃度の場合に注意が促される。10~410 mg/m³(2.4~100 ppm)の濃度に曝露すると、眼、鼻または咽頭のいずれかに追加可能な刺激が生じ、820 mg/m³(200 ppm)では、不快感が生じた。10~410 mg/m³(2.4~100 ppm)の濃度では、このほか頭痛、悪心、眩暈などの症状が生じた。最大200 mg/m³(50 ppm)の濃度に2時間曝露しても、簡単な反応時間試験または暗算テストに対する有意な影響は認められなかった。

1日あたり2050 mg/m³(500 ppm)のMIBKに20~30分間曝露し、就業日の残りの大半を328 mg/m³(80 ppm)に曝露している労働者を対象とした長期職業曝露に関する1件の報告では、労働者19例のうち半数を超える者が腕力減、食欲不振、頭痛、眼刺激、胃痛、悪心、嘔吐および咽頭炎を訴えた。少数の労働者が不眠症、眩暈および多少のふらつきを経験した。4例では、肝がわずかに腫大し、6例では、非特異性大腸炎が認められた。5年後、作業環境等が大いに改善され、最大濃度は、以前の濃度の約1/5に低下した。少数の労働者が依然として呼吸および気道の刺激のほか、消化管系および中枢神経系の症状を訴えた。5年間の皮膚接触は、皮膚の刺激および刺激を引き起こした。

動物試験では、経口経路および吸入経路によるMIBKの急性全身毒性は低い。90日試験では、SDラットに用量50、250または1000 mg/kg/体重/日のMIBKを胃管投与法により投与した。最大用量群では、嘔吐のみならず、雄で体重増加の低下がみられた。このグループでは、ネフロパシーがみられ、相対腎重量の増大および肝腫大が認められた。250 mg/kg/日を投与したラットでも相対腎重量が増大し、雄ラットにのみわずかな肝腫大が報告された。いずれの投与量でも、肝またはその他の組織に組織病理学的な病変は、認められなかった。NOELは、50 mg/kg/日であると結論づけられた。ラットおよびマウスを用いた90日間の吸入試験では、最大4100 mg/m³(1000 ppm)の濃度で致死性の毒性を示す徴候は、全く認められなかった。しかし、肝および腎において化学物に関連した可逆的な形態学的変化が報告された。4100 mg/m³の濃度で中枢神経系の抑制を示す証拠が認められた。MIBKは(1025 mg/m³(250 ppm)を上回る量で)、肝重量を増大させ、肝ミトコンドリア代謝を誘発することが可能であった。このことから、ハロアルカンの毒性の増悪および中枢神経系の神経毒性が推定されると考えられる。マウス、ラット、イスおよびサルを用いた90日試験では、雄ラットのみが胃の近位十二指腸に胆汁酸が検出された(胆汁毒性反応管ネフローゼ)。雄ラットにのみこの作用は可逆性であり、ヒトに対して懸念のあるものかどうかは不明である。MIBKは、in vitroでマウス肝のアルコールデヒドロゲナーゼ活性を低下させる。このほか、ピリルジンによるかよらないかに関わらず、マンガンの阻害作用を増強することが判明した。

妊娠9~15日目に濃度1230、4100または12300 mg/m³(300、1000または3000 ppm)のMIBKを吸入曝露し、21日目(ラット)または18日目(マウス)に屠殺されたラットおよびマウスでは、いずれの種でも最大濃度で著明な母体毒性が観察された。この濃度は、胎児毒性(胎児重量の低下および骨形成の遅延)をもたらした。

和名 メチルエチルケトン
英名 Methyl Ethyl Ketone

CAS 78-93-3
別名 ブタンン、Butanone, MEK

収載公定書 薬品類(2003)
用途 溶剤、溶剤補助剤、清浄剤

最大使用量
一般外用剤 適量、舌下適用 0.35mL/mL

以下については該当文献なし

- 急性毒性
- 慢性毒性
- 皮膚刺激性
- 遺伝毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性

その他の毒性

吸入毒性

メチルエチルケトン(MEK)は、広く用いられている工業用溶剤であり、ヒトに対して相当な曝露がみられている。MEKがげっ歯類に発生毒性を引き起こす可能性を評価する目的で、妊娠9~15日目のSwiss (CD-1)マウスに、0、400、1000または3000 ppmのMEK蒸気を7時間/日曝露させる投与群とした。各群の内訳は、それぞれ約30匹とした。3000 ppm群で、投与に関連した統計的に有意な相対肝重量の増大がわずかにみられたものの、上記の濃度でのMEK曝露では、妊娠マウスに明らかな母体毒性は認められなかった。3000 ppm群では、平均胎児重量の低下という母体の発生毒性が認められた。対照群からの相対胎児重量は、雄雌いずれも同じであったが、この低下は雄に対してのみ統計的に有意であった。MEKに曝露したマウスの中では、胎児吸収の発生量の増大も胎児発生数の増大もみられなかった。いずれの単体発生率の有意な増大もみられなかったが、同時に突発した対照群も同様の試験の対照にも観察されなかった数種類の奇形(口蓋裂、肋骨癒合、椎骨欠損および合併症)。低い発生率で認められた。このほか、発生変異である胸椎のずれの発生率増大に対する有意な傾向がみられた。以上をまとめると、本試験で用いられた吸入濃度では、妊娠Swiss (CD-1)マウスは、MEKの毒性作用に対して比較的低い感受性を示した。ただし、その産仔率は、3000 ppmの曝露濃度で発生毒性の有意な徴候を示した。¹⁾(Schwetz BA, Mast T.J, Weigel R.J, Dill J.A, Morrissey RE, 1991)

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) Fundam Appl Toxicol, 1991 May; 16(4): 742-8.

| メニュー |

| Page Top

和名 メルセルロース
英名 Methylcellulose

CAS 9004-87-5
別名 Cellulose methyl ether

収載公定書 JP(15) 食塩(7) USP/NF(28/21) EP(5)
用途 安定(化)剤、滑沢剤、基剤、増味剤、結合剤、膨潤(化)剤、コーティング剤、湿潤剤、糊剤、乳化剤、粘着剤、粘結剤、粘着剤、膨潤剤、分散剤、崩壊剤

最大使用量
錠剤投与 407.5mg、経皮 150mg、一般外用剤 70mg/g、舌下適用 6mg、眼科用剤 5mg/g、歯科外用及び口中用 160mg、その他の外用 0.353mg

EJECFA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(ADI)は推定できず規定していない。

E 単回投与毒性
ウサギ
ウサギに1%のメルセルロース溶液を10-100mg/kg静脈内に注射し、血圧及び呼吸に影響は見られなかった。(Weidersheim et al., 1953)

ウサギに1%のメルセルロース溶液を静脈内に注射した結果、動脈系内臓下にメルセルロースの沈着が見られ、広範な石灰化、骨化、軟骨形成及び歯質沈着を伴っていた。(Storbens & Silver, 1966)

E 反復投与毒性
ラット
1群雄雌各5例のラットに10%のメルセルロース含有食を95日間与えた。雄では体重増加は正常であったが、雌では成長の促進低下と成長の抑制が見られた。心、肝、脾及び腎の臓器重量は正常で、それらの肉眼的及び組織学的観察においても異常は見られなかった。胃の重量は対照群に比し15%減少した。(Tainter, 1943)

80匹のラットにメルセルロースを0.8%含む混餌食及び1%含む飲料水を8ヶ月間与えた。ラット1匹あたりの1日平均投与量は436mgであった。投与・摂取量に変化はなく、成長にも影響は見られなかった。膵臓には肉眼的、組織形態学的な異常は認められなかった。(Deichmann & Witenup, 1943)

1群5匹の雄ラットに1.6%又は5%のメルセルロース混餌食を8ヶ月間与えたが、何ら副作用は認められなかった。(Bauer et al., 1944)

1群雄雌各5匹のラットにメルセルロースの0.17% (6週間後0.5%) 又は5%混餌食を8ヶ月間与えた。ラットの成長には影響がなく、各臓器にも肉眼的及び組織学的異常は見られなかった。また、組織にも異常物質の沈着は認められなかった。3世代にわたって観察した結果、胎児の発生率にも影響は見られなかった。第2、第3世代のラットに5%メルセルロース混餌食を4ヶ月間与えた場合にも異常は見られなかった。(Bauer & Lehman, 1951)

3群のラットを用い、腹腔ペアーファージング実験を行った。1群には50%メルセルロース混餌食を、他の1群には50%メルセルロース粉末混餌食を、残りの1群には基本食を90日間投与した。胎2名の群では成長の抑制が見られた。メチ

染色体異常誘発	ヒト胎児胎細胞	80, 800, 8000 µg/mL	陰性	Litton Bionetics, 1974
染色体異常誘発	ラット骨髄細胞	1x4.75, 47.5, 475mg/kg & 5x5000mg/kg	陰性	Litton Bionetics, 1974
染色体異常誘発	雄ラット	1x4.75, 47.5, 475mg/kg & 5x5000mg/kg	陰性	Litton Bionetics, 1974

E 発癌性
25匹のラットの皮下にメルセルロースの粉末500mgを埋め込んで検討したが、発癌性を示唆する所見は得られなかった。(Hueper, 1949)

1群雄雌各30匹のSD系ラットに、粘度 15, 400又は4000cPのメルセルロースを0.1又は5%含有する食餌を2年間与えた。膵臓の肉眼的な検査は、実験中の死亡例及び最終投与で病変であった例及び残りの生存例について行った。剖検で認められた結腸癌腫瘍の発生頻度には有意な影響は見られなかった。最高用量群では母数死亡率の有意な増加、妊娠率の低下が見られ、吸収性の著しい増加、生仔数の有意な減少と発育遅延・体重減少が認められた。しかし、最高用量群においても癌発生率は認められなかった。(McCullister et al., 1973)

1 Page Top

E 生殖発生毒性
マウス
1群20-22匹の妊娠マウスにトウモロコシ油に懸濁したメルセルロースの0.16, 74, 345又は1800mg/kgを妊娠6-15日に1日1回強制経口投与した。陰性対照としてアスピリンの150mg/kgを同様処置した。妊娠17日に帝王切開検査に供した。母数の成長、死亡率及び肉眼的病変の発生頻度には有意な影響は見られなかった。最高用量群では母数死亡率の有意な増加、妊娠率の低下が見られ、吸収性の著しい増加、生仔数の有意な減少と発育遅延・体重減少が認められた。しかし、最高用量群においても癌発生率は認められなかった。(Food and Drug Research Laboratories Inc., 1973)

1群12-17匹の妊娠マウスにトウモロコシ油に懸濁したメルセルロースの70, 153, 330又は700mg/kgを妊娠6-15日に1日1回強制経口投与した。陰性対照としてアスピリンの150mg/kgを同様処置した。妊娠17日に帝王切開検査に供した。母数の成長、死亡率及び肉眼的病変の発生頻度には有意な影響は見られなかった。最高用量群では母数死亡率の有意な増加、妊娠率の低下が見られ、吸収性の著しい増加、生仔数の有意な減少と発育遅延・体重減少が認められた。しかし、最高用量群においても癌発生率は認められなかった。(Cannon Labs., 1976)

ラット
1群20-25匹の妊娠ラットにトウモロコシ油に懸濁したメルセルロースの13, 51, 285又は1320mg/kgを妊娠6-15日に1日1回強制経口投与した。陰性対照としてアスピリンの250mg/kgを同様処置した。妊娠20日に帝王切開検査に供した。母数の成長、死亡率及び肉眼的病変の発生頻度には有意な影響は見られなかった。着床後、生仔数、死亡率及び吸収性の頻度は正常の範囲内であった。高用量群の母数から得られた胎児では骨髄の中心外骨化の頻度が高かったのを除き、胎仔の外観、内臓及び骨格異常の頻度にも増加は見られなかった。胎仔の体重にも影響は見られなかった。(Food and Drug Research Laboratories Inc., 1973)

1群13-18匹の妊娠ラットにトウモロコシ油に懸濁したメルセルロースの120, 260, 550又は1200mg/kgを妊娠6-15日に1日1回強制経口投与した。陰性対照としてアスピリンの250mg/kgを同様処置した。妊娠20日に帝王切開検査に供した。母数の成長、死亡率及び肉眼的病変の発生頻度には有意な影響は見られなかった。着床後、生仔数、死亡率及び吸収性の頻度は正常の範囲内であった。高用量群の母数から得られた胎児では骨髄の中心外骨化の頻度が高かったのを除き、胎仔の外観、内臓及び骨格異常の頻度にも増加は見られなかった。胎仔の体重にも影響は見られなかった。(Cannon Labs., 1977)

ハムスター
1群22-24匹の妊娠ハムスターにトウモロコシ油に懸濁したメルセルロースの10, 46, 218又は1000mg/kgを妊娠6-10日に1日1回強制経口投与した。陰性対照としてアスピリンの250mg/kgを同様処置した。妊娠24日に帝王切開検査に供した。母数の成長、死亡率及び肉眼的病変の発生頻度には有意な影響は見られなかった。着床後、生仔数、死亡率及び吸収性の頻度は正常の範囲内であった。胎仔の外観、内臓及び骨格異常の頻度にも増加は見られなかった。胎仔の体重にも影響は見られなかった。(Food and Drug Research Laboratories Inc., 1973)

ウサギ
1群10-17匹の妊娠ウサギにトウモロコシ油に懸濁したメルセルロースの7, 32, 148又は685mg/kgを妊娠6-18日

メルセルロース又はセルロース混餌食を基本食に置き換えると著しい体重の増加が認められた。(Bauer & Lehman, 1951)

1群10匹のラットに、正常食又はビタミン欠乏食を与えつつメルセルロース50mgを28日間投与した。体重増加を指標に1日量5gのブタミ(ビタミンB1)又は3単位量のビタミンAの吸収に及ぼす影響を検討したが、何ら影響は見られなかった。(Ellingson & Messengale, 1952)

1%の塩化ナトリウム溶液を飲料水として与えたラットに粘度160mgのメルセルロースを10日間以上にわたって4回腹腔内投与したところ、動物の血圧上昇及び糸球体腎炎が見られた。更に実験を継続するとメルセルロースが腎糸球体に沈着し、糸球体濾過の減少及びナトリウム貯留を来した。高血圧及び糸球体の障害は逆戻した。(Hall & Hall, 1962)

1%のメルセルロース溶液をラットに3日間静注し、最終投与21日後に脾の肥大が認められた。肥大した脾は赤血球の寿命を早めた。(Fitch et al., 1962)

25%のメルセルロース溶液をラットに1週間に2回、1-16週間腹腔内投与してヘマトクリット値の減少及び脾重量増加が用量反応性に認められた。脾臓及び脾臓内には溶血の組織学的観察が認められ、電顕観察ではリソゾームによる黄変が観察された。(Lawson & Smith, 1968)

一群雄雌各10匹のSD系ラットに、粘度 10cPのメルセルロースを0.1, 1, 3, 10%又は粘度4000cPのものを0.3, 10%含有する食餌を90日間与えた。10cP10%群の雄では最終体重が対照群に比し軽度低下していたのを除き、全ての群で成長は正常であった。造血量は10cP10%群の雄及び4000cP3%群の雄、10%群の雌雄で有意に増加した。血液学的検査、血清化学検査、尿検査、臓器重量、病理組織学的検査には投与に起因する影響は見られず、網内系へのメルセルロースの蓄積も認められなかった。(McCullister et al., 1973)

一群雄雌各20匹のSD系ラットに、粘度 15, 400又は4000cPのメルセルロースを0.1又は5%含有する食餌を2年間与えた。投与終了時に一群雄雌各5匹については肉眼的な病理観察を行い、残して血液検査(PCV、血色素量、白血球数)及び血清化学検査(尿素窒素、酸フォスファターゼ)を行った。残りのラットは投与開始12及び18ヶ月後に剖検し、雌雄各10匹について血液学的及び血清化学的検査を行った。心、肝、脾、腎、精巣については重量を測定し、脾、副腎とともに病理組織学的検査を行った。全期間を通じ死亡率及び各種測定項目等に投与に起因する影響は認められなかった。(McCullister et al., 1973)

イヌ
18匹のイヌに、1%の食塩水に溶解した種々の分子量のメルセルロース0.7-2.8%溶液を1週間に5回、40-130mL静注した。最大投与量は8ヶ月間で5720mLであった。動物の殆どは死亡し、血液学的な反応及び溶血細胞の形成が認められた。(Hueper, 1944)

2匹のイヌにメルセルロースを1日2gから100gに漸増して1ヶ月間投与したが、特に異常は認められなかった。(Bauer, 1945)

E 遺伝毒性
メルセルロースに関する遺伝毒性の結果は以下の通りである。(1)

試験	試験系	濃度, µg/plate	結果	文献
エームス試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 TA1538	50 µg/plate	陰性	Blevins & Taylor, 1982
エームス試験	ネズミチフス菌 TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	<70 µg/plate	陰性	Ishidate Jr. et al., 1984
復帰突然変異ラット	ネズミチフス菌 TA1530, G48	1x4.75, 47.5, 475mg/kg & 5x5000mg/kg	陰性	Litton Bionetics, 1974
有糸分裂組み換え、ラット	酵母菌 TA1530, G48	1x4.75, 47.5, 475mg/kg & 5x5000mg/kg	陰性	Litton Bionetics, 1974
染色体異常	チャイニーズハムスター線粒体細胞	<4.0mg/mL	陰性	Ishidate Jr. et al., 1984

に1日1回強制経口投与した。陰性対照として6-アミノニコチナミドの7mg/kgを同様処置した。妊娠29日に帝王切開検査に供した。最高用量群の母数では死亡率の増加及び妊娠率の低下が認められたが、成長及び肉眼的病変の発生頻度には有意な影響は見られなかった。黄体数、着床数、生仔数、死亡率及び吸収性の頻度は正常の範囲内であった。胎仔の外観、内臓及び骨格異常の頻度にも増加は見られなかった。胎仔の体重にも影響は見られなかった。(Food and Drug Research Laboratories Inc., 1973)

E 局所刺激性
該当文献なし

E その他の毒性
該当文献なし

1 Page Top

E ヒトにおける知見
胎児

その他
3名の健康人に5gのメルセルロースを1日2回、8日間投与した。糞便排泄量は約2倍となり、排便回数も軽度増加した。(Tainter, 1943)

ヒトに5又は10gのメルセルロースを単回経口投与したが、異常は見られなかった。(Machie et al., 1944)

2.5-5.25gのメルセルロースを250mLの水でゲル状にしたものを投与し、軽度の便秘が見られた。(Bauer, 1945)

37名の患者に1日量として1-4gのメルセルロースを4-240日間投与し(最高は6gを240日間)、何ら副作用は認められなかった。(Schweig, 1948)

患者に2gのメルセルロースを食前投与し、有害な作用は認められなかった。(Bergen, 1949)

2名の患者に80-90mLのメルセルロース製剤を5日間投与した。浮腫、視力障害及び神経学的徴候が見られたが、投与中後72時間以内には消失した。これらの所見はナトリウム及び水分保持と関連しており、血清浸透圧の上昇とアルドステロンの排泄低下を来した。(Crane et al., 1969)

5名の成人男性ボランティアに1日量として250mg/kgのメルセルロースを3回に分けて23日間以上にわたり連続投与した。アレルギー反応はなく、排泄パターンにも変化は見られなかった。予め水和したゲル状のメルセルロースは糞便の重量を増加させ、腸管通過時間は3名では延長し、2名では短縮した。血液検査、血清化学検査及び尿検査の結果は正常範囲内であった。糞便中の揮発性脂肪酸及び中性ステロロールは軽度減少したが、呼吸中の水蒸気量は影響はなかった。(Eastwood et al., 1988), (Eastwood et al., 1990)

50名の健康人(女性44名、男性6名、年齢18-70才)に緩下剤として糞便又はメルセルロース(粘度:4000cP、置換度:30%)の2又は4gを1日量として1週間投与した。投与前には全員に1週間糞便を投与した。研究の第2相では59名の健康人(女性58名、男性3名)にメルセルロースを1日量として1又は4gを、また、陰性対照には3gの車前子(オオバコ)を1週間投与した。試験期間の糞便量を測定し、固形物及び水分含量を分析した。健康成人に4gのメルセルロースを投与した群では糞便中の水分量及び腸管運動頻度が増加したが、2gの投与では糞便投与時と変わらず影響は見られなかった。一方、健康成人では糞便の大きさ、硬度にも有意な変化はなかったが、メルセルロース、車前子投与群ともに全ての投与群で排便回数の増加が見られた。しかし、腹部不快感及び放屁の有意な増加はなかった。(Hamilton et al., 1988)

E 引用文献
1) WHO Food Additive Series No.26 Modified cellulose. 1990 (accessed : Nov. 2003.)

2) Eastwood MA, Brydon WG, Anderson DM. The effects of dietary methylcellulose in man. Food Addit Contam. 1990; 7: 1-19

1 Page Top