

和名 リドカイン

英名 Lidocaine

CAS 137-58-6

別名 lignocaine, Xylocaine

収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 鎮痛剤, 麻酔剤, 局所麻酔剤

最大使用量

経口投与 1200mg、静脈内注射 40mg、筋肉内注射 2.5mL、一般外用剤 0.02g/mL

以下については該当文献なし

- ① 単回投与毒性
② 反復投与毒性
③ 遺伝毒性
④ 発癌性

生殖発生毒性

SD系妊娠ラット155匹を用い、ミニポンプを挿入し、リドカインを投与した。用量は100、250及び500mg/kg/dayである。...

Long-Evans系妊娠ラットを用い、妊娠11日目に0mg/kgのリドカイン(エドネフリン加)、メピバカイン又は生理食塩水を腹腔内注射した。...

妊娠ヒジジ2匹にリドカインを0.1mg/kg/minの速度で180分間持続注射した。その間胎仔は部分的肺野閉塞により仮死状態下に維持された(妊娠の80%)。...

リドカインはin vitroでマウスに神経管閉鎖障害をきたすことが報告されており、SD系妊娠ラットを用いリドカインの発育毒性をin vitroで再検討した。...

ウサギを用い、4種の局所麻酔剤(プリバカイン、リドカイン、プロバロカイン、テトラカイン)の角膜内皮に対する影響について検討した。8匹のウサギを8群に分け、右眼には局所麻酔剤の0.2mLを、左眼にはパランスした生理食塩水を各1滴の前置に注射し、...

34匹のウサギを8群に分け、右眼にリドカインの0.25、0.5、1、2%、プリバカインの0.25、0.5、0.75%又はリドカイン2%とプリバカイン0.75%の1:1混合液を0.2mL晶子体内へ注入した。4匹の左眼にはパランスした生理食塩水を投与した。...

1群5頭のウサギ角膜を切除し、内皮をキシロカイン(リドカイン)1%、10%又はパランスした塩溶液に30分間曝露した。内皮をトリパンブルーで染色して顕微鏡写真を撮りdigital imaging systemで分析した。...

18頭のブタ角膜を用い、1%、5%又は10%のリドカイン塩溶液10µLに80分間曝露した。別の8頭の角膜には1%リドカイン塩溶液を30分間曝露した。パランスした塩溶液を対照とし、Janus Green photometryで角膜内皮の障害を評価した。...

耳に対する影響

ラットを用い、中耳の円形窓にリドカイン、リドカインとプロロカイン又はフェノールを適用した。薬物適用前及び適用24時間、3週間、2ヶ月及び3ヵ月後に、聴覚閾値反応を2、4、8、12、16、20及び31.5kHzで測定記録した。...

ヒトにおける知見

リドカイン(リドカイン)による故意の死亡例2例の報告。1例は内服による死亡例、他の1例は静注による死亡例である。死後の血中リドカイン濃度はそれぞれ40及び53mg/Lであった。...

生後1ヶ月の乳児にリドカイン50mgを造影剤のヨウ素と間違えて静注した結果、臨床症状として虚脱、呼吸停止、痙攣及び昏睡が見られた。リドカインの血中最大濃度は5.39mg/Lであった。...

リドカインとプロロカインの共融混合物から成る局所麻酔剤であるEMLAは、局所麻酔剤として閉鎖包帯下に臨床的に使用されている。EMLA適用後に漂白作用が局所に生じることが報告されているが、本作用が局所麻酔剤、麻酔薬又は局所の閉鎖のいずれに基づくのかを50名のボランティアで二重盲検法により検討した。...

引用文献

① Fujinaga M, Mezzo RL. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Sprague-Dawley rats.

sinus inversusの頻度が対照群に比し増加した以外異常はなかった。375µMでは胎仔の成長に若干の遅延が見られたが形質的には異常はなかった。500µMでは全ての生存胎仔で重篤な形質異常を示したが、それらの異常は非特異的であり神経管の閉鎖欠陥は見られなかった。...

局所麻酔剤

該当文献なし

その他の毒性

心臓血管系に対する作用

ヒジジの成獣、新生仔及び胎仔を用いて中樞神経系及び心臓血管系に対するリドカインの毒性を検討した。麻酔剤に2mg/kg/minの速度でリドカインを注入した。毒性症状は成獣、新生仔、胎仔共に同様に出現した。...

妊娠ヒジジを用い、中樞神経系および心臓血管系に対するリドカインの毒性を検討した。2mg/kg/minの連続点滴静注の結果を、以前の非妊娠動物の結果と比較した。全ての動物において毒性症状は次の順序で出る。痙攣、血圧低下、呼吸停止、循環虚脱。...

神経系に対する影響

それぞれ4匹のサルとイスを用い、リドカイン塩溶液15%を硬膜外腔に前者には単回、後者には繰り返し注射し、生理食塩水を同様に高濃度したものと比較した。84日後に全ての動物において毒性症状は次の順序で出る。痙攣、血圧低下、呼吸停止、循環虚脱。...

20匹のラットに脊髄硬膜内カテーテルを留置して3群に分け、5%リドカイン(n=8)、10%グルコース(n=7)又は生理食塩水(n=7)を1時間注入した。4日後に歩行試験(tail-flick test)により持続的な感覚神経障害を評価した。その3日後にラットを屠殺し、脊髄及び神経根を組織病理学的に盲検法で検討した。...

雄性ラットを用い、硬膜内又は外にリドカインを投与して機能的及び形質的な影響を調べた。麻痺のL4-L5部位の硬膜内又は外にカテーテルを挿入し、実験1では麻酔作用の比活性を決定するために16匹のラットに2.5%リドカインを投与した。...

眼に対する影響

- Anesthesiology 1988; 65(6): 826-32
2) Smith RF, Wharton GG, Kurtz SL, Mattren KM, Hollenbeck AR. Behavioral effects of mid-pregnancy administration of lidocaine and mepivacaine in the rat. Neurobehav. Toxicol. 1988; 8(1): 81-8
3) Morishima HO, Pedersen H, Santos AC, Schapiro HM, Finster M, Arthur GR, Covino BG. Adverse effects of maternally administered lidocaine on the asphyxiated preterm fetal lamb. Anesthesiology 1989; 71(1): 110-5
4) Fujinaga M. Assessment of teratogenic effects of lidocaine in rat embryos cultured in vitro. Anesthesiology 1988; 89(6): 1553-8
5) Morishima HO, Pedersen H, Finster M, Sakuma K, Bruce SL, Gutache BB, Stark RI, Covino BG. Toxicity of lidocaine in adult, newborn, and fetal sheep. Anesthesiology 1981; 65(1): 57-61
6) Morishima HO et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 1980; 162(5): 1320-4
7) Nguyen et al. Invest. Radiol. 1991; 26(8): 745-7
8) Hashimoto K, Sakura S, Bollen AW, Criles R, Draener K. Comparative toxicity of glucose and lidocaine administered intrathecally in the rat. Reg. Anesth. Pain Med. 1988; 23(5): 444-50
9) Kirihara Y, Saito Y, Sakura S, Hashimoto K, Kishimoto T, Yasui Y. Comparative neurotoxicity of intrathecal and epidural lidocaine in rats. Anesthesiology 2003; 99(4): 981-8
10) Judge AJ, Najafi K, Lee DA, Miller KM. Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia. Ophthalmology 1998; 105(7): 1128-7
11) Liang C, Peyman GA, Sun G. Toxicity of intracocular lidocaine and bupivacaine. Am. J. Ophthalmol. 1989; 125(2): 191-8
12) Werner LP, Legouis JM, Oberler C, Durand J, Renard G. Toxicity of Xylocaine to rabbit corneal endothelium. Cataract Refract Surg. 1998; 24(10): 1371-8
13) Eggeling P, Pleyer U, Hartmann G, Rieck PW. Corneal endothelial toxicity of different lidocaine concentrations. Cataract Refract Surg. 2000; 26(9): 1403-8
14) Schmidt SH et al. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 1990; 248(2): 87-94
15) Dawling S et al. Hum. Toxicol. 1989; 8(5): 389-92
16) Jonville AP et al. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1980; 28(1): 101-8
17) Villade G et al. Dermatologica 1980; 161(1): 38-40

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 卵白アルブミン
英名 Egg White Albumin

CAS 9008-59-1

別名

収載公定書

用途 薬剤

最大使用量

経口投与 5 mg, その他の外用 5 mg

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	>24000 mg/kg	根本ら, 1977 ¹⁾
マウス	静脈内	>18000 mg/kg	根本ら, 1977 ¹⁾
マウス	皮下	>24000 mg/kg	根本ら, 1977 ¹⁾

反復投与毒性

ラット

Wistar系雄雄各10例を用いて、卵白アルブミン100 mg/kgを30日間皮下投与した。その他、生理食塩液20 mL/kgを投与した対照群に加えて、グリシン1500、100mg/kg、グリシンと卵白アルブミンを1500+0.1、800+0.04、100+0.007 mg/kg群を設けた。その結果、死亡例は認められず、体重増加は対照群と差がなかった。ただ、グリシンと卵白アルブミン配合群の最高用量では注射部位には壊死が残り、白血球数、肝中球百分率の増加並びに脾重量の増加がみられた。組織学的に異常は観察されなかった。¹⁾ (根本ら, 1977)

Wistar系ラット1群雄15例を用いて、卵白アルブミン20 mg/kgを週8日、28日間腹腔内投与した。その他、生理食塩液4 mL/kgを投与した対照群に加えて、グリシン800、30、15 mg/kg、グリシンと卵白アルブミンを800+0.004、1.5+0.001 mg/kg群を設けた。その結果、グリシン800 mg/kg、グリシン・卵白アルブミン800+0.04 mg/kg群では投与時ごとにWithing症候群が観察されたが、そのほかの特記すべき変化はなく、成長、食飲ともに対照群と差はなかった。血液、尿検査では特に異常はみられなかったが、血清トランスアミナーゼ値がグリシン15 mg/kg群を除く投与群で、対照群と比べて有意に高い値を示した。組織学的検査では、投与中の卵白アルブミン特異的抗体は曝露濃度、曝露期間に応じて増加した。抗体の測定可能なラットの例数も用量と期間に応じて増加した。肺の炎症性変化は卵白アルブミンの高濃度曝露(15、64 mg/m³)で認められた。感作したラットのいずれにもメタコリン反応性の増加はみられなかった。以上より、特異的抗体と肺の炎症は空気抗原曝露、曝露期間に依存したとみなした。²⁾ (Siegel et al., 2000)

Brown Norwayラットに卵白アルブミンを1 mg/m³以下の微量から64 mg/m³濃度まで吸入可能なエアロゾル状態に調整して1週間30分、6週間吸入投与した結果、循環血液中に卵白アルブミン特異的免疫グロブリンIgE、IgG、IgAが試験期間中を通じて認められた。ラットは最終投与後1日目に用致して、肺組織を病理組織学的、組織化学的検査に供した。気管は分離して灌流後、in vitroでのメタコリン反応性を調べた。血清中の卵白アルブミン特異的抗体は曝露濃度、曝露期間に応じて増加した。抗体の測定可能なラットの例数も用量と期間に応じて増加した。肺の炎症性変化は卵白アルブミンの高濃度曝露(15、64 mg/m³)で認められた。感作したラットのいずれにもメタコリン反応性の増加はみられなかった。以上より、特異的抗体と肺の炎症は空気抗原曝露、曝露期間に依存したとみなした。²⁾ (Siegel et al., 2000)

以下については該当文献なし

遺伝毒性

生殖毒性
出生発生毒性
局所刺激性

その他の毒性

抗原性

Hartley系モルモット雄に卵白アルブミン100 mg/mL、硫酸アルミニウム 100 mg/mLを生理食塩液で懸濁した後、0.5 mLを皮下投与して感作した。更に熱不活化B. Pertussis (20 OU/mL)を腹腔内投与した。誘発前は経口絶食し、0.3%卵白アルブミン、生理食塩液を10日間吸入させた。卵白アルブミンを6時間ごとに2回誘発した群では、アセチルコリンへの感受性が高まった。誘発中測定した気管支収縮の基期前とピークとのPIP割合は59%増加し、気道の感受性が高まった。³⁾ (Billesh et al., 2002)

モルモットに卵白アルブミン 100 mg/kgを皮下、腹腔内投与して感作させた。15-20日後に卵白アルブミン エアロゾル100 mg/mLを30秒間、あるいは超音波噴霧器で吸入誘発させた。その結果、直ちに気管支収縮が惹起され、肺のインフレ圧力が増加(33.92 mmHg)した後、徐々に誘発前の値に減少した。誘発によるアナフィラキシーショック後1時間目にsubstance Pを5-40 μg/kg静脈内投与した結果、用量に応じて、肺インフレ圧力が増加した。⁴⁾ (Breusch et al., 2002)

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

1) 根本伸二, 上野信行, 鈴木 勉, 神谷敏夫, 藤 園臣, GlycineとEgg-albuminの配合剤に関する研究 (第2報) - 急性毒性、至急性毒性および慢性毒性試験 -, 薬理と治療, 1977; 5: 1502-1512

2) Siegel PD, Si-Humadi NH, Milecchic LH, Robinson VA, Hubbs AF, Nelson ER et al. Ovalbumin aeroallergen exposure-response in Brown Norway rats. Inhalation Toxicology, 2000; 12: 245-281

3) Billesh MM, Cooper N, Minnicozzi M, Warneck J, Wang P, Hey JA et al. Pharmacology of N-(3,5-dichloro-1-oxido-4-pyridinyl)-9-methoxy-2-(trifluoromethyl)-5-quinoline carboxamide (SCH351591), a novel, orally active phosphodiesterase 4 inhibitor. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002; 302: 127-197

4) Breusch MC, Martinotti E, Apostoliti F, Nieri P. Protective effect of silymarin in antigen challenge- and histamine-induced bronchoconstriction in vivo guinea-pigs. Euro. J. Pharmacol., 2002; 437: 91-95

| 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 リノール酸イソプロピル
英名 Isopropyl Linoleate

CAS 22882-95-7

別名

収載公定書 薬品類(2003) 外原類(2006)

用途 薬剤, 可塑剤

最大使用量

一般外用剤 10mg/g

単回投与毒性

単回経口投与毒性

10.0%リノール酸イソプロピル含有コーンオイル2.0-64.0mL/kgを8用量、5例/用量にて経口投与した。体重200-300gのラットに経口投与し、2週間観察して単回経口投与毒性試験を行った。4.0mL/kg以下で無症状、8mL/kgで軽毛、18.0mL/kgで軽度下痢と軽毛、32.0、64.0mL/kgで重症下痢性毛、鼻出血、重症下痢が認められたが、死亡例はなかった。¹⁾ (Bio-toxicology Laboratories, Inc., 1975)

以下については該当文献なし

反復投与毒性

遺伝毒性

生殖毒性

出生発生毒性

局所刺激性

皮膚刺激性

無希釈および10.0%のリノール酸イソプロピル水性懸濁液の皮膚刺激性が6例の雄性ニュージランド系アルビノウサギ(体重2.5-3.5kg)で試験された。被検液0.5mlを朝晩左方(無処置)、右方(経過)皮膚に72時間閉塞パッチし、評価点0-4にて評価した。第1、2(高純度リノール酸イソプロピル使用)試験で、水性懸濁液ではそれぞれ皮膚刺激性なし(primary irritation index: PI=0.21)、軽度刺激性(PI=0.96)、無希釈ではともに軽度刺激性(PI=1.13、1.00)であった。¹⁾ (Guillot et al., 1980)

10.0%リノール酸イソプロピル含有コーンオイル0.5mlを6例(雄性3、雌性3)のアルビノウサギの胸毛無処置、透過皮膚に24時間パッチ、不動化処理し、72時間まで評価した。皮膚刺激性は認められなかった。¹⁾ (Bio-toxicology Laboratories, Inc., 1975)

無希釈および10.0%のリノール酸イソプロピル水性懸濁液を3例の雄性ニュージランド系アルビノウサギ(体重2.5-3.5kg)の胸毛右方および左方(胸毛)皮膚に毎日適用し、5日/週・8週反復した。肉眼所見を評価点0-4で評価するとともに、顕微鏡観察を行った。第1、2(高純度リノール酸イソプロピル使用)試験で、水性懸濁液の最大皮膚刺激性指数(maximum irritation index: DIM)はそれぞれ1.88、1.00にて耐容性ほぼ良好、無希釈ではそれぞれ耐容性極不良(DIM=3.00、5週後試験中断)、耐容性軽度不良(DIM=2.66)であった。¹⁾ (Guillot et al., 1981)

眼刺激性

無希釈および10.0%のリノール酸イソプロピル水性懸濁液の眼刺激性が6例/濃度の雄性ニュージランド系アルビノウサギで試験された。被検液0.1mlを片側の眼結膜囊に適用して無洗浄とし、非処置眼を対照とした。7日後までドレーズ評価点1-10にて評価し、両被検液とも軽度刺激性とされた。¹⁾ (Guillot et al., 1980)

10.0%リノール酸イソプロピル含有コーンオイル0.1mlを0.2.1と同様に6例のアルビノウサギ結膜囊に適用して

日後まで評価した試験では眼刺激性は認められなかった。¹⁾ (Bio-toxicology Laboratories, Inc., 1975)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

1) Final report on the safety assessment of isopropyl linoleate. J. Am. Coll. Toxicol. 1992; 1: 51-58

| 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 リノール酸エチル

英文名 Ethyl Linoleate

CAS 544-35-4

別名 リノレイン酸エチル、ビタミンFエチルエステル、NOFABLE EL-90

収載公定書 局外規(2002) 外原規(2006)

用途 基剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 20mg/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	>5000 mg/kg	オレイン酸エチル ¹⁾

☑ 反復投与毒性

ラットの皮膚に、5%のラノリン脂肪酸イソプロピル(Isopropyl lanolate)を含む物質2g/kgの量を週に5回、13週間使用した。行動面、全身又は皮膚部位に有害作用は認められなかった。¹⁾ (Anonymous, 1980)

以下については該当文献なし

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

1) 日本油脂株式会社 製品安全データシート(2002年1月25日作成)

| メニューへ |

和名 リボフラビン
英名 Riboflavin

CAS 83-88-5
別名 ビタミンB2、lactoflavine

収載定書 JP(15) 食添(7) USP/NF(27/22) EP(4)
用途 着色剤

E 最大使用量
経口投与 0.8mg、畜科外用及び口中用 0.396mg

E JECFAの評価
ラットでの無毒性量は50mg/kg bw/dayであり、ヒトでの1日の許容摂取量(ADI)は0~0.5 mg/kg bw/dayである。¹⁾ ヒトでのリボフラビン及びリン酸リボフラビンのADIはリボフラビンとして0~0.5 mg/kg bw/dayである。²⁾ 遺伝子組み換え大豆由来の原料由来品も合成品と実質的に同等の安全性が認められているので、原料由来品を含むリボフラビンのヒトでのADIは合成品及びリン酸リボフラビンで設定された値と同様0~0.5 mg/kg bw/dayである。³⁾

E 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	備考	文献
マウス	経口	>40,000 mg/kg	合成品	Bachtold, 1980 ²⁾
マウス	腹腔内	>340 mg/kg	合成品	Kuhn & Boulanger, 1936 ¹⁾
マウス	腹腔内	340 mg/kg	合成品	Kuhn & Boulanger, 1936 ²⁾
ラット	経口	>10,000 mg/kg	合成品	Unna and Greslin, 1942 ¹⁾
ラット	経口	>10,000 mg/kg	合成品	Pellmont, 1962 ¹⁾
ラット	皮下	5,000 mg/kg	合成品	Unna and Greslin, 1942 ¹⁾
ラット	皮下	5,000 mg/kg	合成品	Bachtold, 1980 ²⁾
ラット	腹腔内	560 mg/kg	合成品	Unna and Greslin, 1942 ¹⁾
ラット	静脈内	50~100 mg/kg	合成品	Pellmont, 1962 ¹⁾
ラット	静脈内	560 mg/kg	合成品	Bachtold, 1980 ²⁾
イス	経口	>2,000 mg/kg	合成品	Unna and Greslin, 1942 ¹⁾

E 反復投与毒性

ラット
1群雌雄各10匹から成る6週齢のWistar系ラットに、20、50、200 mg/kg体重のリボフラビンを、13週間に渡り、連日(週7日間)経口投与した。使用したリボフラビンは純度98%及び純度98%の原料由来品1及び純度98%の合成品である。対照群には雌雄各30匹のラットを用いた。また、回復性を検討するために雌雄各6匹から成るサテライト群を各群に設けた。食餌および水は自由に摂取させた。
脱毛が様々な群で観察に認められたが、一過性であり用量との関連性は認められなかった。いずれのリボフラビンにおいても高用量群ではラット排泄物は試験期間中を通して黄色がかった。排泄量および排水量は

Wistar系の若齢雌ラットに0.0004%又は0.004%のリボフラビンを妊娠及び授乳期間中、連続摂取させた。1母体あたりの胎仔数、死亡率、胎仔の体重増加について有意差はなかった。²⁾ (Le Clerc, 1974)

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

E ヒトにおける知見
7歳のシュウ糖尿症の子供に4g/dayのリボフラビンを9日間投与したが有害性は認められなかった。²⁾ (Shepard et al., 1960)

乾癬患者310名の患者にリン酸リボフラビン10~60mg(約0.1~1.0mg/kg)又はリボフラビン20~1000mg(約0.3~15mg/day)を42ヶ月間経口投与したが有害性は認められなかった。²⁾ (Weish and Ede, 1957)

E 引用文献

- 1) FAO Nutrition Meeting Report Series 46, The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 1989
- 2) WHO Food Additives Series 18, Riboflavin-5'-Phosphate, The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 1981
- 3) WHO Food Additives Series 42, Fb2y-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 1989

は用量と関連する群間差は認められなかった。

投与期間中、純度98%の原料由来品200 mg/kg群の雌では、約8%の有意な生育抑制を示した。純度98%の合成由来品50 mg/kg群の雌でも有意な生育抑制が認められた。しかし、生育抑制はいずれもわずかにあり食餌効能(food conversion)への影響はなく、毒性的に重大であるとは判断されなかった。回復期間中、体重は全群で同様であった。投与6週後の検査では血液学的パラメータに変化は見られなかったが、投与終了時(13週目)には純度98%原料由来品の200 mg/kg群の雌でヘモグロビン量および赤血球数の有意な低下及び網状赤血球の有意な増加が認められた。平均値としての変化はわずかなものであったが、同群の雌10匹中2匹では網状赤血球数が著明高値を示し、他の2匹でも多少高かった。純度98%原料由来品の最高用量群の雌及び純度98%の合成品最高用量群の雌で認められた有意な平均血小板数増加は正常範囲内のものであった。従ってこれらの変化は毒性的には重大ではないと判断された。6および13週目に、いくつかの投与群で白血球数が有意に減少したが、用量反応性はなく投与に関連するとは判断されなかった。血液の臨床化学検査および尿検査では投与関連の変化は認められなかった。

投与終了時、純度98%の原料由来品200 mg/kg群の雌で肝臓の相対重量が、純度98%の原料由来品200 mg/kg群および50 mg/kg群の雌で脾臓の相対重量がわずかに有意に高値を示したが、用量反応性は認められなかった。臓器の肉眼的検査および顕微鏡的検査では投与に関連した異常は認められなかった。回復期間終了時、純度98%原料由来品の200 mg/kg群の雌で血小板数が有意に低下した以外、すべての血液学的パラメータは正常であり、臓器重量にも顕著な変化は認められなかった。

以上の結果から全3種類の試験物質の最大操作用量(LOEL)は200 mg/kg bw/日であると結論された。雌ラット2匹に対しては赤血球数低下と網状赤血球数増加に明らかな関連性が見られなかったため、純度98%原料由来品200 mg/kg群の雌で認められたヘモグロビン濃度と赤血球数の低下は偶発的所見であると判断された。さらに、測定値は予想範囲を超えておらず、いずれの群においても明らかな用量反応性は認められなかった。また、赤血球プロファイルの変動をもたらし得られる関連変化(例えば、尿血、造血臓器の重量変化や病理組織学的変化)も認められなかった。²⁾ (Buser et al., 1985)

E 遺伝毒性

ラット
10週令のイス4匹に25mg/kg/dayのリボフラビンを6ヶ月間投与させた。生育は正常であり、有害性は認められなかった。試験後剖検所見でも肉眼的に異常は認められなかった。²⁾ (Unna and Greslin, 1942)

E 遺伝毒性

リボフラビンは、Salmonella typhimuriumのTA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538又はSaccharomyces cerevisiaeのD4に対し、代謝活性化の有無にかかわらず突然変異原性を示さなかった。²⁾ (Litton Bionetics, 1977)

結晶質の原料由来品における突然変異原性試験

被験物質	試験	試験系	濃度	結果	文献
純度98%	復帰変異	サルモネラ菌 TA97, TA98 TA100, TA102, TA1535	50~5000 μg/plate in DMSO	陰性	Albertini, 1995a ²⁾
純度98%	復帰変異	サルモネラ菌 TA97, TA98 TA100, TA102, TA1535	50~5000 μg/plate in DMSO	陰性	Albertini, 1995a ²⁾

E 遺伝毒性
該当文献なし

E 生殖発生毒性

雌ラットはばかりの雌ラットに1日10mgのリボフラビンを140日間投与した。それらのラットを交配して得られた正常な第1世代の仔に対して生後3週間後から10mg/日を140日間投与した。同様にして第2世代まで続けた。発育、成長、繁殖において投与-対照群間に異常は認められなかった。試験終了時の解剖所見においても肉眼的な異常は認められなかった。²⁾ (Unna and Greslin, 1942)

13匹の雌ラットに0.01%のリボフラビンを含む飼料を2週間投与し交配させた。投与は妊娠期及び授乳期を通じて行った。0.0004%のリボフラビンを投与したものを対照群とした。投与群の胎仔の数は対照群よりも少なかった。出生時の胎仔体重、数および哺乳期の平均体重は、投与群と対照群との間に有意差はなかった。しかし、投与群では胎仔の生命力は明らかに劣っている様子であり、一度の胎仔群が死亡した。²⁾ (Schumacher et al., 1985)

和名 硫酸オキシキノリン
英名 8-Hydroxyquinoline Sulfate

CAS 134-31-8
別名 硫酸キノリノール, 硫酸オキシキノ, Oxiquinoline sulfate, 8-Quinolol sulfate, Oxine sulfate

収載公定書 薬品類(2003) USP/NF(27/22)(Oxyquinoline sulphate)
用途 安定(化)剤, 防腐剤

最大使用量
一般外用剤 0.5mg/g、眼科用剤 0.1mg/g

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	*1.2g/kg	Anonymous, 1992 ¹⁾
マウス	腹腔内	*0.48g/kg	Anonymous, 1992 ¹⁾

*オキシキノリン

慢性投与毒性

マウス
雌雄各5匹のマウスに8000ppmまで5段階の濃度のオキシキノリンを投与した慢性毒性試験において、死亡例は見られなかった。雄では最低投与量の400ppmで体重が減少し、雌では最高投与量の8000ppmで体重が減少した。¹⁾ (Anonymous, 1992)

ラット
雌雄各5匹のラットに12000ppmまで5段階の濃度のオキシキノリンを投与した慢性毒性試験において、死亡例は見られなかった。無処理の雌雄各5匹の対照群と比較して、雄では12000ppm、雌では8000ppm及び12000ppmの投与量で体重減少が見られた。¹⁾ (Anonymous, 1992)

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫	-	陽性	Anonymous, 1992 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)*	ヒトを含む哺乳類の培養細胞	-	陽性	BIBRA working group, 1990 ²⁾
復帰変異	サルモネラ菌	-	陽性	BIBRA working group, 1990 ²⁾
染色体異常 (in vitro)*	F344ラット肝細胞	25-200mg/kg	陰性	Asakura S et al., 1997 ³⁾
姉妹染色分体交換 (in vivo)*	F344ラット肝細胞	25-200mg/kg	陰性	Asakura S et al., 1997 ³⁾
不定期DNA合成 (in vitro)*	ラット肝培養細胞	log-spectra慢性毒性濃度	陰性	Alliavene A et al., 1992 ⁴⁾
染色体異常	マウス骨髄細胞	致死レベル	陰性	McFee AF, 1989 ⁵⁾

ブタ肝細胞により、オキシキノリン、クロロミント、ナタマイシンの細胞毒性試験を行った。ニュートラルレッドによる細胞毒性測定法(NR20, NR50, NR80)及びMTTによる細胞毒性測定法(MTT20, MTT50, MTT80)から得られた吸光度データとまとめた20%、50%、80%濃度の各薬物の評価により、細胞毒性は、オキシキノリン、ナタマイシン、クロロミントの順で低くなることが示された。同様にLDH(乳酸脱水素酵素)及びGSH(グルタチオン)値から、クロロミントは、ナタマイシン及びオキシキノリンより細胞毒性が低いことが明らかになっている。¹²⁾ (Martinez-Larranaga MR et al., 2000)

ヒトにおける知見
該当文献なし

引用文献

- 1) Anonymous. Final report on the safety assessment of oxyquinoline and oxyquinoline sulfate. J Am Coll Toxicol. 1992; 11: 487-507
- 2) BIBRA working group. 8-Hydroxyquinoline and its sulphate. Toxicity profile. BIBRA Toxicology International, 1990; 7
- 3) Asakura S, Sawada S, Sugihara T, Daimon H, Segami F. Quinoline-induced chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in rat liver. Environ Mol Mutagen. 1997; 30: 459-87
- 4) Alliavene A, Martelli A, Robbiano L, Brambilla G. Evaluation in a battery of in vivo assays of four in vitro genotoxins proved to be noncarcinogens in rodents. Teratog Carcinog Mutagen. 1992; 12: 31-41
- 5) McFee AF. Genotoxic potency of three quinoline compounds evaluated in vivo in mouse marrow cells. Environ Mol Mutagen. 1989; 13: 325-31
- 6) Mutat Res 297. 1993;: 101-180
- 7) Mutat Res 133. 1984;: 199-244
- 8) Mutat Res 168. 1986;: 69-240
- 9) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella Mutagenicity Test-V. Results from The Testing of 300 Chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 1988; 11: 1-158
- 10) Hamoud MA, Ong T, Petersen M, Nath J. Effects of quinoline and 8-hydroxyquinoline on mouse bone marrow erythrocytes as measured by the micronucleus assay. Teratog Carcinog Mutagen. 1989; 9: 111-8
- 11) Depalme PD, Loux JJ, Hutchman J, Dojan MM, Yankell SL. Anticalculus and antiplaque activity of 8-hydroxyquinoline sulfate. J Dent Res. 1976; 55: 282-8
- 12) Martinez-Larranaga MR, Anadon A, Fernandez-Cruz ML, Diaz MJ, Martinez MA, Frajo MT, Martinez M, Tafur M. Cytotoxicity in pig hepatocytes induced by 8-quinololol, chloramines-T and natamycin. J Vet Pharmacol Ther. 2000; 23: 37-44

(in vitro)*				
姉妹染色分体交換 (in vivo)*	マウス骨髄細胞	致死レベル	陰性	McFee AF, 1989 ⁵⁾
姉妹染色分体交換 (in vivo)*	ヒト細胞	-	陽性	1993 ¹⁾
姉妹染色分体交換 (in vivo)*	ヒトリンパ球	-	陽性	1993 ¹⁾
有糸分裂阻み換え 又は遺伝子交換	出芽酵母	-	陽性	1984 ⁷⁾
復帰変異	サルモネラ菌TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	-	陽性	1989 ⁵⁾
復帰変異	サルモネラ菌TA98, TA100	3-166 μg/plate代謝活性: 無	陰性	Zeiger E et al., 1988 ⁹⁾
復帰変異	サルモネラ菌TA98, TA100	1-100 μg/plate代謝活性: ハムスター肝-S-9 アロクロール1254(30%)	陰性	Zeiger E et al., 1988 ⁹⁾
復帰変異	サルモネラ菌TA100	3-166 μg/plate代謝活性: ラット肝-S-9 アロクロール1254(30%)	陰性	Zeiger E et al., 1988 ⁹⁾
復帰変異	サルモネラ菌TA98	10-100 μg/plate代謝活性: ラット肝-S-9 アロクロール1254(30%)	陽性	Zeiger E et al., 1988 ⁹⁾

*オキシキノリン

致癌性

げっ歯類を用いた多くの経口経皮投与試験で、オキシキノリンは発癌性を認めなかった。¹⁾ (Anonymous, 1992)

げっ歯類にオキシキノリンの反復経口投与試験を含む試験を行ったが、毒性部位の特定ができず、癌原性の有用な根拠を示せなかった。²⁾ (BIBRA working group, 1990)

生殖発生毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

ウサギに100%のオキシキノリンで皮膚刺激性試験を行った結果、軽度の刺激性が認められた。ウサギに100mgのオキシキノリンで眼刺激性試験を行った結果、わずかに刺激性が認められた。¹⁾ (Anonymous, 1992)

ウサギにオキシキノリンの希釈液で眼刺激性試験を行った結果、わずかに刺激性が認められた。²⁾ (BIBRA working group, 1990)

その他の毒性

CD1雄マウスにおける細胞毒性試験を骨髄小核法により行った。コーン油を溶媒として、3濃度(25, 50, 100mg/kg)のオキシキノリンを腹腔内に1回投与した。骨髄は投与後24, 48, 72時間で採集した。細胞毒性は、すべての濃度で投与後24時間のPCE/NCE率(全赤血球中に占める幼若赤血球の割合)が低値となること及び高濃度(100mg/kg)投与時に高い致死率となることにより示された。¹⁰⁾ (Hamoud MA et al., 1989)

ラットに4%の硫酸オキシキノリンを口腔洗浄液として使用した。すべてのラットは、普通の行動をし、体重増加傾向を示した。スワブ検査における口腔組織の視覚評価に加え、洗口における口腔組織の視覚及び病理組織学的評価により、硫酸オキシキノリンは刺激性及び毒性を認めないと示された。¹¹⁾ (Depalme PD et al., 1976)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 硫酸カリウム
英文名 Potassium Sulfate

CAS 7778-80-5
別名 Potassium Sulphate

収載公定書 JP(15) EP(5)
用途 安定(化)剤

☒ 最大使用量
局所麻酔注射 4mg/mL、殺虫剤
☒ GRAS(184.1643)

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 硫酸プロタミン
英文名 Protamine Sulfate

CAS 9009-65-8, 9012-00-4(プロタミン)
別名
収載公定書 JPK(15) USP/NF(28/23) EP5, protamine sulphate
用途 持続化剤

最大使用量
皮下注射 3.5mg

単回投与毒性
該当文献なし

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性
Toxinet 資料

試験系	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100 TA1535, TA1537	158.25-5000 μg/plate standard plate	陰性	Sarwar et al, 1989 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100 TA1535, TA1537 代謝活性化 (ラット肝 S-9, Phenobarbital & 5,8-benzo-flavone)	158.25-5000 μg/plate standard plate	陰性	Sarwar et al, 1989 ¹⁾
復帰突然変異	大腸菌 WP2 uvrA	158.25-5000 μg/plate standard plate	陰性	Sarwar et al, 1989 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100 TA1535, TA1537 代謝活性化 (ラット肝 S-9, Phenobarbital & 5,8-benzo-flavone)	158.25-5000 μg/plate standard plate	陰性	Sarwar et al, 1989 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

引用文献

1) Sarwar G, Kakimoto D, Onishi M, Nagata R. Potentiality of protamine sulfete as mutagen. J. Toxicol.Sci.

和名 硫酸亜鉛

英名 Zinc Sulfate

CAS 7733-02-0, 7733-02-0(無水物)

別名 硫酸亜鉛七水塩, Zinc sulfata heptahydrate

収載定数書 JP(15) 食品(7) USP/NF(27/22) EP

用途 安定(化)剤, 分散剤, 溶解補助剤

最大使用量 一般外用剤 1mg/g

JEQFAの評価

JEQFAは ADI(1日許容摂取量)を設定していないが、硫酸亜鉛を500mg(亜鉛200mgに相当)まで増量投与したヒトを用いた数ヶ月間試験に基づいて、亜鉛の暫定的MTDI(最大許容1日摂取量)を0.3-1.0mg/kgと設定している¹⁾(第28回会議, 1982年)。

単回投与毒性

化合物	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
硫酸亜鉛	マウス	口経口	≧11mg/kg	Caujolle et al, 1984 ¹⁾
硫酸亜鉛	ラット	口経口	≧1374mg/kg	Caujolle et al, 1984 ¹⁾
硫酸亜鉛	ラット	口経口	≧20mg/kg	Litton Bionetics, 1973 ¹⁾
硫酸亜鉛7水塩	ラット	口経口	≧750mg/kg	Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾

反復投与毒性

マウス

マウスを用いた14ヶ月間反復投与試験

150匹のC3H系マウスに500ppm硫酸亜鉛を飲水投与し、14ヶ月間反復投与試験(含む途中殺処分)を実施した。なお、対照群には高蓄性水を投与した。病理組織学的検査で、下消化管の活性を伴う副腎皮質及びランゲルハンス島の肥大が投与開始後3ヶ月から認められた。肝臓、脾臓及び皮膚の亜鉛含有率並びに血液中のインスリン値及び血糖値に変化は認められなかった¹⁾(Aughay et al, 1977)。

ラット

ラットを用いた21ヶ月間反復投与試験

1群8匹のオズボーンメンデル系ラットに硫酸亜鉛0、100、500又は1000ppm含有食を与え、21ヶ月間反復投与試験(含む途中殺処分)を実施した。多発性高色素性赤血球が存在する小赤血球症が全被験物質投与群に認められたが、持続的ではなかった。骨髄産球検査で被験物質投与群にM/E比の低下(投与群1、1.16-1.35、対照群2.14)が認められ、道の500及び1000ppm群の腎臓に腫大及び被膜粗粒状が観察された¹⁾(Hagen et al, 1953)。

イヌ

イヌを用いた7週間反復投与試験

10週齢のダルメシアン種のイヌに硫酸亜鉛200mg/kgを与え、7週間反復投与試験を実施したが、嘔吐のため投与期間の後半には投与量を100、50mg/kgに減少した。その後、50mg/kgの投与量で70週間反復投与試験を実施した。4例全例に低色素性貧血及び軽度の骨髄産球形成が観察されたが、骨髄産球検査でM/E比に異常は認められなかった¹⁾(Hagen et al, 1953)。

その他の毒性

妊娠ラットを用いた3H-thymidine取り込み試験

妊娠20日の母ラットに硫酸亜鉛を投与した結果、胎児の肝及び胎盤DNAの3H-thymidine取り込み率は減少した¹⁾(Droesti et al, 1981)。

ヒトにおける見解

硫酸亜鉛450mg/200mLは成人の補佐用量で、亜鉛の金属味は15ppmから感知可能で、40ppmは確実感知量である。殆どの食物中の亜鉛含有率はこれらの値以下であるが、調理肉及びカキなどの一部の食品にはそれ以上の亜鉛が含まれている。亜鉛900ppmを含有するカキ3g/kgを4名に与えたが、異常は認められなかった。数ヶ月後に亜鉛1970ppmを含有するカキを与えた4名中1名に嘔気、重篤な嘔吐及び下痢が認められた¹⁾(Mannell, 1967)。

亜鉛塩に起因する集団中毒が2件報告されている。第1件目は300~350名が罹患し、主な症状は腹部痙攣を伴う重篤な下痢で、その他に嘔吐、嘔気、嘔吐及びショック(9名)で持続時間は18-24時間、糞便中に大量の亜鉛が検出されたと記載されている。第2件目は後日2200ppmの亜鉛が検出されたアルコール飲料(1名当たりの推定摂取量、325-850mg)によるもので、数日約50名に急性症状として嘔吐及び口腔乾燥が、その後下痢、全身不快感、筋肉痛、便秘(1名)が認められたと記載されている¹⁾(Brown et al, 1984)。

経口投与による亜鉛の安全性を確認する目的で、慢性下痢性腸病の入院患者を硫酸亜鉛220mg群又はプラセボ群に割り当て、経口投与による臨床試験を実施した。亜鉛に対する感受性は良好で、血液、腎臓及び肝臓のいずれにも毒性所見は認められなかった²⁾(Tschumi et al, 1981)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.17 Zinc sulfata, 1982 (accessed; Dec. 2004)
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm
- 2) Tschumi P, Floersheim GL. Tolerance of large doses of oral zinc sulfata. Schweiz Med Wochenschr. 1981 Oct 17;111(42):1573-7.

反復投与毒性

In vitro

復帰変異試験及び宿主細胞復帰変異試験

硫酸亜鉛はS. typhimurium G46 及びTA1538株を用いたin vitro復帰変異試験ならびにS. cerevisiae D3株を用いた宿主細胞復帰変異試験において変異率に有意な上昇は認められなかった。S. cerevisiaeを用いた試験で用量反応性を伴う変異率の上昇が硫酸亜鉛群に認められたが、陰性対照群の4倍以下の値のため陰性と判断された¹⁾(Litton Bionetics, 1973)。

ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験

硫酸亜鉛2.75、27.5又は275mg/kgを経口投与したラットの骨髄細胞を用いた分裂中期像による染色体異常は認められなかった¹⁾(Litton Bionetics, 1973)。

ヒト胎児肺由来の細胞を用いた染色体異常試験

硫酸亜鉛0.1、1.0又は10 µg/mLを高濃度培養したヒト胎児肺由来の細胞を用いた細胞分裂後期像の染色体解析に異常は認められなかった¹⁾(Litton Bionetics, 1973)。

In vivo

ラットを用いた慢性致死試験

10匹の雄ラットを硫酸亜鉛2.75、27.5又は275mg/kg投与群、陽性対照群(トリエチレンメラミン0.3mg/kg)、陰性対照群(生理食塩液)に割り当て、1又は5回経口反復投与による慢性致死試験を実施した。1週当たり2匹の雌と交配させる試験を7又は8週間実施したが、異常は認められなかった¹⁾(Litton Bionetics, 1973)。

生殖毒性

該当文献なし

反生殖発生毒性

マウス

マウスを用いた生殖試験

CD1マウスに妊娠6日から15日まで硫酸亜鉛0、0.3、1.4、6.5又は30mg/kgを投与した。妊娠17日に帝王切開により胎児を抽出し、胎児の外観及び骨格検査を実施した。着床率、産数及び胎児の生存率に異常は見られず、さらに催奇形作用は認められなかった¹⁾(Food and Drug Research Laboratories, 1973a)。

ハムスター

ハムスターを用いた生殖試験

ハムスターに妊娠6日から10日まで硫酸亜鉛0.9、4.1、19.0又は88mg/kgを投与した。妊娠14日に帝王切開により胎児を抽出し、胎児の外観及び骨格検査を実施した。着床率、産数及び胎児の生存率に異常は見られず、さらに催奇形作用は認められなかった¹⁾(Food and Drug Research Laboratories, 1973b)。

ラット

ラットを用いた次世代試験

若齢ラットに亜鉛、酸化亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛又は炭酸亜鉛を0.25又は0.5%含有食を与え、次世代試験を実施した。成長、一般行動、臓器重量、生殖能の検査に異常は認められなかった¹⁾(Heiler & Burke, 1927)。

ラットを用いた生殖試験

Wistar系ラットに妊娠6日から15日まで硫酸亜鉛0.4、2.0、9.1又は42.5mg/kgを投与した。妊娠20日に帝王切開により胎児を抽出し、胎児の外観及び骨格検査を実施した。着床率、産数及び胎児の生存率に異常は見られず、さらに催奇形作用は認められなかった¹⁾(Food and Drug Research Laboratories, 1973c)。

ラットを用いた生殖試験

妊娠4匹のhooded Wistar系ラットに妊娠6日から12日まで硫酸亜鉛20mg/kg又は生理食塩液を経口投与し、妊娠20日に胎児を抽出し観察した。硫酸亜鉛投与群に胎児数の有意な減少が認められたが、奇形は観察されなかった¹⁾(Dreosti et al, 1981)。

ESL所刺激毒性

該当文献なし

和名 リン酸
 英名 Phosphoric acid

CAS 7664-38-2
 別名
 収載公定書 薬価規(2003) 食品(7) USP/NF(27/22) EP(4)
 用途 安定(化)剤、清沢剤、緩衝剤、酸化(化)剤、導電化剤、保存剤、pH調節剤、溶解剤、溶解補助剤

最大使用量
 経口投与 225mg、静脈内注射 69.3mg、筋肉内注射 69.3mg、皮下注射 35mg、一般外用剤 20mg/g、畜料外用及び口中用 0.68mL/mL、殺虫剤

JECFAの評価
 MTD(1日許容量)は「70mg/kg/日(リンとして)」と評価されている。¹⁾(1982年)

単回投与毒性
 該当文献なし

反復投与毒性
 ラット
 リン酸含有食をラットに短期間与えた試験が多数報告されている。1) (House and Hogan, 1955; Maynard et al., 1957; Seiy and Bois, 1958; MacKay and Oliver, 1935; Behrens and Seelkopf, 1932; McFarlane, 1941; van Esch et al., 1957; Sanderson, 1959)

リン酸ナトリウム8%含有食を成熟雄ラットに7ヶ月間与えた試験において、上皮下小体、腎臓及び骨に病理学的変化が認められている。¹⁾(Saxton and Ellis, 1941)

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
 リン酸0.4又は0.75%含有食を3世代(90週間)に渡りラットに投与した。成長及び繁殖に異常は認められなかった。血液値及び病理学的検査に異常は見られず、アシドーシス及びカルシウム代謝異常も認められなかった。リン酸投与群では胎の産数が対照群より若干顕著であった。¹⁾(Lang, 1959)

局所刺激性
 該当文献なし

その他の毒性
 該当文献なし

ヒトにおける知見

学生15名を用いたリン酸2000-4000mg含有果汁の10日間飲用試験、男性2名を用いたリン酸3900mgの14日間摂取試験において、尿組成に代謝異常を示唆する変化は見られなかった(Laurens, 1953)。長期投与試験において、リン酸ナトリウム5-7000mg(リン1000-1500mgに相当)摂取による有害作用も認められず(Lang, 1959)。リン酸ナトリウム二水和物6000mgに対する経口毒性は良好であった。¹⁾(Laurens, 1953)

引用文献

1) WHO Food Additive No.48A Phosphoric Acid, 2001 (accessed: Oct. 2004)

| PageTop

|メニューへ|

和名 硫酸銅
 英名 Cupric Sulfate

CAS 7758-98-7
 別名 Copper sulfate
 収載公定書 食品(7) USP/NF(27/22) FDA
 用途 保存剤

最大使用量
 その他の外用 1μg/g

JECFAの評価
 AD(1日許容摂取量)は「設定せず」、MADL(最大許容1日摂取量)は「0.5mg/kg(銅として)」と評価されている¹⁾(第17回全議、1973年)。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	静脈内	>50 mg/kg	(Spector, 1956) ¹⁾
ラット	経口	300 mg/kg	(Spector, 1956) ¹⁾
モルモット	静脈内	2 mg/kg	(Spector, 1956) ¹⁾
ウサギ	静脈内	4-5 mg/kg	(Spector, 1956) ¹⁾

反復投与毒性

ラット
 ラットを用いた4週間反復投与試験
 若齢(21日齢)ラットに硫酸銅0.500、1000、2000又は4000ppm含有食を与え、4週間反復投与試験を実施した。被験物質投与量の増加に伴い体重の低下が認められたため、平均投与量は約5.8、11又は8mg/ラットと換算された。4000ppm群では1週間以内に全例が、2000ppm群では試験期間中に8例中1例が死亡した。500ppm群では体重増加率の軽度抑制が認められた以外に異常はなかった。銅の血中濃度及び脾臓中含量は軽度増加したが、肝臓中含量の増加は顕著(14倍)であった¹⁾(Boyden et al., 1938)。

ラットを用いた30-44週間反復投与試験
 1群雌雄各25匹のラットに硫酸銅0.0135又は0.406% (銅として)530又は1600ppm含有食を与え、30-44週間反復投与試験を実施した。雄の高投与群に認められた非蛋白性窒素の増加以外は、血液及び尿の検査値は正常範囲内の値を示した。病理解剖検査で胃肥大、消化管粘膜炎、肝臓及び腎臓の青銅色が高投与群に見られた。病理組織学検査で肝臓及び腎臓の病変が高投与群に、精巣病変が全被験物質投与群に観察された。肝臓、腎臓及び脾臓の銅蓄積が全被験物質投与群に認められた¹⁾(Harrison et al., 1954)。

以下については該当文献なし

- 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

重症の広範な皮膚火傷に対して硫酸銅を反復塗布した小児に黄疸ならびに血清中の銅、セロプラスミン及びGOTの上昇を伴う重篤な溶血性貧血が報告されている¹⁾(Holtzman et al., 1968)。

塩基性硫酸銅の経口致死量は200mg/kgである。硫酸銅は自設企業に使用されることがある。赤血球への銅の急速な移行による溶血、肝臓壊死及び水腫を伴う腎臓壊死が報告されている¹⁾(Chuttani et al., 1985; Browning, 1989)。

引用文献

1) WHO Food Additive No.5 Cupric sulfate, 1974 (accessed: Jan. 2005)

| PageTop

|メニューへ|

和名 リン酸ジセチル
英文名 Dicalcyl Phosphate

CAS 2197-63-9
別名 ジセチルリン酸
収載定書 薬品規(2003) 外販規(2006)
用途 乳化剤

Ⅱ 最大使用量
一般外用剤 8.03mg/g. ¹⁾ (日本医薬品添加剤協会, 2005)

Ⅲ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	腹腔内	>500 mg/kg	²⁾ Summary Tables of Biological Tests, 1954

以下については該当文献なし

- Ⅳ 反復投与毒性
- Ⅴ 遺伝毒性
- Ⅵ 発癌性
- Ⅶ 生殖発生毒性
- Ⅷ 局所刺激性
- Ⅸ その他の毒性

Ⅹ ヒトにおける知見

危険性確認
慢性毒性: 慢性投与は嘔気と嘔吐を引き起こす可能性がある。高い投与量では意識不明を引き起こす可能性もある。

局所投与時の影響: 過量暴露時の症状は頭痛、浮動性めまい、疲労、嘔気及び嘔吐の可能性がある。特殊な暴露時の影響: 重症な紅斑(発赤)と中等度の浮腫(腫れた皮膚)、嘔気、嘔吐及び頭痛が起こる可能性がある。⁴⁾ (MP Biomedicals, 2004)

危険性確認:

応急処置: ⁴⁾ (MP Biomedicals, 2004)
経皮暴露時: 皮膚刺激性または皮膚炎が起こる可能性がある。
吸入暴露時: 気道の刺激性が起こる可能性がある。
経口暴露時: もし嚥下したならば、有害となる。
接触暴露時: アレルギー性皮膚反応が起こる可能性がある。眼球への暴露は避けること。危険性見解はアレルギー性皮膚反応が起こる可能性があること。

リン酸ジセチルは、毒性のある有機物である。液体で刺激性がある(腐敗物質)、ハロゲン性有機物(不燃性)⁹⁾ (University of Alabama at Birmingham, 2002)

EUでの食物残留許容量[quantitative restrictions (R) on migration in foodstuffs]はPhosphoric acid, mono-octadecyl ester (CAS no. 2858-09-8), Phosphoric acid, di-octadecyl ester (CAS no. 3037-69-6), Phosphoric acid, mono-hexadecyl ester (CAS no. 3539-43-3), Phosphoric acid, di-hexadecyl ester (CAS

no. 2197-63-9)の混合物では0.05 mg/kg食物と定めた。¹⁾ (the 128th SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD, 2001)

リン酸ジセチルの毒性データ
37の規制当局/毒性データには、安全性情報はない。¹⁾ (EWG Report Skin Deep Company Report, 2005)

Ⅺ 引用文献

- 1) 日本医薬品添加剤協会編、乳酸セチル In: 医薬品添加物事典 2005, 日本医薬品添加剤協会編, 株式会社薬事日報社, 329頁, 2005.
- 2) "Summary Tables of Biological Tests," National Research Council Chemical-Biological Coordination Center, Vol. 6, Pg. 373, 1954, In: ChemIDplus Advanced, Dicalcylphosphate, In Toxnet
- 3) EWG Report Skin Deep Company Report. INGREDIENT REPORT: DICETYL PHOSPHATE. (accessed Nov. 2005,)
- 4) MP Biomedicals. Material Safety Data Sheet, Catalog Number: 101546, Product name: DICETYL PHOSPHATE FREE ACID, Revision date: 18-Feb-2004, (accessed Oct. 2005,)
- 5) University of Alabama at Birmingham, Department of Occupational Health & Safety, Chemical Safety Division, Chemical Safety and Waste Management Manual, CHEMICAL WASTE REGISTRY, Appendix D - UAB Waste Registry, The Chemical Packing Code (CPC), Dicalcyl phosphate, 2002, pages 1-181, 輔に: 基準: Table3, Appendix C - Chemical Packing Codes page82-83, リスト: Table 4, Appendix D - UAB Waste Registry (page 91). (accessed Nov. 2005, http://www.healthsfs.uab.edu/pages/chemicalsafety/chem_manual.pdf)
- 6) SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD. Opinion of the Scientific Committee on Food on the 12th additional list of monomers and additives for food contact materials, Reference Number 73180, CS/PM/GEN/M84 Final, 8 March 2001 (adapted on 28 February 2001), (accessed Nov. 2005,)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル

英名 Sodium Polyoxyethylene Laurylether

CAS

別名 ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム、ニッコールDLP-10、ニッコールTLP-4、フォスファノール702、Gafac、ホスタファット、KL34ON

収載公定書 外原規(2006)

用途 界面活性剤, 溶解補助剤, 分散剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 15mg/g、その他の外用 1.5mg/g

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 リン酸ポリオキシエチレンオレイルエーテル(8MOL)

英文名 Polyoxyethylene Oleylether Phosphate

CAS

別名 ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸、フォスファノールRD-710

収載公定書 外原規(2006)

用途 界面活性剤

■最大使用量

一般外用剤 2.8mg/g

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 リン酸マンガンアンモニウム
英名 Ammonium Manganese Phosphate

CAS 10101-68-3
別名 Manganese Violet, パーマネントバイオレット, R-スペースル

収載定書 薬品類(2003)
用途 着色剤

H最大使用量
一般外用剤 3.47mg/g

H単体投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>5000 mg/kg	① (BCMA, 1995), ② (Kolorsource Scottsdale Arizona)

以下については該当文献なし

- H 反復投与毒性
- H 遺伝毒性
- H 発癌性
- H 生殖発生毒性
- H 局所刺激性
- H その他毒性

注記における知見

英国の許容限度

副作用はほぼ1世紀に近く生産期間中報告されず、また口紅の着色剤に対して感受性の高いヒトへの適応時でも報告されていない。鼻や口から吸入する粉塵を吸入許容限度値に関して、リン酸マンガンアンモニウムはマンガン化合物に換算して5 mg/m³ 以下と推定されている。^① (EH 40/84, 1984)

安全衛生庁 The Health and Safety Executive (HSE): 化粧品工業では、リン酸マンガンアンモニウムはマスクラ(すくも染め)やアイシャド(影の化粧)のような着色化粧品に用いられている。暴露は25kg入り袋から混合機に投入、袋詰め、あるいは、その色素を含む製剤の重量測定作業に起こる。8時間平均許用暴露限度値(OSHA PEL)から、その危険性を評価する。そのデータはリン酸マンガンアンモニウムの2つ製品タイプを混合する一企業から得られた。その調査法は、その色素の剤型は250kgと50kgのものであった。その調査過程はおおよそ1月1日実行された。測定対象者は1999年に2人であった。8時間平均許用暴露限度値はそれぞれ0.41及び0.21 mg/m³であった。低値の作業は25kg入り袋から混合機に投入し(1回10-15分間)とその後混合機からポリレン織取されたプラスチック製の25kg入り小さい袋へ取り出す(1回>1.5時間)ことであった。高値は他の従業員のものであり、その作業は混合機終了した色素製剤25kgを混合機から5kg入り小袋に詰替えであり、その作業時間は1時間以内であった。局所呼吸装置は混合作業や取り出し作業の間に運転していた。作業は録音された部屋内で実施された。呼吸保護具は両作業時とも着用していた。リン酸マンガンアンモニウムのマンガン含有量は22%である。したがって、もし、その報告された成績が単にリン酸マンガンアンモニウム暴露の結果であったとするならば、全粉塵での濃度0.41及び0.21 mg/m³はそれぞれマンガン粉塵濃度0.09及び0.05 mg/m³に等しい。その測定された粉塵がリン酸マンガンアンモニウムだけであることはありそうもなく、実際のマンガン濃度はより低いと思われる。その結果、イギリス安全衛生庁はこの事業者がその最大暴露限度値選択のために少しも疑念をかけないとする。^② (WATCH, 2000)

21CFR73.2775. (accessed Nov. 2005)

⑧ FDA. 21 CFR Part 178 [Docket No. 99F-2336] 68 FR 6469 Indirect Food Additives: Adjvants, Production Aids, and Sanitizers. Final rule. 2001 (accessed Nov. 2005, <http://www.fda.gov/ohrms/DOCKETS/99fr/012201b.pdf>, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/99fr/012201b.htm>)

⑨ US EPA Inert Ingredients ordered by CAS Number Updated August 2004, page 13. (accessed Nov. 2005)

⑩ Talberg H.J., Lundspærd J., Vasold R., Baumler W. Overview of chemicals applied in tattoos/piercings. page 21-48: Chemicals used in tattooing and permanent make up products. In: Session I/Technical/scientific issues: "health effects & risks" 6th May 2003, EUROPEAN COMMISSION, Workshop on "Technical/scientific and regulatory issues on the safety of tattoos, body piercing and of related practices" organised by the JRC/PCE/INCP on behalf of Directorate general for health and consumer protection (DG SANCO) Ispra (VA), Italy 6-7 May 2003. (accessed Nov. 2005.)

⑪ Victorian Occupational Health and Safety Commission, Chemicals and the Artist, 3rd Edition, with the copyright permission of Bob Hall, 1997 (accessed Nov. 2005)

⑫ TGA Approved Terminology for Medicines, pages 103 and 147, 1999 (accessed Nov. 2005, tga.health.gov.au/docs/pdf/esn/esn.pdf)

米因での暴露防止及び保護措置

この色素の製品に対する「ACGHH TLV:米因産業衛生専門家会館で定めた物質ごとの許容濃度」及び「OSHA PEL:米因労働安全衛生局で定めた許容暴露限度値:8時間平均許用暴露限度値」はない。有害な粉塵に対するOSHA PELは全粉塵では15 mg/m³であり、筋まで吸入する粉塵では5 mg/m³であると警告された。報告されたACGHH TLVは10 mg/m³である。^③ (Sun Chemical Corporation, 2000)

FDAでの使用許可/評価

用途と制限(21CFR73.2775: Subpart C-化粧品 (c)) リン酸マンガンアンモニウムは一般に着色化粧品目の周りに使用する化粧品、GMP(Good Manufacturing Practice;医薬品の製造・品質管理基準)適用内量における使用では安全である。^④ (FDA, 2005)
FDAは食品との接触使用を目的とする全ての重合体(ポリマー)の着色料としてリン酸マンガンアンモニウム(C.I. Pigment Violet 16)の安全な使用に提供する食品添加剤規制を改めている。使用濃度はポリマー重量の2%を上回らないレベルであること。^⑤ (FDA, 2001)

EPAの評価(2004年8月公表)

リン酸マンガンアンモニウム(CAS: 10101-68-3)は List No.3である(未知の毒性の不活性物質。このリストの不活性成分は潜在的な毒物学的問題のあるとまだ確定されないし、その物質は最小の毒性評価項目すら求められていない)。^⑥ (EPA, 2004)

EUでの評価

ノルウェー、デンマーク及びフィンランドでは、現在、永久の化粧を行っているフィルムに使用すると報告された色素: リン酸マンガンアンモニウム (Colour index: 77742, Conventional name: Pigment violet 16, 純度は95/45/ECに適合)はすべての化粧品への使用が許可されている(Annex V of the cosmetics directive of the EU).^⑦ (EPA, 2003)

オーストラリアでの使用許可/評価

リン酸マンガンアンモニウムは、危険成分として評価 4レベル中(1. Extremely toxic and/or carcinogenic - avoid use. 2. Highly toxic - and/or associated with cancer. Replace if possible. 3. Moderately toxic - use with caution. 4. Low toxicity - use with normal care.)、レベル3(中等度毒性 - 注意して使用する)であった。^⑧ (VOHSC, 1997),^⑨ (TGA-ATM, 1999)

引用文献

① 日本医薬品添加剤協会. 化粧品セチル In: 医薬品添加剤事典 2005, 日本医薬品添加剤協会編, 株式会社薬事日報社, 332頁, 2005.

② 3.10 Manganese violet pigments. In: CIPA British Colour Makers' Association (BCMA), Syndicat des Fabricants d'Emaux, Pigments, Sels et Oxydes Metalliques (EPSOM), Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers (ETAD), Verband der Mineralfarbenindustrie (VdMI) eds., Booklet Safe Handling of Colour Pigments, page 41-42 1995.(accessed Nov. 2005.)

③ Kolorsource Scottsdale Arizona. MATERIAL SAFETY DATA SHEET: Manganese Violet 77742. (accessed Nov. 2005, google「Manganese Violet 77742」で検索、「kolorsource.com/images/MSDS20Kolorsource/MSDS20774220K5S20MangV.doc.pdf」で検索できない)

④ EH 40/84, Occupational exposure limits, Health and Safety Executive, UK, 1984. In: CIPA British Colour Makers' Association (BCMA), Syndicat des Fabricants d'Emaux, Pigments, Sels et Oxydes Metalliques (EPSOM), Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers (ETAD), Verband der Mineralfarbenindustrie (VdMI) eds., Booklet Safe Handling of Colour Pigments, page 41-42 1995.(accessed Nov. 2005.)

⑤ Regulatory Impact Assessment. Maximum exposure limit for manganese and its inorganic compounds. Page 14-15, 2000. (accessed Nov. 2005)

⑥ Sun Chemical Corporation. Material Safety Data Sheet 61 version: 1. Issue Date 01/01/00, Data 05/24/00. Product Code: C43-7701, Colour Index Name: pigment violet 16, Chemical family: manganese complex, Colour Index number: 77742, FDA Description Name: manganese violet, Product Name: Manganese violet, page 1-6, 2000. (accessed Nov. 2005)

⑦ FDA. PART 73 — LISTING OF COLOR ADDITIVES EXEMPT FROM CERTIFICATION. Subpart C—Cosmetics Sec. 73.2775. Manganese violet. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1, Revised as of April 1, 2005, CITE:

和名 リン酸リボフラビンナトリウム
英名 Riboflavin Sodium Phosphate

CAS 130-40-5
別名 ビタミン B2 リン酸エステル, リン酸リボフラビン (105901)

収載公定書 JPC(15) 食薬(7) (リボフラビン)-リン酸エステルナトリウム USP/NF(29/24) EP(5.3)
用途 着色剤

最大使用量
経口投与 2 mg

JECFAの評価
ADI(1日当たりの許容摂取量): 0-0.5mg/kg

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	>40000 mg/kg	Bachtold, 1980 ¹⁾
マウス	腹腔内	880 mg/kg	Bachtold, 1980 ¹⁾
マウス	静脈内	780 mg/kg	Bachtold, 1980 ¹⁾
ラット	経口	>20000 mg/kg	Bachtold, 1980 ¹⁾
ラット	腹腔内	1030 mg/kg	Bachtold, 1980 ¹⁾
ラット	腹腔内	560 mg/kg	Bachtold, 1980 ¹⁾
ラット	静脈内	710 mg/kg	Bachtold, 1980 ¹⁾
ラット	皮下	780 mg/kg	Bachtold, 1980 ¹⁾

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性

試験系	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA92, TA94, TA98, TA100	10.0 mg/plate	陰性	Ishidate et al. 1984 ²⁾
復帰変異	サルモネラ菌 TA97, TA98, TA100, TA102	10.0 mg/plate 直接法 代謝活性化法	陰性 TA97, TA102 陽性	石館ら, 1984 ³⁾
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由菜細胞	8 mg/mL	陰性	Ishidate et al. 1984 ²⁾

以下については該当文献なし
 遺伝性
 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

- WHO Food Additive Series No.42 Riboflavin derived by fermentation with genetically modified Bacillus Subtilis. (Accessed: Mar. 2008)
- Ishidate M Jr, Sofuri T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem. Toxicol. 1984; 22: 623-636
- 石館 基, 祖父尼 敏雄, 宮川 邦衛. 1. 食品添加物の変異原性試験成績 (その5) - 昭和58年度厚生省試験研究費による - トキシコロジーフォーラム, 1984; 7: 634-643

和名 リン酸一水素カルシウム
英名 CALCIUM MONOHYDROGEN PHOSPHATE

CAS 7757-93-9
別名 リン酸水素カルシウム, 酸二リン酸カルシウム
収載公定書 食薬(7) 錠原基・錠配剤 (1999)
用途 コーティング剤, 充填剤, 錠形剤

最大使用量
経口投与 684 mg

JECFAの評価
カルシウムは人体に不可欠な無機質の1つである。カルシウムの代謝はリンとビタミンDとの摂取に依存があり、特にリンとの関係では、その比が1:2~2:1であるのが望ましいとされている。FAO/WHOは、食品添加物としてのリン酸化合物の評価は、天然のリン化合物が広く存在するため総リン摂取量に依存して行う必要があるとし、すべての摂取量からリンとして1日最大許容摂取量(MTD)を70mg/kgとしている。¹⁾

以下については該当文献なし

- 急性投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 変異性
- 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

尿毒症性骨疾患の化学的、形態学的特色が44名の尿毒症患者(12名の透析患者と32名の非透析患者)と36名のコントロール群において骨形成の比較によって研究された。有意な変化として、カルシウムと結合した骨の無機質量の減少、同時にリン酸の増加とマグネシウムの増加が認められた。また、オステオイドの増加と無機質の比量の減少が認められた。骨形成の最も著しい変化は透析したことのある1年以上尿毒症の患者で認められた。骨の無機質ナトリウム濃度はいくつかの群では有意な変化がなかった。骨の無機質組成の変化はいくつかの同時または順時的に起こるメカニズムの結果と認められた。それは、定量的に尿毒症カルシウムの損失、尿毒症からリン酸への交換、高濃度リン酸と比較的低濃度の尿毒症を伴う幼若な骨無機質の付加であった。²⁾

引用文献

- 藤井清次, 林敬夫, 藤田登洋: 食品添加物ハンドブック(第二版)
- Pellegrino ED, Blittz RM, Letteri JM. Inter-relationships of carbonate, phosphate, monohydrogen phosphate, calcium, magnesium and sodium in uremic bone: comparison of dialysed and non-dialysed patients. Clin Sci Mol Med. 1977 Oct; 53(4): 307-16.

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 リン酸一水素ナトリウム・七水和物
英文名 Sodium Monohydrogen Phosphate Heptahydrate

CAS

別名

収載公定書

用途 緩衝剤, pH調整剤

☑最大使用量

皮下注射 7.56 mg, 筋肉内注射 0.0425 mg/kg/体重, 静脈内注射4.105mg

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 リン酸二水素カルシウム
英文名 MONOBASIC CALCIUM PHOSPHATE

CAS 7758-23-8
別名 第一リン酸カルシウム
収載定書 JP(15) 食薬(7)
用途 安定(化)剤、コーティング剤、着色剤、賦形剤

最大使用量
経口投与600mg、一般外用剤5mg/g

JECFAの評価
カルシウムは人体に不可欠な無機質の1つである。カルシウムの代謝はリンとビタミンDとの摂取に関係があり、特にリンとの関係では、その比が1:2~2:1であるのが望ましいとされている。FAO/WHOは、食品添加物としてのリン酸化合物の評価は、天然のリン化合物が広く存在するため総リン摂取量に関係づけて行う必要があるとし、すべての摂取源からリンとして1日最大耐容摂取量(MTDI)を70mg/kgとしている。¹⁾

単回投与毒性
急性毒性はラットに対する腹腔内投与でLD50 500mg/kg(無水物)、経口投与でLD50 4,000mg/kg(無水物)である。FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会による安全性評価の結果は、ADIは制限しないとしている。カルシウムはリン酸塩の形で小腸から吸収される。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

その他の毒性
これらの実験は食品の塩化物、リン、硫酸塩の相対的酸産生とニワトリが産む卵の殻質への影響について行われたものである。これらのイオンのカルシウム塩がとうもろこし大豆の類に添加物150~450meq/kg塩化物、150~600meq/kgリン酸塩、150~1,200meq/kgリン酸二塩基、150~1,200meq/kg硫酸塩として加えられた。その結果、卵を産むのにニワトリが塩化物では200meq/kg(食品中0.85%塩化物)まで、硫酸塩では450~600meq/kg(2.16~2.88%硫酸塩)まで添加しても安全であることが示された。これらより高いレベルでは殻質に逆影響を及ぼし、血液の酸塩基のバランスを変えた。リン酸塩とリン酸二塩基とでは、ニワトリは卵を産むのにかなり遅った反応をした。900~1,200meq/kgリン酸二塩基(1.95~2.41%リン)添加では卵を産むのに逆影響はなく、450meq/kg(1.25%リン)添加まで殻質に影響はなかった。反対に、150meq/kgリン酸塩(食品中1.02%リン)によっては卵を産むのにかなり支障が生じた。この結果は、リン酸塩(リン酸二塩基ではない)の形では強い酸性イオンを生じ、卵を産むことと殻質への影響のほとんどはナトリウムあるいはカリウム重炭酸アルカリ塩により好転させることができることを示した。これら酸性イオンのカルシウム塩の酸産生度の比較は、リン酸塩(単塩基)>塩化物>硫酸塩>リン酸塩(二塩基)であった。³⁾

ヒトにおける知見
該当文献なし

引用文献

1) 藤井清次、林敏夫、豊田雅洋:食品添加物ハンドブック(第二版)

2) Keshavarz K.Department of Animal Science, Cornell University, Ithaca, New York 14853. Laying hens respond differently to high dietary levels of phosphorus in monobasic and dibasic calcium phosphate.Poult Sci. 1994 May; 73(5): 687-703.

| PageTop

| メニュー |

和名 リン酸水素カルシウム
英文名 DIBASIC CALCIUM PHOSPHATE

CAS 7789-77-7
別名 第二リン酸カルシウム
収載定書 JP(15) 食薬(7) USP/NF(26/21) EP(4)
用途 基剤、懸濁(化)剤、コーティング剤、着色剤、分散剤、賦形剤

最大使用量
経口投与4.02g、一般外用剤25mg/g、兽药外用及び口中用250mg/g

JECFAの評価
カルシウムは人体に不可欠な無機質の1つである。カルシウムの代謝はリンとビタミンDとの摂取に関係があり、特にリンとの関係では、その比が1:2~2:1であるのが望ましいとされている。FAO/WHOは、食品添加物としてのリン酸化合物の評価は、天然のリン化合物が広く存在するため総リン摂取量に関係づけて行う必要があるとし、すべての摂取源からリンとして1日最大耐容摂取量(MTDI)を70mg/kgとしている。¹⁾

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
- 発癌性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性

その他の毒性
これらの実験は食品の塩化物、リン、硫酸塩の相対的酸産生とニワトリが産む卵の殻質への影響について行われたものである。これらのイオンのカルシウム塩がとうもろこし大豆の類に添加物150~450meq/kg塩化物、150~600meq/kgリン酸塩、150~1,200meq/kgリン酸二塩基、150~1,200meq/kg硫酸塩として加えられた。その結果、卵を産むのにニワトリが塩化物では200meq/kg(食品中0.85%塩化物)まで、硫酸塩では450~600meq/kg(2.16~2.88%硫酸塩)まで添加しても安全であることが示された。これらより高いレベルでは殻質に逆影響を及ぼし、血液の酸塩基のバランスを変えた。リン酸塩とリン酸二塩基とでは、ニワトリは卵を産むのにかなり遅った反応をした。900~1,200meq/kgリン酸二塩基(1.95~2.41%リン)添加では卵を産むのに逆影響はなく、450meq/kg(1.25%リン)添加まで殻質に影響はなかった。反対に、150meq/kgリン酸塩(食品中1.02%リン)によっては卵を産むのにかなり支障が生じた。この結果は、リン酸塩(リン酸二塩基ではない)の形では強い酸性イオンを生じ、卵を産むことと殻質への影響のほとんどはナトリウムあるいはカリウム重炭酸アルカリ塩により好転させることができることを示した。これら酸性イオンのカルシウム塩の酸産生度の比較は、リン酸塩(単塩基)>塩化物>硫酸塩>リン酸塩(二塩基)であった。²⁾

ヒトにおける知見
該当文献なし

引用文献

1) 藤井清次、林敏夫、豊田雅洋:食品添加物ハンドブック(第二版)

2) Keshavarz K.Department of Animal Science, Cornell University, Ithaca, New York 14853. Laying hens

respond differently to high dietary levels of phosphorus in monobasic and dibasic calcium phosphate.Poult Sci. 1994 May; 73(5): 687-703.

| PageTop

| メニュー |

和名 ロジン
英名 Rosin

CAS 8050-09-7
別名 コロホニウム、Colophony

収載公定書 JPI(15) 外販規(2006)
用途 コーティング剤、光沢化剤、粘着剤、基剤、着色剤・香料、粘着増強剤、粘着剤

Ⅰ 最大使用量
錠剤投与 30mg、一般外用剤 適量、真腸腸尿適量用 28.8mg/kg、歯科外用及び口中0.5g/g、その他の外用 0.155g/g

Ⅱ JECFAの評価
ロジン単独の評価はない、Wood Rosinのグリセロールエステルとしての評価は以下の通りである。長期投与及び生体毒性試験のデータがないけれども当委員会は以前にレビューしたデータ及び今回のADMEに関するデータからADI(1日許容摂取量)を決めることは適当である。食品グレードのものを用いたラットの13週間の毒性試験(作用量:2500mg/kg)を基にして、安全係数100を考慮してADIを0-25mg/kgとする。(FAS 37, 1998年¹⁾)

Ⅲ 単回投与毒性

動物種	Pale gum rosin	Pale wood rosin	Pale tall oil rosin	文献
マウス	4600mg/kg	4100mg/kg	4600mg/kg	Anonymous, 1974 ²⁾
ラット	7600mg/kg	8400mg/kg	7600mg/kg	Anonymous, 1974 ²⁾
モルモット	4100mg/kg	4100mg/kg	4600mg/kg	Anonymous, 1974 ²⁾

Ⅳ 反復投与毒性

ラット
1群雌雄各10匹のラットに、ロジン(gum rosin)の0.001, 0.05, 0.2, 1.0又は5.0%濃度食を90日間与えた。最高用量の5.0%群では全例死亡。1.0%群では最初の2週間で摂食量の低下、体重増加の遅延が見られた。又、剖検時に肝肥大が認められたが病理組織学的には異常なかった。0.2%以下の群では成長、摂食量、血液所見、尿分析、臓器の肉眼的及び組織学的所見に異常は見られなかった。²⁾ (Anonymous, 1960a)

1群雌雄各30匹のラットに、ロジン(gum rosin)の0.005, 0.2又は1.0%濃度食を2年間与えた。1.0%群では軽度の成長抑制が見られ、剖検時に肝肥大が認められたが病理組織学的には異常なかった。0.2%以下の群では死亡率、成長、摂食量、血液所見、臓器の肉眼的及び組織学的所見に異常は見られなかった。²⁾ (Anonymous, 1962d)

Ⅴ イヌ

1群雌雄各3匹のイヌに、ロジン(gum rosin)の0.005又は1.0%濃度食を2年間与えた。1.0%群では肝及び腎に軽度の肥大が認められたが病理組織学的には異常なかった。0.05%の群では死亡率、体重、摂食量、血液所見、尿検査、臓器の肉眼的及び組織学的所見に異常は見られなかった。²⁾ (Anonymous, 1962a)

Ⅵ 遺伝毒性
E 発原性

Ⅶ 生体発生毒性
Ⅷ 発原性
Ⅸ その他の毒性

Ⅹ ヒトにおける知見

歯科包帯を繰り返し使用した後、口内炎を患えた患者にパッチテストを行い、コロホニー(ロジン)に対する感作性が明らかになった。18名(男性8名、女性12名、年齢33-71才)のうち3名(17%)はコロホニーに対し陽性反応を示した。³⁾ (Koch et al., 1971)

歯科患者に使用される素材で、処置前に陰性であった133名の患者はコロホニーに対して軽視し得る程度の感作性が求められた。即ち、パッチテストで1例(0.8%)のみが陽性であった。³⁾ (Koch et al., 1973)

歯周病の手術用の包帯で、ロジンに対する接触アレルギーを有する33歳の女性のケースレポートである。歯周手術では術後の合併症はない。手術1週間後に包帯を取り替え、その14日後に口及び皮膚に症状が出たので、包帯をwax packingに取り替えたところ24時間後に症状は消失した。パッチテストではロジンに対する接触アレルギーのあることが判明した。包帯の成分であるオイゲノール、酸化亜鉛には反応しなかった。⁴⁾ (Lysell, 1976)

ロジンを含む化粧品類で接触アレルギーを呈した150名の女性にパッチテストを行った。ロジンのタイプについては明確にされていない。150名のうち、1名(0.7%)のみがロジンに対し反応陽性であった。⁵⁾ (De Groot et al., 1988)

コロホニー(ロジン)を含め、いくつかの強いアレルギーに対する接触感作性を検討する為に、1785名の患者にパッチテストを行った。ロジンのタイプについては同定していない。適用後48又は72時間後にロジンに対して陽性であった者は56名(2.8%)であった。男性813名中11名(1.8%)、女性1172名中39名(3.3%)であり、性による相違は有意であるとは思われなかった。50歳以上はその頻度は4.4%と高くなった。⁶⁾ (Young et al., 1988)

18ヶ月間口周囲炎の再発を繰り返した8才の少年のケースレポート。少年は口周囲炎発症前にしばしばチューイングガムを噛っていた。パッチテストの結果、チューイングガムと同様、コバルト、ロジン、香料ミックス、樟脳(camphor)、イソオイゲノールに陽性であった。チューイングガムの摂取を止めると口周囲炎は改善したが消失するには至らなかった。⁷⁾ (Satyawan et al., 1990)

Ⅺ 引用文献

- 1) Glycerol ester of wood rosin (WHO Food Additives Series 37), The 48th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 1998 (accessed; Aug. 2005)
- 2) Glycerol ester of wood rosins (WHO Food Additive Series 6), The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives which met in Rome, 4-12 June 1974, World Health Organization, Geneva 1975 (accessed; Aug. 2005)
- 3) Glycerol ester of wood rosin (WHO Food Additive Series 35), The 44th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA) 1998. (accessed; Aug. 2005.)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ワセリン

英文名 Petrolatum

CAS 8009-03-8

別名 Vaseline

収載公定書 JP(白色ワセリン、黄色ワセリン)(15) 外原規(2006) USP/NF(27/22)

用途 基剤

☒ 最大使用量

一般外用剤 268.3mg/g、眼科用剤 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](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 1,2,6-ヘキサントリオール

英文名 1,2,6-Hexanetriol

CAS 106-69-4

別名 1,2,6-Trihydroxyhexane、Hexanetriol

収載公定書 薬添規

用途 基剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 50 mg/g

以下については該当文献なし

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

| [メニューへ](#) |

和名 1,3-ブチレングリコール
英名 1,3-Butylene Glycol

CAS 107-88-0
別名 beta-Butylene Glycol, Butane-1,3-diol, 1,3-Butanediol
収載定書 薬品規
用途 基剤

☑ 最大使用量
一般外用剤 450mg/g、その他外用剤 50mg/g

☑ JECPAの評価
1日許容摂取量(ADI)は0-4mg/kgと推定されている。

☑ 単回投与毒性
該当文献なし

☑ 反復投与毒性
イヌ

1群雌雄各4匹のビーグル犬(7-8週齢)に体重1kg当たり1,3-ブチレングリコールを0、3、6、9又は12g/kg含有する飼料を13週間与えた。9及び12g/kg群に有意な体重増加抑制、てんかん様発作が、12g/kg群に腎臓のケトン尿症が認められた。血清化学検査で遊離脂肪酸、β-ハイドロキシブチレート及び乳酸の増加が用量反応性を示して認められたが、12g/kg群にのみ有意差が観察された。腎機能、肝機能、病理解剖及び免疫組織の各検査に異常は認められなかった。6g/kg群では血小板の増加が認められた以外に被験物質に起因する異常は認められず、致毒性量(no toxic-effect dose level)を6mg/kgとみなした。¹⁾ (Reuzel et al., 1978)

1群雌雄各4匹のビーグル犬に1,3-ブチレングリコール0、0.5、1又は3%含有食を2年間与えた。摂取量、一般行動、体重増加、血液検査及び病理組織学的検査に被験物質投与群と対照群の間に差は見られず、3%濃度条件下から換算される投与量(750mg/kg)を毒性変化が認められない上限とみなした。¹⁾ (Scala & Paynter, 1967)

ウシ

1群7匹のホルスタイン種の泌乳牛に1,3-ブチレングリコール含有食又は高脂肪食を与えた。1,3-ブチレングリコールの4%濃度群では一般行動及び血糖値に異常は認められなかったが、遊脂量を5%にすると血液中のケトン値上昇が認められた。1群12匹の未経産の生乳牛に1,3-ブチレングリコール5、10、15又は20%含有食を1週間与えた結果、行動過多、神経過敏、尿量過多、筋肉の萎縮及び強直性痙攣が認められた。子ウシに1,3-ブチレングリコール10%含有食を5日間与えた結果、上記の異常症状は認められなかったが、血液中及び尿中のケトン体の増加が観察された。¹⁾ (Young, 1975)

☑ 遺伝毒性
該当文献なし

☑ 癌原性

1群雌雄各30匹のSD系種乳期ラットに1,3-ブチレングリコール0、1、3又は10%含有食を2年間与えた。体重増加、摂食量、血液検査、病理組織学的検査に被験物質投与群と対照群の間に差は見られず、10%濃度条件下から換算される投与量を毒性変化が認められない上限とみなした。¹⁾ (Scala & Paynter, 1967)

☑ 生殖発生毒性
該当文献なし

☑ 局所刺激性
該当文献なし

☑ その他の毒性
依存性
該当文献なし。

☑ 抗原性
該当文献なし。

その他

ストレプトゾチン誘発糖尿病ラット(CD系)に1,3-ブチレングリコール13.5又は27%含有する高脂肪食を30-31日間与えた。13.5群では肝臓中のコレステロールの上昇が、27%群ではβ-ハイドロキシブチレート、アセトアセテート及びインスリンの上昇ならびに血糖の低下が認められた。¹⁾ (Mackerer et al. 1975)

☑ ヒトにおける知見
適用
該当文献なし。

その他

デンプンのカロリー相当量を1,3-ブチレングリコールで置き換えて投与した栄養試験において、以下の結果が得られている。男女各12名に15g(総エネルギー摂取量の5%相当量)の1,3-ブチレングリコールを与えた結果、負の窒素出納及び血糖の低下が認められた。1,3-ブチレングリコール摂取により空腹時に血清インスリン及び成長ホルモンの上昇が認められた。男女各10名に総エネルギー摂取量の10%相当量の1,3-ブチレングリコールを5日間摂取後の空腹時及び朝食後時に耐糖能を検査した結果、異常は認められなかった。¹⁾ (Tobin et al. 1975)

☑ 引用文献

1) WHO Food Additives Series No.14 Butane-1,3-diol (accessed: Feb. 2005.)

| Page Top

| メニューへ |