

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

医薬品添加物の安全性情報の活用に関する研究

分担研究者 手島邦和 日本医薬品添加剤協会

研究要旨

医薬品には多くの添加物が含まれており、その安全性については広く医療関係者から注目されているところである。その為、医薬品添加物542品目について平成15年から平成17年にかけて検討して医薬品添加物のデータベースを構築した。本研究は昨年引き続きこのデータベースの活用としてこれを広く公表し、医薬品の安全性の確保に貢献することである。

医薬品メーカーが自主的に医薬品添加物を表示することで、使用する人及び医薬品を処方する医師、薬剤師など多くの人が医薬品の構成を知ることができる。

そこで、医薬品添加物の安全性に関する資料・情報を公開することで医薬品に係わる規制当局、医薬品業界、添加物業界、医療機関、薬局関係者等が医薬品添加物の安全性に関する情報を広く共有することができる。

なお、当面は一般に医薬品を利用する者が直接参照するデータベースとはしないが、専門家が参照することにより、一般に医薬品を利用する者もその情報を享受することとなる。

公開に際しては、平成15年～17年の厚生労働科学研究「医薬品添加物の安全性データベース等の国民向け情報提供のあり方に関する研究」の研究結果に「食品・医薬品共用添加物の安全性研究」のデータを追加した。

データベースを専門的な観点からみて、各分野に正確に伝わるようにすることを目的に以下の事項を行った。

1. 安全性データベースを公表できる様に専門的な立場から検討を行う。各成分について公定書等との関連情報や根拠文献の整理などを行う。関連情報として、各成分の医薬品に配合するときの用途、投与量、投与経路の最新情報を調査、収集して成分毎に情報として追記した。また、公表する資料については各成分の表現の均質化を図ると共に、内容の充実を図った。
2. 掲載内容と引用文献との関連を明確にする。
3. 専門的な用語を一般的な用語に改める。
4. 追加のための情報収集

#### 研究協力者

飯島護丈(ファイザー㈱)

山下博久 (ノバルティスファーマ㈱)

深澤洋史 (メルク株式会社)

#### A. 研究目的

本研究は平成15年から17年度までに構築した、医薬品添加物の安全性に関するデータベースを広く公表することにより、医薬品の安全性確保に貢献することを目的とする。広く公表することは、医薬品添加物の安全性に関する情報を、関連する機関の間で共有化することができる。このことは、医薬品に表示された添加物についての安全性を高めるための施策にも必要である。また、公開することにより、医薬品に関係する者がそれぞれの立場においてデータベースの利用が容易になり、医薬品に表示された添加物についての安全性に関する情報を手軽に閲覧することができる。

#### B. 研究方法

1) 安全性データベースを公表できる様に専門的な立場から検討を行う。各成分について肯定所等との関連情報や根拠文献の整理などを行う。関連情報として、各成分の医薬品に配合するときの用途、投与量、投与経路の最新情報を調査、収集して成分毎に情報として追記した。また、公表する資料については各成分の表現の均質化を図ると共に、内容の充実を図る。

2) 掲載するにあたり、専門家のさらなる検討を含めてより完成度の高いものにする。

3) 食品・医薬品安全性研究のデータを追加する。

#### C. 研究結果

1) 3年間で作成したデータベースの追加修正

①新たに調査したデータを追加した。また、専門的な用語を一般的な用語に改めた。なお同時に誤字脱落も調べた。掲載する成分数は495成分である。

②掲載成分の一覧を資料1に示した。また、サイト上で掲載する全495成分を資料2に示した。

2) 追加のための情報収集

新たな文献調査情報並びに各成分への付加情報として、医薬品での用途、投与経路、投与量の情報を付加した。

#### D. 考察

1) 本年度は、平成15～17年度に医薬品添加物の安全性データを公表するために、個々のデータを、専門的な立場から記載内容の検討を行った。さらに、さらに、新たに「食品・医薬品安全性研究」のデータなどの追加により公表するデータがより充実した。

これらの資料は専門的な立場から検討を加えて分かり易い表現とした。

さらに、掲載内容と引用文献との関連が明快になった。

#### E. 結論

公表件数は495成分であり、医薬品添加剤協会のホームページ上にデータベースとし閲覧できるようにした。

アクセスにあたり当分の間、専門家の評価

を仰ぐため医薬品添加剤協会の会員及専門家に閲覧が可能とした。

その後、閲覧状況及び閲覧者からの意見や評価等をふまえて閲覧範囲を検討することとする。

**F. 健康被害情報**

なし。

**G. 研究発表**

なし。

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし。

- 1 アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー分散液
- 2 アジピン酸
- 3 アジピン酸ジイソブチル
- 4 アジピン酸ジイソプロピル
- 5 アジピン酸ジオクチル
- 6 アジピン酸ポリエステル
- 7 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン
- 8 亜硝酸ナトリウム
- 9 アスコルビン酸
- 10 アセチルトリプトファン
- 11 アセチルトリプトファンナトリウム
- 12 アセトアニリド
- 13 アセトン
- 14 アプロチニン液
- 15 アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS
- 16 アミノ安息香酸エチル
- 17 アミノエチルスルホン酸
- 18 アラビアゴム
- 19 アラビアゴム末
- 20 アラントイン
- 21 アラントイン・dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム
- 22 アルキルアリルポリエーテルアルコール
- 23 アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム液
- 24 アルギン酸
- 25 アルギン酸ナトリウム
- 26 アルギン酸プロピレングリコール
- 27 アルファチオグリセリン
- 28 アルブミン
- 29 アルモンド油
- 30 安息香酸
- 31 安息香酸ナトリウム
- 32 安息香酸ベンジル
- 33 アンソッコウ
- 34 イオウ
- 35 イソシアヌール酸
- 36 イソステアリアルアルコール
- 37 イソステアリアルパルミテート
- 38 イソステアリン酸
- 39 イソステアリン酸ヘキサデシル
- 40 イソプロパノール
- 41 イソ吉草酸イソアミル
- 42 イノシトール
- 43 イプシロン-アミノカプロン酸
- 44 イリス根末
- 45 インジゴカルミン
- 46 ウコン抽出液
- 47 ウルソデオキシコール酸
- 48 液化石油ガス
- 49 液状ラノリン
- 50 液糖
- 51 エステルガム
- 52 エタノール
- 53 エチルセルロース
- 54 エチルマルトール
- 55 エチル尿素
- 56 エチレンカーボネート
- 57 エチレングリコール
- 58 エチレンジアミン
- 59 エデト酸カルシウム二ナトリウム
- 60 エデト酸四ナトリウム
- 61 エーテル
- 62 エリスリトール
- 63 エリソルビン酸
- 64 エリソルビン酸ナトリウム
- 65 塩化亜鉛
- 66 塩化亜鉛溶液
- 67 塩化アルミニウム
- 68 塩化カルシウム
- 69 塩化セチルピリジニウム
- 70 塩化第二鉄
- 71 塩化ナトリウム
- 72 塩化ベンザルコニウム
- 73 塩化ベンザルコニウム液
- 74 塩化ベンゼトニウム
- 75 塩化ベンゼトニウム液
- 76 塩化メチルロザニリン
- 77 塩酸
- 78 塩酸アルギニン
- 79 塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液
- 80 塩酸グルコサミン
- 81 塩酸クロルヘキシジン
- 82 塩酸システイン
- 83 塩酸トリエタノールアミン
- 84 塩酸メブリンカイン
- 85 塩酸リジン
- 86 塩酸リドカイン
- 87 黄酸化鉄
- 88 黄色ワセリン
- 89 黄色三二酸化鉄
- 90 オキシベンゾン
- 91 オクチルデシルトリグリセリド
- 92 オクチルドデカノール
- 93 オクチルフェノキシエトキシエチルエーテル  
スルホン酸ナトリウム
- 94 オリブ油
- 95 オレイルアルコール
- 96 オレイン酸
- 97 オレイン酸エチル
- 98 オレイン酸オレイル
- 99 オレイン酸デシル
- 100 オレンジ
- 101 オレンジエキス
- 102 オレンジエッセンス
- 103 オレンジ油
- 104 カアトレジン
- 105 カカオ脂
- 106 加水分解ゼラチン末
- 107 加水ラノリン
- 108 カゼイン製ペプトン
- 109 カプリル酸ナトリウム
- 110 カプリン酸
- 111 カラヤガム末
- 112 カラギーナン
- 113 カルバコール
- 114 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム
- 115 カルボキシメチルスターチナトリウム
- 116 カルミン
- 117 カルメロースカリウム
- 118 カルメロースカルシウム
- 119 カルメロースナトリウム
- 120 カロチン液
- 121 カロペプタイド
- 122 還元麦芽糖アメ

- 123 還元ラノリン  
124 感光素201号  
125 含水二酸化ケイ素  
126 含水無晶形酸化ケイ素  
127 乾燥クロレラ  
128 乾燥酵母  
129 乾燥水酸化アルミニウムゲル  
130 カンゾウ  
131 カンゾウエキス  
132 カンゾウ粗エキス  
133 キサンタンガム  
134 キシリトール  
135 希塩酸  
136 吸着精製ラノリン  
137 銀箔  
138 グアーガム  
139 クエン酸  
140 クエン酸カルシウム  
141 クエン酸トリエチル  
142 クエン酸ナトリウム  
143 グリチルリチン酸  
144 グリチルリチン酸三ナトリウム  
145 グリチルリチン酸二アンモニウム  
146 グリチルリチン酸ニカリウム  
147 グリチルリチン酸モノアンモニウム  
148 グリチルレチン酸  
149 グルコノ- $\delta$ -ラクトン  
150 グルコン酸  
151 グルコン酸カルシウム  
152 グルコン酸クロルヘキシジン液  
153 グルコン酸ナトリウム  
154 グルコン酸マグネシウム  
155 クレアチニン  
156 クレゾール  
157 クレゾール酸  
158 クロスカルメロースナトリウム  
159 クロスポビドン  
160 クロルヒドロキシアルミニウム  
161 クロロクレゾール  
162 ケイ酸アルミン酸マグネシウム  
163 ケイ酸カルシウム  
164 ケイ酸マグネシウム  
165 ケイ酸マグネシウムアルミニウム  
166 軽質酸化アルミニウム  
167 軽質無水ケイ酸  
168 結晶セルロース  
169 ゲンチジン酸エタノールアミド  
170 高度精製卵黄レシチン  
171 合成ケイ酸アルミニウム  
172 合成ケイ酸マグネシウムナトリウム  
173 コハク化ゼラチン  
174 コポリビドン  
175 ゴマ油  
176 コレステロール  
177 コロイド性含水ケイ酸アルミニウム  
178 コロジオン  
179 サッカリン  
180 サフラワー油  
181 サフラワー油脂肪酸  
182 サラシミツロウ  
183 サリチル酸エチレングリコール  
184 サリチル酸メチル  
185 三二酸化鉄  
186 酸化カルシウム  
187 酸化チタン  
188 酸化亜鉛  
189 ジイソプロパノールアミン  
190 ジエタノールアミン  
191 ジオクチルソジウムスルホサクシネート  
192 ジステアリン酸ポリエチレングリコール  
193 ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート  
194 ジブロピレングリコール  
195 ジブチルヒドロキシトルエン  
196 脂肪酸エステルポリオキシエチレン誘導體  
197 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン  
198 ジメチルエーテル  
199 ジメチルシロキサン・メチル(ポリオキシエチレン)シロキサン共重合体  
200 ジメチルポリシロキサン  
201 ジメチルポリシロキサン(内服用)  
202 ショウキョウ油  
203 酒石酸  
204 酒石酸ナトリウムカリウム  
205 酒石酸水素カリウム  
206 臭化カリウム  
207 臭化カルシウム  
208 臭化ナトリウム  
209 重質無水ケイ酸  
210 樟脳白油  
211 硝酸カリウム  
212 シリコーン樹脂エマルジョン  
213 ジンコウ末  
214 親油型モノオレイン酸グリセリン  
215 親油型モノステアリン酸グリセリン  
216 スクワラン  
217 スクワレン  
218 酢酸  
219 酢酸カリウム  
220 酢酸カルシウム  
221 酢酸トコフェロール  
222 酢酸ナトリウム  
223 酢酸フタル酸セルロース  
224 酢酸亜鉛  
225 水酸化アルミナマグネシウム  
226 水酸化アルミニウム  
227 水酸化アルミニウムゲル  
228 水酸化マグネシウム  
229 水素添加ダイズリン脂質  
230 水素添加ラノリンアルコール  
231 水素添加ロジングリセリンエステル  
232 ステアリンアルコール  
233 ステアリン酸  
234 ステアリン酸アルミニウム  
235 ステアリン酸カリウム  
236 ステアリン酸カルシウム  
237 ステアリン酸ナトリウム  
238 ステアリン酸ポリオキシシル40  
239 ステアリン酸ポリオキシシル45  
240 ステアリン酸ポリオキシシル55  
241 ステアリン酸マグネシウム  
242 ステアリン酸亜鉛

- 243 精製カンゾウエキス末  
244 精製ラノリン  
245 精製大豆レシチン  
246 精製白糖  
247 石灰水  
248 石油ベンジン  
249 セタノール  
250 セチルアルコール脂肪酸エステル  
251 セチル硫酸ナトリウム  
252 セッコウ  
253 セトステアリルアルコール  
254 セトステアリルアルコール・セトステアリル硫酸ナトリウム混合物  
255 セトステアリルアルコール・ラウリル硫酸ナトリウム混合物  
256 セトマクロゴール  
257 セバシン酸ジイソプロピル  
258 セバシン酸ジエチル  
259 ゼラチン  
260 ゼラチン加水分解物  
261 セラック  
262 セレシン  
263 センブリ  
264 疎水性無水ケイ酸  
265 ソルビン酸  
266 ソルビン酸カリウム  
267 ダイズ硬化油  
268 ダイズ油  
269 大豆レシチン  
270 第三リン酸カルシウム  
271 タウマチン  
272 タルク  
273 炭酸アンモニウム  
274 炭酸プロピレン  
275 炭酸水素カリウム  
276 タンニン酸  
277 チオグリコール酸  
278 チオグリコール酸ナトリウム  
279 チオシアン酸カリウム  
280 チオリンゴ酸ナトリウム  
281 チオ硫酸ナトリウム  
282 チメロサール  
283 チモール  
284 中鎖脂肪酸トリグリセリド  
285 沈降炭酸カルシウム  
286 デスオキシコール酸ナトリウム  
287 テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット  
288 デヒドロ酢酸  
289 デヒドロ酢酸ナトリウム  
290 低置換ヒドロキシプロピルセルロース  
291 天然ケイ酸アルミニウム  
292 デンプンリン酸エステルナトリウム  
293 糖酸カルシウム  
294 トウヒ油  
295 トウモロコシデンプン  
296 トコフェロール  
297 トラガント  
298 トラガント末  
299 トリアセチン  
300 トリイソオクタン酸グリセリン  
301 トリイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル  
302 トリイソプロパノールアミン  
303 トリエタノールアミン  
304 トリエチレングリコール  
305 トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)  
306 トリカプリリン  
307 トリクロロエタン  
308 トリステアリン酸ソルビタン  
309 トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン  
310 トリプシン  
311 トロメタモール  
312 豚脂  
313 ナタネ油  
314 ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート  
315 ニコチン酸ベンジルエステル  
316 二酸化ケイ素  
317 乳酸  
318 乳酸アルミニウム  
319 乳酸エチル  
320 乳酸セチル  
321 乳糖  
322 尿素  
323 濃グリセリン  
324 濃塩化ベンザルコニウム液50  
325 ノナン酸ワニリルアミド  
326 ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム  
327 白色セラック  
328 白糖  
329 パラオキシ安息香酸ブチル  
330 パラオキシ安息香酸メチル  
331 パラオキシ安息香酸イソプロピル  
332 パラオキシ安息香酸エチル  
333 パラフィン  
334 パラホルムアルデヒド  
335 パルミチン酸  
336 パルミチン酸イソプロピル  
337 パルミチン酸セチル  
338 ヒアルロン酸ナトリウム  
339 ビターエッセンス  
340 ビタチョコレート  
341 ヒドロキシプロピルスターチ  
342 ヒドロキシプロピルセルロース  
343 ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208  
344 ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート  
345 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタ

- 346 ヒドロキノ  
 347 ヒマシ油  
 348 ヒマワリ油  
 349 ピロ亜硫酸ナトリウム  
 350 フィチン酸  
 351 フィステロール  
 352 フェニルエチルアルコール  
 353 フェノール  
 354 フェノールレッド  
 355 フェロシアン化カリウム  
 356 フェンプロバメート  
 357 フタル酸ジエチル  
 358 フタル酸ジブチル  
 359 ブチルフタリルブチルグリコレート  
 360 ブドウ糖  
 361 部分アルファー化デンプン  
 362 フマル酸  
 363 フマル酸ステアリルナトリウム  
 364 フマル酸一ナトリウム  
 365 プルラン  
 366 プロピオン酸  
 367 プロピオン酸ナトリウム  
 368 ヘキシルデカノール  
 369 ヘスペリジン  
 370 ペパーミントエッセンス  
 371 ペパーミントパウダー  
 372 ベヘニルアルコール  
 373 ベヘン酸  
 374 ペルーバルサム  
 375 ベンゾトリアゾール  
 376 ホウ砂  
 377 ホウ酸  
 378 ホウ酸アンモニウム  
 379 ポビドン  
 380 ポビドンK17  
 381 ポリオキシエチレン(1)ポリオキシプロピレン(1)セチルエーテル  
 382 ポリオキシエチレン(10)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル  
 383 ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール  
 384 ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール  
 385 ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール  
 386 ポリオキシエチレン(17)ポリオキシプロピレン(23)セチルエーテル  
 387 ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)  
 388 ポリオキシエチレン(3)ポリオキシプロピレン(17)グリコール  
 389 ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール  
 390 ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル  
 391 ポリオキシエチレンオレイルアミン  
 392 ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ジエタノールアミン  
 393 ポリオキシエチレンステアリルエーテルリン酸  
 394 ポリオキシエチレンセチルエーテル  
 395 ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム  
 396 ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル  
 397 ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレー  
 398 ポリオキシエチレンヒマシ油  
 399 ポリオキシエチレンラノリン  
 400 ポリオキシエチレンラノリンアルコールエーテル(5E.O.)  
 401 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油  
 402 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10  
 403 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油100  
 404 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20  
 405 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40  
 406 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5  
 407 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50  
 408 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60  
 409 ポリソルベート40  
 410 ポリソルベート65  
 411 ポリビニルアルコール(完全けん化物)  
 412 ポリビニルアルコール(部分けん化物)  
 413 ポリプロピレングリコール2000  
 414 ポリ塩化ビニル  
 415 ホルマリン  
 416 マクロゴール1000  
 417 マクロゴール1500  
 418 マクロゴール1540  
 419 マクロゴール200  
 420 マクロゴール300  
 421 マクロゴール400  
 422 マクロゴール4000  
 423 マクロゴール600  
 424 マクロゴール6000  
 425 マルチトール  
 426 マルチトール液  
 427 マルトース  
 428 マレイン酸  
 429 マロン酸  
 430 ミリスチルアルコール  
 431 ミリスチン酸  
 432 ミリスチン酸イソプロピル  
 433 ミリスチン酸オクチルドデシル  
 434 ミリスチン酸セチル  
 435 ミリスチン酸ミリスチル  
 436 無水ケイ酸水加物  
 437 無水フタル酸  
 438 メグルミン  
 439 メタケイ酸アルミン酸マグネシウム  
 440 メタスルホ安息香酸ナトリウム  
 441 メタノール  
 442 メタンスルホン酸  
 443 メチルイソブチルケトン  
 444 メチルエチルケトン  
 445 メチルセルロース  
 446 メチルフェニルポリシロキサン  
 447 綿実油

- 448 モノエタノールアミン
- 449 モノステアリン酸アルミニウム
- 450 モノステアリン酸グリセリン
- 451 モノステアリン酸プロピレングリコール
- 452 モノステアリン酸ポリエチレングリコール
- 453 モノラウリン酸ポリエチレングリコール
- 454 モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビット
- 455 薬用炭
- 456 ヤシ油
- 457 ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド
- 458 ヨウ化カリウム
- 459 ヨウ化ナトリウム
- 460 ラウリルアルコール
- 461 ラウリルジメチルアミンオキシド液
- 462 ラウリル硫酸ナトリウム
- 463 ラウリン酸ジエタノールアミド
- 464 ラウリン酸ヘキシル
- 465 ラウロイルサルコシンナトリウム
- 466 ラウロマクロゴール
- 467 酪酸リボフラビン
- 468 ラノリンアルコール
- 469 ラノリン脂肪酸イソプロピル
- 470 卵黄リン脂質
- 471 卵白アルブミン
- 472 リドカイン
- 473 リノール酸イソプロピル
- 474 リノール酸エチル
- 475 リボフラビン
- 476 硫酸オキシキノリン
- 477 硫酸カリウム
- 478 硫酸プロタミン
- 479 硫酸亜鉛
- 480 硫酸銅
- 481 リン酸
- 482 リン酸ジセチル
- 483 リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエー
- 484 リン酸ポリオキシエチレンオレイルエーテル
- 485 リン酸マンガンアンモニウム
- 486 リン酸リボフラビンナトリウム
- 487 リン酸一水素カルシウム
- 488 リン酸一水素ナトリウム・七水和物
- 489 リン酸水素カルシウム
- 490 リン酸二水素カルシウム
- 491 ロジン
- 492 ワセリン
- 493 1,2,6-ヘキサントリオール
- 494 1,3-ブチレングリコール
- 495 m-クレゾール



# 日本医薬品添加剤協会

本データは平成15年～17年に検討した医薬品添加物の安全性に関するデータベースを広く公表し、医薬品の安全性の確保に貢献することを目的として作成されました。

医薬品に使用される医薬品添加物については、自主的に全てのもが表示されるようになりました。使用されている添加剤は製剤中の使用範囲で安全であることで使用されておりますが、それがどのように安全であるかなどの詳細な情報を手軽に知る手段がこれまでありませんでした。これらの情報を公開することで医薬品に係わる規制当局、医薬品業界、添加剤業界、医療機関、薬局関係者等が医薬品添加物の安全性に関する情報を広く共有することができます。

下記規約に同意される方のみデータを閲覧することができます。

## 医薬品添加剤安全性データご利用規約

### 1. 保証及び責任制限について

医薬品添加剤安全性資料公開のホームページの利用は、アクセス者自身の責任において行われるものとする。

公開する医薬品添加物の安全性の情報資料は、既に公表されているデータから作成したモノであり、掲載母体のホームページを管理する日本医薬品添加剤協会が、完全性を保証するものではない。

日本医薬品添加剤協会は、アクセス者が当ホームページ上から入手した情報（データ類を含む）により発生した問題に関して一切の責任を負わない。また、当ホームページにリンクが設定されている他のサイトから取得された各種情報の利用によって生じたあらゆる問題に関して一切の責任を負わない。

日本医薬品添加剤協会は、事前の告知なしに当ホームページを休止、あるいは停止することがある。

### 2. 準拠法および管轄裁判所

当ホームページは日本医薬品添加剤協会の管理下にあることとする。当ホームページへの

 同意する

 同意しない



- スクワラン
- スクワレン
- 酢酸
- 酢酸カリウム
- 酢酸カルシウム
- 酢酸コフェロール
- 酢酸トリウム
- 酢酸ナトリウム
- 酢酸セリン
- 酢酸亜鉛
- 水酸化アルミニウムナグネシウム
- 水酸化アルミニウム
- 水酸化アルミニウムゲル
- 水酸化マグネシウム
- 水素添加ダイズリン脂質
- 水素添加ラノリンアルコール
- 水素添加ロジングリセリンエステル
- ステアリアルアルコール
- ステアリン酸
- ステアリン酸アルミニウム
- ステアリン酸カリウム
- ステアリン酸カルシウム
- ステアリン酸ナトリウム
- ステアリン酸ポリオキシシル40
- ステアリン酸ポリオキシシル45
- ステアリン酸ポリオキシシル55
- ステアリン酸マグネシウム
- ステアリン酸亜鉛
- 精製カンノウエキス末
- 精製ラノリン
- 精製大豆レシチン
- 精製白糖
- 石灰水
- 石油ベンジン
- セタノール
- セチルアルコール脂肪酸エステル
- セチル硫酸ナトリウム
- セツコウ
- セトステアリアルアルコール
- セトステアリアルアルコール・セトステアリン酸ナトリウム混合物
- セトステアリアルアルコール・ラウリル硫酸ナトリウム混合物
- セトマクゴール
- セバシン酸ジイソプロピル
- セバシン酸ジエチル
- ゼラチン
- ゼラチン加水分解物
- セラック
- セレン
- センプリ
- 疎水性懸濁液
- ソルビン酸
- ソルビン酸カリウム

|| TOP >

た行

- ダイズ硬化油
- ダイズ油
- 大豆レシチン

- 第三リン酸カルシウム
- タウマチン
- タルク
- 炭酸アンモニウム
- 炭酸プロピレン
- 炭酸水素カリウム
- タンニン酸
- チオグリコール酸
- チオグリコール酸ナトリウム
- チオシアン酸カリウム
- チオリゴ酸ナトリウム
- チオ硫酸ナトリウム
- チモロール
- チモール
- 中鎖脂肪酸トリグリセリド
- 沈降炭酸カルシウム
- デオキシコール酸ナトリウム
- テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット
- テヒドロ酢酸
- テヒドロ酢酸ナトリウム
- 低置換ヒドロキシプロピルセルロース
- 天然ケイ酸アルミニウム
- テンブリン酸エステルナトリウム
- 鰹魚油
- トウヒ油
- トウモロコシデンプン
- トコフェロール
- トラガント
- トラガント末
- トリアセチン
- トリノクタン酸グリセリン
- トリノクタン酸ポリオキシエチレングリセリル
- トリノクタン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)
- トリノクタン酸ポリオキシエチレンソルビタン
- トリノクタン酸ポリオキシエチレンソルビタン
- トリノクタン酸ポリオキシエチレンソルビタン
- トリノクタン酸
- トロメタモール
- 豚脂

|| TOP >

な行

- ナタネ油
- ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート
- ニコチン酸ベンジルエステル
- 二酸化ケイ素
- 乳糖
- 乳糖アルミニウム
- 乳糖エチル
- 乳糖セチル
- 乳糖
- 尿素
- 濃グリセリン

- 濃塩化ベンザルコニウム液50
- ノナン酸ニルアミド
- ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム

|| TOP >

は行

- 白色セラック
- 白濁
- パラオキシ安息香酸ブチル
- パラオキシ安息香酸メチル
- パラオキシ安息香酸イソプロピル
- パラオキシ安息香酸エチル
- パラフィン
- パラホルムアルデヒド
- パルミン酸
- パルミン酸イソプロピル
- パルミン酸セチル
- ヒアルロン酸ナトリウム
- ピターエッセンス
- ピタチコレート
- ヒドロキシプロピルスターチ
- ヒドロキシプロピルセルロース
- ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208
- ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート
- ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
- ヒドロキノン
- ヒマシ油
- ヒマワリ油
- ピロ亜硫酸ナトリウム
- フィチン酸
- フィステロール
- フェニルエチルアルコール
- フェノール
- フェノールレッド
- フェロシアン化カリウム
- フェンプロバメート
- フタル酸ジエチル
- フタル酸ジブチル
- ブチルブチルブチルグリコレート
- ブドウ糖
- 部分アルファー化デンプン
- フマル酸
- フマル酸ステアリアルナトリウム
- フマル酸ナトリウム
- フルラン
- プロピオン酸
- プロピオン酸ナトリウム
- ヘキシルデカノール
- ヘスペリジン
- ペパーミントエッセンス
- ペパーミントパウダー
- ペヘニルアルコール
- ペヘン酸
- ペルーバルサム
- ペンソトリアゾール
- ホウ砂
- ホウ酸

- ホウ酸アンモニウム
- ホビドン
- ホビドンK17
- ポリオキシエチレン(1)ポリオキシプロピレン(1)セチルエーテル
- ポリオキシエチレン(10)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル
- ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール
- ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール
- ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール
- ポリオキシエチレン(17)ポリオキシプロピレン(23)セチルエーテル
- ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレン(17)グリコール(70)
- ポリオキシエチレン(3)ポリオキシプロピレン(17)グリコール
- ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(38)グリコール
- ポリオキシエチレンオクタフルエニルエーテル
- ポリオキシエチレンオレイルアミン
- ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ジエタノールアミン
- ポリオキシエチレンステアリアルエーテルリン酸
- ポリオキシエチレンセチルエーテル
- ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム
- ポリオキシエチレンセトステアリアルエーテル
- ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート
- ポリオキシエチレンヒマシ油
- ポリオキシエチレンラノリン
- ポリオキシエチレンラノリンアルコールエーテル(SE.O.)
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油100
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60
- ポリソルベート40
- ポリソルベート65
- ポリビニルアルコール(完全けん化物)
- ポリビニルアルコール(部分けん化物)
- ポリプロピレングリコール2000
- ポリ塩化ビニル
- ホルマリン

|| TOP >

ま行

- マクゴール1000
- マクゴール1500
- マクゴール1540
- マクゴール200
- マクゴール300
- マクゴール400
- マクゴール4000
- マクゴール800
- マクゴール8000
- マルチトール
- マルチトール液
- マルトース
- マレイン酸
- マロン酸
- ミスチルアルコール
- ミスチン酸

- ミリスチン酸イソプロピル
- ミリスチン酸オクチルドデシル
- ミリスチン酸セチル
- ミリスチン酸トリステアリン
- 無水ケイ酸水合物
- 無水フタル酸
- メグルミン
- メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
- メタスルホ安息香酸ナトリウム
- メタノール
- メタンスルホン酸
- メチルイソブチルケトン
- メチルエチルケトン
- メチルセルロース
- メチルフェニルシリロキサソ
- 綿実油
- モノエタノールアミン
- モノステアリン酸アルミニウム
- モノステアリン酸グリセリン
- モノステアリン酸プロピレングリコール
- モノステアリン酸ポリエチレングリコール
- モノラウリン酸ポリエチレングリコール
- モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビット

|| TOPへ |

ヤ行

- 薬用炭
- ヤシ油
- ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド
- ヨウ化カリウム
- ヨウ化ナトリウム

|| TOPへ |

ラ行

- ラウリルアルコール
- ラウリルジメチルアミンオキシド液
- ラウリル硫酸ナトリウム
- ラウリン酸ジエタノールアミド
- ラウリン酸ヘキシル
- ラウロイルサルコシンナトリウム
- ラウロマクロゴール
- 脂肪酸リポフラビン
- ラノリンアルコール
- ラノリン脂肪酸イソプロピル
- 卵黄リン脂質
- 卵白アルブミン
- リドカイン
- リノール酸イソプロピル
- リノール酸エチル
- リポフラビン
- 硫酸オキシキノリン
- 硫酸カリウム
- 硫酸プロタミン

- 硫酸亜鉛
- 硫酸銅
- リン酸
- リン酸ジセチル
- 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
- リン酸ポリオキシエチレンオレイルエーテル (SMDL)
- リン酸マンガニンモノウム
- リン酸リポフラビンナトリウム
- リン酸一水素カルシウム
- リン酸一水素ナトリウム・七水和物
- リン酸二水素カルシウム
- リン酸二水素カルシウム
- ロジン

|| TOPへ |

わ行

- ワセリン

|| TOPへ |

アルファベット

- 1,2-ヘキサントリオール
- 1,3-ブチレングリコール
- m-クレゾール

|| TOPへ |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液  
英文名 Ethyl Acrylate-Methyl Methacrylate Copolymer Dispersion

CAS 9010-88-2

別名 アクリル酸エチル・メタアクリル酸共重合体乳濁液

収載公定書 薬添規(2003) EP(4)

用途 粘着剤

☑最大使用量  
経口投与 300mg

☑JECFAの評価

以下については該当文献なし

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

| メニューへ |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 アジピン酸  
英文名 Adipic Acid

CAS 124-04-9  
別名 1,4-Butanedicarboxylic acid, 1,6-Hexanediolic acid  
収載公定書 薬品類(2003) 食品(7) EP  
用途 安定(化)剤, 防腐剤, 溶解補助剤, pH調整剤

最大使用量  
錠口投与 42mg, 直腸腔内投与 140mg, 殺虫剤

JECFAの評価  
一日許容摂取量: 0.5 mg/kg (一般的な使用, 1977), 許容量Acceptable(芳香に使用, 1999)

単回投与毒性

動物種(種)	投与経路	LD50	文献
マウス(雄)	経口	1,800 mg/kg	Horn et al., 1957 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	80 mg/kg	Horn et al., 1957 <sup>1)</sup>
ラット(雄)	腹腔内	275 mg/kg	Horn et al., 1957 <sup>1)</sup>
ラット(雄)	経口	940 mg/kg	Litton, Bionetics, 1974 <sup>1)</sup>
ラット	経口	5,050 mg/kg	Younger Lab., 1975 <sup>1)</sup>

反復投与毒性

ラット  
ラット各群雄17-20匹ずつにアジピン酸 0, 10, 20, 40 mg/kgに相当する用量を28日間経口投与した結果, 体重増加に毒性徴候は認められなかった。<sup>1)</sup> (Lang and Bartsch, 1953)

ラット各群雄18匹ずつにアジピン酸 0, 200, 400, 800 mg/kgに相当する用量を6週間経口投与した結果, 高用量群の体重増加抑制以外に体重増加に変化はみられなかった。<sup>1)</sup> (Lang and Bartsch, 1953)

ラットにアジピン酸 0, 400, 800 mg/kgに相当する用量を35週間経口投与した結果, 高用量群では最初の3週間に下痢及び体重増加抑制が認められた。しかし, この変化はその後の回復傾向を示し, 試験終了時には対照群と投与群の体重増加に差は認められなかった。また, 交配の結果, 高用量群の妊娠動物において, 出生児に異常はみられず, 母動物の哺育状態に異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Lang and Bartsch, 1953)

ラット各群雄30匹(雄20匹, 雌10匹)ずつにアジピン酸 0, 0.1, 1, 3, 5%を飼料に混入して, 2年間投与した結果, 3及び5%群では体重増加抑制が認められた。さらに, 5%群では尿量の減少もみられた。生存率は対照群, 投与群で差は認められなかった。剖検, 病理組織学的検査では副腎(甲状腺, 肺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 膵臓, 胃, 小腸, 大腸, すい臓, 骨髄, 精巣, 卵巣, 子宮)に化合物に起因した変化はみられなかった。<sup>1)</sup> (Horn et al., 1957)

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
			直接法及び代謝活性化	

性, 催奇形性はみられなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

ウサギ

妊娠ウサギ各群10-14匹ずつにアジピン酸 0, 2.5, 12.0, 54.0, 250 mg/kgを器官形成期(妊娠6-18日)に投与し, 妊娠29日に剖検を行った結果, 母動物の体重・胎児体重, 胎児体長, 着床数, 吸収胚, 生存体児数, 死亡児数, 内臓異常, 骨格異常など対照群と投与群で差は認められず, 化合物に起因した胚胎児毒性, 催奇形性はみられなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

局所刺激性

ウサギの腹に20 mgを点眼し24時間目に刺激性をDrize法に従い評価した結果, 中等度な刺激性が認められた。<sup>2)</sup>

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

アジピン酸もしくはナトリウム塩 50 gをヒトに投与した結果, 尿へのシュウ酸排泄量の増加は認められなかった。<sup>1)</sup> (Kabelitz, 1943)

製薬企業のSpiramycin労働者における免疫抑制2例を以下のように報告する。症状としては, spiramycin原液に触れると咳, 息切れ, 喘息を訴えていた。3-4日間仕事から離れていると症状は消失した。Spiramycin液の噴霧・吸引による感作では, 2名とも喘息様症状を再現することができたが, Spiramycinで報告されている反応とは異なっていた。更に, 1名はアジピン酸液を吸入すると直ちに喘息様症状を再現し, 添加剤がSpiramycinと結合すると刺激性の作用は消失した。アジピン酸は通常刺激性を示さない濃度で起こった変化であり, 他のヒトでの再現する可能性は否定できない。<sup>2)</sup> (Moscatto G. et al., 1984)

ヒトへの刺激性の閾値は20 mg/cm<sup>2</sup>であった。<sup>3)</sup> (Krapotkina MA et al., 1981)

引用文献

- WHO Food Additives Series No. 12. Adipic acid the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Geneva, 18-27 April 1977 (assessed: 2003/09/11) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je02.htm>
- Short term test program sponsored by the division of cancer etiology, National Cancer Institute, Dr. David Longfellow, Project officer, p. Y88
- 清水 英佑, 鈴木 勇司, 竹村 望, 後藤 純雄, 松下 秀徳 工業化学物質43種類の突然変異原性について, 産業医学 1985; 27: 400-419
- Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat. Res. 1991; 280: 321-329
- Prehled Prumyslove Toxikologie; Organické Latky, Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1988 CODEN Reference: -315,1988
- Krapotkina MA, et al; Gig Truda Prof Zabolovanija 1981; 5: 48-47
- Moscatto G, Naldi L, Candura F Bronchial asthma due to spiramycin and adipic acid Clin Allergy 1984; 14: 355-361

| メニュー |

復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100,TA1535 TA1537,TA1538	法 (ラット及びハムスター肝S9) :87-10000 µg/plate	陽性	Longfellow, <sup>2)</sup>
復帰突然変異	ネズミチフス TA98 TA100,TA1535 TA1537,TA1538	直接法及び代謝活性化法 (ラット肝S9) :1-5000 µg/plate	陽性	清水ら 1985 <sup>3)</sup>
復帰突然変異	ネズミチフスTA98 TA100,TA1535 TA1537,TA1538 大腸菌 WP2	直接法及び代謝活性化法 (ラット肝S9) :0.003-10mg/plate	陽性	Prival et al., 1991 <sup>4)</sup>
マウスリンフォーマ	マウスリンフォーマ細胞L5178Y(TK+/TK-)	直接法及び代謝活性化法 (ラット肝S9) :974-2000 µg/plate	陽性	Longfellow, <sup>2)</sup>
染色体異常 in vitro	ヒト胎児胎細胞 (WI-38)	2-200 µg/mL	陽性	Litton Bionetics,1974 <sup>1)</sup>
染色体異常 in vitro	ラット骨髄細胞	経口:2.75, 37.5 375mg/kg/day	陽性	Litton Bionetics,1974 <sup>1)</sup>
優性致死	ラット	経口:2.75, 37.5 375mg/kg/day	陽性	Litton Bionetics,1974 <sup>1)</sup>

約12週齢のICRマウス雄にアジピン酸 100, 2500, 5000 mg/kgを毎日経口投与し, 30分後にネズミチフス菌 TA-150, G-48, サッカロミセス菌D3を腹腔内投与した。その後, 3時間目に滅菌生理食塩液2mLで腹腔内液を回収した。細菌の突然変異頻度及び胎毒の体細胞組み換え頻度を調べた結果, ネズミチフス菌ではいずれの用量群でも頻度増加はみられず, サッカロミセス菌では体細胞組み換え頻度に用量相関性は認められなかった。<sup>1)</sup> (Litton Bionetics, 1974)

約12週齢のICRマウス雄にアジピン酸 100, 2500, 5000 mg/kgを5日間毎日経口投与し, 30分後にネズミチフス菌 TA-150, G-48, サッカロミセス菌D3を腹腔内投与した。その後, 3時間目に滅菌生理食塩液2mLで腹腔内液を回収した。細菌の突然変異頻度及び胎毒の体細胞組み換え頻度を調べた結果, ネズミチフス菌・サッカロミセス菌いずれも有意な頻度の増加は認められなかった。<sup>1)</sup> (Litton Bionetics, 1974)

癌原性

該当文献なし

生殖発生毒性

マウス

妊娠マウス各群20-24匹ずつにアジピン酸 0, 2.6, 12.0, 56.0, 263.0 mg/kgを器官形成期(妊娠6-15日)に投与し, 妊娠17日に剖検を行った結果, 母動物の体重・胎児体重, 胎児体長, 着床数, 吸収胚, 生存体児数, 死亡児数, 内臓異常, 骨格異常など対照群と投与群で差は認められず, 化合物に起因した胚胎児毒性, 催奇形性はみられなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

ラット

妊娠ラット各群20-24匹ずつにアジピン酸 0, 2.9, 13.0, 62.0, 288 mg/kgを器官形成期(妊娠6-15日)に投与し, 妊娠20日に剖検を行った結果, 母動物の体重・胎児体重, 胎児体長, 着床数, 吸収胚, 生存体児数, 死亡児数, 内臓異常, 骨格異常など対照群と投与群で差は認められず, 化合物に起因した胚胎児毒性, 催奇形性はみられなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

ハムスター

妊娠ハムスター各群21-24匹ずつにアジピン酸 0, 2.0, 9.5, 44.0, 205 mg/kgを器官形成期(妊娠6-10日)に投与し, 妊娠14日に剖検を行った結果, 母動物の体重・胎児体重, 胎児体長, 着床数, 吸収胚, 生存体児数, 死亡児数, 内臓異常, 骨格異常など対照群と投与群で差は認められず, 化合物に起因した胚胎児毒性, 催奇形性はみられなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Research Labs., Inc., 1973)

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 アジピン酸ジイソブチル  
英名 Diisobutyl Adipate

CAS 141-04-8  
別名 ジイソブチルアジペート、アジピン酸イソブチル、DIBA、Isobutyl Adipate  
収載公定書 薬価表(2003) 外原規(2006)  
用途 香料

最大使用量  
一般外用剤 2.5 mg/g

OECDの評価  
暫定評価として、この香料の使用は、最小量の残留物(不純物)の結果が期待できるGMP(good manufacturing practice)に従って製造されたものに制限されるべきである。これらの制限内では、残留物はあったとしてもなんら意味ある毒性作用を持つとは考えられない。<sup>1)</sup>

### 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	腹腔内	5,9500 mL/kg	Singh AR <sup>1)</sup>
モルモット	経口	1,2300 mL/kg	Patent document <sup>2)</sup>

反復投与毒性  
該当文献なし

### 遺伝毒性

試験	試験系	濃度 μg/plate	結果	文献
復帰変異原性	ネズミチフス菌 TA97, TA98, TA100, TA102 大腸菌 WP2PKM101	直接法及び代謝活性化法(S9) : 200-10000 μg/plate	陰性	鎌谷ら1994 <sup>3)</sup>

発癌性  
該当文献なし

### 生殖発生毒性

SD系ラットにアジピン酸ジイソブチル 0.1883, 0.5950, 1.1900, 1.8833 mL/kgを経口5, 10, 15日に腹腔内投与し、胚・胎児発生に及ぼす影響を調べた結果、最高用量群では胎児に血管腫などの内臓的異常が5例、骨格異常が3例、内臓異常が1例にみられ、高用量群では胎児死亡、吸収胚の増加、骨格異常が認められた。<sup>1)</sup> (Singh AR et al, 1973)

以下については該当文献なし。

皮膚刺激性  
皮膚の毒性  
口ヒトにおける知見

### 引用文献

- 1) Singh AR, Lawrence WH, Aulian J Embryonic-fetal Toxicity and Teratogenic Effects of Adipic Acid Esters in Rats. J. Pharmaceut. Sci. 1973; 62: 1598-1600
- 2) German Offenlegungsschrift Patent Document. (U.S. Patent and Trademark Office, Foreign Patents, Washington, DC 20231)
- 3) 鎌谷紀之, 塩澤行雄 プラスチック添加剤の皮膚刺激性試験, 皮膚刺激性試験 1994; 3: 147-154

| 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 アジピン酸ジイソプロピル  
英名 Diisopropyl Adipate

CAS 6938-94-9  
別名 アジピン酸ジイソプロパノール、Adipic acid, diisopropyl ester  
収載公定書 薬価表(2003) 外原規(2006)  
用途 基剤, 溶剤, 溶解剤, 溶解補助剤

最大使用量  
一般外用剤 120mg/g 舌下適用 12mg/g

### 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	経口	5-78.8 g/kg	NTP 1977 <sup>1)</sup>
ラット	経口	>15 g/kg	CTFA 1978 <sup>1)</sup>
ラット	静脈内	840 mg/kg	US Army <sup>1)</sup>

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

### 皮膚刺激性

白色ウサギ1群6例にアジピン酸ジイソプロピル原液 3ロットそれぞれ0.1 mLを片腿に点眼し、7日間刺激性について評価をつけた。1ロットでは、投与1日目に軽微な程度の刺激性(marginal irritation)が認められたが、2日目は消失していた。他方のロットでは刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup> (CTFA 1973)

ウサギの皮膚にアジピン酸ジイソプロピル原液 0.1 mLを24時間曝露させた結果、軽度な刺激性(mild irritant)とみなされた。<sup>1)</sup> (CTFA 1973)

白色モルモット6例を0.10%アジピン酸ジイソプロピル水溶液に下半身を浸漬させて37℃4時間保持した。3日間反復した後、48時間目に腹部の皮膚の刺激性について評価をつけた。一般状態に毒性徴候は認められなかった。刺激性については、2例で"first hint of scaling"が認められたことから、わずかな刺激性(minimal)とみなされた。CTFA 1978<sup>1)</sup>

白色ウサギを用いてアジピン酸ジイソプロピル原液 3ロットの皮膚一次刺激性試験をDraize法に従って実施した。0.1 mL原液を剃毛した背部皮膚に24時間貼付した。刺激性の評価は最初のロットは1.6、2番目のロットは1.3であり、総合すると軽度な刺激性(mild irritant)とみなされた。3番目のロットは刺激性は認められなかったが、1例に軽微な程度の紅斑が認められ、評価は0.06であることから、わずかな刺激性(minimally irritating)とみなされた。<sup>1)</sup> (CTFA 1973 & 1978)

アジピン酸ジイソプロピルを1.1%含有する香水を用いて皮膚一次刺激性試験を実施した。New Zealand whiteウサギの背部を剃毛し、香水原液200 mgをガーゼパッチに含ませ貼付した。陽性判別群を設けて貼付2時間後に一側のパッチを剥離して、波長320-420 nmに15分間曝露した。その後、パッチを剥離貼付した。最初の貼付より48時間後にパッチは除去した。除去後1時間目からDraize法に基づいて、刺激性を評価した。

96時間目まで観察したが、評価は0で、光刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup> (FDRL 1980)

皮膚の毒性

抗原性  
0.7%アジピン酸ジイソプロピルを含む顔用クリームとの接触感作能について、(マキシメゼーション法)を用いて調べた。被験物質は革制前腕あるいは背部皮膚に48時間閉塞パッチを行った。蒸気のため、2.5%ウルル硫酸ナトリウムで処理した試料を24時間閉塞パッチした。皮膚反応の評価は蒸気パッチを除去直後と24時間後に実施した。その結果、接触感作能はないとみなされた。<sup>1)</sup> (HTR 1978)

口ヒトにおける知見

アジピン酸ジイソプロピル原液及び顔用クリームについて、21日間累積刺激性試験を男女18名を用いて実施した。通常では8回(8日目)までは、刺激性はいずれにも認められなかった。その後は、紅斑、丘疹を伴う刺激性が観察された。その結果、中等度の刺激性(moderately irritating)と判断された。一方、クリームは非刺激性(nonirritating)とみなされた。<sup>1)</sup> (HTR 1978)

アジピン酸ジイソプロピルを0.7%含有する顔用クリームについてSchwartz-Peck光パッチ試験を88名について実施した。UV光照射48時間後の場所には反応は認められず、クリームは一次刺激性もなく、光感作性もなかった。RTL 1978<sup>1)</sup>

アジピン酸ジイソプロピルを3%含有する日焼けクリームについて、光アレルギー試験を50名を用いて実施した。その結果、皮膚に反応は認められず、光アレルギー感作性はないと判断された。<sup>1)</sup> (CTFA 1975)

### 引用文献

- 1) Anonymous Final Report on the Safety Assessment of Diisobutyl Adipate and Diisopropyl Adipate. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 101-130

| 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 アジピン酸ジブチル  
英名 Diethyl Adipate

CAS 1103-23-1  
別名 ビス(2-エチルヘキシル)アジペート、アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)  
収容定容量 薬品規(2003) 外環規(2006)  
用途 可塑剤

最大使用量  
殺虫剤

口単回投与毒性

動物種別	投与経路	LD50	文献
マウス	経口	経口 15.0 g/kg 経口 24.6 g/kg	NTP, 1982 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	5000 mg/kg	RTECS <sup>2)</sup>
マウス	腹腔内	100 mL/kg	Singh AR, 1975 <sup>3)</sup>
ラット	経口	経口 45.0 g/kg 経口 28.0 g/kg	NTP, 1982 <sup>1)</sup>
ラット	経口	6 g/kg	Andreava GA, 1971 <sup>1)</sup>
ラット	経口	7.4 g/kg	CTFA, 1987 <sup>1)</sup>
ラット	経口	9.11 g/kg	Smyth HF, 1951 <sup>1)</sup>
ラット	経口	7392 mg/kg	RTECS <sup>2)</sup>
ラット	腹腔内	45000 mg/kg	RTECS <sup>2)</sup>
ラット	腹腔内	50 mL/kg	RTECS <sup>2)</sup>
ラット	腹腔内	800 mg/kg	NTP, 1977 <sup>1)</sup>
ウサギ	腹腔内	80000 mg/kg	RTECS <sup>2)</sup>
ウサギ	静脈内	540 mg/kg	NIOSH, 1977 <sup>1)</sup>
ウサギ	経皮	0.7 g/kg/24h	CTFA, 1987 <sup>1)</sup>
ウサギ	経皮	1.8 mL/kg	RTECS <sup>2)</sup>
ウサギ	経皮	8410 mg/kg/24h	RTECS <sup>2)</sup>
モルモット	経口	12900 mg/kg	RTECS <sup>2)</sup>

口反復投与毒性

マウス又はラット  
B6C3F1マウス及びF344系ラットそれぞれに1群毎に6個ずつアジピン酸ジブチルを飼料に混入して14日間投与した。用量は雄では0, 3100, 6300, 12500, 25000, 50000 ppm、雌では0, 6300, 12500, 25000, 50000, 100000 ppmとした。体重増加抑制が雄ラットでは50000 ppm群で、雌ラットでは25000 ppm以上の用量群で認められた。100000 ppm群雌性ラットでは死亡例1例、体重減少がみられた。雌性マウス 100000 ppm群

経口反復投与毒性

ラット  
ラットにアジピン酸ジブチルを0.1, 0.5, 2.5%飼料に混入して2年間投与した。その結果、合計33種類の腫瘍が観察され、リンパ腫、脳腫瘍が主なものであったが、1例で癌腫が認められた。また、2例で乳癌腫、1例で腎臓の腫瘍がみられたが、これらの腫瘍の発生頻度は対照群と投与群とでは差がなく、慢性投与による影響も認められなかった。これらのことから、ラットにアジピン酸ジブチルの慢性毒性はないとみなされた。<sup>1)</sup> (Hodges et al. 1978)

F344系ラット雌雄にアジピン酸ジブチルを飼料に25000, 12000 ppm混入して102-104週間投与した。その結果、慢性毒性は認められなかった。<sup>10)</sup> (Kluwe WM et al., 1982)

皮膚刺激性

ラット  
ラットにアジピン酸ジブチルを0.007, 0.017, 0.15, 0.2%飼料に混入して1年間投与した。その結果、腫瘍は認められなかった。<sup>1)</sup> (Hodges et al. 1978)

生殖発生毒性

ラット  
妊娠ラットにアジピン酸ジブチルを妊娠5, 10, 15日に0.093, 4.7, 9.3 g/kg 腹腔内に投与した。妊娠20日目に着床後、胚・胎児毒性、催奇形性を調べた。投与群の妊娠成功率は用量から5.3, 3.1, 7.0%で対照群とほぼ同等か、わずかに高い値であった。胎児毒性が対照群例、4.7%群例、9.3%群例に認められた。骨格異常が対照群3.3%、用量群より3.8, 9.4%, 7.1%であった。内臓異常は用量群より0.9, 3.2%, 4.0%であった。対照群には内臓異常は認められなかった。アジピン酸ジブチルでは胎児体重の増加抑制がみられた。これらのことから、催奇形性はないとみなされた。<sup>12)</sup> (Singh AR et al., 1975)

ラットにアジピン酸ジブチルを妊娠5-15日に腹腔内投与した試験では、30 g/kg群で特定の発育異常が認められ、15 g/kg群では胎児・胚への影響がみられた。<sup>7)</sup>

皮膚刺激性

白色ウサギ6例にアジピン酸ジブチル原液 0.1 mLを片側の腿に点眼して24, 48, 72時間目に刺激性をDraize法で評価した。その結果、いずれの時点でも刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup> (CTFA 1987)

皮膚刺激性

白色ウサギ8例にアジピン酸ジブチル原液 0.5 mLを腹背皮膚、損傷皮膚に貼付して24時間経過した。24及び48時間目に皮膚の状態をDraize法で評価した。24時間目で軽微な赤斑が認められた。24及び48時間の経過は72時間目には完全に消失または軽減がみられた。一次刺激性評価点は0.83で極めてわずかな刺激性(very mild irritant)とみなされた。<sup>1)</sup> (CTFA 1987)

皮膚刺激性

白色ウサギ8例を用いて、アジピン酸ジブチルを0.175%含有する製剤の粘膜炎刺激性を調べた。製剤0.1 mLを性器粘膜に単回投与した。7日間観察したが、刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup> (CTFA, 1982)

その他の毒性

急性毒性  
アジピン酸ジブチルをオリーブ油に0.1%に希釈して、白色モルモット10例の皮目に投与して、感作能を調べた。投与は隔日、週3回、合計10回実施した。初回投与は0.05 mL、以後は0.1 mLとした。最終投与後3日目0.05 mLを感作した。観察はいずれも投与24時間後に行い、評価をつけた。その結果、アジピン酸ジブチルの感作能はないとみなされた。<sup>1)</sup> (CTFA, 1987)

皮膚刺激性

ラットにおける知見  
アジピン酸ジブチルを0.01%含有する口紅の感作能及び刺激性についてSchwartz-Peck/パッチ法を用いて調べた。100名の洗浄した背部に24時間パッチを貼付させた。同時に開放パッチも48時間貼付した。14日間の休養後、第2回目の閉蓋及び開放パッチを施した。48時間後に評価を行った。また、360nmの紫外光を12センチの距離から1分間照射した。この部位は照射後48時間目に評価した。100名中2名では、初回の開放パッチで軽度な紅斑が認められ、1例では第2回の開放パッチで重篤な紅斑、水疱がみられた。紫外線照射では変化は認められなかった。これらのことから、刺激性はなく、感作能及び光刺激性はないとみなされた。<sup>1)</sup> (CTFA, 1977)

皮膚刺激性

アジピン酸ジブチルを0.01%含有する口紅についてSchelanski and Shelanski Human Repeated Insult Patch Test法を用いて光刺激性を調べた。49名の皮膚に24時間開放及び閉蓋パッチを10回貼付した。2-3週間の

では全例死亡した。雄性マウス50000 ppm群、雌性マウス25000 ppm以上の用量群では体重減少が認められた。<sup>1)</sup> (NTP, 1982)

B6C3F1マウス及びF344系ラットそれぞれに1群毎に10個ずつアジピン酸ジブチルを0, 1600, 3100, 6300, 12500, 25000 ppm 飼料に混入して13週間投与した。その結果、ラットでは高用量の2群の雄では体重増加抑制が認められたが、その他、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。マウスでは3100 ppm以上の用量群で雄では体重増加抑制が認められた。その他、被験物質に起因した変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (NTP, 1982)

ラットにアジピン酸ジブチル 0.4, 1.0, 2.0 g/kgを6ヵ月間強制経口投与した結果、口中積累に変化は認められなかったが、スフィンチドリン化合物濃度が上昇した。投与開始初期には肝臓腫瘍は抑制されたが、6ヵ月後には元還していた。<sup>1)</sup> (NTP, 1982)

ラットにアジピン酸ジブチル 0.1 g/kgを10ヵ月間強制経口投与した結果、中樞興奮性が抑制された。<sup>1)</sup> (Andreava GA, 1972)

試験項目	試験系	濃度	結果	文献
保毒実験室員	ネズミツブス属 TA98 TA100, TA1535 TA1537	直接法及び代謝活性化法 100-10000 μg/plate	陰性	Zeiger E. et al., 1985 <sup>4)</sup>
慢性致死	Swiss白色マウス腹腔内投与	0, 0.047, 0.93, 4.7, 9.3 g/kg	陰性	Singh AR et al., 1975 <sup>3)</sup>
慢性致死	Swiss白色マウス腹腔内投与	1000mg/kg	陰性	Singh AR et al., 1975 <sup>3)</sup>
DNA Synthesis	F344系ラット肝細胞	378 μmol/kg	陰性	Busser MT et al., 1987 <sup>5)</sup>
染色体異常	ハムスター 脾臓細胞	400mg/L	-	RTECS <sup>2)</sup>
Phage inhibition	大腸菌	25 μg/well	陰性	Rossman TG et al., 1991 <sup>6)</sup>
in vivo-in vitro Replicative DNA synthesis	B6C3F1マウス 経口	1000, 200 mg/kg	陰性	Miyagawa M et al., 1995 <sup>7)</sup>

発がん性

マウス又はラット  
C3H/AnFマウスにアジピン酸ジブチルを含めて8種類の化合物を皮下及び経皮投与してがん原性を調べた。3種類のがん原性物質を選択した。アジピン酸ジブチルは1群毎に50例に10 mgを皮下投与し、0.1, 10 mgを脱毛した背脊皮膚に貼付した。いずれの動物も寿命まで観察した。その結果、投与に起因した毒性所見はみられず、薬物に起因した慢性毒性も認められなかった。<sup>1)</sup> (Hodges HC et al. 1978)

B6C3F1マウス雌雄にアジピン酸ジブチルを飼料に25000, 12000 ppm混入して雄では102-104週間、雌では105-106週間投与した。その結果、肝細胞腫瘍、肝細胞癌の頻度増加が認められ、慢性毒性は陰性と判断された。<sup>10)</sup> (Kluwe WM et al., 1982)

B6C3F1マウス及びF344系ラットそれぞれに1群毎に50個ずつアジピン酸ジブチルを0, 12000, 25000 ppm 飼料に混入して103週間投与した。その結果、ラット25000 ppm群では体重増加抑制が認められた。生存率は対照群、12000, 25000 ppm群のラットそれぞれ、雄では83%, 68%, 80%で、雌では58%, 78%, 68%であった。慢性・非腫瘍毒性頻度の発生頻度は対照群、投与群とでは差は認められなかった。従って、ラットではアジピン酸ジブチルに慢性毒性はないとみなした。マウスでは、投与群の平均体重は対照群のそれと比較して低下がみられた。生存率は対照群、12000, 25000 ppm群のマウスそれぞれ、雄では72%, 64%, 82%で、雌では64%, 78%, 73%であった。肝細胞腫瘍の発生頻度は投与と雄に比べて増加し、高用量群では統計学的に有意差が認められた。しかし、肝細胞癌の発生頻度は投与と雄で増加がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。雌では、肝細胞腫瘍及び肝細胞癌ともに投与量に応じて増加し、統計学的有意差は認められなかった。<sup>1)</sup>

休養後、11回目の感作パッチを48時間貼付し、パッチを剥離後評価した。また、360nmの紫外光を12センチの距離から1分間照射した。本試験では光刺激性は認められなかったが、3名では軽度な反応がみられた。重篤な反応は第4回目の開放パッチ後1例、第11回目の感作パッチ後1例に認められた。<sup>1)</sup> (CTFA, 1977)

アジピン酸ジブチルを0.0%含有する化粧品についてDraize-Schelanski patch test法で208名の男女を用いて感作能及び刺激性を調べた。化粧品は希釈すると、週3回2週間背脊皮膚に貼付した。パッチは除去後、次のパッチ貼付前に評価した。2週間の休養後、48時間感作パッチを2回貼付し、貼付後48, 96時間目の反応を評価した。その結果、中等度ないし重篤な紅斑が認められ、1例では、第2回目の感作後、貼付部分の25%以上に斑点を伴う紅斑がみられた。<sup>1)</sup> (CTFA, 1978)

アジピン酸ジブチルを0.0%含有する化粧品についてDraize-Schelanski patch test法を用いて151名の男女を用いて感作能及び刺激性を調べた。その結果、2例で刺激性が認められたが、重篤な副作用、一次刺激性とはみなさなかった。<sup>1)</sup> (CTFA, 1978)

アジピン酸ジブチルを0.175%含有する化粧品について21日間の累積刺激性を調べた。化粧品0.2 mLをコットンパッチに含ませ11名の女性の背脊に貼付した。貼付後23時間目に除去し、1時間後に評価した。その結果、評価点は72/630であった。そのため、軽度な刺激性(lightly irritating)とみなされた。<sup>1)</sup> (QTR, 1978)

アジピン酸ジブチルを0.0%含有する製剤を用いて光パッチテストをヒトで実施した。25名に製剤0.1 mLのパッチを貼した。24時間後にパッチを除去して150WキセノンランプでUVA及びUVB(290-400 nm)を照射した。48時間後に照射部位の刺激性を評価した。これを2回繰り返して、合計8回の照射を行った。10日間で感作パッチを24時間貼付して、その後光照射3分を行った。この時の評価点0.25, 24, 48, 72時間後に実施した。その結果、25名全員、光毒性、光アレルギー性を認めなかった。<sup>1)</sup> (Hodge HC et al., 1986)

- 引用文献
- 1) Anonymous Final Report on the Safety Assessment of Diethyl Adipate and Diisopropyl Adipate. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 101-130
  - 2) Anonymous Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA, Gesellschaft Deutscher Chemiker, Weinheim; New York: VGH) 1997; -: 153-
  - 3) Singh AR, Lawrence WH, Aulian J Dominat Lethal Mutations and Antifertility Effects of Di-2-Ethylhexyl Adipate and Diethyl Adipate in Male Mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1975; 32:586-675
  - 4) AMA Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine, (Chicago, IL) V.2-10, 1950-54. For publisher information, see AELHAU. CODEN Reference: 4119, 1951
  - 5) Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W Mutagenicity testing of Di(2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in Salmonella, Emrican. Mutagen. 1985; 7: 213-232
  - 6) Busser MT, Lutz WK Stimulation of DNA synthesis in rat and mouse liver by various tumor promoters. Carcinogenesis 1987; 8: 1433-1437
  - 7) "Environmental and Molecular Mutagenesis. (Alan R. Liss, Inc., 41 E. 11th St., New York, NY 10003) V.10- 1987- CODEN Reference: 10(Suppl.)
  - 8) Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boone P, Klein CB, Wang Z et al. Performance of 133 compounds in the lambda db prophage induction endpoint of the Microscreen assay and a comparison with S. typhimurium mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. Mutation Research. 1991; 260: 349-367
  - 9) Miyagawa M, Takewawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, et al. The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens Mutation Research 1995; 343: 157-183
  - 10) Kluwe WM, Huff JE, Matthers HB, Irwin RL, Haseaman JK Comparative chronic toxicities and carcinogenic potentials of 2-ethylhexyl-containing compounds in rats and mice. Carcinogenesis 1985; 8: 1577-1583



和名 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン  
 英名名 Dicyclohexylamine Nitrite

CAS 3129-91-7  
 別名 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンモノウム・Dicyclohexylaminonitrite  
 収載公定書 薬品類(2003)  
 用途 防錆剤

最大使用量  
 記載なし 殺虫剤

JECFAの評価  
 記載なし

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	強制経口	205±15mg/kg	McOmie & Anderson, 1949 <sup>1)</sup>
ラット	強制経口	240±28mg/kg	McOmie & Anderson, 1949 <sup>1)</sup>
モルモット	強制経口	350±50mg/kg	McOmie & Anderson, 1949 <sup>1)</sup>

急性毒性試験

試験動物: マウス・ラット・モルモット  
 試験方法: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを水溶液またはアセトキシ・デキストロース懸濁液として、100-800mg/kgの用量で単回強制経口投与した。  
 結果: 毒性発現の傾向はマウス・ラット・モルモットで同様であり、100mg/kg以上の投与で、10分から15分後に開閉性急激な呼吸が観察された。ラットおよびモルモットでの死亡例の病理検査結果等より、死亡原因は呼吸器障害によるものと推察された。致死量以下で観察された反応は、短時間に完全に消失した。<sup>1)</sup> (McOmie & Anderson, 1949)

反復投与毒性

34日間反復投与毒性試験  
 試験動物: モルモットおよびラット。  
 試験方法: 強制経口投与による34日間反復投与毒性の有無。  
 試験方法: モルモットに、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを1%濃度で水に溶解、あるいは1%デキストロース水溶液に懸濁して15mg/kgで34日間反復強制経口投与した。  
 ラットには、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンの500ppm水溶液を34日間飲水投与した。投与量は平均42.3mg/kg算出された。モルモット、ラットともに投与終了の5および10日後に、2例ずつ屠殺、解剖した。  
 結果: 剖検時にはわずかな体重減少が観察されたが、病理解剖学検査で変化は認められなかった。病理組織学的検査において、モルモットで腎臓病変でもある心筋でのリンパ球浸潤が認められた以外、異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (McOmie & Anderson, 1949)

亜急性試験(吸入毒性試験)

試験動物: マウス  
 試験目的: 曝露による亜急性毒性の有無。

結果: 2例のウサギにおいて軽度の結膜炎の兆候を認めたが、有意なものではなかった。<sup>1)</sup> (McOmie & Anderson, 1949)

その他の毒性

ウサギの血圧に対する作用  
 試験動物: ウサギ  
 試験方法: ベントバルビタールナトリウム麻酔下、亜硝酸ジシクロヘキシルアミン、ジイソプロピル亜硝酸塩、亜硝酸塩をウサギ耳動脈に注入後の動脈血圧を測定した。対照として血管拡張薬のニトログリセリンを使用した。  
 結果: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンでは明らかな血圧降下作用が認められ、その効果は亜硝酸塩よりも大きかった。作用時間はニトログリセリンより長かったが、亜硝酸塩とほぼ同様であった。<sup>1)</sup> (McOmie & Anderson, 1949)

肝毒性

試験動物: ラット  
 試験方法: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン32.5mg/kgを24例のラットに3日間腹腔内投与した。同様シクロヘキシルアミン348mg/kgの投与も行った。投与終了後に屠殺し、肝臓について電子顕微鏡観察を行った。  
 結果: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン投与群の肝実質細胞で、シクロヘキシルアミン投与群に比べて有意な変化が認められた。すなわち、多くの細胞で核の膨化、クロマチン量の減少、グリーゲン顆粒の減少が認められ、粗面小胞体の拡大も認められるなど、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンはシクロヘキシルアミンに比してより早くかつ著明に肝毒性を示すと結論している。<sup>2)</sup> (Gordienko, 1977)

ロヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) McOmie WA, Anderson HH: The toxicity of dicyclohexylamine nitrite. In: Anderson HH, Alles, GA, Daniel TC, editors, University of California Publications in Pharmacology vol. 2 Berkeley and Los Angeles California: University of California Press; 1938. p.231-240.
- 2) Pilsa GB. On the Carcinogenic Activity of Dicyclohexylamine and Dicyclohexylaminonitrite, Voprosy Onkologii. 1959; 4: 659-667.
- 3) Gordienko VM, Didenko MN. Electron microscopic study of rat hepatocytes under the effect of dicyclohexylamine nitrite and oil-soluble cyclohexylamine salt. TSITOL GENET. 1977; 11: 76-78.

|メニューへ|

試験方法: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを10%濃度で50%メタノール溶液に溶解し、50mlを動物(10例)に噴霧した。コントロールとして、50%メタノール溶液の50mlを動物(10例)に噴霧した。曝露は15日間で10回行った。一回の噴霧時間は約5分間であった。

結果: 10回の曝露終了直後には両群で全ての動物が生きていたが、曝露群において、2例は曝露終了後24時間以内に、2例は48時間以内に、3例は5日後死亡し、曝露終了2週間後には1例のみが生きていた。コントロール群では、曝露終了2週間後までに1例のみが死亡した。各群2例を最終曝露の3日目に病理解剖した結果、両群において、肺にうっ血が観察された。病理組織学的検査では、両群ともに肺動脈の広範囲な出血が認められた。肝臓におけるわずかな病理変化が認められたが、腎臓には異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (McOmie & Anderson, 1949)

口道伝毒性

該当文献なし

皮膚毒性

試験動物: ラット、マウス  
 試験方法: マウスに1%濃度の亜硝酸ジシクロヘキシルアミン0.1ml、12-13ヶ月間皮下投与した。ラットに2%濃度の亜硝酸ジシクロヘキシルアミン0.5mlを11-13ヶ月間皮下投与した。  
 結果: 5例のマウスで13-20.5ヶ月後に腫瘍が認められた。腫瘍は、肝細胞癌、肺癌2例、肝原性アデノーマ、高脚状血管腫であった。7例のラットで腫瘍の発生が認められた。8例は線維肉腫、1例は皮膚への転移を伴う肉腫であった。発症が12ヶ月後であったことから、発がん性は弱いものと考えられた。<sup>2)</sup> (Pilsa, 1958)

口生腫瘍生毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

皮膚一次刺激試験

試験動物: ウサギ  
 試験方法: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを50%メタノールに溶解し、ガーゼ(10×10cm)に浸したものを毛刈りしたウサギの背部に24時間貼付した。コントロールとして50%メタノールをガーゼに浸したものを同様に貼付した。亜硝酸ジシクロヘキシルアミンの投与量は2.5mg/kgに設定した。  
 結果: 観察の結果、皮膚刺激性は認められなかった。検体除去後2週間に、全身性の影響も認められなかった。<sup>1)</sup> (McOmie & Anderson, 1949)

パッチテスト

試験動物: ウサギ

試験方法: Draize法に従い、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンの固体を直接もしくは10%濃度で50%メタノールに溶解したものを、ウサギ2例の無傷皮膚および擦過皮膚に投与した。さらにコントロールとして50%メタノール、1例の無傷皮膚および擦過皮膚に投与した。  
 結果: 紅腫・浮腫は認められなかった。検体除去後2週間後、損傷皮膚に病理組織学的な障害は認められなかった。<sup>1)</sup> (McOmie & Anderson, 1949)

累積刺激性試験

試験動物: ウサギ

試験方法: 10%亜硝酸ジシクロヘキシルアミン溶液の10mlを20日間にわたり15回、体毛を除去した4例のウサギの背部皮膚(100平方cm)に塗布した。コントロールとして1例に50%メタノール液を同様の頻度で塗布した。検体除去後2週間後、1例を屠殺して剖検を行った。  
 結果: 炎症・紅腫・発赤停止その他の皮膚反応は認められなかった。肺・腎臓・肝臓・皮膚に反応は見られなかった。<sup>1)</sup> (McOmie & Anderson, 1949)

短期試験

試験動物: ウサギ

試験方法: Draize法に従い実施した。

和名 亜硝酸ナトリウム
英名 Sodium Nitrite

CAS 7532-00-0

別名
食品添加物名:
亜硝酸ナトリウム
収容定容率 食品(7) EU(E 250) CFR(Prior Sanction):181.34
用途 抗酸化剤

口最大使用量
使用基準: 殺虫剤

ECJECFAの評価
ADI 0-0.07 mg/kg bw/日(亜硝酸イオンとして)(2002年,第59回)(ADIには,自然界から由来するすべての亜硝酸イオンを含む。但し,3ヶ月以下の乳児を除く。)
亜硝酸ナトリウムは,1981年に開かれたJECFAで評価され,ADI 0-0.4mg/kg bw(亜硝酸ナトリウムとして)(条件付ADI:0.4-0.8)が設定された。
その後,第17回JECFA(1973年)において,ADI 0-0.2mg/kg bw(暫定,亜硝酸ナトリウムとして)に引き下げられ,第20回(1976年)には18ヶ月以下の乳児用食品へは使用すべきではない,という条件が加えられた。1995年,第44回で再評価され,ADI 0-0.08 mg/kg bw(亜硝酸イオンとして,自然界から由来するすべての亜硝酸塩を含む。)とされ,更に「3ヶ月以下の乳児食品には使用すべきでない。」と変更された。
その後,2002年第59回において硝酸塩,亜硝酸塩について再評価され,ADI 0-0.07 mg/kg bw/日に変更された。
無作用量(NOEL): ラット(100mL/L,飲料水で投与,10mg/kg bw/dayに相当)
2)

口単回投与毒性
1)

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50, 文献. Rows for Rat and Mouse.

これらのげつ毒類における急性症状として,血管拡張,血圧低下,肝臓中のビタミンA濃度の低下,甲状腺機能障害が認められた。

ラット
単回投与した場合と同量の亜硝酸ナトリウムを数回に分けて投与した場合の影響について,雄ラットを用いて比較した。メトヘモグロビン血症を指標とし,亜硝酸ナトリウム160 mg/kg bw 又は320 mg/kg bwを少量に分けて(15分毎に3回,続いて30分毎に4回)投与した結果,40 mg/kg 又は80 mg/kg bwをそれぞれ単回投与した場合と比較し,毒性の発現は低かった(De Vries, 1938)

同様の実験で,亜硝酸ナトリウム100 mg/kg bwをラットに投与し,2時間後に同量を再投与したところ,高い死亡率を示したが,4時間後に同量投与した場合はすべての動物が生きていた。ラットにおけるメトヘモグロビンの半減期は90分と報告されており,この毒性発現結果の差異は,メトヘモグロビンの体内半減期に起因するものと推察される(Shuval & Gruener, 1972)

1群18-24匹からなる生後45-55日齢のLong-Evans Hooded雄ラットに0, 50, 75, 100 mg/kg bwの亜硝酸ナトリウムを投与し,行動,血液学的検査,脳の病理組織学的検査を行った。行動変化については,亜硝酸ナトリウムを75 mg/kgの割合で投与した後,25分後に観察し,脳の病理組織学的検査については投与24時間後に検査した。

340 mg/kg bw/日に相当する。更に,1群雄雄15匹のラットを追加し,同濃度を含有する飲料水を70-71日間投与した。220 mg/kg bw/日を投与した群の雄1匹が試験終了前に死亡した。310 mg/kg bw/日を投与した雄ラットは対照群に比較し明らかに体重が少なかった。310 mg/kg bw/日を投与した雄及び2群雌と投与した雌ラットにおいては,対照群と比較し,14週に尿水量の低下がみられた。一般状態の変化として,雄で亜硝酸ナトリウムを200, 310 mg/kg bw/日を投与した群,雌では3高投与群の目の褐色化,口,舌,耳,足にチオチンで観察された。網赤血球数は雄と雌とも高投与群で増加した。エритроン数は雄雌とも高投与群で,投与後19日に低減したが,14週までに再び増加した。全ての投与群でメトヘモグロビン量は増加し,雌メトヘモグロビン量に対する割合は雄の対照群での0.02%, 200mg/kg bw/日投与群での4.4%, 310 mg/kg bw/日投与群での17%, 雌の対照群での0.37%, 220 mg/kg bw/日投与群で5.8%, 340 mg/kg bw/日投与群で11%であった。

実験室ではこれらに影響に対するNOELを算定できなかったと報告している。2高投与群の雄における腎臓において網赤血球数の増加がみられ,赤血球生成能の亢進が示唆された。最高投与群の雄ラットでは前胃の扁平上皮細胞の過形成が有意に認められた。メトヘモグロビンが3%以上の場合には悪影響及びその逆はないと判断し,120 mg/kg bw/日投与群の精子運動能の低下を基にNOELは55 mg/kg bw/日とした(National Toxicology Program, 2001)
2)

1群8匹の雄ラットに,亜硝酸ナトリウムを0, 100, 1000, 2000又は3000 mg/Lを含む飲料水を2年間投与した。成長,発育,死亡率,メトヘモグロビン量については亜硝酸ナトリウム投与群と対照群の間に有意な差異は認められなかった。
しかし,亜硝酸ナトリウムを1000, 2000又は3000 mg/L摂取した群では雄メトヘモグロビン量は試験中有量に増加し,対照群に比較し,それぞれ5%, 12%, 22%高かった。主要な病理組織学的変化は最高投与群において肺,心臓にみられ,心臓に小さな毒性と組織化が観察された。運動器は,通常この年齢でみられるような厚くなる代わりに,薄く拡張していた。肺における変化はリンパ球が浸潤した気管支拡張,肺動脈の過度の拡張が認められ,亜硝酸ナトリウムを1000, 2000又は3000 mg/L摂取した群でこのような現象が認められた。この試験におけるNOELは亜硝酸ナトリウムとして100 mg/Lであり,10 mg/kg bw/日に相当し,亜硝酸イオンとして6.7mg/kg bw/日となる(Shuval & Gruener, 1972)
1)

ウサギ
ラットに見られた副腎皮質球状帯の変化を裏づける現象として,亜硝酸ナトリウム10 mg/kg bw/日を非経口投与より18日間投与し,尿中ステロイドの排泄量を見た(Violante et al, 1973)結果,時間の経過と共に,尿中の17-ヒドロキシ-,17-ケトン-,17-ケトンの形をしたステロイド類の排泄量が減少した。NaH2O2 20 mg/kg bw/日を14日間投与した場合でも17-ヒドロキシ-及び17-ケトステロイドの排泄量が減少した。

口伝毒性

亜硝酸ナトリウムはSalmonella typhimuriumによるAmesテストで,偶発突然変異性を示したが,市販のSOS-chromotestでは他の変異原性物質と同様陰性であった(Brams et al, 1987)。しかし,Nakamuraによると,SOS-chromotestを用いたテストでは弱い伝毒性性を示した(1987)
1),

マウス細胞によるテストで,亜硝酸ナトリウムは代謝活性化系非存在下ではsingle strand breaksの増加を認めなかったが,比較的高濃度では投与量に比例して遺伝子突然変異,染色体異常がそれぞれ増加した。この変異原性はおそらくDNAの還元によるもので,ニトロアミンの生成に起因するものではないと推定された(Kodama et al, 1976)
1)

V79ハムスター細胞に亜硝酸ナトリウムを約pH5の酸性下で投与すると,6-TG mutantの増加が認められた(Budayova, 1985)
1)

ハムスター腸管細胞による試験では明らかに染色体異常が増加した(Tude et al, 1978)。End-duplicationも同時に報告されている。(Tude & Keto, 1977)
亜硝酸ナトリウムは人胚肺細胞から得た異常細胞を急激に誘発した(Stanford Research Institute, 1972-報告書あり)。マウスリンパ腫 L5178Yによる thymidine kinase locus assayでは,亜硝酸ナトリウムは0.02-1mmol/L濃度で陽性であり,既知の変異原物質,発がん物質と比較し弱い変異原性を示す(Wangenheim & Bolcafoldi, 1988)
1)

Syrianハムスターの妊娠11又は12日目に,亜硝酸ナトリウムを経口投与した。ハムスター胎児の胚芽細胞に顕著な致死性を示す変異(B-AG, オウバウイ)が生じた。同時に,用量依存性の小核形成の増加が認められたが,染色体異常発現細胞の増加は認められなかった。(Inui et al, 1979)
1)

In vitroで,亜硝酸ナトリウム添加によるハムスター細胞の形態の変異が報告されている(Tude et al, 1973)。In vitroでは胚細胞の変異が生じるが,in-vivoでこの変異した細胞を移植すると,腫瘍細胞へ変化した(Inui et al, 1979)
1)

検査前に10分間動物を水に浸漬すると,重篤な運動失調を生じたが,検査前10分に,脚に軽度のショックを与えた場合は発現しなかった。
亜硝酸塩投与によるメトヘモグロビンの変化は認められなかった。血中における変化と同様に,腎臓形成細胞の延命作用が示唆された。(Isaacson & Fahay, 1987)
1)

口イヌ

イヌに亜硝酸ナトリウム1-2g/kgをソーセージと共に投与したところ,投与後1-2時間内に,呼吸数及び心拍数が増加し,ECGも変化。メトヘモグロビン血症は認められ,血清中のナトリウムが増加しカリウムが減少,ASAT活性も上昇した。(Isaacson & Fahay, 1987)
1)

口口反復投与毒性

マウス
1群5匹のマウスからなる生後8又は55週齢のマウスに,亜硝酸ナトリウム0, 110 mg/kg bwを7日間隔で投与した。亜硝酸ナトリウム投与群では強制的な距離の減少,ECG(心電図)の異常,股外腫脹腫下で心臓の変化が観察された(Kinoshita et al, 1985)
1)

亜硝酸ナトリウム,0, 100, 1000, 1500又は2000 mg/Lを飲料水に添加(0, 10, 100, 150又は200 mg/kg bw/日に相当する。)し2週間投与した結果,マウスの自発運動量が低下した(Gruener & Shuval, 1971)
1)

1群10匹の雄マウスからなる5群に,0, 100, 1000, 1500又は2000 mg/Lの亜硝酸ナトリウムを含む飲料水(0, 100, 150又は200 mg/kg bw/日に相当する。)を投与した。
亜硝酸ナトリウム投与群の自発運動量は低下したが,特に最高投与群でその影響が大きかった。メトヘモグロビン血症も同時に観察された。実験室によると,投与群の鎮静効果はメトヘモグロビン血症に起因するものとは思われないとしている(Behrooz et al, 1971)
1)

1群雄雄10匹のB6C3F1マウスに亜硝酸ナトリウムを0, 375, 750, 1500, 3000又は5000 mg/L含有する飲料水を14日間投与した。
この量は1日平均雄では90, 190, 340, 750, 990 mg/kg bw, 雌では120, 240, 440, 840 mg/kg bwに相当する。投与後13週で,亜硝酸ナトリウム最高投与群の雄ラットでは,対照群と比較し有意に体重増加率が減少した。
対照群と比較して,雄マウスの脾臓の相対重量,雄マウスの心臓,腎臓,肝臓及び脾臓の相対及び絶対重量の増加がみられた。最高投与群の雄では精子運動能力が低下し,3高投与群の雄ラットでは対照群に比較し発情周期が有意に延長した。2高投与群の雄雄のマウスでは前胃に扁平上皮過形成が認められ,2高投与群の雄マウス及び3高投与群の雌マウスにおいては脾臓の股外腫脹が観察された。又,2高投与群の雄マウスでは精巣に変性も認められた。無作用量は190mg/kgであった。(National Toxicology Program, 2001)
1)

ラット
1群雄雄10匹からなるラットに,亜硝酸ナトリウム0, 0.08, 0.125, 0.25, 0.5又は1%濃度を含有する飲料水を6週間投与した。これらの濃度は,亜硝酸ナトリウムとして0, 80, 125, 250, 500又は1000 mg/kg bw/日に相当する。1000 mg/kg bw/日投与群では中等度の体重増加の抑制が認められた。
飼料の結果,高投与量の2群で血液,脾臓にメトヘモグロビン血症による著明な色調の変化(褐色化)が認められた。飲料水で投与する場合の最大耐量は0.25%であった(Maekawa et al, 1982)
1)

1群雄ラット8匹からなる4群に,亜硝酸ナトリウム0, 100, 300, 2000 mg/L含有する飲料水を2ヶ月間投与した。これらの濃度は,亜硝酸ナトリウムとして0, 10, 30又は200mg/kg bw/日に相当する。最高投与群においてECGの異常が認められたが,その他の投与群ではみられなかった。(Shuval & Gruener, 1972)
1)

1群8匹の生後1ヶ月齢の雄ラットからなる2群に,亜硝酸ナトリウム0又は200mg/Lを含む飲料水を16週間投与した。(亜硝酸ナトリウムとして又は20mg/kg bw/日に相当する。)メトヘモグロビン濃度は対照群で0-1.2%であったのに対し,亜硝酸ナトリウム投与群では0.5-3.1%であった。同時に,亜硝酸ナトリウム投与群では腎臓が高頻度に認められた。
同様の実験で,2ヶ月齢のラット(亜硝酸ナトリウム投与群12匹,対照群9匹)に,亜硝酸ナトリウムを飲料水に0, 2000 mg/L添加し,14ヶ月間投与した。
メトヘモグロビン濃度は対照群が0-1%であったのに対し,亜硝酸ナトリウム投与群では1-35%とばらばらであった。亜硝酸塩を摂取した動物は体重及び腎臓重量も小さく,血清ビタミンE濃度も減少し,グルタチオン濃度の低い赤血球も増加し,すべての動物で重症肝臓病が認められた。(Chow et al, 1980)
1)

1群雄雄各10匹のラットに,亜硝酸ナトリウム0, 380, 750, 1500, 3000又は5000mg/Lを含む飲料水を14週間投与した。この量は雄ラットでは30, 55, 120, 200, 310 mg/kg bw/日, 雌ラットでは40, 80, 130, 220及び

ショウジョウバエ胚モスポットテスト(wing spot test)で,Graf et al (1988)は胚細胞に大小のシンドルスボックスの出現頻度の変化による突然変異性を観察した。
E. coli K12 urv B/rec A DNA repairを用いた前生発育試験,及びマウス小核試験の2種(in vivo テストで突然変異は認められなかった(Gouchell & Friedman, 1975; Hayashi et al, 1981, 1988; Heilmer & Bolcafoldi, 1992)
1)。しかしながら,約210 mg/kg bwになるように亜硝酸ナトリウムを飲料水に添加し,妊娠ラットの妊娠5-18日及び非妊娠ラットにそれぞれ投与したところ,両群共胎児細胞に染色体異常を誘発し,同時に胎児の肝細胞にも染色体異常が認められた。対照群及び被験物質投与群において,この分岐中期(metaphase)の染色体異常を有する細胞数の割合は成胎ラットの骨髄と比較し,胎児の肝細胞の方が高かった(Ei Nahas et al, 1984; Luca et al, 1987)
1)。

Zimmermann(1977)によると,亜硝酸塩は次の三段階によって突然変異を誘発するとしている。
(1) DNA鎖中のDNA塩基から脱アミノする。しかしながら,脱アミノしただけでは自発的に生じ,これらの損傷に対するDNA修復システムはバクテリアに存在することが知られており,おそらく哺乳類の細胞にも存在すると考えられている。
(2) DNA鎖のプリン塩基同士の間でクロソリンの形成が2置換DNAの場合にヘリックスの歪が生じる。このタイプの損傷の誘発はDNAの近く(ポリアミン, グリコール, アルコール, フェノール等の分子が存在する場合)に増強される(Thomas et al, 1979)。
(3) 亜硝酸塩はニトロ化され易い物質と反応し,N-ニトロ化化合物をつくり,間接的に変異原性をあらわす。
1)

Alevantico et al(1985)は,雄マウスの生精細胞を用いて,in vivo テストで亜硝酸塩及び硝酸塩の影響を調査した。亜硝酸ナトリウム80もしくは120 mg/kg bw/日を17日間投与後,UDS(如通常後17日)及び精子細胞における精子形質異常(如通常11日又は17日)を調査した。硝酸塩濃度600又は1200 mg/kg bw/日を3日間投与した。この結果,亜硝酸塩(硝酸塩)はUDS反応を誘発しなかった。精子形質異常発現試験において亜硝酸ナトリウム120 mg/kg bw/日を投与した群では投与11及び17日の検査で陽性が認められた。
1)

亜硝酸ナトリウムはSalmonella typhimuriumTA100に対して,Aroclor 1254で誘発したハムスター及びラットの肝臓腫瘍による代謝活性化の有無に保たず,変異原性を示したが,TA98に対しては陰性であった。雄ラット及びマウスに亜硝酸ナトリウムを腹腔内投与し小核試験を行ったが,骨髄の小核形成は認められなかった。マウスの末梢血を用いた14週にわたる小核試験でも陰性の結果が得られている(National Toxicology Program, 2001)
2)

口癌原性
マウス
1群雄雄50匹のマウスからなる4群に,亜硝酸ナトリウムをそれぞれ0, 1000, 2500又は5000 mg/L含有する飲料水を18ヶ月間投与(0, 200, 500, 1000 mg/kg bw/日にそれぞれ相当する。)した。腫瘍の発生は認められなかった(Inui et al, 1984)
1)

1群200匹からなる近交系のマウスに,0又は0.2%亜硝酸ナトリウムを含有する飲料水を投与した。その内,100匹は0.2%亜硝酸ナトリウムに子宮内腫瘍(妊娠中,投与中),産後後10.2%に亜硝酸ナトリウム飲料水を投与した。病理組織学的検査では,亜硝酸ナトリウムは胎児期間に胎内中(中核神経系)の腫瘍発生に影響を及ぼさないことが示唆された。この結果は亜硝酸ナトリウムがマウスで大腸がんの誘発の可能性があることを示唆する先行の実験結果と矛盾するものであった(Hawkes et al, 1992)
1)

1群雄雄各50匹のB6C3F1マウスに亜硝酸ナトリウムを0, 750, 1500又は3000 mg/Lを含む飲料水を2年間投与した。これらの投与量はそれぞれ雄では80, 120, 220 mg/kg bw/日, 雌では45, 90 mg/kg bw/日に相当する。投与群の生存率は対照群と変わらず,最高投与群の雄では実験終了まで対照群と比較し体重が減少し,投与群の尿水量も対照群に比較し少なかった。雄マウスの扁平上皮腫瘍及び扁平上皮癌の発生頻度の増加が認められた。最高投与群の雄では対照群に比較し,前胃の扁平上皮の過形成の発生頻度の増加が認められた。雄の扁平上皮腫瘍及び扁平上皮癌の発生頻度の増加傾向のみでがん原性を判断することはできなかった(National Toxicology Program, 2001)
2)。

ラット
米国FDAによる大規模試験(Newbern, 1978, 1979)で,対照群ラット573匹,亜硝酸塩投与群では1383匹のラットにそれぞれ0, 25, 50, 100, 200 mg/kg bwを餌又は飲料水に添加し投与した。亜硝酸塩投与群の一部は出生5日時から,その他は離乳後生後投与を開始した。餌は,通常用いる動物飼料及び清潔なペーパーストックの半分を配合した2種を用いた。Newbern(1978, 1979)は全ての亜硝酸塩投与群でリンパ腫の発生が増加したと報告した(投与群の発生率が10.2%に対し,対照群では4%であった。)。しかしながら,政府のInteragency Working Groupは同一組織プレラットを精査し異なる結論に,亜硝酸

胎毒処理及び対照群とも、リンパ腫の発生率は少数(約1%)であると結論した。この不一致はNewbergがリンパ腫と診断したものを、Interagency Working Groupは癌性白血病、胎毒胎毒増多又は組織性肉腫と診断し、リンパ腫としてみなされたことによる。その他の腫瘍の発生は認められなかった(FDA, 1980a,b) <sup>1)</sup>。

1群雄50匹のF344ラット3群に、亜硝酸ナトリウムを0.0125又は0.25%濃度による飲料水に加え、2年間投与した。発癌の所見は認められなかった。対照群と比較し、高投与群の腫瘍において有意に腫瘍発生率の低下が観察された。この低下の理由の一つとして、この群のラットで自発発生のみみられる(約25%)単核細胞白血病(mononuclear cell leukaemia)に起因するものと思われる(Mekawa et al, 1982) <sup>1)</sup>。

1群雄24匹からなるF344ラットに、亜硝酸ナトリウムを2000 mg/kg添加した群(100 mg/kg bw/日に相当する。)はいは200 mg/kg bw/日に相当する亜硝酸ナトリウムを添加した飲料水を投与した。この結果、癌原性は認められず、亜硝酸塩処理群で雌雄ともにF344系ラットに高濃度に自発発生する単核細胞白血球の発現頻度の低下が認められた。亜硝酸塩投与群において、その他の腫瘍発生増加は認められなかった(Liljeby et al, 1983) <sup>1)</sup>。

1群50匹からなる生後6週齢のF344雄ラットを用いて長期投与試験を行った。亜硝酸ナトリウムの0.2又は0.5%をばた白飼料に混合し115週間投与した。雄20匹からなる対照群はばた白飼料のみを投与した。亜硝酸ナトリウム投与群では体重増加率が減少し、投与開始1週間後のRBC、PCV及びヘモグロビン量は減少した。RBCは8週後まで引き続き減少したが、徐々に回復し5週には正常に戻った。投与量に依って、リンパ腫、白血病、精巣間質細胞腫の発生時期、発生頻度の低下が認められた。白血病はリンパ腫を持つ動物のみに認められ、この2つの腫瘍には関連性のあることが示唆された。この実験条件下では亜硝酸ナトリウムのラットにおける発癌性は認められず、むしろ、投与量に依って腫瘍発生率が低減する傾向が見られた(Grant & Butler, 1989) <sup>1)</sup>。

1群雄50匹のFisher 344/Nラットに、亜硝酸ナトリウム0.750、1500、3000 mg/Lを飲料水に高濃度、2年間投与した。この量は雄では35、70、130 mg/kg bw、雌では40、80、150 mg/kg bwに相当する。血液亜硝酸塩及び血中ヘモグロビンのトキシコキネティクス検査を目的として、雄雄50匹に同量の亜硝酸ナトリウムを12ヶ月間投与した。生存率に両群との差は認められなかった。最高投与群においては対照群に比べ、試験期間を通して平均体重が低く、尿水量も低かった。又、その他の投与群における尿水量は14週以降で低かった。高投与群の雄ラットにおいて、前胃の上皮に過形成が認められ、その発生頻度は対照群と比較し有意に高かった。雄ラットにおいて、膀胱癌の発生は中間投与群で最も高く、低投与の2群においても多発性の癌腫の増加が認められたものの、これらの腫瘍の背景値は高濃度であり、高投与群では発生頻度の増加は認められなかった。単核細胞白血球の発生は0.80、150 mg/kg bw/日投与群の雄で有意に減少した。本試験条件下においてがん原性を示唆する結果は認められなかった(National Toxicology Program, 2001) <sup>2)</sup>。

#### 生殖毒性

1群雄15匹からなる妊娠10Rマウスに、亜硝酸ナトリウムを0.100又は100 mg/L濃度で含有する飲料水を妊娠7-18日間投与した。亜硝酸ナトリウム投与群と対照群を比較し、胎児数、胎児の体重、死亡胎児数に、亜硝酸ナトリウムの毒性を示唆する影響は認められなかった。亜硝酸ナトリウム投与群の胎児の外数異常、骨格異常も対照群と比較し差は認められなかった。亜硝酸ナトリウムとより子宮内で暴露された胎児の肝細胞の染色体について観察した結果、染色体切断及びギャップの発現頻度に差は認められなかった。以上のとおり、この実験条件下において亜硝酸ナトリウムの発癌性、変異原性は認められなかった(Shimada et al, 1989) <sup>1)</sup>。

Swiss CD-1マウスを用い、亜硝酸ナトリウムの繁殖に及ぼす影響を見た。投与量を設定する目的で、両群期間0.02%、0.12%、0.24%(V/V)濃度の亜硝酸ナトリウムを含有する飲料水を投与した。両群期間の高投与群におけるF0の体重は減少しなかったものの、採食量は10-17%減少した。亜硝酸ナトリウムの摂取量はそれぞれ120、260、420 mg/kg bwであった。この投与量で、9匹のマウスが死亡したが、0.02%投与群で3匹、0.12%投与群で4匹、0.24%投与群で1匹であった。1対1の平均産児数、分娩回数、分娩回数及び体重には、投与による影響は認められなかった。妊娠期間にも影響はなかった。各母動物の胎児から胎児を採取させ、哺育中の死亡率には亜硝酸塩処理による影響は認められなかったが、胎児の体重増加率は、最高投与群で生後7-21日にかけて12-17%減少した。この原因は母動物の尿中排泄されたため、胎児に母乳の生成が減少したことによると思われる。この原因は母動物の尿中排泄に由来し、胎児に何ら影響が認められなかったため、対照群及び最高投与群のマウスのみについて生後10日に対する影響について検査した。この試験期間中、尿水量は8%減少した。F1の交配期の初期体重は全ての群で等しかった。F1マウスの妊娠率、交配率には投与による影響は認められず、生殖能も変わらなかった。産産率、生存率

数、F2動物の体重は投与による減少は認められなかった。分娩後、F2動物、F1動物をそれぞれ検査した。産後体重は投与による影響は認められず、各群間で体重にも変化は認められなかった。発情期も変わらなかった。精巣上体の精子において活動性、濃度、形質に変化は認められなかった。病理組織学的検査では、0.24%投与群のマウスの肝臓、腎臓も対照群と変わらなかった。このように、亜硝酸ナトリウムはマウスに於いてL20 mg/kg体重量を生産能への影響は認められず、この値が繁殖毒性のNOELと考えられる(Chapin et al, 1987) <sup>2)</sup>。

1群12匹の妊娠ラットに亜硝酸ナトリウムを飲料水に0.2000又は3000 mg/L高濃度投与した。この濃度は亜硝酸ナトリウムとして0.200、300 mg/kg bw/日に相当する。非妊娠ラットにも同様の処理を行った。亜硝酸ナトリウムを投与した妊娠ラットには貧血症状が認められ、同様の処理を行った非妊娠ラットと比較し血中メトヘモグロビン含量も高かった。又、亜硝酸ナトリウムを投与した母ラットにおける新生児の死亡率は対照群に比較し有意に高く、特に、産後3週間において顕著であった。児ラットの死亡原因は死亡原因で8%であったが、2000 mg/kg投与群では30%、3000 mg/kg投与群では53%であった。出生時体重は全ての群で同等であったが、胎動物に亜硝酸ナトリウムを投与した群の児ラットの体重増加率は顕著に低かった(Shuval & Gruener, 1972)。

亜硝酸ナトリウムを25-50 mg/kg bwを妊娠ラットに投与した結果、胎児にメトヘモグロビンの産生がみられ、化合物の胎盤移行が示唆された(Shuval & Gruener, 1972)。

2世代繁殖試験において、亜硝酸ナトリウムを0.240又は480 mg/kg含有する群で妊娠から28ヶ月間飼育したが、出生児数、死亡率、生殖成功率等に顕著な変化は認められなかった。この投与量は、それぞれ0.12、23 mg/kg bw/日に相当する。(Shank & Newberg, 1976)

妊娠Long-Evansラットに妊娠期間を通じ、亜硝酸ナトリウムを0.5、1、2又は3%高濃度投与した。投与群及び対照群の出現には有意な差異は観察されなかった。その後、胎動物に亜硝酸ナトリウムを2又は3%投与した群のF1動物は体重増加率が低下し、若い貧血症状が低下し、出生後3週間で死亡するラットも出た。出生後2週間で、ラットの血中Hb、RBC、MCV(Mean corpuscular volume)は、対照群と比較し顕著に低下した。又、脂肪肝が観察され、血液凝固能では顕著な不向血球、慢性貧血、乳線腺脂肪腫が観察された。病理組織検査では中心小葉肝細胞の細胞質空泡化、腎臓、脾臓における血液凝固の低下が認められた。1g/L投与群においては、血液学的変化も認められた。成長及び死亡率への影響は認められなかった。以上の結果から、0.5%投与群がNOELか又はそれに近い値であった。亜硝酸塩処理による影響をみるには、妊娠中より母乳期間中の方がより顕著である。(Roth et al, 1987)。

妊娠及び授乳期間中、亜硝酸ナトリウムを2又は3%高濃度投与したLong-Evansラットの胎動物から胎児に新生児及び授乳期は重篤な小児性貧血及び貧血誘発、高死亡率が認められ、更に、胎動物から胎児の腎臓、脾臓における血液凝固低下、血漿及び組織中の濃度の低下が観察された。これらは全て欠乏と新生児の貧血は消失し、他の亜硝酸塩処理によって生じた悪影響も消失した(Shuval & Gruener, 1972; Roth et al, 1987)。亜硝酸塩投与をした母ラットの胎動物の鉄含有量は低減し、胎児又は授乳期に顕著な欠乏症が観察された。このように、亜硝酸塩投与を行った母ラットでは胎児及び新生児に対する鉄供給量が減少することにより、新生児において重篤な欠乏症を引き起こす(Roth & Smith, 1988)。

妊娠ラット10匹及び15匹からなる2群に、それぞれ妊娠9日、10日目に亜硝酸ナトリウム3g又は10gを腹腔投与した。この量は150及び500mg/kg bw/日の相当する。この結果は、何ら胎児毒性、発癌性は認められなかった(Alexandrov et al, 1980)。

#### モルモット

1群4匹の妊娠モルモットに、亜硝酸ナトリウム0.50又は60 mg/kg bw/日を出産前15日間、皮下投与した。50 mg/kg bw/日投与群では出産は正常であったが、60 mg/kg bw/日投与群では、投与1時間後に産後が9例発生し、続いて胎児死亡が観察された。死亡時、胎動物及び胎児の血中メトヘモグロビン濃度は高濃度で産後2週間で、胎児の血中酸素量は対照群に比較し低かった。60 mg/kg bw/日投与群の胎動物は時間内に死亡した(Sinha & Slaughter, 1971)。

次いで、1群9匹の妊娠モルモットに亜硝酸ナトリウム0.60 mg/kg bw/日を妊娠後1週に皮下注射により単回投与した。胎動物は亜硝酸塩投与後0.25-56時間の範囲で死亡した。投与後3時間以上経過後に死亡し、胎児の90%が死亡した。繁殖に影響を及ぼさない亜硝酸ナトリウムの投与量と胎動物及び胎児死亡がみられた投与量の差が小さいことが判明した(Sinha & Slaughter, 1971)。

#### ウシ

妊娠ウシに7、9.5及び12 mg NO<sub>2</sub>/kg bwを30分間点滴投与した。亜硝酸塩を投与したウシの用量に依存した血中のヘモグロビンからメトヘモグロビンの転換、平均動脈血圧の30-50%の低下、用量に依存し

た回復期間を伴う心拍数の増加、部分的酸素結合能力(O2)の減少が認められた。胎児における変化はメトヘモグロビンの僅かな上昇、心拍数の変化(顕著な後傾)、胎児のO2の低下が認められたが、胎動物でかなり顕著な低下が認められた。全ての胎児は生存して生まれたが、亜硝酸塩の最高投与群では、投与後2-3日後に3頭のウシが早産した。血液学的検査データ及び心血管に関するデータから、3頭の胎児は他の胎児より更に重大な低酸素血症状態であったことが示唆された(Van't Klooster et al, 1990)。

#### 胎毒処理

##### 報告なし

#### その他の毒性

##### 悪性腫瘍への発癌転換に関する試験 <sup>1)</sup>

悪性腫瘍への発癌転換に関する試験 <sup>1)</sup>。マウスBALB/c3T3細胞に亜硝酸ナトリウム(5-20mM)を高濃度、72時間培養すると、用量依存的な転換(タイプII)が認められた。この細胞を取り出し、ヌードマウス(免疫不全)に皮下注射したところ(1×10<sup>6</sup>個/4マウス)、腫瘍の発生頻度が認められた。一方、亜硝酸塩未処理の細胞では腫瘍の発生は認められなかった。亜硝酸ナトリウムが細胞内成分と反応し、数分間のN-nitroso化合物を生成することにより腫瘍が発現するのではなく、亜硝酸ナトリウム自身が細胞発癌作用を持つことが判明した。哺乳動物の活性化されたマクロファージがNO<sub>2</sub>-を産生することが示唆される(Tsuda & Hasegawa, 1980)。

##### 抗酸化剤との相互作用に関する試験 <sup>1)</sup>

抗酸化剤との相互作用に関する試験 <sup>1)</sup>。Fisherラットを用いた4週間投与試験により、前胃の細胞増殖に対する亜硝酸ナトリウムと抗酸化剤であるアスコルビン酸ナトリウムの相互作用について検討した。1群5匹の8週齢ラットに、カプセル0.8%、ハイドロキノン0.8%、TBHQ(tert-butylhydroquinone) 1%, gallic acid 2%又はピコガロール2%を単独または0.3%亜硝酸ナトリウムとともに飲料水に高濃度、あるいはアスコルビン酸ナトリウム1%を併投与した。前胃粘膜は抗酸化剤単投与と比較して抗酸化剤とNaNO<sub>2</sub>の併用により厚厚し、アスコルビン酸ナトリウムの追加投与により更にその厚さを高めた(Yoshida et al, 1994)。

##### 保護効果に及ぼす影響 <sup>2)</sup>

保護効果に及ぼす影響 <sup>2)</sup>。亜硝酸塩及び有機硝酸塩は血管拡張作用があり(Nickerson, 1975)、亜硝酸ナトリウム100-300mg/Lを飲料水で2年間投与したラットで胎内胎動物の増進及び非腫瘍化が認められた(Shuval & Gruener, 1972)。亜硝酸塩を長期間投与することにより、自然発生高血圧ラットの血圧を低下させ高血圧による二次病変の予防の有効性について検討するため、94匹のラットに亜硝酸ナトリウム又は塩化ナトリウム50-75mmol/Lを4、8又は12ヶ月投与した。各測定時点における動脈血圧(tail-cuff法で測定)は亜硝酸ナトリウム投与群が有意に低く、亜硝酸塩に対する耐性も認められなかった。同時に、心臓肥大、及び腎臓重量の発現頻度の低下傾向もみられた。亜硝酸ナトリウム75mmol/Lの投与は若齢ラットでは十分耐えうる量ではなかった(Hass et al, 1999)。

##### 腫瘍発生に対する影響 <sup>3)</sup>

腫瘍発生に対する影響 <sup>3)</sup>。良く知られた発がん物質(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, phenolic compounds, catechol, 3-methoxycatechol and butylated hydroxyanisole)に、0.2-0.3%の亜硝酸ナトリウム投与(200-300mg/kg)に併用投与すると、前胃における腫瘍発生が顕著なことが多数報告されている。しかし、この濃度より低濃度での研究は見当たらない。前胃の腫瘍はヒトに対し限定的な影響ではないため、これらの結果が食品中の亜硝酸塩の安全性評価に意味を持つものとは考えられない(Hirose et al, 1993; Kawabe et al, 1994; Yoshida et al, 1994; Miyachi et al, 2002)。

最近の研究では、2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridineで発生したラットにおける乳癌腫瘍の発生率及びその大きさに及ぼす0.2%亜硝酸ナトリウム(200mg/kg bwに相当)投与の影響を調べた結果、亜硝酸塩は腫瘍発生率に影響を及ぼさず、又、その大きさを小さくする傾向が認められた。これは比較的高濃度の投与量における結果であり、食品中の亜硝酸塩の安全性評価に影響するものではない(Hirose et al, 2002)。

#### ヒトにおける知見

##### メトヘモグロビン形成 <sup>1)</sup>

メトヘモグロビン形成 <sup>1)</sup>。食品中の亜硝酸塩による食中毒事故が報告されている。人の口投与による致死量は33-250 mg NO<sub>2</sub>-/kg bwとされ、子供及び高齢者では低用量で適用される(Corre & Breimer, 1979)。メトヘモグロビン血症を誘発する毒性量は1-8.3 mg/kg bwの範囲である(Winton et al, 1971; Simon, 1970)。

亜硝酸塩の高濃度暴露による中毒については理々報告されている(Meachabert et al, 1994; Dudley &

Salomon, 1993; Bradberry et al, 1994; Kaplan et al, 1990; Wallely & Flanagan, 1987)。亜硝酸塩の毒性は成人にとっても、経口によっても顕著である。亜硝酸塩0.4%、0.4%、0.4%、200 mg/kg bwの範囲で、摂取後による中毒症状及びメトヘモグロビン血症が認められた。メトヘモグロビン血症の症状は亜硝酸塩の暴露量に応じ、呼吸困難、顔面に紫斑、チアノーゼ、多発性、顔面紅腫、頭痛、めまい、失神発作の症状である。メトヘモグロビン血症の患者は酸素及び又は2%O<sub>2</sub>とメチレンブルーの併用投与で回復するが、重症の場合には交換輸血を行う(Kaplan et al, 1990; Wallely & Flanagan, 1987; Bradberry et al, 1994)。人における亜硝酸塩の毒性に関する他の亜硝酸ナトリウムの情報として、血管拡張剤としての使用あるいはシアン中毒の解毒剤としての利用がある。30-300 mg/L(0.5-5 mg/kg bwに相当する。)では毒性効果を示さなかった(NAS, 1991)。

生後3ヶ月以下の乳児は別として、他の遺伝的疾患は健康の影響で生体に異常を来しているグループの人は、妊娠後や亜硝酸塩によるメトヘモグロビン血症に罹患することがある。この例としては、妊娠(Metzball, 1981)、グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症(Kohl, 1973)、腎臓分泌が低減している成人、遺伝的に赤血球中のNADH又はメトヘモグロリンデラクターゼ欠乏患者(Scott, 1960)、高齢者(Siegelwald)で報告されている。同様に、メトヘモグロビン濃度の横過異常の人も、食事による亜硝酸塩や硝酸塩のリスクが高まる(Jaffe & Heller, 1984, cited in NAS, 1991)。

亜硝酸ナトリウムを0.5 mg/kg bw/日、調理した野菜に高濃度9日間投与したところ、人の尿中の17-ヒドロキシ及び17-ケステロイドの排泄量が減少した。この結果は副腎におけるステロイドの産生が低減したことを示唆し、ウサギにおける報告と一致している(Violante et al, 1973)。このことは、亜硝酸塩を投与したラットにおいて副腎の球状帯細胞の肥大が認められることから支持される(Til et al, 1988, 1990; Boink et al, in press)。

#### 参考文献

- 1) WHO Food Additive Series 35 (NITRITE( and potential endogenous formation Of N-nitroso compounds) (1995)
- 2) WHO Food Additive Series 50 (NITRITE( and potential endogenous formation Of N-nitroso compounds) (2002)

#### メニュー

和名 アスコルビン酸  
英名 Ascorbic Acid

CAS 50-81-7  
別名 L-アスコルビン酸、ビタミンC(110318)  
収載規定書 JPI(15) 食塩(7) USP/NF(27/22) EP(4)  
用途 安定(化)剤、糖衝剤、抗酸化剤、増味剤

口最大使用量  
経口投与 500mg、静脈内注射 2.8g、筋肉内注射 1.88g、皮下注射 10mg、局所麻酔注射 50mg、一般外用剤 1mg/g、耳鼻科外用剤 4mg/g、歯科外用及び口中用 91.1mg  
GRAS(182,2019, 182,8013)

口JECFAの評価  
ADIは「特定しない」と評価されている。<sup>1)</sup> (1981年)

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50 <sup>1)</sup>	文献
マウス	経口	>5000mg/kg	Demole, 1934 <sup>2)</sup>
マウス	静脈内	>1000mg/kg	Demole, 1934 <sup>2)</sup>
ラット	経口	>1000mg/kg	Demole, 1934 <sup>2)</sup>
ラット	静脈内	>1000mg/kg	Demole, 1934 <sup>2)</sup>
モルモット	経口	>5000mg/kg	Demole, 1934 <sup>2)</sup>
モルモット	静脈内	>500mg/kg	Demole, 1934 <sup>2)</sup>

口反復投与毒性

マウス  
マウスにアスコルビン酸500-1000mg/kgを7日間経口、皮下又は静脈内投与した。一般行動及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Demole, 1934)

口ラット

1群8匹のラットにアスコルビン酸0、1、5又は10%含有食を与えた。用量に依存した体重増加抑制、5%群では死亡2匹及び軟便が認められた。<sup>1)</sup> (De Albuquerque & Henriques, 1970)

口モルモット

モルモットにアスコルビン酸400-2500mg/kgを8日間経口、皮下又は静脈内投与した。一般行動及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Demole, 1934)

口遺伝毒性

in vitro  
S. typhimuriumのTA98株4株、S. cerevisiaeのD4株を用いた復帰変異原試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、アスコルビン酸及びアスコルビン酸カルシウムは変異原性を示さなかった。<sup>1)</sup> (Liton Biotechnics, 1975 & 1976)

マウスのリンパ腫L5178Y TK<sup>+</sup>/細胞を用いて、ミミモル濃度のアスコルビン酸及びアスコルビン酸ナトリウムの変異原性を検討した。毒性用量レベルにおいても遺伝子変異は認められなかった。アスコルビン酸による毒性は、細胞非存在下にアスコルビン酸と培地中の成分が化学反応して形成される物質によるものと推測される。<sup>2)</sup> (Amescher & Pailet, 1981)

S. typhimuriumのTA100株を用いた復帰変異原試験において、酸イオン水で調整した培地を用いた試験系ではアスコルビン酸は変異原性を示さなかった。<sup>3)</sup> (Norkus et al, 1983)

口in vivo

組織的用量以上のビタミンC含有食を与えたモルモットを用いたin vivo宿主細胞復帰変異原試験において、変異原性は認められなかった。<sup>4)</sup> (Norkus et al, 1983)

口癌原性

口ラット

1群雌雄各28匹のラットに、Lアスコルビン酸0、1000、1500又は2000mg/kg含有食を2年間与えた。血液、尿、血液生化学検査、肉眼的及び病理組織学的検査において試験物質投与に起因する変化は認められず、腫瘍発生率は対照群との間にはなかった。<sup>5)</sup> (Sarber & Ceriofi, 1971)

口生殖発生毒性

口in vitro

アフリカツメガエルの胚胚にアスコルビン酸、セレンナトリウム、クマリン、セロトニン及び13-cis-レチノイン酸を8時間曝露し、催奇形性を検討した。アスコルビン酸には催奇形性胎児は認められなかった。セレンナトリウムとクマリンには中等度の、セロトニンはそれよりやや強い、13-cis-レチノイン酸では強い催奇形性が認められた。<sup>6)</sup> (DeYoung et al, 1991)

口マウス

1群雌雄各20匹のOD1マウスに妊娠8日から15日までアスコルビン酸5.2-520mg/kgを経口投与した。母鼠及び胎児の生存率に對照群との間には差はなかった。胎児の外観及び骨格検査において奇形発生率の上昇は認められなかった。<sup>7)</sup> (Food & Drug Research Laboratories, 1974)

口ラット

1群20-22匹のWistar系ラットに妊娠8日から15日までアスコルビン酸5.5-555mg/kgを経口投与した。母鼠及び胎児の生存率に對照群との間には差はなかった。胚嚢着床不全の発生率が555mg/kg群に高かったが、胎児の外観及び骨格検査において奇形発生率の上昇は認められなかった。<sup>8)</sup> (Food & Drug Research Laboratories, 1974)

口局所刺激性

口該当文献なし

口その他の毒性

口依存性

極めて大量のアスコルビン酸を長期投与したモルモット及びヒトに依存状態が報告されているが(Rhead & Schrauzer, 1971; Sorensen et al, 1974)、GRAS物質として評価されている。<sup>1)</sup> (SCOGS, 1979)

口ヒトにおける知見

乳幼児29名、幼稚園児及び学童93名、成人20名にアスコルビン酸を6000mgまで漸増し、1400日間以上投与した。高用量群において、成人では5名に嘔気、嘔吐、下痢、顔面潮紅、頭痛、倦怠感、腰痛障害が、乳幼児では4名に発疹が認められた。<sup>1)</sup> (Widenbauer, 1936)

30名の小児(活動期リウマチ群10名、回復期リウマチ群10名、対照群10名)にアスコルビン酸5mgを3日間投与した報告に著しい尿量増加が見られているが(Abbasy, 1937)、心不全患者8名にアスコルビン酸300mgを

投与した試験において利尿作用が報告されている。<sup>1)</sup> (Evans, 1936)

女性1名、男性3名にアスコルビン酸1000mgを3ヶ月間投与した。血清中、白血球中及び尿中のアスコルビン酸濃度に変化は認められなかった。有害作用も見られなかった。<sup>1)</sup> (Lowry et al, 1952)

アスコルビン酸塩を風邪治療用に使用した女性に、アスコルビン酸とワルファリンとの相互作用が認められた。<sup>1)</sup> (Rosenthal, 1971)

若い健康成人男性にアスコルビン酸4gをサプリメントとして投与した。投与前の尿酸の尿中排泄量は58mgであったが、投与後には822mgに上昇した。<sup>1)</sup> (Riggs, 1973)

アスコルビン酸250mgの3ヶ月間投与の二重盲検試験において、有害作用発生率はプラセボ群と同等であったが(Anderson et al, 1972)、311名の健康者を対象とした大量(0-6g)かつ長期(9ヶ月間)の二重盲検試験では有害作用は認められなかった。血液生化学検査にも異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Lewis et al, 1975)

高用量のアスコルビン酸塩による食物中のビタミンB12不足に関して相反する報告があるが(Newmark et al, 1978; Herbert & Jacob, 1974)、500mg以上のアスコルビン酸塩を服用した成人の2-3%にビタミンB12欠乏が発生している。<sup>1)</sup> (Hines, 1975)

14名の健康成人にアスコルビン酸を3-5日間投与した。過酸化水素による溶血性試験の感受性が上昇した。<sup>1)</sup> (Menzel & Green, 1978)

男性5名にアスコルビン酸200mgを15日間投与し、さらに2gを15日間投与した。白血球の凝集作用が著しく低下したが、投与中止により作用は回復した。<sup>1)</sup> (Shilohri & Seetharam, 1977)

44組の学童期双生児の一方に体重に応じて500、750又は1000mgのビタミンCを、他方にプラセボを6ヶ月間投与した。血圧、身長、体重、血液および血液生化学検査において群間に著しい差はなかった。<sup>1)</sup> (Miller et al, 1977)

口引用文献

- WHO Food Additive Series No.16 Calcium ascorbate, 1981 (accessed: Oct. 2004 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je06.htm>)
- WHO Food Additive Series No.5 Ascorbic acid and its potassium and sodium salts, 1974 (accessed: May, 2003 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je20.htm>)
- Amescher DE, Pailet SO. Ascorbate is detectably mutagenic in the L5178Y TK<sup>+</sup>/- cell mutation assay. *Cancer Lett.* 1981 Nov; 14: 151-6
- Norkus EP, Kuenzig W, Conney AH. Studies on the mutagenic activity of ascorbic acid in vitro and in vivo. *Mutat Res.* 1983 Apr; 117(1-2):183-91
- DeYoung DJ, Bantle JA, Fort DJ. Assessment of the developmental toxicity of ascorbic acid, sodium ascorbate, coumarin, serotonin, and 13-cis retinoic acid using FETAX. *Drug Chem Toxicol.* 1991; 14: 127-41