

和名 イソステアリアルアルコール
 英名 Isostearyl Alcohol

CAS 27458-93-1
 別名
 収載公定書 薬価規(2003) 外原規(2006)
 用途 用剤科

最大使用量
 一般外用剤 30mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	経口	>20.0g/kg	Egan & Portwood, 1974 ¹⁾
ラット	経口	>15.0g/kg 27.0%含有口紅製品を投与	CTFA 1978 ¹⁾
ラット	経口	>15.0g/kg 25.0%含有口紅製品を投与	CTFA 1978 ¹⁾

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 皮膚刺激性
- 皮膚腐食性
- 皮膚アレルギー
- 皮膚感作性
- 皮膚発疹
- 皮膚腫瘍
- 皮膚癌
- 皮膚皮膚炎
- 皮膚皮膚腫瘍
- 皮膚皮膚癌
- 皮膚皮膚腫瘍
- 皮膚皮膚癌
- 皮膚皮膚腫瘍
- 皮膚皮膚癌

皮膚刺激性試験

雌雄ニューゼランド系アルビノウサギ6例の背毛部に、25.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品0.1mlを24時間閉塞パッチ法にて適用し、皮膚刺激性試験を実施した。結果はわずかに認められる程度の紅斑7例、軽度紅斑1例、紅斑なし1例で、刺激指数=0.50であった。¹⁾(CTFA, 1978)

同プロトコルにおける25.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品の皮膚刺激性試験では、わずかに認められる程度の紅斑6例、軽度紅斑3例を認めた。¹⁾(CTFA, 1978)

同プロトコルにおける27.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品の皮膚刺激性試験では、わずかに認められる程度の紅斑7例、軽度紅斑1例、紅斑なし1例を認めた。¹⁾(CTFA, 1978)

ニューゼランド系白色ウサギ8例(雌雄各3)の背毛部に、5.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤0.5mlを24時間閉塞パッチ適用ドレーズ法にて適用し、皮膚刺激性試験を実施した。製品は軽度刺激性と結論された。¹⁾(CTFA, 1978)

眼刺激性試験

雌雄ニューゼランド系アルビノウサギ6例の眼に27.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品0.1mlを適用し、7日後までドレーズスコア(0-110)を評価した。第1日は平均スコア5であったが、第4日で眼刺激症状は消失し、製品は軽度刺激性と考えられた。¹⁾(CTFA, 1978)

同プロトコルにおける25.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品の眼刺激性試験2事例では、第1日に平均スコア2と1、第3日で眼刺激症状は消失し、2製品は最も刺激性と考えられた。¹⁾(CTFA, 1978)

によるものではないかと考えられた。¹⁾(CTFA, 1977)

148名の健康男女被験者で5%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤(通常より高濃度の香料含有)の閉塞パッチを用いてドレーズ薬液刺激-感作試験にて感作性を3週間(3回/週)試験した。反応例10例について2ヵ月後製品で再チャレンジを行った結果8例が陽性を示した。8例中4例に再チャレンジ9週後に5%イソステアリアルアルコール(溶媒エタノール)で再チャレンジを行った結果全例で感作性を示した。また、別の80名の健康男女被験者に対して同一プロトコルで同制汗剤の閉塞パッチを用いて標準ドレーズ法にて感作性試験を実施した。反応例5例に対して5%イソステアリアルアルコール(溶媒エタノール)を再チャレンジし、1例で感作性が認められた。¹⁾(Aust et al., 1980)

引用文献

- 1) Final report on the safety assessment of cetearyl alcohol, cetyl alcohol, isostearyl alcohol, myristyl alcohol, and behenyl alcohol. J. Am. Coll. Toxicol. 1988; 7: 359-413
- 2) Aust L. B. & Maibach H. I. Incidence of human skin sensitization to isostearyl alcohol in two separate groups of panelists. Contact Dermatitis 1980; 8: 289-291

メニューへ |

雌雄ニューゼランド系アルビノウサギ6例の片眼に10.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤を8インチの距離から1秒スプレーし、7日後までドレーズスコア(0-110)を評価した。1時間後で角膜炎刺激性スコア5(1例)、結膜刺激性スコア10-12(5例)、虹彩刺激性スコア5(4例)であったが、4日後に症状は全て消失した。¹⁾(CTFA, 1978)

上記同様の方法にて、雌雄アルビノウサギ6例の眼に5.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤0.1mlを適用し、14日後までドレーズスコアを評価した。第1日では角膜炎刺激性が認められ(平均スコア6.7)。第14日(平均スコア2.5)まで持続した。虹彩刺激性は1時間で認められ(平均スコア0.8)が、23時間後では消失した。結膜刺激性も1時間で認められたが、第14日では消失した。この製品は中等度眼刺激性と結論された。¹⁾(CTFA, 1978)

その他の毒性

皮膚感作性試験

アルビノモット(Hartley系、300-350g)を用いた皮膚感作性試験をMagnuson-KligmanのMaximization法に準じて行った。5.0%イソステアリアルアルコール0.05ml含有のプロピレングリコールおよび5.0%イソステアリアルアルコール含有完全フロントアジュバントの50.0%溶解液をそれぞれ20例のモットの上背刺毛部に皮内投与し、48時間閉塞パッチ法を適用した(誘導期間)。用量設定期間、100.0%イソステアリアルアルコールを誘発部位に適用する補助期間を経た後、5.0%イソステアリアルアルコール含有ワセリン0.5mlを閉塞パッチ法にて24時間閉塞部に適用するチャレンジを行った。24-48時間後の紅斑を1-5の程度で評価し、いずれの例にも感作性を認めなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

同様のプロトコルによる他の試験においても、同じ結果が報告されている。¹⁾(CTFA, 1978)

アルビノモット10例(体重約300g)を用いた感作試験を行った。5.0%イソステアリアルアルコールの制汗剤スプレー剤48エタノール溶液(イソステアリアルアルコール有効濃度0.2%)0.1mlを半閉塞法により、各モット背部の刺毛部および刺毛濃部の2箇所(1日1回9日間適用した。2週間後チャレンジし、24-48時間後のそれぞれの部位の刺激性を評価した結果、いずれの例にも感作性を認めなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

口Hitにおける知見

19名の男女被験者(18-85才)で25.0%イソステアリアルアルコール含有ワセリンを用いて皮膚刺激性を試験した。本被験物質0.1mlを前胸部に適用し、24または48時間後に除去し(パッチ適用についての記載なし)、反応をスコア化(0.5-4.0)した結果、いずれの例にも皮膚刺激性は認められなかった(刺激性指数=0.05)。¹⁾(CTFA, 1978)

上記同プロトコルにて25.0、27.0、28.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品が試験されたが、皮膚刺激性は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

フィリップスらの方法により11名の被験者(21-60才)背部に5.0%イソステアリアルアルコール含有制汗剤0.4mlを閉塞パッチ適用し、24時間後除去した。除去30分後適用部をスコア化し、同部位に新しいパッチを適用した。この操作を21日間反復して行い、21日累積スコア49.80(スケール0-80)を得て、重度皮膚刺激性と分類した。¹⁾(CTFA, 1978)

12名の男性被験者(21-60才以上)で25%イソステアリアルアルコール含有95.0%イソプロピルアルコール0.5ml溶液パッチを用いて皮膚刺激性と感作性を試験した。パッチは1回適用し、24時間放置して同部位に再適用する3回を9日間反復した(誘導期間)。この後2週間目に同部位にチャレンジし、反応をスコア化した。誘導期間に3例でわずかな紅斑を認めたが、チャレンジによる感作性は認められなかった。¹⁾(CLINTEST, INC. 1987)

148名の男女被験者(1-60才)で5.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤(通常の10倍量の香料含有)の0.4ml閉塞パッチを用いて感作性を試験した。パッチは1回適用し、24時間放置してスコア評価後のパッチを適用した。本試験は3日/週、9週間行い、1回および9回目のパッチ適用でそれぞれ27、83例が軽度紅斑-紅斑、痒疹、丘疹を示した。チャレンジおよび再チャレンジを同部位および近接部で行ったところ、65-83例が軽度紅斑から高度反応を示した。過剰量の香料が感作を惹起したと結論した。¹⁾(CTFA, 1978)

同一プロトコルにて5.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤およびその成分の感作性を148名の男女被験者で試験した。再チャレンジは制汗剤あるいはその特定成分含有の液体および5.0%イソステアリアルアルコールにて行った。感作性を4例(制汗剤)、2例(香料を含まない制汗剤)、1例(香料またはイソステアリアルアルコールを含まない制汗剤)、4例(5.0%イソステアリアルアルコール)に認め、最も高度の反応はイソステアリアルアルコールを含んでいる場合に認められた。制汗剤の感作性はイソステアリアルアルコール含有

和名 イソステアリン酸
 英名 Isostearic Acid

CAS 30399-84-9
 別名
 収載定書 薬品類(2003) 外原薬(2006)
 用途 安定化剤 基剤

口最大使用量
 一般外用剤 60mg/g

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	口経口	32-64ml/kg	CTFA, 1970 ¹⁾

以下については該当文献なし

- 口反復投与毒性
- 口遺伝毒性
- 口腐食性
- 口生殖発生毒性

口局所刺激性

皮膚刺激性試験
 ウサギにおけるドレーズ皮膚パッチ試験法により皮膚刺激性が評価されている。各試験プロトコールは0.5ml 試料を適用し、24時間閉塞パッチを用い、ドレーズスコア(0-8)により評価した。イソステアリン酸含有製品では最小~中等度刺激性を示したが、製品中の他の成分によるものと思われる。

イソステアリン酸を6例のウサギに適用して、評点0.83、最小刺激性であった。¹⁾ (CTFA, 1988)

イソステアリン酸を6例のウサギに適用して、評点0.3、一過性最小刺激性であった。¹⁾ (BIORESEARCH, 1980)

15%イソステアリン酸含有コーンオイルを6例のウサギに適用して、評点0.0、刺激性の徴候は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)

35%イソステアリン酸含有製品を9例のウサギに適用して、評点1.89、中等度刺激性であった。¹⁾ (CTFA, 1978)

4%イソステアリン酸含有製品2種をそれぞれ9例のウサギに適用して、各評点0.39、0.08で、共に最小刺激性とされた。¹⁾ (CTFA, 1978, 1979)

製品の水溶液(1.25%イソステアリン酸含有)を9例のウサギに適用して、評点0.0、刺激性の徴候は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1978)

眼刺激性

ウサギにおけるドレーズ法またはその変法により眼刺激性が評価されている。各試験プロトコールは0.1ml試料を片方の眼の結膜部に適用して無洗浄、非適用側眼を対照とし、ドレーズ眼刺激性評点(0-110)を7日後まで評価した。

期間後に同様の48時間暴露を行った。誘導期間中に反応なし、また感作性は極低度、あるいはなしとされた。¹⁾ (Concordia Research Labs, 1980)

2.85%イソステアリン酸含有マスカラ製品をヒト98例で反復暴露パッチ法にて試験した。パッチ適用は10回、2週間にわたって反復し、その10-14日後チャレンジを行った。誘導期間中1例に皮膚刺激性を認めた。チャレンジ期間に皮膚反応は認めず、感作性はなしとされた。¹⁾ (CTFA, 1980)

光毒性および光感作用

における188例のヒトでの35%イソステアリン酸含有鉱物油に対する試験後、ランダムに選択した28例中19例の前期にUVA(4.4 μW/cm²)、9例にUVA+UVB(平均紅斑量2回)を照射した。一過性の反応は認められたが、イソステアリン酸に光感作用はないと結論された。¹⁾ (FDRL, 1982)

口引用文献

- 1) Final report on the safety assessment of Isostearic Acid. J. Am. Coll. Toxicol. 1983; 2: 61-74
- 2) Rat polyarthritis: Induction with adjuvants constituted with mycobacteria (and oils) from the environment. J. Rheumatol. 1982; 9: 494-501

[ニューへ]

3例のウサギでイソステアリン酸を適用し、1時間後に一過性結膜刺激性を認めたが、24時間で症状は消失した。¹⁾ (CTFA, 1980)

6例のウサギでイソステアリン酸を適用し、24時間後に評点0.3を認めたが、48時間では症状は消失し、一過性最小結膜刺激性であった。¹⁾ (BIORESEARCH, 1980)

35%イソステアリン酸含有スキנקレンザー、4%イソステアリン酸含有基剤、4%イソステアリン酸含有マスカラについて各6例、2%イソステアリン酸含有メーキャップファンデーションについては3例のウサギで試験し、イソステアリン酸のみの場合より強い刺激性を認めた。¹⁾ (CTFA, 1978, 1979)

口その他の毒性

光毒性

100%イソステアリン酸200mgをガーゼパッチにてニュージランド系ウサギ(例数、性別記載なし)の背脊左右2ヶ所に2時間適用し、次いで右方の暴露部に320-450nm不可視光を5x107エルグ/cm²照射した。陽性対照オクソラネンとの比較から、イソステアリン酸は先照射なしで軽度刺激性、先照射で中等度刺激性とされたが、照射、非照射間で有意な差はなかった。¹⁾ (GOOD AND DRUG RESEARCH LABS, 1980)

面皰疹発作用

9例のウサギ右耳内側面毛部に2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン1mlを5日/週・計20回適用し、毛孔拡張、角質肥厚について肉眼観察し、最終的にバイオプシー標本で組織学的に対照(左耳)と比較した。その結果、本製品は高度面皰疹発性で、かつ刺激性であった。¹⁾ (Consumer Product Testing, 1980, Maibach, 1980)

イソステアリン酸含有製品を6例のウサギで試験したところ、刺激性であったが面皰疹発性は認められなかった。¹⁾ (Wetigan, 1980)

関節炎発作用

ラットを用いたマイコバクテリアと各種オイルの組み合わせによる多発性関節炎の誘発試験において、M.Tuberculosisとイソステアリン酸による関節炎の誘発作用が認められている。²⁾ (Whitehouse, 1982)

ロヒドにおける知見

100例のヒト性別、年齢記載なし)でイソステアリン酸の単回暴露閉塞パッチ試験を行い、刺激性「軽性」の結果を得た。¹⁾ (CTFA, 1980)

18-104例のヒトで0.2-4%イソステアリン酸含有の基剤、マスカラ、スキנקレンザー、メーキャップファンデーションで同様に試験し、最小刺激性のものもあったが、イソステアリン酸以外の成分によるものと思われる。¹⁾ (CTFA, 1978, 1979, 1980)

2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品で1.2-5.0mgのイソステアリン酸相当量を10例のヒト背脊に48時間閉塞適用し、刺激性を認めなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)

35%イソステアリン酸含有スキנקレンザーを19例の女性片側に適用(第1日:1回、第2-4日:2回)、反対側の頬(石鹸浄化)を対照とした試験では全例不快感なし、3例に軽度~中等度の乾燥感で、対照石鹸と同様であった。¹⁾ (CTFA, 1978)

2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品0.2gを19例のヒト背脊で24時間閉塞パッチを用いて15回適用計21日間反復暴露法にて試験した。累積刺激性指数は0.87(評点範囲0-64)で、臨床的意義はないとされた。¹⁾ (Concordia Research Labs, 1980)

10%イソステアリン酸含有鉱物油を103例のヒト背脊で反復暴露閉塞パッチ法にて試験した。パッチは48または72時間適用を10回反復し、2週間の無試験期間の後再チャレンジした。平均累積刺激性指数は0.243±0.068、対照鉱物油では0.177±0.042、陽性対照プロピレングリコールでは0.388±0.071であり、イソステアリン酸誘発感作性による皮膚反応はないとされた。¹⁾ (CTFA, 1982)

35%イソステアリン酸含有鉱物油0.1mlを188例のヒト(女性115、男性53)背脊で反復暴露パッチ法にて試験した。パッチは48時間適用し、週3回計3週間反復し、3週間の無試験の後同様のチャレンジを行った。チャレンジは非適用部でも行った。イソステアリン酸は刺激剤ではなく、感作剤でもないとしてされた。¹⁾ (FDRL, 1982)

2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品200mg(5mgイソステアリン酸相当量) をココサス系女性235例の背脊で21日反復暴露パッチ法にて試験した。パッチは48時間適用を10回反復し、2週間の無知覚

和名 イソプロパノール
英文名 Isopropanol

CAS 67-63-0
別名 イソプロピルアルコール
収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 消(化)剤, 基剤, 保存剤, 溶剤, 溶解補助剤

口最大使用量
一般外用剤 700mg/g

■ JECFAの評価
飽和脂肪族非環式鎖状二級アルコール類、ケトン類及び飽和ノ不飽和エステル類のグループとしての評価において、クラス I に分類されている。ヒトの推定摂取量 (EU: 99000 µg/日, US: 9900 µg/日) がクラス I の摂取許容量 (1800µg/日) を上回るが、香料としての使用では現在の使用量に安全性上の問題は認められない。¹⁾

■ 単回投与毒性

動物種別	投与経路	LD50(PIM:290:1)	文献
マウス	経口	4.8 g/kg	
ラット	経口	4.42-5.84 g/kg	
ウサギ	経口	7.9 g/kg	
	(経口)	6.4 mL/kg	Lehman, 1944
	経皮	13 g/kg	

■ 反復投与毒性

ラット
イソプロピルアルコールの潜在的毒性について、110匹の雄性Wistarラットに0, 1, 2, 3もしくは5%溶液を飲料水として12週間供与することにより検討した。嗜好性の理由により、投与2週に最高用量を4%濃度に低下した。1日平均摂取量は0, 870, 1300, 1700及び2500 mg/kgと報告されている。1700もしくは2500 mg/kg群では、統計学的に有意な体重の減少が認められた。1300 mg/kg以上の群で、肝臓及び腎臓の相対重量の用量依存的な増加が、1700 mg/kg以上の群で副腎の相対重量の増加が、2500 mg/kg群で精巣重量の増加がみられた。腎臓の近位尿管に精子円形成及び精子滴の増加が、用量依存的に認められた。無毒性量は870 mg/kg/日であった。²⁾ (Pilegaard & Ladefoged, 1993)

■ 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネズミマウス (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	3 µmol/plate (±S9) (174 µg/plate)	陰性	2) Florin et al, 1980
	ネズミマウス (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 大腸菌 (WPZuvrA)	5-5000 µg/plate (±S9)	陰性	2) Shimizu et al, 1985

中毒の一般的な経路である。30分以内に80%が吸収され、2時間以内に完全に吸収される。症状としては嘔吐、消化不良、腹痛、悪心、嘔吐及び下痢がみられ、大量投与により意識消失を伴う死亡が認められた。小児では、70%イソプロピルアルコールを3回以上嘔下した場合、医師による観察が必要な状態となる。イソプロピルアルコール中毒は急速 (30~60分) に発症し、数時間以内に最大の作用を示す。重篤な毒作用は初期の嘔吐及び血圧低下である。その他の症状としては、めまい、一般状態不良、頭痛、錯乱、胃の刺激、腹痛、嘔吐、吐血、血圧低下、頻脈、(循環器系の抑制)、十分な腱反射の消失がみられた。

■ 吸入 (PIM 290)¹⁾

中毒の一般的な経路である。軽度の気道系の刺激性は400 ppmで生じる。高濃度により、悪心、頭痛、もうろうとした状態、嘔吐、運動失調、深い昏睡に陥る。

■ 経皮曝露 (PIM 290)¹⁾

短時間の曝露は刺激性を示さないが、接触時間の延長により中枢神経系への作用を誘発する。(Martinez, 1988)
発熱調整のため大量のイソプロピルアルコールを吸込んだ小児は、結果としてかなりの量を吸収してしまうかもしれない。

■ 眼への接触 (PIM 290)¹⁾

蒸気は400 ppmで軽度の刺激性を示す。液体の眼に対する直接の接触は重篤な刺激性 (Cheminfo, 1989) 及び角膜炎の損傷を生じる。(Osborn and Roales, 1981)

■ 慢性毒性

■ 経口摂取 (PIM 290)¹⁾

イソプロピルアルコールの6.4 mg/kgを1日1回6週間摂取させた結果、血液もしくは尿における生化学的もしくは細胞学的検査において明らかな変化は認められなかった。(Cheminfo, 1989)

■ 吸入 (PIM 290)

イソプロピルアルコール製造業者において、sinus cancer及び喉頭癌の過剰な発現が認められている。これは揮発物質であるイソプロピルアルコールによるものと考えられた。

■ 経皮曝露 (PIM 290)¹⁾

慢性的な毒性用量の曝露は、昏睡及び死亡を誘発するかもしれない。(Broughton, 1944)
反復もしくは長期的な接触により、乾燥性、クラッキング及び皮膚疹を誘発するかもしれない。

■ 眼への接触 (PIM 290)¹⁾

ウサギにおいて、角膜における酸素の取込みの低下が認められた。(Roseman, 1987)

■ 経過、予後、死因 (PIM 290)¹⁾

中枢神経系の抑制は終末の24時間にはしばしばみられる。低血圧は予後不良における特徴である。重篤な中毒患者においてイソプロピルアルコールの排泄のため、そして昏睡時間を短縮するため、他の補助的処置と共に血液透析を行うべきである。
昏睡中の中枢神経系及び呼吸器系の抑制の結果として、死亡が発現する。

■ 臨床における各器官に発現する作用

循環器系 (PIM 290): 末梢血管拡張による低血圧、頻脈 重篤な不整脈は報告されていない (Ellenhorn, 1988)

■ 呼吸器系 (PIM 290): 呼吸の低下及び死亡

呼吸からアセトンが検出可能である (Teramoto, 1987; Buckley, 1988)

■ 神経系 (PIM 290)

中枢神経系: めまい感、協調運動の低下、頭痛、錯乱、昏迷の進行、昏睡、腱反射の消失。重篤な神経系の抑制は最後の24時間で認められる。発熱状態は発現しない。
自律神経系: しびれ麻痺がみられ、一般に眩暈が認められる。
骨格及び平滑筋: 昏睡において深部腱反射は認められない。

胃腸管 (PIM 290): 胃の刺激性が初期に認められ、腹痛及び嘔吐が顕著であり、さらに吐血が認められる場合もある。(Buckley, 1988)

肝臓 (PIM 290): 肝機能障害が報告されている。(Kullig, 1984)

泌尿器系 (PIM 290)¹⁾、腎臓 (PIM 290)¹⁾: 急性尿管管壊死及びミオグロビン尿症が報告されている。(Buckley, 1988)

	ネズミマウス (TA97, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537)	≤ 10 mg/plate (±S9)	陰性	2) Zeiger et al., 1982
前進突然変異	チヤーン・ハムスター肺腺癌細胞, <i>Hprt</i> locus	0.5-5 mg/mL (±S9)	陰性	2) Chemical Manufacturers' Association, 1980
	チヤーン・ハムスター肺腺癌細胞, <i>Hprt</i> locus	0.5-5 mg/mL (±S9)	陰性	2) Kepp et al., 1993

■ がん原性 (PIM 290)

動物実験において、がん原性はみられなかった。1) (Cheminfo, 1989)
秀化粧品 (イソプロピルアルコール) には、職業上の曝露により呼吸器系の腫瘍の発現が懸念されている。¹⁾ (Weil et al., 1952)

■ 生殖発生毒性

発熱毒性が発現する用量の吸入により、胎児体重の低下及び骨格異常の増加が認められた。1) (PIM 290, Nelson et al., 1988)

1) 群25匹のSD系妊娠ラットの妊娠6日~15日に、イソプロピルアルコールの0, 400, 800及び1200 mg/kgを経口投与した。800及び1200 mg/kg群では死亡がみられた。胎動物の妊娠期間に体重増加の抑制がみられ、800及び1200 mg/kg群の胎盤子宮重量の低下との関連が認められた。400 mg/kg群では発熱毒性及び胎児の発生への影響はみられなかった。いずれの群においても催奇形性は認められなかった。2) (Tyl et al., 1984)

1) 群15匹の妊娠ウサギ (ニュージランドホワイト) の妊娠6日~18日に、イソプロピルアルコールの0, 120, 240, 480 mg/kgを経口投与した。480 mg/kg群の4例が死亡し、重篤な毒性系統がみられ、統計学的に有意な胎児重量の低下が認められた。120及び240 mg/kg群では胎動物並びに胎児の発生への影響はみられなかった。いずれの群においても催奇形性は認められなかった。2) (Tyl et al., 1984)

イソプロピルアルコールを飲水に混ぜてラットに3世代にわたり供与した。イソプロピルアルコールの平均摂取量は、第1, 第2及び第3世代でそれぞれ1470, 1380, 1290 mg/kgであった。第1世代では、投与初期に成長の遅延がみられたが、投与13週には回復した。成長に対するその他の影響、並びに生殖への影響は認められなかった。²⁾ (Lehman et al., 1945)

■ 局所刺激性 (PIM 290)¹⁾

刺激性発現用量: 皮膚 (ウサギ): 500 mg/24h (軽度)、眼 (ウサギ): 0.1 mL 70%溶液 (重度)

■ その他の毒性

併用毒性 (PIM 290)¹⁾ イソプロピルアルコールはハロゲン類 (例: 四塩化炭素) の肝毒性及び腎毒性を増強した。(Ellenhorn, 1981)

■ ヒトにおける知見

成人の致死量は240 mL (2-4 mL/kg) より低いものと推定される。死亡時の血中薬物濃度は150 mg/dL (25 mmol/L) であった。しかしながら、透析による生存例の血中濃度が580 mg/dLであったことも報告されている。(PIM 290)¹⁾

8人の成人にイソプロピルアルコールの0, 2.6もしくは6.4 mg/kgを6週間摂取させた。血液もしくは尿における生化学的もしくは細胞学的検査、肝臓におけるスルホブプロプタレインの排出能、眼の肉眼的性状、ポランテアの一般状態に明らかな変化は認められなかった。(WHO Food Additive Series No.42, Wills et al., 1989)²⁾

■ 急性毒性

■ 経口摂取 (PIM 290)¹⁾

皮膚 (PIM 290)¹⁾: 反復もしくは慢性的な直接接触による、乾燥、刺激性、アレルギー性湿疹

■ 眼、耳、鼻、喉: 局所作用 (PIM 290)¹⁾: 眼: 蒸気は刺激性を示す。液体は角膜炎の損傷を含む強度の刺激性を示す。

■ 血液 (PIM 290)¹⁾: ミオグロビン尿症、溶血性貧血が報告されている。

■ アレルギー反応 (PIM 290)¹⁾: アレルギー性湿疹が報告されている。

■ 引用文献

1) Isopropanol alcohol (PIM 290); accessed: Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/pims/chem/ai/pim290.htm>
2) WHO Food Additive Series No.42 Saturated aliphatic secondary alcohols, ketones, and related saturated and unsaturated esters. (accessed: Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jsonono/j402a18.htm>

日本医薬品添加剤協会

| Home | Top | menu |

和名 イソ吉草酸イソアミル
英文名 Isoamyl isovalerate

CAS 859-70-1
別名 Isoamtyl isovalerate, Isoamyl valerianate, Amyl valerate, Amyl isovalerate, Apple oil
収載公定書 薬高規(2003) 食品
用途 着香剤・香料

最大使用量
患科外用及び口中用 192 μL/mL

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
ラット	経口	5 g/kg	Moreno, 1976 ¹⁾
ウサギ	経口	81mmol/kg	Munch, 1972 ¹⁾
ウサギ	経皮	5 g/kg	Moreno, 1976 ¹⁾

遺伝毒性

(WHO Food Additive Series No.42)²⁾

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97, TA102	直投法及び代謝活性化法: 0.01-1 mg/plate	陰性	藤田ら, 1994 ³⁾

局所刺激性

イソ吉草酸イソアミル原液をウサギの頸部及び損傷皮膚に24時間閉塞貼付した結果、中等度の刺激性が認められた。Moreno, 1976¹⁾

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性
- その他の毒性

ヒトにおける知見

被験者にイソ吉草酸イソアミルを流動パラフィンで2%濃度で48時間閉塞貼付を行った結果、刺激性は認められなかった。Epstein, 1976¹⁾

被験者30名にイソ吉草酸イソアミルを流動パラフィンで2%濃度でマキシメーション試験を実施した結果、感作性は認められなかった。Kilgman, 1986, Kilgman & Epstein, 1975¹⁾

引用文献

1) Isoamyl isovalerate Food Cosmetics Toxicol. 1976; 16: 789
2) 藤田 博, 青木直人, 佐々木英枝子 Salmonella typhimurium TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験(第9報) 東京薬研年報 1994; 45: 191-199

|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

| Home | Top | menu |

和名 イノシトール
英文名 Inositol

CAS 87-89-8
別名 イノシット(50035), 1β,2β,3β,4α,5β,6α-Cyclohexane-hexol, Meso-Inositol, Myo-Inositol
収載公定書 薬高規(2003) 外販規(2006)
用途 安定化剤 賦形剤 鎮痛化剤

最大使用量
経口投与 42mg、静脈内注射 50mg、筋肉注射 60mg

GRAS(107,100,182,5370,184,1370)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	腹腔内投与	> 3g/kg	¹⁾
ラット	静脈内投与	> 750mg/kg	¹⁾
マウス	腹腔内投与	> 10g/kg	²⁾

反復投与毒性

最小毒性発現量

マウス 腹腔内投与 18,900mg/kg/9 weeks³⁾
マウス 腹腔内投与 151.2g/kg/18 weeks³⁾
マウス 腹腔内投与 426,400mg/kg/17 weeks⁴⁾

以下該当文献なし

- 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

引用文献

1) Japanese Kokai Tokyo Koho Patents., #92-8328
2) Toksikologicheski Vestnik., (2),25,1994
3) Cancer Letters, 167,1,2001
4) Cancer Letters, 37,123,1999

|メニューへ|

和名 **ε-アミノカプロン酸**
英名 **ε-Aminocaproic Acid**

CAS 80-32-2

別名 ε-アミノヘキサノ酸、アミノカプロン酸

収載公定書 局外規(2002) 外原規(2006) USP/NF(28/23)(Aminocaproic acid) EP(5)(Aminocaproic acid)

用途 殺菌剤

口最大使用量
眼科用剤 5mg/g、経皮 5mg/g

口単回投与毒性
該当文献なし

口反復投与毒性
該当文献なし

口遠征毒性
該当文献なし

口癌原性
該当文献なし

口生殖発生毒性
ウサギの妊娠初期(妊娠1~5日もしくは1~9日)にε-アミノカプロン酸(EACA)の357 mg/kg/日(4回に分けて投与)を経口投与し妊娠10日に検査した結果、着床率、胚・胎児数及び大きさにEACA投与の影響は認められなかった。1) (Andrade et al, 1978)

口局所刺激性
該当文献なし

口その他の毒性
ε-アミノカプロン酸の1, 2及び5 mg/kgを人工脳脊髄液としてラットの脳室内に投与した結果、中枢神経系の抑制が認められた。出現した症状として、自発運動の低下、ヘキソバルビタル誘発睡眠時間の延長、カタレプシーが観察された。ε-アミノカプロン酸の1及び2 g/kgの腹腔内投与では、抑制性の症状は認められなかった。これらの結果から、ε-アミノカプロン酸は血液脳関門を通過し難いことが推察された。いずれの投与経路においても、ベンゼトラゾール及びストリキニーネ誘発痙攣に対するε-アミノカプロン酸の作用は認められなかった。2) (Szurska, 1971)

口ヒトにおける知覚
血圧低下、徐脈、不整脈の発現を防ぐため、急速静注は避けなければならない。3) (Gilman et al, 1980)

動物において催奇形性が報告されているので、ヒトの妊娠2期までの使用は避けなければならない。預りの妊娠3期においては、緊急の場合にのみ使用可能である。3) (Ozol, 1980)

DIC患者に投与すると、重篤な、もしくは致死的な血栓形成が出現する可能性がある。フィブリン溶解性の出血に使用する場合は、潜在的なDICがないことを確認した後に使用するべきである。4) (AMA, 1980)

口引用文献

- 1) American Medical Association, AMA Department of Drugs, AMA Drug Evaluations, 4th ed. Chicago: American Medical Association, 1980, p. 1110.
- 2) Andrade ATL, Shaw ST, Guerra MO and Aaronson DE: Effects of epsilon-aminocaproic acid on fertility in the rabbit. J Reprod Fert 52, 281-284, 1978.
- 3) Gilman AG, Goodman LS and Gilman A (eds.): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980, p.1362
- 4) Grant WM: Toxicology of the eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974, p.114.
- 5) Ozol A (ed.): Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980, p.771.
- 6) Szurska H: Effect of epsilon-aminocaproic acid on the central nervous system of the albino rat. Dis Pharm Pharmacol 23: 1-7, 1971.

|メニューへ|

和名 イリス根末
英文名 Powdered Iris Root

CAS

別名 イリス根
収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)
用途 基剤

☑ 最大使用量
一般外用剤 170mg/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 インジゴカルミン
 英文名 Indigocarmine

CAS 860-22-0
 別名 食用青色2号(102385), Food Blue No.2, FD & C Blue No.2
 収載公定書 JP(15) 食薬(7) USP/NF(28/23)
 用途 着色料

口最大使用量
 その他の外用 微量

口JEQFAの評価
 0-5mg/kg bw (Summary of Evaluation Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(1974))

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	口経口	2.5g/kg	Sweet, 1987 ¹⁾
マウス	口経口	2500mg/kg	WHO, 1970 ²⁾
マウス	口皮下	405mg/kg	WHO, 1970 ²⁾
ラット	口経口	2000mg/kg	1), Lu and Lavalee, 1984 ³⁾
ラット	口静脈	63mg/kg	WHO, 1970 ²⁾

口反復投与毒性

マウス
 マウスに本色素2.5mgを1%水溶液として週1回ずつ104週間皮下注射した。多くのマウスが注射後急性中毒症状である虚脱により死亡し、生存例では各種臓器の軟化がみられたが、対照群(生理食塩水)との間に差を認めることは出来なかった。²⁾ (Hansen, 1984)

1群雌雄各30匹のマウスに0.2, 0.4, 0.8又は1.6%含有飼料を80週間与えた。対照群には雌雄各80匹を用いた。死亡率、体重増加、臓器重量及び病理組織所見には種別発生頻度を含め毒性は認められなかった。²⁾ (Hosoon et al., 1975)

1群雌雄各80匹のCD-1マウスに0.5, 1.5又は5.0%含有飼料を最大23ヶ月まで与え、毒性は全く認められなかった。²⁾ (Borzelleca et al., 1985)

ラット
 ラットに250mg/kgずつ1日2回3日間皮下注射し、4日目に屠殺したところ、体重の減少がみられたが子官重量に変化はなかった。²⁾ (Graham and Allmark, 1959)

1群雌雄各24匹のOsborne-Mendel系ラットに本剤の0.5, 1, 2又は5%含有飼料を2年間与えた。雄の2%及び5%群で成長抑制が見られたが、生存率、3, 11, 17及び22ヶ月目に行った血液学的検査、及び最終時の病理学的検査における臓器重量のいずれにも投与の影響は認められず、また病理組織学的所見においても投与に起因する変化は認められなかった。²⁾ (Hansen, 1984)

1群雌雄各80匹のCDラット(F0)に、本剤の0, 0.5, 1.0, 2.0%含有飼料を交配2ヶ月前から与え、得られた動物

(F1)を用い、雌雄1群各70匹に同様の投与量で最高30ヶ月まで投与した。毒性及び発癌性は認められず、わずかに投与量に依存した摂餌量の増加が認められた。²⁾ (Borzelleca et al., 1985)

口イヌ

6ヶ月齢のビーグル犬10匹を用い、雌雄各2匹を1群として本剤の1及び2%含有飼料を与え、対照群には雌雄各1匹を用いて2年間の実験を行った。19週で2群の2匹が死亡したので、この2匹と対照群に1匹の動物を補充した。2年の間に2群の4匹が死亡し、1群の1匹が死に瀕して切迫用剤し、剖検を行ったが、これらの死亡は全て偶発的なウイルス感染によるものと考えられ、投与によるものと認められなかった。これらの結果から本剤の推定影響量は450mg/kg/dayと推定された。従って、英国での本剤のヒトでの摂取許容量は0-17mg/kg/dayと推定される。²⁾ (Hansen, 1984)

口ブタ

生後10週齢の同種ブタを用い、1群雌雄各3匹に本剤の0, 150, 450又は1350mg/kg/dayを混餌投与により90日間与えた。成長、尿検査及び血液化学検査、臓器重量には異常は見られなかった。1350mg/kg群の雄3匹中の2匹においては、45及び80日後に血中ヘモグロビン量及び赤血球数の減少がみられた。病理組織学的検査では150mg/kg群の雄1匹に肝腫瘍が認められたが、投与に起因するものではなかった。これらの結果から本剤の推定影響量は450mg/kg/dayと推定された。従って、英国での本剤のヒトでの摂取許容量は0-17mg/kg/dayと推定される。²⁾ (Gaunt et al., 1989)

口遺伝毒性

E.Coli培地に食用青色2号を0.5g/100mLの濃度で添加培養したが、突然変異を発生させる作用は見られなかった。²⁾ (Lueck and Rickerl, 1980)

ラットの慢性致死試験では陰性であったが、マウスのin vivo試験で染色体異常が、哺乳類の培養細胞を用いた試験では真実原性が認められた。²⁾ (SIBRA-working group, 1995)

口発癌性

ラットを用い、はじめに2%水溶液1mL、その後0.5%溶液0.5mLずつを7ヶ月の間に55回皮下注射し、その後生涯にわたって観察した。局所には腫瘍発生を認めず、1例の腫瘍に腫瘍発生を認めた。²⁾ (Ottel et al., 1985)

80匹のOsborne-Mendel系ラットに本剤の20mgを2%水溶液として週1回、対照群は100匹のラットに生理食塩水を週1回2年間にわたり皮下注射した。対照群では1例の注射部位に腫瘍が見られたのに対し、実験群では14例に腫瘍発生が見られ、そのうちの2例では転移が認められた。またC3H及びC57BL系マウスの各50匹に2.5mgを1%濃度として週1回、対照群には各50匹のマウスに生理食塩水を週1回皮下注射してラットと同様の実験を行ったところ、11-102週の間本剤注射直後に虚脱を起して死亡するものがC3Hマウスでは14%、C57BLマウスでは34%に見られ、有意の死亡率増加があったが、腫瘍発生については投与による影響は認められなかった。²⁾ (Hansen, 1984)

口生殖発生毒性

ラットでは1群20匹のCD系妊娠ラットを用い、0.5%メトセル(対照群)、レチノイン酸(陽性対照)7.5mg/kg/day又は本剤の25, 75, 250mg/kg/dayを妊娠8-15日の間、胃ゾンデを用いて経口投与した。ウサギでは1群10匹の妊娠Dutchウサギを用い、0.5%メトセル(対照群)、サリドマイド(陽性対照)150mg/kg/day又は本剤の25, 75, 250mg/kg/dayを妊娠6-18日の間、胃カテーテルを用いて経口投与した。いずれにおいても投与量に依存した一定の有意な毒性は観察されなかった。胎仔の異常は双方の陽性対照で認められたが、本剤はラット、ウサギの両動物種において催奇形性及び発育毒性を示さなかった。²⁾ (Borzelleca et al., 1987)

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

該当文献なし

口引用文献

- 1) 医薬品動物ハンドブック、監修:永井恒司、薬事日報社、2001年pp76
- 2) 食品添加物公定書解説書 第7版、監修:鈴木郁生、野島正七、各村顯雄、廣川書店、1999年ppD-784
- 3) Hosoon J, Gaunt IF, Kiss IS, Grasso P, Butterworth KR. Long-term toxicity of indigo carmine in mice. Food Cosmet. Toxicol. 1975; 13: 187-78
- 4) Borzelleca JF, Goldensthal EJ, Wazeter FX, Schardell JL. Evaluation of the potential teratogenicity of FD & C Blue No.2 in rats and rabbits. Food Chem. Toxicol. 1987; 25: 495-7
- 5) Gaunt IF, Kiss IS, Grasso P, Gangoilli SD. Short-term Toxicity Study on Indigo Carmine in the Pig. Food Cosmet. Toxicol. 1989; 7: 17-24

日本医薬品添加剤協会

757-0134

| Home | Top | menu |

和名 ウコン抽出液
英名 Turmeric Extract

CAS
別名
収載定評書 食品(7)(ウコン色素) 外原規(2004)(ウコンエキス)
用途 着色剤

最大使用量
経口投与 微量

LD50の評価

ターメリックとしてのラットのLD50は経口投与で0.5% (=5000ppm)であり、これは1日当り250mg/kg bwに相当する。ヒトでの1日許容摂取量(ADI)は暫定値として、ターメリックは0-2.5mg/kg bw、クルクミンは0-0.1mg/kg bwである。1)

口鼻投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	経口	2g/kg bw	Srimal & Dhawan, 1973 ¹⁾
ラット	経口	5g/kg bw	Wahlstrom & Blennow, 1978 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
1群雌雄各5匹のWistar系ラットに、2.5g/kg bwのターメリック又はターメリックのアルコール抽出液を300mg/kg bwを食餌に添加して1日間投与した。その後、対照食を与え、3週間観察した。投与群では対照群と比べ、死亡率、体重又は心、肝、腎の重量、肉眼的所見及び組織学的検査に異常は観察されなかった。¹⁾ (Shankar et al., 1980)

1群雌雄各7匹の白色ラットに、基礎食又は500mg/kg bw/日相当のターメリック含有食を3ヶ月間与えた。対照・投与群間に体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎の相対重量及び組織学的所見に統計学的に有意な変化はなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

1群雄10匹のWistar系白色ラットに、0.3、1.0、10%のターメリック又は0.1、0.5、1.0、2.0%のクルクミンを含有食を8週間与えた。ターメリック10%群では、摂食量減少に伴うと思われる食餌効率の低下が見られた。他の用量群では、体重、血液学所見、血清の蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロールに影響は見られなかった。死亡例はなく、腎臓、肝、脾、胃に病理組織学的な変化は認められなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

1群雄雌各20匹のラットに、0.5%の市販のターメリックを含んだ飼料を420日間与えた。対照群には雌雄各15匹を用いた。試験に供した動物の平均寿命は18.5ヶ月で、対照群は17ヶ月であった。成長、血液学的所見、繁殖機能は対照群と同様、正常であった。肝臓の鬱血は、試験動物も対照群も同じように見られた。腫瘍は認められなかった。第一世代の全生涯に亘る追跡調査では、雄ラットの1例に良性腫瘍を認めた以外に異常はなかった。¹⁾ (Truhaut, 1958)

モルモット

1群雄5匹のモルモットに、2.5g/kgのターメリック又はターメリックのアルコール抽出液の300mg/kg bwを食餌に添加して1日間与えた。その後、対照食を与え、3週間観察した。投与群では対照群と比べ、死亡率、体重又は心、肝、腎の重量、肉眼的所見及び組織学的検査に異常は観察されなかった。¹⁾ (Shankar et al., 1980)

クルクミンはin vitroでChinese/Hamスターの卵巣細胞において染色体損傷を誘発しなかった。¹⁾ (Au & Hsu, 1979)

発癌性
該当文献なし

生殖発生毒性

妊娠ラットに、ウコン(Curcuma longa)の根茎を石油エーテル、アルコール又は水で抽出した物の100または200mg/kgを妊娠1-7日に、胃ゾンデで投与した結果、出生率は低下した。ウサギに抽出物を200mg/kgまで投与した研究では、排卵抑制は見られなかった。¹⁾ (Garg, 1974)

1群10匹の雄と20匹の雌の白色ラットに、毎日、ターメリック500mg/kg又はターメリックアルコール抽出液60mg/kgを食餌に添加して与えた。2群の対照群を比較グループとして使った。F0世代の投与は生後28日から行った。最初の交配は試験食餌開始12週間後から行った(雄1匹に対して雌2匹)。投与期間は3週間とした。産んだ雌は次の交配まで2週間休ませた。最初の交配で生まれた同腹仔は産乳時に閉じられた。2番目の同腹仔から、雄10匹、雌20匹をそれぞれの群より選んだ。このF1世代は成熟後、親世代と同じように交配させた。研究はF2世代まで続けられた。ここでは、最初のF0世代の2回の交配の結果だけが利用できる。その結果、各群間に受胎率、妊娠率、生育力・投乳指標、仔の体重・数に有意な違いはなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

胎児毒性

該当文献なし

その他の毒性

クルクミンの経口投与は、マウスやラットを用いた種々の試験系で炎症反応を抑制することが見出されている(Ohtak & Basu, 1972; Srimal & Dhawan, 1973)。経口投与で180mg/kgまで用量を上げると、クルクミンはマウスのフェルニキニン誘発writchingを抑制しなかった。80mg/kgでは発熱ラットの体温を低下させなかった。また、麻酔下における血圧及び呼吸は10mg/kgの静注で影響されなかった。¹⁾ (Srimal & Dhawan, 1973)

1群10匹の白色Porter系ラットに、2%のアラビガムに懸濁したクルクミンを50又は100mg/kg、6日間経口投与をした。高用量では胃の萎縮が見られ、ムチン含有量の変動が潰瘍の原因であると報告された。アドレナリン、コリン、トリプタミン及びヒスタミン受容体拮抗薬の前処置によって部分的には潰瘍の進展が抑制された。メチアミド(melamide)では完全にその障害が防御された。¹⁾ (Gupta et al., 1980)

in vitroで5.15x10⁻³ Mのクルクミンは、ラットの脳標本の過酸化を95%抑制した。¹⁾ (Sharma, 1976)

ヒトにおける知見
該当文献なし

参考文献

1) WHO Food Additives Series 17, 1982 TERMERIC AND CURCUMIN
http://www.inchem.org/documents/jeofa/jeomono/v17a30.htm

| メニューへ |

成熟した雄のモルモット6匹の群に、500mg/kg bwのターメリック又は80mg/kg bwのターメリックのアルコール抽出液を基礎食に添加して3ヶ月間与えた。観察期間中に死亡例はなく、被検物質は、体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎・心の相対重量及び組織学的影響を与えなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

イヌ

雄3匹の子犬の群に、500mg/kg bwのターメリック又は80mg/kg bwのターメリックのアルコール抽出液をミルクに混合して3ヶ月間与えた。観察期間中に死亡例はなく、被検物質は、体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎・心の相対重量及び組織学的影響を与えなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

2匹のイヌに、市販ターメリックを約1%含む飼料を1年間与えた。対照群の2匹と比較し、有意な影響は認められなかった。¹⁾ (Truhaut, 1958)

ブタ

1群雌雄各4匹のブタに、57、288又は1430mg/kg bw/日のターメリック精油抽出液(クルクミン含有率17.5%)を3ヶ月間与えた。対照群には雌雄各6匹のブタを飼った。飼料では変化は認められなかった。詳細な生物学的、生化学的、組織学的報告は不明である。¹⁾ (Poulsen, 1982)

サル

成熟した3匹の雌サル群に、2.5g/kgのターメリック又はターメリックのアルコール抽出液を300mg/kg bwを食餌に添加して3週間与えた。対照群と比較して投与による影響は、死亡率、体重、心・肝・腎の重量及び組織学的所見に認められなかった。¹⁾ (Shankar et al., 1980)

4匹の雄サルに、500mg/kg bw/日のターメリックをバナナに隠して9ヶ月間与えた。同じような群を対照に供した。血液、尿検査、及び肝、腎、心、脾及び精巣の組織に影響は認められなかった。詳細は不明である。¹⁾ (WHO, 1980)

遺伝毒性

クルクミンの投与を伴って、水で抽出物を希釈したクルクミン抽出液は、Alham capsの粗の先端細胞の細胞分裂中期に異常を来たした。主たる異常は染色体破断であった。加えて、C-有糸分裂、体細胞分離、二核細胞、分裂後の多核性が観察された。¹⁾ (Abraham et al., 1978)

in vitroにおける哺乳類細胞に及ぼすターメリックのアルコール抽出液の影響を、Chinese/Hamスター(Cercopithecus aethiops)の細胞、cactusマウス(Peromyscus eremicus)とIndian muntjac(Murtiliacus muntjac)の細胞Don及び短期のヒトの培養リンパ球を用いて検討した結果、有糸分裂停止と同様な染色体の形態異常(染色体の分離、切断、崩壊)が見られた。Chinese/Hamスター細胞による顕微鏡クロモソームの取込みは、ターメリック抽出物の濃度によって著しく抑制されたが、その濃度では染色体の形態に検知しうる変化は生じなかった。¹⁾ (Goodpasture & Arlight, 1978)

Swiss白色の哺乳動物マウスを用い、対照食、0.5%のターメリック含有食又は0.015%のクルクミン含有食を12週間与え、以下の遺伝毒性研究を行った。クルクミン、ターメリック投与群は共に、小核試験(1群雌8匹)において骨髄の染色体(1群雌8匹)においても細胞遺伝学的な影響は認められなかった。同様に、試験食を与えられた雄15匹と雌45匹のマウスを用いた優性致死試験においても被検物質の影響はなかった。これとは別に、1群雌雄各5匹のラットに0.005又は0.5%のターメリックを含有する調製済みの飼料、又は0.5%のターメリックを含んだ未調製の飼料を12週間与えた実験においても骨髄の染色体異常は見られなかった。¹⁾ (Vijayalaxmi, 1980)

ターメリックは、倍体酵母イースト株B234系の遺伝子交換実験において反応性を示さなかった。¹⁾ (Murthy, 1979; Senkanarayana & Murphy, 1979)

クルクミンは、TA-98とTA-100を使ったサルモネラ/ミクロソーム試験、Hamスターの肺線維芽細胞とヒト胎児の肺線維芽細胞を用いた姉妹染色分体交換及びカイロの複製試験で活性を示さなかった。反応陽性であったのは、枯草菌(B. subtilis)を用いた優性致死試験及びHamスターの肺線維芽細胞の染色体異常試験であった。¹⁾ (Kawachi et al., 1980)

クルクミン及び市販のターメリック精油抽出液(17.5%のクルクミン含有)は、1.28、6.4、32.0、160 µg/plateの濃度で、TA-1535、TA-100、TA-98を使ったサルモネラ/哺乳類ミクロソーム試験では反応性を示さなかった。¹⁾ (Jensen, 1982)

ターメリックの温水抽出液を雄のキイロショウジョウバエに投与した時、ターメリックは性染色体の欠如及び優性致死変異を誘発しなかった。¹⁾ (Abraham & Kesavan, 1978)

和名 ウルソデオキシコール酸
英文名 Ursodeoxycholic Acid

CAS 128-13-2
別名
収載公定書 JP(15)
用途 溶剤

最大使用量
静脈内注射 14mg

単回投与毒性
該当文献なし

反復投与毒性

ラット
高橋英彦らの論文「Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic酸腹腔内投与による急性毒性について」を参照。1) (Takahashi et al., 1975)

高橋英彦らの論文「Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic酸経口投与による急性毒性について」を参照。2) (Takahashi et al., 1975)

高橋英彦らの論文「Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic酸3ヶ月間経口投与による毒性について」を参照。3) (Takahashi et al., 1975)

高橋英彦らの論文「Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic酸6ヶ月間経口投与による慢性毒性について」を参照。4) (Takahashi et al., 1975)

口連毒性

(Toxinet 資料)

Table with 5 columns: Test System, Test Item, Concentration, Result, Reference. Rows include acute toxicity tests (TA98, TA100, TA100) and mutagenicity tests (TA100, TA100).

ウルソデオキシコール酸(UDCA)及びそのタウリン結合体(TUDCA)のヒト肝臓培養細胞に及ぼす影響について、連毒性としての小体形成、細胞分裂サイクルの変化及びアポトーシスを指標に検討した。UDCAでは10 µg/mL以上で用量に依存した小体形成の増加が認められたが、TUDCAでは1000 µg/mLでも有意な増加は見られなかった。

遺伝毒性があると考えられるが、その生理学的な代謝結合体を考慮するとUDCAの長期投与は安全であるかもしれない。(Fimognari et al., 2001)

口直毒性
該当文献なし

生殖発生毒性

5ラット

Wistar系ラットに、雄には交配前63日間、雌には交配前14日間と交配後妊娠7日までウルソデオキシコール酸(UDCA)の250、1000又は2000mg/kgを経口投与した。...

Wistar系妊娠ラットに、妊娠7日から17日までの器官形成期にウルソデオキシコール酸(UDCA)の250、1000又は2000mg/kgを経口投与し、母数、F1及びF2に対する影響を検討した。...

Wistar系妊娠ラットに、妊娠17日から分娩後21日までの産後期及び授乳期にウルソデオキシコール酸(UDCA)の250、1000又は2000mg/kgを経口投与し、母数、F1及びF2に対する影響を検討した。...

妊娠ラットに、ケノデオキシコール酸(CDCA)又はウルソデオキシコール酸(UDCA)の3用量を投与した結果、胚毒性及び母数の肝臓における脂肪レベルはCDCAの方が顕著が高かったが形態学的な異常は認められなかった。

妊娠ラットに、ウルソデオキシコール酸(UDCA)の1000mg/kgを妊娠及び授乳期間中に投与し、その後F1世代の妊娠ラットの観察に1、2又は3ヶ月間投与した。...

ウサギ

1群11匹のNew Zealand(白色)系の妊娠ウサギに、妊娠6日から18日までの器官形成期にウルソデオキシコール酸(UDCA)の5、10又は20mg/kgを経口投与した。...

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

肝に対する作用

30匹の雌性ハムスターを用い、15匹にはウルソデオキシコール酸(UDCA)を投与し、残り15匹を対照としてUDCAの肝臓に対する影響を検討した。...

胆石溶解剤であるケノデオキシコール酸(CDCA)及びウルソデオキシコール酸(UDCA)の肝毒性をウサギで

検討し、リトコール酸(LCA)と比較した。New Zealand whiteウサギにCDCA、UDCA又はLCAの0.5%混濁食を14日間与えた後、剖検した。死亡率はLCA群で最も高く(12匹中6匹死亡)、次いでCDCA群で(8匹中2匹死亡)...

ウルソデオキシコール酸(UDCA)の胆汁酸組成及び肝の組織形態に及ぼす影響を、Syrian goldenハムスターを用いて検討した。雄60匹を分けて以下の群を設けた。1群:対照群、2群:0.5%UDCA食、30日間、4群:同80日間、5群:同180日間、6群:同90日間、UDCA投与群では全群で、胆汁中のケノデオキシコール酸(CDCA)及びリトコール酸(LCA)は有意に増加し、...

口ヒトにおける短見

ウルソデオキシコール酸(UDCA)の400又は800mg/day、ケノデオキシコール酸(CDCA)の375又は750mg/day及びプラセボを用い、二重盲検法により有効性、安全性を検討した。治療12か月後には胆石溶解作用はUDCAの方がCDCAに比し有意に優れていた。...

胆汁性肝硬変の治療におけるウルソデオキシコール酸(UDCA)の安全性を検討した。ステージI-IVの患者7名及びステージIVの患者2名にUDCA1g/dayを1年間投与した。その結果、臨床症状及び血清中のALP、γ-GTP、GOT、GPTは3ヶ月以内に有意に改善し、観察期間を通じて低値を維持した。...

妊婦性の肝内胆汁酸溜滞患者(ICP)にウルソデオキシコール酸(UDCA)を投与した際の効果と安全性について検討した。ICP患者にUDCAを投与した全てのケースについて、1991年1月1日から1997年3月31日までのデータを解析した。ICP患者43名のうち18名がUDCAを投与されていた。...

引用文献

- 1) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武英、薄井啓子、宮本甲生

Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic酸腹腔内投与による急性毒性について 基礎と臨床 1975; 9: 3183

2) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武英、薄井啓子、宮本甲生

Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic酸経口投与による急性毒性について 基礎と臨床 1975; 9: 3187

3) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武英、宮本甲生

Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic酸3ヶ月間経口投与による急性毒性について 基礎と臨床 1975; 9: 3203

4) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武英、宮本甲生

Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic酸6ヶ月間経口投与による慢性毒性について 基礎と臨床 1975; 9: 3209

5) Watabe J, Bemstein H. The mutagenicity of bile acids using a fluctuation test. Mutat. Res. 1985; 156(1-2): 45-51

6) Fimognari C, Nusse M, Casari R, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Micronuclei induction, cell cycle delay and apoptosis as markers of cellular stress caused by ursodeoxycholic acid in human lymphocytes. Mutat. Res. 2001; 485(1-2): 1-9

7) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明、佐藤七平 Ursodeoxycholic Acidの生体及び胎児に及ぼす影響に関する動物試験(第1報) 特にラットの妊娠初期に経口投与された時の母体及び胎児に及ぼす影響 応用薬理 1978; 15(5): 923-30

8) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明 Ursodeoxycholic Acidの生体及び胎児に及ぼす影響に関する動物試験(第2報) 特にラットの器官形成期に投与された時の胎児の発生並びに生後発育及び次世代に及ぼす影響 応用薬理 1978; 15(5): 931-45

9) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明 Ursodeoxycholic Acidの生体及び胎児に及ぼす影響に関する動物試験(第3報) 特にラットの産後期・授乳期に投与された時の胎児の発生並びに生後発育に及ぼす影響について 応用薬理 1978; 15(7): 1141-65

10) Cella G, Cavanna M, Bocchini R, Robbiano L, Dodero M, Volpi C, Dellepiane F, Cuneo-Croveri P, Scarvaglieri-Giuliano R, Sigari-Canu G. Chenodeoxycholic acid (CDCA) versus ursodeoxycholic acid (UDCA): a comparison of their effects in pregnant rats. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1980; 248(1): 149-58

11) Stitnova V, Herout V, Kvitina J. Modified One-Generation Reproduction Study of Ursodeoxycholic Acid in Rats and its Subchronic Toxicity in the F1 Offspring. Toxicol. Lett. 2003; 144(Suppl 1): S109

12) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明、佐藤七平 Ursodeoxycholic Acidの生体及び胎児に及ぼす影響に関する動物試験(第3報) 特に妊娠初期に経口投与された時の胎児に及ぼす影響について 応用薬理 1978; 15(7): 1139-40

13) Mamanetti A, Laguena RP, Labonia NA, Lopez Giovanelli JJ, Lentino D, Fioridali HH. Hepatotoxicity of the ursodeoxycholic acid in hamsters. Evaluation by electronic micro-ecopy. Acta Gastroenterol. Latinoam. 1981; 11(1): 195-201

14) Miyai K, Javitt NB, Gochman N, Jones HM, Baker D. Hepatotoxicity of bile acids in rabbits: ursodeoxycholic acid is less toxic than chenodeoxycholic acid. Lab. Invest. 1982; 46(4): 428-37

15) Mamanetti A, Konopka HF, Lago N, Vesicini C, Scarfeto E, Dardicci CN. Morphologic changes in livers of hamsters treated with high doses of ursodeoxycholic acid: correlation with bile acids in bile. Pharmacol. Res. 1994; 28(2): 187-95

16) Fromm H, Rost JW, Gonzalez V, Sarva RP, Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. Gastroenterology. 1983; 85(6): 1257-64

17) Lotterer E, Stieh A, Redsch R, Foesch UR, Bircher J. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: no evidence for toxicity in the stages I to III. J. Hepatol. 1990; 10(3): 284-90

18) Berkane N, Cocheton JJ, Brahier D, Merviel P, Wolf C, Lefevre G, Uzan S. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective study of 19 cases. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2000; 79(11): 941-6

メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 液化石油ガス

英文名 Liquefied Petroleum Gas

CAS 68476-85-7

別名 LPガス

収載公定書 外原規(2006)

用途 噴射剤

☒最大使用量

一般外用剤 47.4 mg/g、殺虫剤

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 液状ラノリン
英文名 Liquid lanolin

CAS 8038-43-5
別名 lanolin oil
収載公定書 粧原基・粧配規(1999)
用途 基剤

☑ 最大使用量
一般外用剤 30mg/g

以下については該当文献なし

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

| [メニューへ](#) |

和名 糖精
 英名 Liquid Sugar

CAS
 別名
 収載定書 薬品目録(2003)
 用途 甘味料、増味料

口最大使用量
 経口投与22g

液相100g中に精製白糖(Sucrose:CAS 57-50-1)を68.6~68.5gを含むために、精製白糖の収量を以下に記載する

口GRAS (Sucrose: GRAS 184.1854)

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	腹腔内	14000 mg/kg	Babakina et al., 1965 ¹⁾
ラット	経口	雄: 35.4 g/kg 雌: 29.7 g/kg	Boyd et al., 1965 ²⁾
イヌ	経口内	> 10 g/kg	Kuriyama, 1917 ³⁾

口反復投与毒性

ラットに精製白糖、果糖、ブドウ糖を80%濃度に配合した飼料を26週間与えた結果、係数値はいずれの投与群も対照群と比較して低値を示した。体重増加は対照群と差が認められなかったが、ブドウ糖群では体重増加抑制がみられた。心臓・肝臓・腎臓重量の増加、肝臓の脂肪沈着、血漿コレステロールの上昇、尿糖及び肝臓の水分含量の減少、肝臓の蛋白質含量の減少が認められ、その程度はブドウ糖、精製白糖、果糖の順に明らかであった。Harper & Worden, 1964⁴⁾

口遺伝毒性

ショ糖の成糖

試験系	試験剤	濃度	結果	文献
染色体異常	CHO細胞	275nmol/L	陰性	Galloway et al., ⁵⁾
マウスリンフォーマTK試験	マウスリンフォーマL5178Y	直接法: 156.2-5000 µg/mL 代謝活性化法: 312.5-5000 µg/mL	陰性	McGregor et al., 1987 ⁶⁾
マウスリンフォーマTK試験	マウスリンフォーマL5178Y	直接法: 156-5000 µg/mL 代謝活性化法: 500-5000 µg/mL	陰性	Mitchell et al., 1988 ⁷⁾

口生殖発生毒性

糖尿病ラット及び健常ラットに精製白糖を飼料に7%混入して生育形態を観た。精製白糖群は糖尿病ラット

で妊娠期間中に、健常ラットで妊娠前3-4週間及び妊娠期間中及び妊娠期間中に投与した結果、健常ラットで精製白糖を投与した2群では、いずれも胎児に奇形が認められた。しかし、血糖濃度の増加を考慮すると精製白糖による変化とは言い難い。一方、糖尿病ラット対照群では血糖濃度が低下しているにもかかわらず、奇形の発生は糖尿病ラット-精製白糖群より低値であった。そのため、胎児への影響は、血糖濃度の変動によるものと考えられた。Ornoy & Cohen, 1980⁸⁾

BHE妊娠ラットに精製白糖を飼料に65%混入して、妊娠期間中、授乳期間中、妊娠期間及び授乳期間、離乳後の出生児への投与をそれぞれ行った。出生児は142日目に屠殺した結果、出生児数及び出生児体重に変化は認められなかった。しかし、授乳期間中の体重増加は対照群と比較して妊娠期間中投与群及び授乳期間中投与群ともに抑制がみられた。Berdanier, 1975⁹⁾

フェレットに精製白糖及びエタノールを妊娠15-25日に強制経口投与した結果、精製白糖43.5%液を12 mL/kg (54810 mg/kg)を投与した群では、胎児毒性が認められた。McLain & Roe 1984¹⁰⁾

以下については該当文献なし

- 口感毒性
- 口局所刺激性
- 口その他の毒性
- 口ヒトにおける知見

口引用文献

- 1) Babakina GS, Berezovskaya IV, Dmitrieva NV, Kagramanova KA, Kivman Gya, Kolbikova AS et al. Use of ionizing radiations for increasing the microbial purity of solid drugs. Pharm. Chem. J. 1981; 15: 139-148
- 2) Boyd EM, Godl I, Abel M Acute oral toxicity of sucrose. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1965; 7: 809-818
- 3) Kuriyama S the fate of sucrose parenterally administered. Am. J. Physiol. 1917; 43: 343-350
- 4) Harper KH, Worden AN Comparative toxicity studies on glucose, fructose and sucrose. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1964; 6: 985
- 5) Galloway SM, Desay DA, Bean CL, Krzynak AR, Armstrong MJ, Bradley MO Effects of high osmotic strength on chromosome aberrations, sister-chromatid exchange and DNA strand breaks, and the relation to toxicity. Mutation Research. 1987; 189:15 - 25
- 6) McGregor DB, Martin R, Cattanch P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ Responses of the L5178Y tk+/g- mouse lymphoma cell forward mutation assay to coded chemicals 1. Results for nine compounds. Environ Mutagen 1987; 8: 143-160
- 7) Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI international. Environ. Mol. Mutagen 1988; 12: 103-194
- 8) Ornoy A, Cohen AM Teratogenic effects of sucrose diet in diabetic and nondiabetic rats. Isr. J. Med. Sci. 1980; 16: 789-791
- 9) Berdanier CD Effect of maternal sucrose intake on the metabolic patterns of mature rat progeny. Am. J. Clin. Nutr. 1975; 28: 1410-1421
- 10) McLain DE, Roe DA Fetal alcohol syndrome in the ferret (Mustela putorius) Teratology 1984; 30: 203-210

|メニューへ|

和名 エステルガム

英名 Ester Gum

CAS 20633-97-0

名称 Glycerol ester of wood rosin(JECPA), ロジンエステル, エステルガム

収載定書 薬価簿(2003) 食品(7) 防腐剤・結核菌(1999)

用途 粘着剤、粘着増強剤、基剤

最大使用量

一般外用剤 453.8mg/g、経皮 75.5mg、その他の外用 80mg/g、口腔内咀嚼 239.5mg/g

JECPAの評価

第48回

NOEL(無毒性)又はNOEL(無影響);ラットの13週間毒性試験, 2500 mg/kg体重/日¹⁾

ヒトのADI(1日摂取許容量);0-25 mg/kg¹⁾

動物反投与毒性

Table with 4 columns: 動物種別, 投与経路, LD50/LD50%, 文献. Rows for マウス, ラット, モルモット.

反投与毒性

ラット

ラット 90日間反投与毒性試験

Sprague-Dawleyラットの群(雌雄各10匹)の群にエステルガム80を0.01, 0.05, 0.2, 1.0または5.0% (8, 31, 120, 630, 2880 mg/kg体重/日に相当) (本物質の30%コーン油溶液を標準飼料に混合)で90日間投与した。...

ラット 90日間反投与毒性試験

Sprague-Dawleyラットの群(雌雄各10匹)に対して、0, 0.01, 0.05, 0.2, あるいは1.0% (0, 6.4, 36, 119, 674 mg/kg体重/日に相当)のN-ウッドロジン(40%コーン油溶液として標準飼料に添加)を90日間投与した。...

投与群の体重増加は抑制され、その後の体重増加は、対照群と同じであった。しかし、1.0%投与群の雄の体重は、第1対照群と比較した場合のみ有意に低かったが、第2対照群と比較した場合はそうではなかった。...

ラット 13週間反投与毒性試験

約6週齢のCharles River Fischer 344ラット(雌雄各20匹)からなる群に、エステルガム80を0, 825, 1250または2500 mg/kg体重/日で13週間投与した(NIH Open Formula Diet)。...

試験期間中、投与群あるいは対照群のラットに死亡例はなく、外観、行動、眼科的検査結果において投与に起因する変化は認められなかった。試験最終日の体重に1250および2500 mg/kg体重/日群での体重増加がわずかに有意に抑制された。...

試験期間中、対照群および高用量群間のわずかな差を、雄の首圍(内容物含む)の相対重量、雄の肝重量、胸腺重量、胸腺/脳重比について認めた。しかし、このような差は小さく、投与による大きな影響であると見做されなかった。...

ラット 24ヶ月間反投与毒性/癌原性試験

雄乳Sprague-Dawleyラット(雌雄各30匹、個体別に飼育)に対して、ロジン含有コーン油をロジン濃度0, 0.05, 0.2, 1% (0, 24, 88, 434 mg/kg体重/日に相当)となるように24ヶ月間投与した。...

12ヶ月後および24ヶ月後、雌雄の1%投与群において体重が対照群に比して有意に低値となった。嗜好性の低下に起因する摂食量低下が認められる場合があり、1%投与群の体重低下も、これが原因であった可能性もある。...

イヌ

イヌ 24ヶ月間反投与毒性/癌原性試験

ビーグル犬の群(雌雄各3匹)に対して、N-ウッドロジン濃度が0.05%または1.0% (14または280 mg/kg体重/日に相当)となるようにN-ウッドロジン含有コーン油を24ヶ月間投与した。...

遺伝毒性

ウッドロジングリセリンエステルに対する遺伝毒性試験結果²⁾

Table with 4 columns: 試験系, 試験薬, 濃度, 結果, 文献. Rows for Ames試験系, Ames試験系.

Table with 4 columns: 試験系, 試験薬, 濃度, 結果, 文献. Rows for Ames試験系, CHO/細胞遺伝学的試験系, 不定期DNA合成試験.

マウス 結核染色体分換、染色体異常試験

マウス 結核染色体分換、染色体異常試験

ラット 90日間反投与毒性試験

Table with 4 columns: 試験系, 試験薬, 濃度, 結果, 文献. Rows for Ames試験系, 変異原性試験.

ラット 24ヶ月間反投与毒性/癌原性試験

ラット 24ヶ月間反投与毒性/癌原性試験

ラット 24ヶ月間反投与毒性/癌原性試験

イヌ 24ヶ月間反投与毒性/癌原性試験

ビーグル犬の群(雌雄各3匹)に対して、N-ウッドロジン濃度が0.05%または1.0% (14または280 mg/kg体重/日に相当)となるようにN-ウッドロジン含有コーン油を24ヶ月間投与した。...

生殖発生毒性

該当文献なし

肌所刺激性

該当文献なし

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

ヒト 抗原性試験

検査薬を繰り返し適用した後に口腔内を発現した歯科患者に対して、パッチテストを行ったところ、松やに(ロジン)に対して多少感作が認められた。...

歯科治療で使用する薬剤および材料に対して、術前に反応を認めなかった合計133例の歯科患者が松やにに示す感作性は無視できる程度であり、1例(0.8%)のみパッチテスト結果が陽性になった²⁾ (Kocher et al., 1973)。

歯科医が、検査薬(periodontal dressing)由来のロジンに対して接触アレルギーを示す33例の症例を報告した。歯根治療が実施され、術後合併症は認められなかった。...

女性150例を対象としたパッチテストで、化粧品およびトイレットリ用品(ロジン含有製品を含む)による接触アレルギーを調べた。...

患者1285例について行ったパッチテスト試験では、松やに(ロジン)を含め、強いのある数種類のアレルギーに対する接触過敏症が認められた。...

医師の報告によると、22歳女性が1日に数回リップスティックを使用したところ、唇に丘疹、乾燥、色あせを認めた。...

医師の報告によると、8歳男児が18ヶ月間にわたって口唇皮膚炎を繰り返し再発していた。患者は皮膚炎症状の発症前に薬塗にガムをかんでいた。...

参考文献

- 1) WHO Food Additive Series No.37 GLYCEROL ESTER OF WOOD ROSIN 1998 (accessed : Dec. 2004, http://www.jchem.org/documents/jeffa/jemone/v17/j02.htm)
2) WHO Food Additive Series No.35 GLYCEROL ESTER OF WOOD ROSIN 1998 (accessed : Dec. 2004, http://www.jchem.org/documents/jeffa/jemone/v35/j05.htm)
3) 第7版食品添加物公定書解説書

日本医薬品添加剤協会

Sei, Da

Home | Top | menu |

和名 エタノール
英名 Ethanol

CAS 64-17-5
別名 アルコール(109811)、エチルアルコール
双基化合物 JP(14) USP/NF(28/23)(Alcohol) EP(5)(Ethanol) FDA
用途 安定(化)剤、可溶(化)剤、香料、調味料、農薬(化)剤、増香剤・香料、消泡剤、乳化剤、分散剤、防腐剤、保存剤、溶剤、溶媒剤、溶媒補助剤

最大使用量
経口投与 3mL、その他の内用 0.997mL、静脈内注射 600mg、筋肉内注射 0.15mL、一般外用剤 300mg/mL、経皮 0.5mL/mL、舌下適用 0.26mL/mL、経腸経路適用 0.05mL/mL、眼科用剤 0.08mL/mL、耳鼻科用剤 0.01mL/mL、歯科外科用剤及び口中用 0.75mL/mL、その他の外用 0.7mL/mL、皮下注射 2mg
CAS(184.1283)(Ethyl alcohol)

JECFAの評価
本剤の使用はGMPで特定されるものに制限すべきである。食事における役割を考慮するとごく少量の残留汚染を許容することは緊急の要件ではないが、GMPの結果として生じる残留汚染が重要な毒性を有するとはないと考えられる。

口単回投与毒性

LD50 (FAO Nutrition Meetings Report) 2)

動物種	投与経路	LD50	LD100	文献
マウス	経口	9488	-	Spector, 1958
	皮下	8285	-	Spector, 1958
	皮下	-	4700	Browning, 1953
	静脈内 吸入	1973	-	Spector, 1958 Browning, 1953
ラット	経口	13880	-	Spector, 1958
	腹腔内 吸入	5000	-	Spector, 1958 Browning, 1953
モルモット	腹腔内 吸入	5550	-	Spector, 1958
	吸入	-	21900ppm	Browning, 1953
ウサギ	経口	6300	-	Spector, 1958
	経口	9500	-	Spector, 1958
	経口	-	7880	Spector, 1958
	経口	-	9000-10000	Browning, 1953
ウサギ	腹腔内	-	3500	Browning, 1953
	静脈内	-	9400	Spector, 1958
ネコ	静脈内	-	3940	Spector, 1958
イヌ	経口	-	5500-8500	Spector, 1958
	皮下	-	8000-8000	Spector, 1958
ヒト	経口	-	8000-8000	Wyon Oettingen, 1943

反復投与毒性

動物率に対する有害作用が、100 mg/dLという低い血中濃度で発現する。(Gilman, 1980)

神経系の系統 (Swiss, BALB/c, DBA/2, CBA, C57BL/6, B6D2F1) の雌雄マウスに、0.5%エタノールの経皮投与 (day 0, 2) 及びFCAの皮下投与 (day 2) を行い、day 8に0.5%エタノールの0.05 mLを耳介皮膚に経皮投与し、投与24時間後に厚さを計測した結果、皮膚の厚さは認められなかった。Swiss系マウスにFCAとエタノールの混合物の0.05 mLを背側皮下に投与するとともに腹部に経皮投与した。day 3, 5, 7, 10, 12, 14にエタノールを経皮投与し、day 7にFCAを皮下投与した。day 28に耳介皮膚に経皮投与し、24及び48時間後に厚さを測定した結果、変化は認められなかった。(Descoteaux, 1988)

ヒトにおける知見

誤用
該当文献なし

その他 (FAO Nutrition Meetings Report) 2)

エタノールは経口もしくは吸入により主に脳に作用し、初めは高次機能の抑制に働き、それから麻痺のようになる。ヒトの致死量は8-10 mL/kgもしくは1クォートのウイスキーあるいは0.5%以上の血中濃度である。(Haag et al. 1951, von Oettingen, 1943)

重量でおおそく非可逆的な中枢神経系の障害により死亡が発見する。急性中毒は視力、視野、目の協調運動及び距離の判断に影響を及ぼす。蒸気は、目及び気道粘膜に軽度の刺激性を示す。ヒトと同様に動物においても毒性の形成が認められている。吸入では3500 ppmまでの濃度においては、刺激性を示さないが、自覚症状がないか、もしくは血中アルコール濃度の上昇も認められ、(Treon, 1958)

中等度の用量は、欲求及び食事の吸収を刺激する。高濃度では、胃粘膜に対する刺激性を示す。(Jacobs, 1947)

0.5 g/kg未満の摂取量ではヒトの行動への影響は認められず、0.5-2 g/kgでは何らかの障害が現れ、2 g/kgを超えると重要な麻酔を示す。(von Oettingen, 1943)

慢性的摂取により、視覚障害及び随意筋の非協調運動を示す。(Browning, 1965)

毎日160 gを超えるアルコールの10年以上の摂取により、肝硬変を誘発する。(Theiler, 1969)

肝臓におけるエタノールの特異的な酸化は、アルコール脱水素酵素活性の抑制にもかかわらず細胞内生化学の変化及び病理学的損傷を誘導し、NADを他の箇所から移動させる。(Mistilis & Birchall, 1968)

ヒトでは栄養不足の二次的変化として、電解質及び無機質の不均衡が生じる。心臓毒性は、マグネシウム減少症及び心房減少症により発現する。エタノールは利尿剤であり、比較的大量の水分を消費すると、結果としてマグネシウム不足及び亜鉛不足が生じる。長期化した場合、心臓のマグネシウム (Heggtveit, 1964) もしくは亜鉛 (Wendt et al. 1968) の低下の二次的変化として心臓の障害が発見する。

20% v/v濃度の腹腔内投与により、化学物質による腹膜炎、肺炎及び腹腔内臓器の虚損が生じる。(Wiberg et al. 1968)

引用文献

- 1) Descoteaux J: J Toxicol Oculat Ocular Toxicol 7(4): 263-72, 1988.
- 2) FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48A (accessed: Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmon/v48a18.htm>)
- 3) Gilman AG, Goodman LS, and Gilman A (eds.): Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York: Macmillan Publishing Co. Inc. 1980, p.378.
- 4) Holmberg B and Ekstrom T: The effects of long-term oral administration of ethanol on Sprague-Dawley rats: a condensed report. Toxicology 98(2): 133-145, 1995.
- 5) Marciniak M et al: Neuropathol Pol 12(1): 27-33, 1974.
- 6) Ross CP et al: Can J Cardiol 2:180-183, 1988.
- 7) Wengenheim J and Bolcafold G: Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds: Murgensis 3(3): 193-205, 1988.
- 8) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: Salmonella mutagenicity tests. V. Results from testing of 311 chemicals: Environ Mol Mutagen 16(suppl 21): 2-141, 1992.

マウス

1群10匹のマウスに通常飼料及び0.8, 4, 20%のエチルアルコールを含む飲料水を5週間投与した。投与量に依存した死亡率の増加がみられたが、生存動物の平均体重に影響は認められなかった。(Collage Pharmaceutical Society, 1982)

16匹のマウスに50%アルコール溶液の0.1 mLを2日に1回、547日間区画内投与した。2匹の動物に腫瘍がみられ、1匹では内腫であった。別の実験では、雌雄各10匹に50%アルコール溶液の0.1 mLを2日に1回、554日間経口投与した。腎臓に2つの腫瘍が観察された。(Krebs, 1928)

ラット

5匹の雌性ラットに40%アルコール水溶液の1 mLを、週3回41日間経口投与した。腫瘍の発現は認められなかった。(Russell et al. 1941)

雄性ラットに15%アルコールを飲料水として供与した。177日後、腫瘍発現は認められなかった。(Best et al. 1945)

エチルアルコール含有飼料を300日間投与したラットにおいて、病理学的変化は認められなかった。(Nakahara & Mori, 1938)

ウサギ

64匹のウサギに20%アルコールの20-100 mL/日を、胃管を用いて304日間投与した。19匹が感染症により死亡したが、生存例に腫瘍の発現は認められなかった。(Connor, 1940)

イヌ

23匹のイヌに40%水溶液の10 mL/kgを6-28か月間投与した結果、腫瘍の発現は認められなかった。(McHider & Donney, 1932)

遺伝毒性

試験系	試験物質	濃度 μg/plate	結果	文献
復帰突然変異	4-アミノチオチオ (TA104, TA100, TA1535, TA98, TA97)	100-10000 μg/plate (±59)	陰性	Zeiger E, 1992 ³⁾
遺伝子突然変異	マウスリンフォ-TL5178細胞	0.0922-0.738 mol/L (-S9) 0.414-0.517 mol/L (+S9)	陰性	Wangenheim IM, 1988 ⁷⁾

がん原性

SD系雌雄ラットに、1及び3%濃度のエタノールを含む飲料水を104週間投与した結果、がん原性を示唆する変化は認められなかった。(Holmberg B et al. 1995)

生殖毒性

妊娠イヌに妊娠1日から20週間、500 mL/日を経口投与した結果、児動物に軽度ながら明らかな中枢神経系の形態学的及び生化学的変化が認められた。(Marciniak, 1974)

SD系妊娠ラットの妊娠6日～12日に12.5%エタノールの0.015 mL/gを腹腔内投与した。妊娠12日に胎動物の帝王切開を行い、胎児の検査を行った。150例中4例の胎児に心臓原基の発達遅延が認められた。心臓の分化の遅れに、"S"状心管の拍動がみられた。肺動脈の拡張及び中枢神経系の欠損も何例かみられた。(Ross et al. 1986)

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

エタノールによる直接の心臓機能低下が、実験動物への急性投与により認められた。心筋の収縮性及び運

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 エチルセルロース
英名 Ethylcellulose

CAS 9004-57-3

別名 Ethocel, Cellulose ethylether

収載公定書 薬品現(2003) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 結合剤、コーティング剤、腸衣剤、緩衝剤、膨脹剤、防湿剤、薬剤

最大使用量

経口投与 489mg、一般外用剤 2mg/mL、歯科外用及び口中用 30mg/g

JECAFAの評価

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

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	5000mg/kg	Moreno, 1977
ウサギ	経皮	>5000mg/kg	Moreno, 1977

反復投与毒性

ラット

80匹のラットにエチルセルロースを12%含有する飼料を与え、副作用を認めなかった。この用量は体重あたり182mg/kgに相当する。¹⁾ (Hake & Rowe, 1963)

SD系ラットの1群雌雄各20匹に希釈しないアークコートECDエチルセルロース水性分散剤の903、2709又は4515mg/kg(乾燥重量換算)を90日連続経口投与した。対照群には高用量群と同じ容量の水を与えた。毎週体重及び摂食量を記録し、投与終了時に血液学的検査及び臨床化学分析を行った。生存例は91又は94日に剖検し、臓器重量測定及び組織学的検査を行った。投与に起因する唯一の所見として中及び高用量群では糞便の色調の希薄化が認められた。体重、摂食量及び臓器重量には対照群に比べ有意な変化は見られなかった。血液学的検査においても投与に起因する変化はなかった。臨床化学分析の結果、中及び高用量群の雄で総蛋白及びγグロブリン量の有意な減少及びGPT、GOTの有意な上昇が見られた。臓器の肉眼的及び組織学的所見には異常は見られなかった。最大無作用量は雄では903mg/kg、雌では4515mg/kg以上であった。²⁾ (Kotkoskie & Freeman, 1998)

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

該当文献なし

発がん発生毒性

ラット

1群25匹のSD系経口ラットに、希釈しないアークコートECDエチルセルロース水性分散剤の903、2709又は4515mg/kg(乾燥重量換算)を経口6-15日に強制経口投与した。経口20日目に帝王切開し、胎仔重量を測

り、外観、内臓及び骨格奇形を検討した。投与ミスによる死亡例が14日目に1例高用量群で認められた以外死亡例はなかった。中及び高用量群では糞便の色調が希薄であった。母獣の測定項目には有意な変化は見られなかった。胎仔の性別、体重はすべての群で類似していた。胎仔における唯一の「変化は胎骨の不完全な骨化及び変状胎骨が高用量群で、胎骨の濃染化(thickened ribs)群体が中及び高用量群で有意に増加していることである。これらの所見は通常時にも観察され、他との関連性もないことから投与に起因する副作用とは考え難い。最大無作用量は4515mg/kg以上である。」³⁾ (Palmieri et al, 2000)

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

該当文献なし

引用文献

1) WHO Food Additive Series No.28, Modified cellulose. (accessed : Nov, 2003,

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28je08.htm>)

2) Kotkoskie LA, Freeman C. Subchronic oral toxicity study of Aqueoact ECD ethylcellulose aqueous dispersion in the rat. Food Chem Toxicol 1998; 38: 705-9

3) Palmieri MA, Freeman C, Kotkoskie LA. Developmental toxicity study of Aqueoact ECD ethylcellulose aqueous dispersion administered orally to rats. Food Chem Toxicol 2000; 38: 71-4

[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 エチルマルトール
英名 Ethymaltol

CAS 4940-11-8

別名 エチルマルトール

収載公定書 薬品現(2003)

用途 増香剤・香料

最大使用量

経口投与 適量

JECAFAの評価

ラットでの無毒性量は0.4% (4000ppm)であり、200mg/kg bwに相当する。ヒトにおける1日許容摂取量(ADI)は0-2mg/kg体重と推定されている。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	780mg/kg bw	Gralia et al., 1989 ¹⁾
ラット	経口	1150mg/kg bw	Gralia et al., 1989 ¹⁾
ヒザン	経口	1270mg/kg bw	Gralia et al., 1989 ¹⁾

反復投与毒性

ラット

1群雌雄各10匹のラットへエチルマルトール 0、250、500、1000mg/kg bwの各用量に相当する濃度の飼料を90日与えられた。生存率、成長、臓器重量、血液、尿、組織肉腫所見、病理組織ともに異常は認められなかったが、250mg/kgの用量で貧血と黄疸がみられる個体が存在した。500及び1000mg/kg投与量に相当する群では体重のわずかな抑制が、また250mg/kgに相当する群ではさらなる体重の減少がみられた。唯一の病理学的な異常は最も高い用量でみられ、特に蛋白が欠損した腎糸球体の拡張と「クワン」空と腎臓血管の脱落が認められた。¹⁾ (Gralia et al., 1989)

25匹の雌雄ラット4群へ0.50,100,200mg/kg bwに相当するエチルマルトールを含む飼料を2年間与えたと。成長率、飼料摂取量、尿分析、血液像については何ら異常は見られなかった。実験開始1年目に雌雄5匹ずつの動物を2年目に残りの動物を屠殺し、成長、臓器重量、生存率、尿分析、血液像、臨床検査、癌原性、肉眼的及び組織病理検査に関して、対照群と比較したが違いは認められなかった。¹⁾ (Gralia et al., 1989)

イヌ

ビーグル犬にエチルマルトールを1日1回、0、125、250 and 500 mg/kgの各用量を90日間経口投与し続けた。死亡率、体重増加、血液像、尿分析、病理学的所見に異常はみられなかった。僅かな黄疸が高用量群で2例の血清中にみられたが、この色の変化は、エチルマルトールによって生成した軟便による可能性もある。高用量投与群では、嘔吐する動物もいた。¹⁾ (Gralia et al., 1989)

これとは別に、2年間エチルマルトールを各群8匹で、1日1回0、50、100及び200 mg/kgの用量で経口投与し続けた。死亡率、体重、臓器重量、血液像、尿分析、病理学的所見に異常はみられず、200 mg/kg投与群の雌2匹で胸骨骨髄の骨髄過形成がみられた。¹⁾ (Gralia et al., 1989)

以下該当文献なし

遺伝毒性

発癌性

発がん発生毒性

局所刺激性

その他の毒性

ヒトにおける知見

引用文献

1) WHO Food Additive Series 8, Eighteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food

Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No.557

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v08je03.htm>

[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 エチル尿素
英名 Ethylurea

CAS 625-52-5
別名
収容安定剤 薬品規(2003)
用途 溶解補助剤

最大使用量
筋肉内注射 3mg、静脈内注射 3mg

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	口	2000mg/kg ¹⁾	Teramoto et al., 1981
ラット	口	2000mg/kg ¹⁾	Teramoto et al., 1981

口反復投与毒性
該当文献なし

生殖毒性

ショウジョウバエを用いた性染色体致死試験
エチル尿素の0.1 Mをショウジョウバエに2日間処理し、性染色体致死試験を実施した。その結果、対照群と比較して突然変異頻度の上昇はみられなかった。²⁾ (Inoue et al., 1981)

ショウジョウバエを用いた顕色スポットテスト
エチル尿素の5および10 mMをショウジョウバエに3日間処理し、顕色スポットテストを実施した。その結果、弱いながら毒性を示した。³⁾ (Eckehart and Nivard, 1983)

宿主由来試験

エチル尿素の2 g/kgを雄性Swiss (ICR) マウス(20~30 g)に経口投与し、宿主由来試験を実施した。検定菌としてSalmonella typhimurium D48を用いた。その結果、対照群と比較して夏菌コロニー数の有意な増加は認められず陰性であった。⁴⁾ (Couch and Friedman, 1975)

口癌原性

エチル尿素の100 mg/kg/dayをSyrianハムスターに妊娠9~15日の間経口投与し、出生前に鼻癌された雄14匹、雌24匹について2年間の癌原性を評価した。その結果、無癌群と比較して癌の発生に差はなかった。⁵⁾ (Rustia, 1975)

口生殖発生毒性

マウス
エチル尿素の2000 mg/kgを妊娠10日目のICRマウスに経口単回投与し、妊娠18日目に屠殺した。対照群と比較して着床数の減少による生存胎児数の有意な減少が認められたものの、胎児の体重に変化はみられず、胎児吸収および奇形の増加は観察されなかった。¹⁾ (Teramoto et al., 1981)

ラット

エチル尿素の2000 mg/kgを妊娠11日目のWistarラットに経口単回投与し、妊娠20日目に屠殺した。対照群と比較して着床数、生存胎児数、胎児の体重に変化はみられず、胎児吸収および奇形の増加は観察されなかった。¹⁾ (Teramoto et al., 1981)

口局所刺激性
該当文献なし

口その他の毒性
該当文献なし

口ヒトにおける知見
該当文献なし

口引用文献

- 1) Teramoto S, Kaneda M, Aoyama H, Shirasu Y. Correlation between the molecular structure of N-ethylureas and N-alkylthioureas and their teratogenic properties. *Teratology* 1981; 23: 335-42
- 2) Inoue H, Fukunaga A, Okubo S. Mutagenic effects of nitrogen dioxide combined with methylurea and ethylurea in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 1981; 88: 281-90
- 3) Eckehart W, Vogel, Madeleine J.M, Nivard. Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 1993; 8: 57-61
- 4) Couch DB, Friedman MA. Interactive mutagenicity of sodium nitrite, dimethylamine, methylurea and ethylurea. *Mutat. Res.* 1975; 31: 109-14
- 5) Rustia M. Inhibitory effect of sodium ascorbate on ethylurea and sodium nitrite carcinogenesis and negative findings in progeny after intestinal inoculation of precursors into pregnant hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.* 1975; 55: 1389-94

| メニューへ |

和名 エチレンカーボネート
英名 Ethylene Carbonate

CAS 98-49-1
別名 Carbonic acid, cyclic ethylene ester (8CI, 8CI); Cyclic ethylene carbonate; Ethylene glycol carbonate;
Glycol carbonate
収載品定書 薬品項(2003)
用途 高剤

口最大使用量
一般外用剤 10.5 mg/kg

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	10 g/kg	UCDS, 1971 ¹⁾ , Lewis, 1998 ²⁾
ウサギ	経皮	3 g/kg	EPASR, 年代不明 ³⁾

口反復投与毒性
該当文献なし

口伝導毒性
該当文献なし

口経口毒性

多岐にわたって使用されている14種類の化合物の経口投与による発癌性を検討するため、経口のチヤールズリバーCDラットを用いた試験を行った。本試験において、陽性コントロールであるN-2-fluorenylacamideに加えて、propane sultone, propylamineおよびethylenethioureaに発癌性が認められた。Avadex, bis(2-chloroethyl) ether, K bis(2-hydroxyethyl)kithiocarbamate, ethylene carbonateおよびsemicarbazide-HClには発癌性が認められなかった。Dithioamide, glycerol α -monochlorohydrinおよびthiosemicarbazideについては、毒性量である高用量を投与したにもかかわらず、それらの発癌性はやや不明瞭であった。NaN₃, Na bisulfideおよびvinylene carbonateを投与された動物の生存数は不適切であり、あるいは、最大の試験感受性を得るべく十分な高用量の試験化合物が投与されなかった可能性が考えられた。しかし、本試験においてこれら3化合物に発癌性の候補は認められなかった。⁴⁾(Weisburger, 1981)

口生殖発生毒性
ラット

1, 3-Dioxolan-2-one (Ethylene carbonate, CAS # 98-49-1)の催奇形性を評価するために、0 (投与オン水投与コントロール群)および750, 1500, 3000 mg/kg/dayのethylene carbonateを、妊娠日8日目から15日目の108匹のSDラット(1群27匹)へ経口投与した。投与過誤のため、1500および3000 mg/kg/day投与群のラットがそれぞれ一匹ずつ死亡した。ethylene carbonate投与による毒性所見として、750, 1500および3000 mg/kg/day投与群において胎重、1500 mg/kg/day投与群において血球数、1500および3000 mg/kg/day投与群において呼吸困難、3000 mg/kg/day投与群において脱毛症、筋緊張度の低下、活動性の低下および呼吸困難が認められた。3000 mg/kg/day投与群において、平均体重増加量が生物学的に有意に抑制されたが、投与量に影響は認められなかった。妊娠日20日目において、ラットは1匹当たり少なくとも24から28匹の胎仔を産出し、1群当たり337から382匹の胎仔になるが、胎死死亡率、妊娠動物数、着床部位数、

生存胎仔数、死亡胎仔数、早期及び後期流産、黄体、胎仔の性別比、着床前・後での損失数および比率については、薬物投与群とコントロール群間に統計学的有意差は認められなかった(p^{0.05}) (Texaco Inc, 1991)

口局所刺激性
ウサギ 経皮 650 mg/kg 中等度の刺激作用 UCDS, 1971¹⁾

口その他の毒性

エチレンカーボネートはエチレングリコールに代謝されて毒性を発揮するか否かについて、ラットを用いて以下の実験を行った。In vitroにおいて、エチレンカーボネートは加水分解されない。結晶の塊に、200 mg/kgのC14で標識したエチレンカーボネート又は141 mg/kgのC14で標識したエチレングリコールを344匹の雄性Fischerラットへ投与した。In vivoにおいて、上記の量のエチレンカーボネートをラットへ投与すると素早く代謝され、投与3時間後においてその80%が呼吸においてCO₂として、また27%が尿中に検出された。上記の量のエチレングリコールをラットへ投与すると、投与24時間後においてその90%が呼吸または尿中に排泄された。エチレングリコールはエチレンカーボネートの代謝物として唯一検出された。上記の量のエチレンカーボネートをラットへ投与した後、エチレンカーボネートとエチレングリコールのCmaxは、それぞれ0.028 μ mol/gおよび2.3 μ mol/gであった。エチレンカーボネートとエチレングリコールのt1/2は、それぞれ0.25 hおよび2 hであった。上記の量のエチレングリコールをラットへ投与した後、エチレングリコールのCmaxは1.1 μ mol/gであり、t1/2は、3 hであった。以上の結果より、In vivoにおいてエチレンカーボネートはエチレングリコールへ迅速に代謝されることが明らかとなった。エチレンカーボネートを経口投与した後に生じる全身性の毒性は、おそらくエチレングリコールへ変換されたために生じると考えられている。同像による再調査が実施された。⁶⁾(Hanley et al, 1989)

口ヒトにおける知覚

健康に及ぼす作用:
吸入・急性曝露時には、咽喉痛および咳を伴った呼吸器系の刺激症状を生じる可能性がある。当該化合物の濃縮蒸気をラットへ8時間曝露しても、死亡は認められなかった。慢性曝露時には、鼻、喉、肺に慢性的な刺激症状が生じる可能性がある。⁷⁾(MSDS-OHS)

皮膚刺激性:

急性曝露時には、軽度の刺激症状を生じる可能性がある。ヒトに40%の当該水溶液を皮膚へ急性曝露したときに、悪作あるいは刺激症状は報告されていない。ウサギへ慢性曝露(反復投与)したときには、影響が認められなかった。⁷⁾(MSDS-OHS)

眼球への接触:ウサギへ急性曝露することにより、中等度の結膜刺激症状及びわずかな角膜炎が生じたと報告されている。慢性曝露(反復あるいは長期曝露)したときには、結膜炎が生じる可能性がある。⁷⁾(MSDS-OHS)

摂取:急性曝露時には、腹痛、悪心、嘔吐、消化管刺激症状および下痢を生じる可能性がある。エチレンカーボネートはエチレングリコールに代謝されて、中枢神経抑制、悪心、アシドーシス、腎不全、呼吸停止および心血管虚脱などの作用が生じる可能性がある。動物実験において、慢性曝露したときには、腎臓および肝臓に障害が生じたと報告されている。⁷⁾(MSDS-OHS)

口引用文献

- 1) UCDS: Union Carbide Data Sheet (Union carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd, Danbury, CT 06817), 1971;7/21/1971
- 2) Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996 :1741
- 3) EPASR: United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances (U.S. Environmental Protection Agency, 401 M St., SW, Washington, DC 20460) History unknown
- 4) Weisburger, Elizabeth K. Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. Journal of the National Cancer Institute 1981; 67(1): 75-88
- 5) Texaco Inc: Developmental Toxicity Study in Rats with 1, 3-Dioxolan-2-one (Ethylene Carbonate) (Final Report) 1991-05/17/1991
- 6) Hanley, T.R. Jr. et al. Toxicology and Applied Pharmacology 1989; 100(1): 24-31
- 7) MSDS-OHS (Material Safety Data Sheets-Occupational Health Service Inc): Ethylene carbonate OHS09345, Section 11 Toxicological Information

和名 エチレングリコール
英名 Ethylene glycol

CAS 107-21-1
別名 1,2-Ethandiol (GCI); Glycol (GCI, 7CI); 1,2-Dihydroxyethane; 1,2-Ethylene glycol; 1,48AR; 2-Hydroxyethanol; Dowtherm SR 1; Ethylene alcohol; Ethylene dihydrate
収載定書 薬品類(2003) 外原薬(2006)
用途

最大使用量
該当文献なし

単回投与毒性

Table with columns: 動物種, 投与経路, LD50 or LD50, 文献. Rows include Mouse, Rat, Molt, Hec, Rabbit, and Ix.

反復投与毒性

Table with columns: 投与経路, 投与量, 期間, 所見, 文献. Row for Mouse.

ラット

Table with columns: 投与経路, 投与量, 期間, 所見, 文献. Row for Rat.

Table with columns: 経皮, 経球, 経口. Rows for skin, eye, and oral exposure.

その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見
臨床

未知量のエチレングリコールを経口摂取し5時間後に昏倒状態の23歳男性が入院した。血中濃度は112.6mg/100mL。重篤な代謝性アシドーシスがみられ、処置を行うも27時間後に死亡した。23) (Hantson P et al, 2002)

その他

20例の被験者に対してエチレングリコールのエアゾルが暴露された。平均一日濃度3.56-88.8mg/m3を20-22hr/日、4週間専用のチャンパー内での暴露により、のどの刺激、頭痛が発現した。140mg/m3では著しい上気道の刺激が見られ、203mg/m3で発現する刺激と類似については忍容性に問題があると考えられた。血液及び尿中のエチレングリコール及び代謝物の測定値には、暴露されなかった対照群14例との間に有意差はみられなかった。24) (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001)

過量投与の摂取により、嘔気、嘔吐、腹痛、脱力、めまい、知覚脱失、けいれん、抑うつが発現が認められる可能性がある。直接接触により目、鼻、皮膚の刺激や、感作が惹起される可能性がある。25) (O'Neil, M.J. (ed.), 2001)

引用文献

- 1) GISAAA: Gigiena i Sanitariya 1987; 32(3): 31
2) VCVGK: Bandman et al., "Vrednie chemicheskije veshstva, galogen i kislodorodergashie organicheskie soedinenia" (Hazardous substances, Galogen and oxygen containing substances), Chimica 1994; -: 139
3) NPRI: Raw Material Data Handbook (National Assoc. of Printing Ink Research Institute, Francis McDonald Sinclair Memorial Laboratory, Lehigh Univ., Bethlehem, PA 18015) 1974;:49
4) KRKRDIT: Kriobiologiya i Kriomeditsina Cryobiology and Cryomedicine 1981;9: 38
5) JHTAB: Journal of Industrial Hygiene and Toxicology 1941; 23: 259
6) RMVEAG: Recueil de Medecine Veterinaire (Masson Pub. USA, Inc., Year Book Medical Pub., 35 E. Wecker Dr., Chicago IL 60601) 1978;154: 137
7) NTPTR: National Toxicology Program Technical Report Series (Research Triangle Park, NC 27709) 1993; NTP-TR-413
8) JOUOD4: Journal of UOEH (University of Occupational and Environmental Health) (Univ. of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahata-nashi-ku, Kitakyushu 807, Japan) 1991;13:13
9) TGANAK: Taiitologiya i genetika Cytology and Genetics, 1985; 19: 436
10) PAACA3: Proceedings of the American association for Cancer Research (Waverly Press, 428 E. Preston St., Baltimore, MD 21202) 1980; 21: 74
11) PNASA8: Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America (National Academy of Sciences, Printing & Pub. Office, 2101 Constitution Ave., Washington, DC 20418) 1982; 79: 1171
12) CHYCDW: Zhonghua Yufangyixue Zazhi Chinese Journal of Preventive Medicine (Chins International Book Trading Corp., POB 2820, Beijing, Peop. Rep. China) 1988; 20: 289
13) WDZAEK: Weisheng Dulexue zazhi Journal of Health Toxicology (Weisheng Dulexue Zazhi Bianbu, Dongcheng, Deyang Menwai, Beijing, Peop. Rep. China) 1994; 8: 12
14) NTIS: National Technical Information Service (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information #PB88-204328/AS
15) TXAPAB: Toxicology and Applied Pharmacology (Academic Press, Inc., 1 E. First St., Dulth, MN 55802) 1985; 81:113
16) NTIS: National Technical Information Service #PB84241108
17) NTIS: National Technical Information Service #PB88177383
18) NTIS: National Technical Information Service #PB91-211219

生殖毒性

Table with columns: 試験項目, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Rows for chromosome analysis, body fluid, and DNA damage tests.

生殖性
該当文献なし

生殖発生毒性

Table with columns: 投与経路, 投与量, 期間, 所見, 文献. Rows for rat studies on embryonic effects and parental effects.

マウス

Table with columns: 投与経路, 投与量, 期間, 所見, 文献. Rows for mouse studies on embryonic effects and parental effects.

ウサギ

Table with columns: 投与経路, 投与量, 期間, 所見, 文献. Row for rabbit study on embryonic effects.

生殖刺激性

Table with columns: 投与経路, 投与量, 曝露時間, 影響, 文献. Row for rabbit study on reproductive stimulation.

- 19) UCDS: Union Carbide Data sheet (Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817) 1965; 7: 21
20) BSJCAE: "Pprehled Prumyslove Toxikologie; Organicka Latky", Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986; -: 205
21) NTIS: National Technical Information Service LMF-89
22) BUYRAI: Bulletin of Parenteral Drug Association (Philadelphia, PA) 1977; 31: 25
23) Hantson P, et al. Am J Forensic Med Pathol. 2002; 23(2): 159-61
24) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices for 2001. Cincinnati, OH, 2001; 6
25) O'Neil, M.J.(ed.). The Merck Index 13 Edition, 2001:875

メニューへ |

和名 エチレンジアミン
 英名 Ethylenediamine

CAS 107-15-3
 別名 1,2-ethanediamine
 収載定規書 JPC(15) USP/NF(28/23) EP(5)
 用途 安定(化)剤、溶解補助剤

最大使用量
 静脈内注射 30mg、皮下注射 30mg

口鼻回投与毒性

動物種	投与経路	LD50orLD01	文献
マウス	腹腔内	200 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
	皮下	424 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
ラット	経口	500 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
	腹腔内皮下	76 mg/kg 300 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾ Lewis, 1996 ⁷⁾
モルモット	経口	470 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
ウサギ	経皮	730 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾

口反復投与毒性

ウサギにおいて、エチレンジアミンの反復投与により、出血及び気管支肺炎、腎炎、肝臓の毒性を伴う肺浮腫が認められた。⁸⁾ (Clayton ed.) 1993-1994)

エチレンジアミン含有飼料 (2.7 g/kg/day) を7日間、ラットもしくはマウスに供与した。体重増加量及び臓器重量の低下が高用量でみられた。ラットに過剰飼料を用いて0.05, 0.25, 1.00 g/kg/dayを3ヵ月間供与した結果、体重増加量の顕著な低下が高用量群の雌雄で認められた。投与期間中の死亡はみられなかった。用量依存的な肝臓の多形性及び軽度の肝細胞毒性が認められた。¹⁰⁾ (Yang et al. 1983)

マウスを用いた90日間経口投与試験において、600 mg/kg群では全例が死亡した。無毒性量は100 mg/kg/dayであった。より高い用量において、腎臓の障害が認められた。ラットでは、800 mg/kg群で65%が死亡した。腎臓及び子宮への影響が、600及び800 mg/kg群で認められた。腹の硬化(白内障、結核炎、角膜炎の混濁、網膜の萎縮)が、ラットのすべての用量でみられた。¹⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991)

口鼻回投与毒性

試験系	試験系	濃度	結果	文献
慢性突然変異	メチレンジアミン (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	0.01-1 mg/plate (±SD)	陰性	Laung, 1994
	メチレンジアミン (TA7001, TA7002, TA7003, TA1537, TA98)	50-1000 µg/mL (-SD)	陰性	Gea, 1998

7) Lewis RJ (ed.): Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volume 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996, p.1947.
 8) Slesinski RS et al: Mutat Res 124(3-4): 299-314, 1983.
 9) U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) on Ethylene diamine (107-15-3) Available form: <http://www.epa.gov/nlepgm3/ris> on the substance file list as of March 15, 2000.
 10) Yang RSH et al: Fundam Appl Toxicol 3(6): 512-520, 1983.

|メニューへ|

	メチレンジアミン (TA7004, TA7005, TA7008)	50-1000 µg/mL (-SD)	陰性	Gea, 1998
	メチレンジアミン (TA7006)	50-500 µg/mL (-SD)	陰性	Gea, 1998
優劣致死試験	ラット	?(交配前23週間投与)	陰性	Slesinski RS, 1983 ⁸⁾

口鼻回投与毒性

Classification: D (ヒトのがん原性物質には分類されない)⁹⁾ (IRIS, 2000)

G3H系雄マウスに、1%エチレンジアミン水溶液の25 µLを一生産に相当する期間経皮投与した。がん原性を示唆する変化は認められなかった。⁴⁾ (Depass et al. 1984)

口鼻回投与毒性

CD-1系妊娠マウスにエチレンジアミンの400 mg/kgを、妊娠6-13日に飲水に混ぜて供与した。出生児体重の低下がみられた。母動物への影響は認められなかった。⁴⁾ (Hardin et al. 1987)

妊娠ウサギ (NZW) の妊娠6-19日に、エチレンジアミン0, 10, 40, 80 mg/kgを経口投与した。ウサギの胎児形成期投与における無毒性量は80 mg/kg以上と考えられた。(NTO, 1993)

口鼻回投与毒性

エチレンジアミンの高気圧、乾燥、気道に対する刺激性を示し、液体は皮膚腐食性及び角膜損傷の原因となる。ラットにおける高気圧(484 ppm)の反復曝露により、脱毛、肺、腎臓、肝臓の損傷が出現し、225及び132 ppmにおいても軽度の発現が認められる。125 ppmの37時間曝露では、影響はみられなかった。ラットにおいて、300 mg/kgの腹腔内投与により尿結晶障害及び蛋白尿が認められた。²⁾ (Clayton ed.) 1981-1982)

エチレンジアミンの原液はウサギの皮膚において腐食性を示し、8-12分で組織は完全に破壊された。10%濃度では中等度の、1%では軽度の刺激性を示し、0.1%では皮膚反応は認められなかった。¹⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991)

口鼻回投与毒性

エチレンジアミンの急性毒性試験において、EDTA NaもしくはエチレンジアミンのpHテストを行った。エチレンジアミン投与動物において、急性毒性が確認された。(Henck JW et al. 1980)

モルモットを用いて、エチレンジアミン (EDA) の急性毒性をDNOCと比較した。EDAの急性毒性が認められた。経口投与による免疫寛容は、いずれの化合物においても誘導されなかった。⁵⁾ (Eriksen K, 1979)

口鼻回投与毒性

該当文献なし

口鼻回投与毒性

- 口鼻回投与毒性
- 1) American Conference of Government Industrial Hygienists, Inc. Documentation of the Threshold Limit Value and Biological Exposure Indices. 6th ed. Volume I, II, III. Cincinnati, OH: ACGH, 1991, p.803.
 - 2) Clayton GD and Clayton FE (eds.): Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, volume 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 3rd ed. New York John Wiley Sons, 1981-1982, p3138.
 - 3) Department of Health, Human service, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program; Developmental Toxicity Studies of ethylenediamine (CAS no. 107-15-3) in New Zealand White rabbits. NTP study no. TER92020. (March 1993). <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/pub-1170.html> as of August 19, 2002.
 - 4) Depass LR, Fowler EH, Tang RSH: Dermal oncogenicity studies on ethylenediamine in male G3H mice; Fundam Appl Toxicol 4(4):641-645, 1984.
 - 5) Eriksen K: Contact Dermatitis 5(5): 293-298, 1979.
 - 6) Hardin BD et al: Teratog Carcinog Mutagen 7: 29-48, 1987.

