

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 コロイド性含水ケイ酸アルミニウム  
英文名 Colloidal Hydrous Aluminum Silicate

CAS

別名 オスモスN

収載公定書 薬添規

用途 基剤

■ 最大使用量

一般外用剤 36mg/g

以下については該当文献なし

■ 単回投与毒性

■ 反復投与毒性

■ 遺伝毒性

■ 癌原性

■ 生殖発生毒性

■ 局所刺激性

■ その他の毒性

■ ヒトにおける知見

■ 引用文献

| メニューへ |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 コロジオン  
英文名 Collodion

CAS 9004-70-0  
別名 セルロイド  
収載公定書 JP(8) USP/NF(26/21)  
用途 溶剤, 粘着剤, 基剤

☒ 最大使用量  
一般外用剤 適量, その他の外用 0.42mg/mL

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

その他

著者は、wart paintの媒体、フレキシブルなコロジオンBPの組成に含まれるコロホニウムによるアレルギー性の接触皮膚炎の2つのケースを述べた。パッチと開放反復貼付テストによってその他の成分の接触アレルギーの欠如を確認した。患者は様々な粘着性の膏剤に対してアレルギーを起こすことが知られていた。コロホニウムを含んでいないフレキシブルなコロジオンUSPはいつでも推奨される。<sup>1)</sup> (Lachapelle et al., 1990)

☒ 引用文献

1) Lachapelle JM, Leroy B. Allergic contact dermatitis to colophony included in the formulation of flexible collodion BP, the vehicle of a salicylic and lactic acid wart paint. Dermatol Clin. 1990; Jan; 8(1): 143-6.

| メニューへ |

和名 サッカリン  
英名 Saccharin

CAS 81-07-2  
収載規定書 食品(7) 外原規(2008) USP/(27/22) EP(4)  
用途 甘味料, 調味料

最大使用量  
錠投与 8mg

EU JECFA の評価

ADI(1日許容摂取量): 0-5 mg/kg bw/日(サッカリン, 同カルシウム塩, カリウム塩, ナトリウム塩のグループADIとして)  
(第28回 1984), (第41回 1983年) JECFA第11回で評価され, その後第21回(1978年), 第24回(1980年), 第26回(1982年), 第28回(1984年)に評価され, 第21回JECFAで既に設定されているunconditional ADI 0-5 mg/kg bwを暫定ADI 0-2.5 mg/kg bwに変更するに, 特殊用途のみに限定し設定されたconditional ADI 0-15 mg/kg bwを削除した。この理由は動物試験により, サッカリンを長期にわたり, 過量摂取した場合に, 発がん性のリスクが懸念されたためである。その後, 暫定ADIを継続し, 第28回(1984年)JECFAで, これまでに得られたデータの再評価を行って, サッカリン, 同カルシウム塩, カリウム塩, ナトリウム塩のグループADIとして0-5 mg/kg bw/日とした。無作用量(NOEL): ラット1%濃度(500 mg/kg 体重/日)に相当<sup>3)</sup>

以下のデータには, サッカリンナトリウムのデータも含まれる

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> 又はLO <sub>EL</sub>	文献
マウス	経口	17,500 mg/kg bw	Taylor et al., 1988 <sup>1)</sup>
	腹腔内	5,300 mg/kg bw	Taylor et al., 1988 <sup>1)</sup>
	経口	17,500 mg/kg bw	Tanaka, 1984 <sup>1)</sup>
ラット	経口	14,200-17,000 mg/kg bw	Taylor et al., 1988 <sup>1)</sup>
	腹腔内	7,100 mg/kg bw	Taylor et al., 1988 <sup>1)</sup>
ハムスター	経口(F)	8,700 mg/kg bw	
(8-day LD50値)	経口(M)	7,400 mg/kg bw	Althoff et al., 1975 <sup>1)</sup>
ウサギ	経口	(5,000-9,000 mg/kg bw/LD)	Folin & Herter, 1912 <sup>1)</sup>
イヌ	腹腔内	2,500 mg/kg bw/LD	Becht, 1920 <sup>1)</sup>

反復投与毒性

ラット  
1群雄雌10匹の離乳ラットに次に示す飼料を13週投与した。(1)対照群, (2)サッカリンナトリウム20,000ppm(2%), (3) o-sulfamoyl 臭素酸(o-SABAと略)20,000ppm(2%), (4) o-カルボキシベンゼンスルホン酸アンモニウム(A-a-CBSと略)20,000ppm(2%), (5) サッカリンナトリウム100ppm(0.01%) + o-SABA450ppm(0.045%) + A-a-CBS450ppm(0.045%), (6) サッカリンナトリウム500ppm(0.05%) + o-SABA2250ppm(0.225%) + A-a-CBS2250ppm(0.225%), (7) サッカリンナトリウム2000ppm(0.2%) + o-SABA900ppm(0.9%) + A-a-CBS4250ppm(0.9%) (なお, A-a-CBS及びo-SABAはサッカリンの加水分解物である。) 体重増加率, 投与量(1週間毎)を検査し, 行動観察を行った。血液学的検査(RBC, 赤及び球形白血球数, ヘモグロビン, ヘマクリット), 血液化学的検査(ブドウ糖, BUN, 血清アルカリ

できない<sup>2)</sup> (Fahrig, 1982)

発癌性

マウス  
1群50匹の雄Swissマウスに18ヶ月, 対照群(2群), 10%砂糖, 5%サッカリンをそれぞれ連続投与した。実験開始1週間前, 半数のマウスには0.2mlのポリエチレングリコールを胃へ強制投与し, 残り半数のマウスにはベンゾ(a)ピレン90µgを含有するポリエチレングリコールを同様に胃へ強制投与した。体重, 生存率は対照群と比較し, 有意差を生じ認められなかった。ベンゾ(a)ピレンの投与は明らかに前胃上皮にneoplasmの発生率が高かったが, 他の投与群でこのようなneoplasmに同じ効果はなかった。全てのマウスについて, 注意深く肉眼観察を行った結果, 膀胱にneoplasmの発生は認められなかったが, 顕微鏡観察は行わなかった。<sup>1)</sup> (Roe et al., 1970)

Bio-Research Consultants Inc. で2度行った実験で, 1群8週令の雄雌マウス25匹にサッカリン0, 10000又は50000ppm(0, 1, 5%に相当)を24ヶ月間, 連続投与した。  
各投与群に発生した膀胱腫瘍は次のとおりであった。対照群の雄: 19匹中1匹, 1%サッカリン投与群の雄: 1度目の試験では15匹中0, 2度目の試験では15匹中0, 5%サッカリン投与群の雄: 1度目の試験では15匹中1匹, 2度目の試験では10匹中2匹であった。各投与群の雌マウスではいずれの群も膀胱腫瘍の発生はなかった。<sup>1)</sup> (Homburger, 1978)

1群雄雌50匹の30日令マウスにサッカリン0, 0.2, 1.0又は5.0%を21ヶ月間, 連続投与した。投与による悪影響は認められなかった。<sup>1)</sup> (Miyaji, 1974)

ハムスター

1群雄雌30匹の8週令のマウスに, サッカリン0, 0.15%, 0.31%, 0.625%, 又は1.25%を飲料水で一生投与した。平均生存期間は50-60週であった。全体の腫瘍発生数は, 対照群において10.1%(168匹中), サッカリン投与群において14.7%(289匹中)で, 腫瘍のタイプは対照群と同じであった。又, 膀胱neoplasmの発生は両群とも認められなかった。<sup>1)</sup> (Althoff et al., 1975)

ラット(1世代投与試験)

サッカリンの2年間投与試験を最初に行い, 対照群(雄7, 雌9匹), サッカリン1.0%(雄10, 雌10匹), 5.0%(雄9, 雌9匹)連続投与した。サッカリンの投与により, 死亡率, 血液学的検査, 臓器重量(肝臓, 腎臓, 脾臓)には明らかな影響が認められなかった。唯一病理学的変化が認められたのは5%投与群で7匹にリンパ肉腫が観察された点である。膀胱の組織学的検査は行わなかった。<sup>1)</sup> (Fitzhugh et al., 1951)

1群雄雌20匹のラットからなる5群に, サッカリンを2年間, 0, 0.005, 0.05, 0.5又は5.0%を連続投与した。更に, 陽性対照群として, トリパンブルーの1%水溶液を2週間1度, 1年間, 連続投与した。サッカリン5%投与群並びにトリパンブルー投与群では対照群に比べ死亡率が高かった。また, 0.05%投与群では, 対照群よりも死亡率は低かった。サッカリン5%投与群の雄では, 対照群に比べ膀胱癌が多くなるかわからず, 成長遅延が観察された。5%投与群の雌1匹, 雄4匹に膀胱結石が観察され, 雄1匹では更に腎臓結石も認められた。結石が認められた雌ラットでは膀胱に移行性及上皮腫瘍が認められたが, 5%投与群の結石を認めなかった他の雌ラットについては, 過形成, 乳頭腫が観察された。全てのラットで結石は認められなかった。<sup>1)</sup> (Lesell, 1987)

1群54匹の40日令ラットにサッカリン0, 0.2, 1.0又は5%を28ヶ月連続投与した。サッカリン投与による腫瘍の発生は何ら認められなかった。<sup>1)</sup> (Miyaji, 1974)

Liton Biometricsで行われた試験で, 1群雄雌26匹のラットからなる3群に, サッカリン0, 1又は5%を24ヶ月連続投与した。なお, 試験は2度繰り返した。24ヶ月時点における腫瘍発生割合は, 最初の試験の対照群で45%及び60%, 2度目の試験で80%, 雄で55%であった。このように対照群においても高い腫瘍発生率であるように, 試験結果も幅広い変動があることを留意することが必要である。2度目の試験で, サッカリン高投与群の雌ラットの膀胱に乳頭腫が認められたが, 他の投与群では認められなかった。<sup>1)</sup> (NRC, 1974)

1群8週令の雄ラット25匹からなる3群に, サッカリン0, 10000又は50000ppm(0, 1又は5%に相当する。)を24ヶ月連続投与した。試験は重複して行った。膀胱癌の発生は, 最初の試験で, 対照群: 16匹中1匹, 1%サッカリン投与群: 13匹中1匹, 2度目の試験では15匹中1匹, 5%サッカリン投与群: 最初の試験では12匹中1匹, 2度目の試験では14匹中0であった。<sup>1)</sup> (Homburger, 1978)

生殖毒性

マウス  
21匹の妊娠マウスに40-188 mg/kg bw/日のサッカリンを, 3度出産を行う期間を通じて投与したが, 成長, 同胎児数, 出産時の生存児数については, 砂糖を投与した対照群と比較し差は認められなかった。<sup>1)</sup> (Lehmann, 1929)

マウスによる慢性試験結果は陰性であった。<sup>1)</sup> (Tanaka, 1984; Lorke, 1988; Kroes et al., 1977)

オスターゼ, SGPT), 尿検査(アルブミン, ブドウ糖, 顕微鏡観察項目, pH, 比重)について, 試験開始前, 試験中間点, 試験最終時点でそれぞれ検査した。全ての動物を検査し組織学的検査を行った。肝臓, 腎臓, 脾臓, 生体組織重量を測定し, 体重に対する割合を算出した。これらの結果は全ての指標において, 対照群及びサッカリン投与群の間で有意な差異は認められなかった。<sup>1)</sup> (Kennedy et al., 1978)

1群25匹(雄5匹, 雌20匹)のラットにサッカリン0, 1.0, 10%を38週間, 連続投与した。同グループには一生連続サッカリンを0, 0.1, 1.0%投与した。第2の試験で, 各群から雄1匹を選び交配させ, 各同胎児数から4匹の子ラットを選び, 雄と同等量のサッカリン含有餌で一生飼育した。10%投与群では成長が抑制されたものの, 投与群における主要な臓器の組織学的検査結果には悪影響は認められなかった。<sup>1)</sup> (Fantus & Hektoen, 1923)

イヌ

雄, 雌各1匹のイヌにサッカリン150mg/日を, 18ヶ月間, 連続投与した。体重, 妊娠, 及びその他機能に影響は認められなかった。胎児も正常に成長した。<sup>1)</sup> (Bonjean, 1922)

サル

1群雄雌3匹のrhesus monkeysにサッカリン0(対照群), 500mg/kg/日, 及び1群雄雌2匹のサルに20, 100mg/kg/日をそれぞれ8日間/週, 78週間投与した。投与群では2匹, 対照群では2匹のサルが実験終了前に死亡したが投与によるものではなかった。試験期間中種々の機会に行った代謝試験において, 大部分のサッカリン投与群に代謝されないまま尿中に排泄された。病理学的検査及び尿量, 血液学的検査, 臨床化学的検査結果はいずれもサッカリンの投与による有意な変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (McCheaney et al., 1977)

1群10匹のサルからなる2群にサッカリン25mg/kg bwを経口投与した。1群は平均122ヶ月間5回/週の頻度で投与し, 他群は同様に38ヶ月投与した。試験開始後, 動物の死亡ではなく, 毒性又は腫瘍の発生は認められなかった。<sup>2)</sup> (Anderson & Sieber, 1983)

遺伝毒性

サッカリンの遺伝毒性試験結果まとめ<sup>3)</sup>

試験	試験系	濃度 µg/ml	結果	文献
Cell mutation/ウイバイン感受性	人RS細胞	10-22.5mg/ml	陽性	Suzuki and Suzuki 1988 <sup>1)</sup>
In vitro 染色体異常試験	チキニス/ハムスター肺腫瘍細胞	8-16 mg/ml	陽性	Ashby and Ishidate 1986
In vitro 染色体異常試験	ICR/Swiss雄マウス	0, 0.5, 1.0, 1.5 g/kg bw/day, p.o. 24日間	陽性	Prasad and Rai 1987 <sup>1)</sup>
優性致死試験	ICR/Swiss雄マウス	0, 1及び2 g/kg bw/12時間 × 5, p.o.	陽性	Prasad and Rai 1986
染色体による遺伝毒性	ショウジョウバエmeiosis repair deficient	0.5, 5.0, 50mgを栄養液へ添加	陽性	Lamm et al. 1988

Ashby (1985)のレビューによると, サッカリンによる変異原性の誘発はサッカリンとDNAが相互にイオン対を共有するようなものである。測定に使用した濃度のイオンパルスによるものではないかとされている。In vitroで見られるmutagenicityの指標とin vivo試験で見られる非常に弱い活性の前駆は食品の遺伝毒性プロファイル似たものと結論される。

サッカリンの異なる濃度でも(8-16mg)チキニス/ハムスター肺腫瘍と同じような染色体異常誘発の活性を示している。オウシ(Ashby and Ishidate 1986), このような活性は塩化のイオン濃度及び強電圧の両者が原因となっている。マウスのリンパ細胞(Brusck 1988; Moor and Brock 1988)及びSaccharomyces cerevisiae(Parker and Borster 1987)を用いたテストで, 高濃度の食塩で突然変異及び染色体異常が生じることが証明されている。

種々のコートラー遺伝子を持つヘテロ接合体マウスの胎児に, 親マウスを通して, 0.075, 0.75, 1.5, 3.0, 5.0又は7.5µg/kg bw/日のサッカリンを, 妊娠8, 9又は10日目に強制投与し子宮内暴露した。サッカリン投与マウスのカラスボットの発芽率は対照群が0.9(P=1×10<sup>-8</sup>)であるのに対し, 3.8%と多かったが, 有意差は認められなかった。<sup>2)</sup> (Mathon & Dawson, 1982)

これに対し, Fahrig (1982) はサッカリン(Remsen-Fahrig法で製造した)もので, OTSが27pm濃度で, 遺伝子発現を非突然変異物質と分類している。サッカリンを妊娠10日目に10µg/kg bw投与した結果, 701匹の子動物中, 遺伝子に基づくと判断されるものは1%のみであった。1µ/OTS kg体重の影響(経口投与)も3回繰り返したテストしたが, 統計的に有意差が見られたのは1度だけであった。従って, OTSは突然変異物質であるかどうかはこの試験のみでは判断が

ラット

Remsen-Fahrig法で製造したサッカリンを0, 0.05, 0.5又は5%を14週間連続投与した後, 各グループ毎の対で交配した。母ラットには交配期間, 妊娠期間, 授乳期間を通じ試験飼料を投与した。分娩5日前に隔離し出産させ, 出産後哺乳するまで新生児と同居させた。新生児の生存数を28日間記録した。記録には親の確認, 出産児数(雄, 雌, 生存数, 死亡数), 出生後4, 21日目の生存数, 28日間生存児の体重が含まれる。この結果は, サッカリンは交配力, 生存児数, 生存児の体重増加率に影響を及ぼさなかった。サッカリンを投与した全ての群では, 対照群と比較し周産期死産数は少なく, 平均出生児数も減少した。結果については統計的知識を有していないが, これらの低下に関しては投与グループ全体の傾向ではなく, 各グループに偏して低下した1-2匹の結果が有しているものもある。従って, これらの変化は通常の試験における変動内にあるものと推測される。生存及び死亡胎児の内臓観察は異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (NAS, 1974)

ラットによる慢性試験結果は陰性であった。<sup>1)</sup> (Boug et al., 1967; Fritz & Hess, 1969; Lesell, 1970; Taylor & Friedman, 1974)

サッカリンを0.3%含有する餌を妊娠期間中投与した。対照群の胎児の異常水晶体の発生頻率は12.4%であったのに対し, サッカリンを投与した母鼠の胎児は37.9%であった。<sup>1)</sup> (Lederer & Pottier-Arnould, 1973)

ウサギ

ウサギによる慢性試験結果は陰性であった。<sup>1)</sup> (Boug et al., 1967; Koltzsch, 1968; Lesell, 1970; Tanaka et al., 1974)

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

成分及び膀胱上皮増殖に及ぼすサッカリンの影響<sup>3)</sup>  
塩の種類  
異なるサッカリンの塩(ナトリウム, カリウム, カルシウム及び酸)を10週間投与したところ, 塩の種類により膀胱上皮における腫瘍した(3H-thymidine)に異なる影響を与えることが判明した(Hasegawa & Oshio 1988)。ナトリウム塩の誘発が最も大きな影響をもつ塩種で(0.5±0.2%)で, カリウム塩は有意差が認められたもの(0.2±0.1%), カルシウム塩は発育対照群と変わらず(0.1±0.1%)。酸(サッカリン)は対照群と同じ(0.08±0.04%)となった。この場合全ての試験で尿中の遊離塩イオン(サッカリン)は連続投与に比べて低下した。ナトリウム, カリウム塩は尿中の増加でもした。pHも対照群と比較しやや高くなる。一方, カルシウム塩と酸はpHが低くなり, 尿量には変化が認められなかった。これらの結果は, 以下の試験でも確認されている。即ち, 200µmol/gの異なるサッカリンの塩種(ナトリウム塩と5%に相当)を含有する餌を10週間投与した。ナトリウム塩及びカリウム塩を投与したラットでは膀胱上皮細胞の増殖率が認められ, カルシウム塩及び酸を投与した群では認められなかった。この影響は尿中のサッカリンの濃度や尿中の濃度とは関連し独立した現象である。<sup>2)</sup> (Anderson et al., 1988)  
カルシウム及び塩の種類で異なることに関して, サッカリン分子の電子構造によるものか, 核磁気共鳴スペクトロメータで調査した。その結果, 水素, ナトリウム, カリウム, カルシウム, マグネシウム, 炭素, 尿素の各イオン濃度が変化していることが観察された。これらのイオン濃度は, 生理学的濃度の場合にはサッカリン分子の電子構造を測ることは難しい。<sup>3)</sup> (Williamson et al., 1987)

発癌プロモーター作用又はコラーゲン-ジエン作用  
N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine(BBN)又はN-2-fluorenylacetoate(2-FAA)を4週間投与した後, サッカリン5%濃度又は0.05%フェニルピタール含有飼料で32週間飼育した際の肝臓, 腎臓腫瘍の発生を調査, 増加させるかどうかを試験した。F344雄ラットに予め0.02%2-FAA又は0.01%BBN含有飲料水を投与した。その結果, 0.02%2-FAA及び0.01%BBN共に肝臓, 腎臓の発癌を誘発したが, サッカリン, フェニルピタールのプロモーター作用は特定の腫瘍のみ認められた。<sup>2)</sup> (Nakanishi et al., 1982) 同様の結果はTsuuda et al.も報告している。<sup>2)</sup> (Tsuuda et al., 1983)

F344雄ラットに0.01%BBN含有飲料水を4週間与え, その後試験対象物質を投与した。サッカリンの用量相関の雄雌ラットで, BBN投与後32週間, サッカリン0, 0.04, 0.2, 1.0及び5%を連続投与した。ドーズレスポンスカーブからは0.2-5%投与で過形成を増加させる結果が得られた。同様に腫瘍発生も認められた。<sup>2)</sup> (Ito et al., 1983a), 同様の研究結果は他に報告されている。<sup>2)</sup> (Nakanishi et al., 1982; Tsuda et al., 1983)

口トにおける知覚

人で1-3.0 g/日のサッカリンを投与すると, 舌の金属性の甘味を感じるようになる(Carlson et al., 1923), 5-10 g

の単回投与では十分に耐えられ、経口で100g投与しても何ら害は認められなかった。致命的ではないが急性の中毒症状及びアレルギー症状が観察された。<sup>1)</sup> (NAS-HRC, 1985)

これまで報告されているサッカリン摂取に伴う悪影響の基本的なものも次のとおりである。

(1) サッカリン1-1、6g/日を摂取した人で、弱い消化不良が認められた。<sup>1)</sup> (Hertar & Folin 1911) サイクラメートとサッカリンを7g/日投与すると軟便が観察された。<sup>1)</sup> (Berrymann et al., 1988) この投与量でサッカリンの摂取量は7g/日となった。他の研究報告ではサイクラメートのみを5-7g/日投与した場合に軟便が生じると報告している。

(2) アレルギー反応については、基本的には光毒性或いは光感受性の反応であるが、その発生頻度は低い。あるケースでは同時に摂取したサイクラメートに起因するとしている。<sup>1)</sup> (Fujiita et al., 1985; Stritzler & Samuels, 1958; Kingsley, 1968; Boros, 1965; Meisel, 1952; Gordon, 1972; Taub, 1972) また、ある研究者はスルフォニルウレアと光毒性皮膚反応を示す同様の医薬品で、交差感受性が起こるのではないかとしている。接触皮膚炎と光感受性又は光毒性反応に関しては、仕事上でサッカリンに接触する人では報告されていない。<sup>1)</sup> (NAS, 1974)

#### 疫学的データ

サッカリンの摂取と膀胱癌との関係に関する1983年迄に報告されている疫学的データをMorgan & Wongは再評価し、その結果を報告している。評価した報告の中には、新報告及びJEFA提出されなかった報告(Walker et al., 1982; Hoover & Hertz, 1982; Jensen & Kambay, 1982; Morrison et al., 1982; Nakajima et al., 1982)が含まれている。これらのデータの統計学的分析結果から、サッカリンの摂取による膀胱癌発生リスクの相関性は1.19以上で95%の信頼性で相関性が認められた。<sup>2)</sup> (Morgan & Wong 1985)

1985年以降も、サッカリン摂取による膀胱癌発生リスクの疫学データも報告されている。この中には検死標本を用い、人の膀胱組織切片について組織学的検査を行い、細胞中の異常核酸の存在、数等を調査した面白い研究もある。282名の患者から採取した総数8503枚の切片を調査したところ、膀胱上皮における変化とサッカリン使用との関連性は認められなかった。<sup>3)</sup> (Garfinkel 1999)

他の重要なデータとしては、先にサッカリンに関連したリスクは男性で増加(発生確率1.8)し、女性では増加しないとする報告を行ったグループ(Howe et al., 1977)が、最近行ったケースコントロール調査結果では、826名の組織学的に異なる膀胱癌患者について調査したところ、サッカリンを含む多数の人工甘味料の利用と膀胱癌との関連性は、男女共に認められなかったとしている。<sup>3)</sup> (Risch et al., 1988)

2種のケースコントロール研究結果がアメリカで報告されており、膀胱癌と人工甘味料の摂取との関連性はなかったと報告している。その1つの研究報告は、173名の膀胱癌患者を、人工甘味料の摂取量で2グループに分け、人工甘味料使用飲料やテーブルトップ用甘味料を生産にわたり100倍以上使用していたグループとそれ以下のグループで調査しており(Paper et al., 1988)<sup>3)</sup>、他の研究は人工甘味料使用飲料を含めた溶液の摂取量を増加した場合の膀胱癌発生率増加の可能性を調査している。その結果は人工甘味料使用飲料の摂取量の増加と膀胱癌発生率の間には関連性が認められなかったとしている。<sup>3)</sup> (Stattary et al., 1988)

前記報告を含め、1983年迄に報告されている疫学的データの総合評価と同様、Morgan及びWongはそれ以降の疫学的データの評価を行っている。この結果は前回と同様であり、15報告の評価結果によるとサッカリンの摂取と膀胱癌の発生には相関性が認められなかった。<sup>3)</sup> (Elcock & Morgan 1992)

#### 参考文献

- 1) WHO Food Additive Series 17 (1983) <http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffmono/v17je25.htm>
- 2) WHO Food Additive Series 19 (1985) <http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffmono/v19je11.htm>
- 3) WHO Food Additive Series 32 (1993) <http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffmono/v32je09.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

## 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 サフラワー油

英名 Safflower Oil

OAS 8001-23-8

別名 紅花油、Liposyn、Carthamus tinctorius

収載公定書 薬品現(2003) 外原現(2008) (サフラワー油脂肪酸グリセリル) USP/NF(28/23) EP(4)

(Safflower oil, refined)

用途 賦形剤、分散剤、溶剤

最大使用量

経口投与 920mg

単回投与毒性

該当文献なし

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

サルモネラ菌(TA-97、TA-98、TA-100、TA1535)を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。<sup>1)</sup> (NTP Working group, 1994)

発癌性

ラットを用いた2年間の発癌性試験において、2.5、5、10m/4kgの紅花油投与群で腸外分泌腺の過形成と胸腺の発生率が僅かに増加した。<sup>1)</sup> (NTP Working group, 1994)

生殖発生毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

皮膚への刺激性 純粋な紅花油はウサギに対し、ニキビを軽度から中程度発生させた。しかし、最大5%紅花油を含む製剤ではウサギに対しなら影響も与えなかった。動物試験においては、目および皮膚に對して軽い皮膚刺激あるいは接触性皮膚炎を生じさせた。<sup>2)</sup> (J Am Coll Toxicol, 1985)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

最大5%紅花油含有製剤は、人の皮膚のかぶれ、およびかゆみ・光感受性などには陰性であった。このことから、紅花油が5%含有されている製剤は、現在の段階で、化粧品成分として安全であるといえる。<sup>3)</sup> (J Am Coll Toxicol, 1985)

10%、及び20%紅花油乳液の臨床効果、及び毒性を、5人の幼児及び子供を用いて2週間を超える期間比較検討した。それぞれの被験者は第1週に10%を、2週目に20%の乳液を投与された。10%乳液を投与された被験者では有意な体重増加が認められたが、栄養状態等において有意な変化は認められなかった。また、

いずれの被験者にも重大な副作用は認められなかった。<sup>3)</sup> (Coran et al., 1981)

#### 参考文献

- 1) NTP working group. Comparative toxicology studies of corn oil, safflower oil, and tricaprolylin in male F344/N rats as vehicles for gavage. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1994; 426: 1-314.
- 2) Final report on the safety assessment of safflower oil. J Am Coll Toxicol. 1985; 4(5): 171-97
- 3) Coran AG, Drongowski R, Sarahan TM, Wesley JR. Comparison of a new 10% and 20% safflower oil fat emulsion in pediatric parenteral nutrition. JPN J. Parenter. Enterl Nut. 1981; 5: ISS May-Jun 236-39

[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 サフラワー油脂肪酸  
英文名 Safflower Oil Fatty Acid

CAS 8001-23-8  
別名 紅花油、Liposyn、Carthamus tinctorius  
収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)  
用途 溶剤

■最大使用量  
経口投与 198mg

サフラワー油脂肪酸としての該当文献はない。以下については【サフラワー油】を参照。

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

| [メニューへ](#) |

和名 サラシミツロウ  
 英名 White Beeswax

CAS 8012-89-3  
 別名 オウロウ、ビーズワックス、白蠟(110532)、White Wax  
 収載公定書 JP(15) 食品(7)(ミツロウ) 外原薬(2008) USP/NF(28/23) EP(5)  
 用途 滑沢剤、基剤、結合剤、懸濁(化)剤、充沢化剤、コーティング剤、乳化剤、賦形剤、分散剤

口最大使用量  
 経口投与270mg、一般外用剤550mg/g、舌下適用100mg/g、直腸腔尿道用100mg、歯科外用及び口中用47.4mg/g

□ GRAS (184.1973 Beeswax (yellow and white))

□ JECPAの評価  
 ADIはミツロウ(Beeswax, White and Yellow)として「該行の使用条件下で許容」と記載されている。(99回会議、1992年)

□ 単回投与毒性

動物種等	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>5000mg/kg	ACT, 1984 <sup>1)</sup>

□ 反復投与毒性  
 該当文献なし

□ 遺伝毒性  
 In vitro  
 サルモネラ菌TA1535、TA1537、TA1538及びSaccharomyces cerevisiae菌 D4を用いた変異原試験において、プレート及び浮遊の培養条件下で代謝活性系の有無にかかわらず、5000又は10000ppmサラシミツロウは変異原性を示さなかった。<sup>1)</sup>(FASEB, 1975)

以下については該当文献なし  
 □ 致癌性  
 □ 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

□ この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

□ 引用文献  
 1) FAO nutrition Meetings Report Series No 30 Beeswax 1992 (accessed: Mar. 2005)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v03q11.htm>

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 サリチル酸エチレングリコール  
英文名 Ethyleneglycol Salicylate

CAS 87-28-5

別名 サリチル酸グリコール

収載公定書

用途 基剤, 溶剤

☑最大使用量  
一般外用剤150 mg/g

以下については該当文献なし

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 癌原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性

☑ヒトにおける知見

47歳男性で、骨軟骨症のためDolo-Arthrosenex GelRを塗布した結果、2週間後に投与部位に急性接触皮膚炎が発症した。8ヶ月後再度Dolo-Arthrosenex GelRを塗布したところ、再度急性接触皮膚炎が発症した。パッチテストを行った結果、Dolo-Arthrosenex GelR (as is) および 0.1～10%のサリチル酸エチレングリコールで陽性となった。サリチル酸エチレングリコールで陽性部位についてバイオプシー行い病理組織学的検査を行った結果、急性接触皮膚炎の特徴的な所見がみられた。<sup>1)</sup>(Boden, 1995)

☑引用文献

1) Reichert C, Gall H. Contact dermatitis from hydroxyethyl salicylate. Contact dermatitis 1995; 33: 275-6

| メニューへ |

和名 サリチルジメチル  
英文名 Methyl Salicylate

CAS 50-81-7  
別名  
収載公定書 食品(JIP(15), USP/NF(27/22), EP(4))  
用途 消炎剤, 芳香剤, 臭香料, 香料, 増味剤

最大使用量  
一般外用剤 8mg/mL, 歯科外用及び口中用剤0.01g/g, その他の外用1.25mg/mL

JECFAの評価  
ADIは0.5 mg/kg 体重/日。(第57回会議, 2001年)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
ラット	口投下	→5 g/kg体重	Frazer, 1959 <sup>2)</sup>
ラット	腹腔注	→5 g/kg体重	Frazer, 1959 <sup>2)</sup>
ラット	腹腔内	→5 g/kg体重	Frazer, 1959 <sup>2)</sup>
ウサギ	口投下	→5 g/kg体重	Frazer, 1959 <sup>2)</sup>
ウサギ	腹腔注	→5 g/kg体重	Frazer, 1959 <sup>2)</sup>
ウサギ	腹腔内	→5 g/kg体重	Frazer, 1959 <sup>2)</sup>

急性毒性の知見は、試料の粘りよう性により異なり、一般的に腹腔内投与>10ml/kgで観察された。Child et al., 1951<sup>2)</sup>

試されたシリコーン樹脂エマルジョンのうち、ヘキサメチルジシロキサンとデカメチルペンタシロキサンのみが、ウサギの皮内及び皮下投与において刺激性を示した。経皮投与においては、試した20種類の全てのシリコーンが一ヶ月間毒性を示さなかった。Rowe et al., 1948<sup>3)</sup>

反復投与毒性

雌ラット(5匹/群)にシリコーン樹脂エマルジョンをそれぞれ0.5%及び0.1%混ぜた飼料を3ヶ月間投与したところ、ラットの体重、成長度、血液尿素量及び臓器重量に変化は見られなかった。また、主要臓器の病理学的所見にも異常はなかった。Child et al., 1951<sup>2)</sup>

雌ラット(5匹/群)にシリコーン樹脂(液体:350 cSt)をそれぞれ0.1, 0.2, 0.5, 1.0及び20.0 g/kg体重の用量で28日間(わたり、20回投与したところ、ラットの体重、血液、臓器重量及び病理学的所見に異常は見られなかった。Rowe et al., 1948<sup>3)</sup>

粘りよう度が50、350、1,000、10,000及び60,000 cStのシリコーン樹脂をそれぞれ1%濃度の飼料でラット(雌雄各10匹)を1年間飼育したところ、ラットの体重、血液、臓器重量及び病理学的所見に異常は見られなかった。MacDonald et al., 1960<sup>7)</sup>

ジメチルポリシロキサン(DC151)をそれぞれ0.3%及び1.0%濃度の飼料でラット(15匹/群、対照群は10匹)を飼育したところ、体重、血液及び生存率は対象群と差がみられなかった。しかし、最大投与群に軽い体重抑制の傾向が認められた。Pollard, 1960<sup>7)</sup>

ヒトにおける知見

ジメチルポリシロキサンを含む製剤を胃カメラ検査時の潤滑剤及び抗凝結剤としてヒトに最高投与量200mg/日で用いられている。Dailly & Rider, 1954<sup>12)</sup> Garry, 1956<sup>13)</sup> Oswald, 1961<sup>14)</sup> Hock, 1962<sup>15)</sup> Entine, 1962<sup>16)</sup> Reinhart, 1961<sup>17)</sup>

ジメチルポリシロキサン(DC151)48mlを27名の患者に分割して3~13ヶ月間投与したところ、時折、吐き気を催す以外に著大な副作用は見られなかった。Pollard, 1960<sup>7)</sup>

低分子量ポリマーを含まないポリジメチルシロキサンM及び低分子量ポリマーを含むポリジメチルシロキサンAをゴマ油に溶解した又は乳化した試料を飲食物を管理したヒトに単回投与(ゴマ油溶解試料100mg/kg又は乳化試料30mg/kg)した。低分子量ポリマーを含まないポリジメチルシロキサンMを投与した場合は、投与後72時間の尿中の遊離シリコーン量及び溶解性シリコーン量の有意な増加は見られなかったが、低分子量ポリマーを含むポリジメチルシロキサンAの場合は、尿中の遊離シリコーン量及び溶解性シリコーン量の増加が見られた。投与されたポリジメチルシロキサンAの1.8~3.3%のシリコーン樹脂が尿中に排泄され、その中の約25%のシリコーン樹脂が溶解性シリコーンであった。シリコーン樹脂Mを投与されたヒトの呼吸を調べたところ、溶解性シリコーンは認められなかったが、シリコーン樹脂Aを投与されたヒトの呼吸中には、投与後8時間までに投与量の約0.35%のシリコーン樹脂が溶解性シリコーンとして検出された。検出された溶解性シリコーンは、主としてオクタメチルシクロテトラシロキサンであり、少量のデカメチルシクロペンタシロキサンを含んでいた。Anonymous, 1974<sup>18)</sup>

この項は食品・医薬品添加物の安全性研究の費用による研究である

引用文献

1) WHO Food Additive Series No.6 Dimethylpolyloxane ascorbate, 1981 (accessed, Dec. 2006 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je06.htm)

2) Frazer, A. C. (1959) Unpublished report dated November

3) Child, G. P., Pequin, H. O., Jr & Deichmann, W. B. (1951) Arch.industr. Hyg., 3, 479

4) Rowe, V. K., Spencer, H. C. & Bass, S. L. (1948) J. industr. Hyg., 30, 332

5) W. E. Lainer, G. E. & Deichmann, W. B. (1980) Arch.industr. Hyg., 21, 514 size:10.0pt>DJ

6) Pollard, H. M. (1960) Unpublished report supplied by Dow Corning Co

7) Toilet Goods Association, No. 45, 8-18 Carson, S., Weinberg, M. S. & Oser, B. L. (1966)

8) Frodsham, J. (1956) Unpublished report No. IHR/63, Imperial Chemical Industries Ltd., Industrial Hygiene Research Laboratories

9) Rowe, V. K., Spencer, H. C. & Bass, S. L. (1950) Arch. industr. Hyg., 1, 539

10) Frazer, A. C. (1959) Unpublished report dated November

11) Gloxhuber, C. & Hecht, G. (1955) Arzneimittel-Forsch., 5, 10

12) Dailly, M. E. & Rider, J. A. (1954) J.A.M.A., 155, 859

13) Garry, M. W. (1956) Amer. J. Gastroent., 25, 7

14) Oswald, W. J. (1961) Curr. Ther. Res., 3, 443

15) Hock, C. W. (1962) Med. Times, 90

16) Entine, J. H. (1962) J. Abdom. Eng., 4, 123

17) Reinhart, W. I. (1961) Med. Times, 89, 1099

粘りよう度が50及び350 cStのシリコーン樹脂をそれぞれ1%濃度の飼料でラット(雌雄各5匹/群、対照群は雌雄各10匹)を1年間飼育したところ、ラットの体重、血液、血液尿素、SGPT、コレステロール量、血清アルカリホスファターゼ、尿分析及び臓器重量に異常は見られなかった。また、主要臓器の病理学的所見も正常であった。Carson et al., 1966<sup>7)</sup>

シリコーン樹脂混合物(98%ジメチルポリシロキサン及び4%シリカエアロゲル)を1%濃度の飼料でラット(雌雄各5匹、対照群は雌雄各10匹)を1年間飼育したところ、ラットの体重、血液、血液尿素、SGPT、コレステロール量、血清アルカリホスファターゼ、尿分析及び臓器重量に異常は見られなかった。Carson et al., 1966<sup>7)</sup>

50%アンテフォームA(シリコーン・エース・シリカ)及び2%ベンタエリスリール・ジステアレート(乳化剤として)からなるシリコーン樹脂エマルジョンをそれぞれ0.5及び2%濃度の飼料でラット(雌雄各5匹/群)を約280日間飼育したところ、ラットの体重及び臓器重量に異常は見られなかった。血液も正常で、各グループの間で差が出たがその値も正常であった。Frodsham, 1956<sup>8)</sup> 上記で用いたのと同等なシリコーン樹脂混合物を1%濃度の飼料でウサギ(雌雄各3匹/群、対照群は雌雄各6匹)を8ヶ月間飼育したところ、2匹のラットで観察した全ての指標において投与群と対照群における差は見られなかった。Carson et al., 1966<sup>7)</sup>

粘りよう度が50及び350 cStのシリコーン樹脂をそれぞれ1%濃度の飼料でウサギ(雌雄各3匹/群、対照群は雌雄各6匹)を8ヶ月間飼育したところ、ウサギの体重、血液、血液尿素、SGPT、コレステロール量、血清アルカリホスファターゼ、尿分析及び臓器重量に異常は見られなかった。Carson et al., 1966<sup>7)</sup>

シリコーン樹脂0.300、1,000及び3,000mg/kg体重を毎週5日間投与で8ヶ月間イヌに投与したところ、投与群に軟便や排便が見られたほかは体重等の変化は見られなかった。3,000mg/kg体重投与群のイヌの便に少量のシリコーン樹脂が見受けられた。尿分析及び血液値にも変化は見られなかった。さらに、肉眼的及び病理学的所見にも異常はなかった。シリコーン樹脂の全ての投与群において、肝のクーパー細胞や実質細胞に致欠乏胆汁による褐色/藍色の沈着物が見られ、その現れ方にはシリコーン樹脂の用量相関性があった。また、同様な沈着物は最高投与群のイヌの肝小葉間の胆汁管にも見られたが、毒性学的な解釈は明確でない。Child et al., 1951<sup>2)</sup>

ジメチルポリシロキサン(DC151)1.0及び313g/kg体重/日をイヌ(雄2匹/群)に8ヶ月間投与したところ、イヌの行動学的所見、体重、血液及び尿分析には異常が見られなかった。また、毎月行った肝、脾臓、腎及び骨髄の生検でも異常は見られなかった。Pollard, 1960<sup>7)</sup>

シリコーン樹脂0及び0.3%濃度の飼料でラット(雌雄各25匹/群)を2年間飼育したところ、ラットの外見、成長、生存率、血液、血液尿素、肝脂肪、臓器重量、肉眼的及び病理学的所見に異常は見られなかった。Rowe et al., 1950<sup>9)</sup>

シリコーン樹脂0.01及び0.1%濃度の飼料でラット(雄30匹、雌10匹/群)を2年間飼育し、さらに2世代にわたって飼育を続けた。F1世代は28週で、F2世代は25週で断乳したところ、ラットの体重及び肉眼的及び病理学的所見には異常は見られなかった。小腸のわずかな重量増加が認められたが、統計的な有意差はなかった。腸管壁におけるシリコーン樹脂の沈着や他の臓器の過度な増大も認められなかった。また、腫瘍形成、肝臓、尿分析、脂肪沈着、腎臓及び血液値においても異常は見られなかった。Frazer, 1959<sup>10)</sup>

シリコーン樹脂0及び0.1%濃度の飼料でラット(10匹/群)を2年間飼育したところ、ラットの体重、行動学的所見及び病理学的所見に異常は見られなかった。Gloxhuber & Hecht, 1955<sup>11)</sup>

遺伝毒性  
該当文献なし

以下については反復投与毒性の項参照

生殖毒性  
生殖毒性  
局所刺激性

その他の毒性  
該当文献なし

18) Anonymous (1974) Report No. 4244 from Dow Corning Corp., Sines 10030 Project No. 0831



# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 三二酸化鉄  
英文名 Red Ferric Oxide

CAS 1309-37-1  
別名 ベンガラ、Diiron trioxide  
収載公定書 薬添規(2003) 食添(7)  
用途 着色剤

☑ 最大使用量  
経口投与 95.4mg、一般外用剤 93mg/g、舌下適用 微量、その他の外用 微量、殺虫剤

☑ GRAS(186.1300)

☑ JECFAの評価  
1日許容摂取量(ADI)は、酸化鉄類として0-0.5mg/kgとされている

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 酸化カルシウム

英文名 Calcium Oxide

CAS 1305-78-8

別名 生石灰, Lime

収載公定書 JP(15) 外原規(2006)

用途 溶解補助剤

☑最大使用量

静脈内注射 1.08mg

☑JECFAの評価

添加剤由来のカチオンを栄養的又は食事性に摂取する場合、GMP下に製造されたものについては、1日許容摂取量 (ADI)としての制限はない。1) (FAO Nutrition Meetings Series No.40abc, 1967)

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

1) FAO Nutrition Meetings Report Series No. 40A,B,C WHO/Food Add./67.29, Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization, 1967

| メニューへ |



を繰り返して受けている。検査の結果、慢性の鼻癌又は悪性腫瘍が77%に、癌腫が50%に見られた。癌腫発生では呼吸器上皮に異形成が見られ、扁平上皮化する像が認められた。カール性異変の比率及び上皮の異形成の程度はTiO<sub>2</sub>の曝露期間によって異なることが判明した。上皮及び鼻粘膜の異変は曝露開始後6ヶ月間で発生する。<sup>21)</sup> (Mickiewicz et al., 1984)

酸化チタン塵埃吸入による肺癌を伴った肺疾患の症例報告。患者は55歳の男性で酸化チタンの包装に約13年間従事していた。剖検時に右肺に乳頭状腫瘍が認められた。チタンは肺に散在性に蓄積され、肺質及び肺動脈にマクロファージの集積が見られた。細気管支と血管周囲の間質には軽度の線維化が認められた。<sup>22)</sup> (Yamadori et al., 1988)

チタン製造業における209名の従業員について調べた。四酸化チタン又は酸化チタン粒子に曝露されている地域の従業員は肺の換気容量が減少していた。胸膜疾患(斑点又は散在性の肥厚)が17%に見られ、チタン曝露の期間と関連していた。また、過去のアスベスト曝露とも関連していた。これらの所見は、酸化チタン及び肺動脈にマクロファージの集積が見られた。細気管支と血管周囲の間質には軽度の線維化が認められた。<sup>23)</sup> (Garabrant et al., 1987)

酸化チタンを曝露された工具1578名について、1950-1985年の癌、慢性呼吸器疾患の頻度及び1935-1983の死亡率を調査した。398名の工具の肺切片とレントゲン写真の異常有無を評価した結果、肺癌及び他の致死性呼吸器疾患に罹患するリスクは、酸化チタン曝露工具でも対照群より高くなかった。酸化チタン曝露と肺癌、慢性呼吸器疾患及びレントゲン写真の異常との間に有意な相関はなかった。また、酸化チタン曝露工具に肺腫瘍は観察されなかった。<sup>24)</sup> (Chen & Feyerweather, 1988)

酸化チタン曝露による肺癌の危険性を、モンリオール在住の35-70歳の男性で1979-1985年に肺癌と診断された957名、553名の健康人及び533名の肺以外の腫瘍に癌を有する患者について分析し、検討した。酸化チタン及び他のチタン化合物への曝露有無は産業保健士により、詳細な職業問診を基に評価した。その結果、肺癌患者33名と対象の健康人43名は酸化チタンに曝露されていると分類された(オッズ比:0.9)。曝露の頻度、レベル及び期間には一定の傾向は見られなかった。少なくとも5年間で又は高濃度曝露のオッズ比は1.0であった。酸化チタン曝露又は他のチタン化合物に曝露されていると分類された患者はほとんどなかったが、肺癌の危険性はこれらの化合物の曝露により有意でないが増加していた。結論として曝露の頻度及び低濃度曝露の一般化が関連した否定的な結果をもたらしたかもしれないが、本研究からは酸化チタンの職業的曝露が肺癌の危険性を増加させるとの示唆は得られなかった。<sup>25)</sup> (Boffetta et al., 2001)

#### 引用文献

- 1) Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide(TiO<sub>2</sub>) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985; 78: 179-92.
- 2) Bernard BK, Osheroff MR, Hofmann A, Manneer JH. Toxicology and carcinogenesis studies of dietary titanium dioxide-coated mice in male and female Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health*. 1990; 29: 417-29.
- 3) Zeng L, Zheng ZR, Zhang SQ. Pathogenic effects of titanium dioxide dust on the lung of dogs—a histopathological and ultrastructural study. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Bao*. 1989; 20: 88-91.
- 4) Nakagawa Y, Wakui S, Sakamoto K, Tanaka N. The photogenotoxicity of titanium dioxide particles. *Mutat Res*. 1997; 394: 125-32.
- 5) Lu PJ, Ho IC, Leo TC. Induction of sister chromatid exchanges and micronuclei by titanium dioxide in Chinese hamster ovary-K1 cells. *Mutat Res*. 1998; 414: 15-20.
- 6) Rahman Q, Lohani M, Dopp E, Parnas H, Jonas L, Weiss DG, Schiffmann D. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environ Health Perspect*. 2002; 110: 797-800.
- 7) Bischoff F and Bryson G. Tissue reaction to and fate of parenterally administered titanium dioxide. I. The intraperitoneal site in male Marsh-Buffalo mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1982; 38: 279-90.
- 8) Warner WG, Yin JJ, Wei RR. Oxidative damage to nucleic acids photosensitized by titanium dioxide. *Free Radic Biol Med*. 1997; 23: 851-8.
- 9) Uchino T, Tokunaga H, Ando M, Utsami H. Quantitative determination of OH radical generation and its cytotoxicity induced by TiO<sub>2</sub>-UVA treatment. *Toxicol In Vitro*. 2002; 16: 629-35.
- 10) Farin J and Oberdorster G. Biological effects and toxicity assessment of titanium dioxide anatase and rutile. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1985; 46: 69-72.
- 11) Driscoll KE, Lindenschmidt RC, Maurer JK, Higgins JM, Ridder G. Pulmonary response to silica or titanium dioxide: inflammatory cells, alveolar macrophage-derived cytokines, and histopathology. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1990; 2: 381-90.
- 12) Driscoll KE, Lindenschmidt RC, Maurer JK, Perkins L, Perkins M, Higgins J. Pulmonary response to inhaled silica or titanium dioxide. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1991; 111: 201-10.
- 13) Schapiro RM, Ghio AJ, Effros RM, Morrissey J, Almgren UA, Dawson CA, Hecker AD. Hydroxy radical

production and lung injury in the rat following silica or titanium dioxide instillation in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995; 12: 220-6.

- 14) Bezga RB, Farin J, Oberdorster G. Regression of pulmonary lesions produced by inhaled titanium dioxide in rats. *Vet Pathol*. 1997; 34: 592-7.
- 15) Kim JK, Lee WK, Lee EJ, Cho YJ, Lee KH, Kim HS, Chung Y, Kim KA, Lim Y. Mechanism of silica- and titanium dioxide-induced cytotoxicity in alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health A*. 1999; 58: 437-50.
- 16) Hoeh D, Stainfartz Y, Schins RP, Knaepen AM, Martra G, Fubini B, Borm PJ. The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultrafine TiO<sub>2</sub> in the rat. *Int J Hyg Environ Health*. 2002; 205: 239-44.
- 17) Watanabe M, Okada M, Kudo Y, Tonori Y, Niitsu M, Sato T, Aizawa Y, Kotani M. Differences in the effects of fibrous and particulate titanium dioxide on alveolar macrophages of Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2002; 65: 1047-60.
- 18) Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B, Wong BA, Reverdy EE, Janzani DB, Hest PM, Warheit DB, Everitt JL. Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol Sci*. 2002; 70: 88-97.
- 19) Dick CA, Brown DM, Donaldson K, Stone V. The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal Toxicol*. 2003; 15: 39-52.
- 20) Rahn B, Seiler F, Rahn S, Bruch J, Maier M. Investigations on the inflammatory and genotoxic lung effects of two types of titanium dioxide: untreated and surface treated. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003; 189: 84-95.
- 21) Mickiewicz L, Konarska A, Humciszewska M, Kusza W, Hofski M. Condition of the nasal and pharyngeal mucosa in workers exposed to titanium dioxide dust. *Med Pr*. 1984; 35: 209-15.
- 22) Yamadori I, Ohsumi S, Taguchi K. Titanium dioxide deposition and adenocarcinoma of the lung. *Acta Pathol Jpn*. 1988; 38: 183-90.
- 23) Garabrant DH, Fine LJ, Oliver C, Bernstein L, Peters JM. Abnormalities of pulmonary function and pleural disease among titanium metal production workers. *Scand J Work Environ Health*. 1987; 13: 47-51.
- 24) Chen JL and Feyerweather WE. Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J Occup Med*. 1988; 30: 937-42.
- 25) Boffetta P, Gaborieau V, Nadon L, Parent MF, Weiderpass E, Siemiatycki J. Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal. *Scand J Work Environ Health*. 2001; 27: 227-32.

【メニューへ】

和名 酸化亜鉛  
英名 Zinc Oxide

CAS 1314-13-2  
別名 亜鉛華  
収載定規 JP(15) USP/NF(24/21) EP(5)  
用途 安定(化)剤, 充填剤, 着色剤, 賦形剤, 分散剤

最大使用量  
皮下注射 0.192mg, 一般外用剤 0.432g/g, その他の外用 250mg/g, 殺虫剤

JECFAの評価  
酸化亜鉛単独としての評価はない。元素としての亜鉛の栄養学的必要量と毒性量の間には大きな開きがある。酸化亜鉛を1日量 800mg(亜鉛として200mgに相当)までを1日2,3回に分割して数ヶ月間投与した臨床研究の結果に基づいて、亜鉛としてのヒトでの最大摂取耐用量を暫定値として0.3-1.0mg/kgと設定している。<sup>10)</sup> (WHO Food Additives Series 17, 第28回会議, 1982年)

以下の項目については、塩化亜鉛、酢酸亜鉛及び硫酸亜鉛の項も参照されたい。なお、WHOの第28回会議の記録には、その他の亜鉛塩(医薬品添加物には指定されていない)についての記載もあるので併せて参照されたい。

単回投与と毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub>	文献
マウス	吸入	2500mg/m <sup>3</sup>	Takahashi, 1975 <sup>2)</sup>
ラット	気管内	100 μg/ret	Hirano, 1989 <sup>3)</sup>

反復投与と毒性

ラットに、酸化亜鉛懸濁液及び酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、リンゴ酸亜鉛の水溶液を亜鉛量として1日量0.5-34.4mgを35-63週間投与した。一般状態、体重、摂食、排泄、尿量、尿検査、血液検査、ヘモグロビン、臓器の肉眼的及び組織学的観察、亜鉛排泄量、尿・糞・臓器中の亜鉛量を測定した。臨床所見、複数の検査所見に異常は見られなかった。<sup>10)</sup> (Drinker et al., 1927a)

モルモット

モルモットに酸化亜鉛末(直径0.05 μm)を一日3時間、6日間鼻から吸入させた。最終吸入投与後、1、24、48、72時間目に肺の機能(換気量、肺力学、肺活量、一酸化炭素拡散量)を調べた。同時に肺重量、肺の液量、西洋わさびの呼吸上皮透過速度、剖検、病理組織学的検査を行った。その結果、肺機能は全て低下し、72時間目まで元の状態に復することはなかった。ただ、吸入抵抗の増加、肺コンプライアンス、肺活量などは72時間目には正常範囲内の値を示した。西洋わさびの上皮透過速度は、著実な低下は認められなかった。気管上皮細胞核のラベルしたチミンの取り込みは48時間目まで増加した。<sup>4)</sup> (Lam, 1985)

モルモットに酸化亜鉛末(直径0.05 μm)を1日3時間、12.1、5.9、2.3、0(対照)mg/m<sup>3</sup>を1日、2日、3日間鼻から吸入させた。その結果、12.1、5.9 mg/m<sup>3</sup>群では、肺洗浄液の蛋白、白血球、AOE活性、アルカリホスファターゼ、酸性ホスファターゼ、LDHの増加が認められた。組織学的所見では、小葉中心性炎症が認められた。<sup>5)</sup> (Conner, 1988)

7) Stea S, Savarino L, Ciapetti G, Cenni E, Stea S, Trotta, Mutagenic potential of root canal sealers: Evaluation through Ames testing. J. Biomed. Mater. Res., 1994; 28: 319-328  
8) Sawai J, Saito I, Kanou F, Igarashi H, Hashimoto A, Kokugan T, Shimizu M, Mutagenicity test of ceramic powder which have growth inhibitory effect on bacteria. J. Chem. Eng. Jpn., 1995; 28: 352-354  
9) Ketcheson MR, Barron GP, Cox DH, Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron and copper content of the postnatal rat. J. Nutrition, 1989; 98: 303-311  
10) Zinc (WHO Food Additives Series 17), The 28th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization, Geneva 1982 (accessed: Oct. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm>)

| メニュー |

ネコ

10匹のネコに、錠剤及びミルクに酸化亜鉛を混入した餌を1日1回、10-53週間与えた。退餌酸化亜鉛の用量は33.8、41.1、44.6、52.7、64.4、66.2、121.4、285.4、340.4又は420.2mg/kg/dayである。対照群は設けていない。10匹中7匹のネコには尿検査、ヘモグロビン、血球数、剖検時所見で影響は見られなかった。しかし、3匹には脾臓に線維性変化が認められた。<sup>10)</sup> (Drinker et al., 1927a)

イヌ

3匹のイヌ(雄1、雌2)に酸化亜鉛の36.1、69.9又は76.5mg/kg/dayを退餌投与で3、15又は19週間与えた。尿検査、ヘモグロビン、剖検所見に異常は見られなかった。<sup>10)</sup> (Drinker et al., 1927a)

急性毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
獲得突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	0-100 μg/plate直接法、代謝活性化法	陰性	Yamaguchi, 1991 <sup>6)</sup>
獲得突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	0-100 μg/plate直接法、代謝活性化法	陰性	Stea, 1994 <sup>7)</sup>
獲得突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	10 μg/L直接法、代謝活性化法	陰性	Sawai, 1995 <sup>8)</sup>

酸化亜鉛及びステアリン酸亜鉛は、in vitroのアッセイでS.typhimurium(TA1538, TA1537, TA1538)及びS.carerevisis(D4)を用いた系で代謝活性化の有無に拘らず変異原性を示さなかった。しかし、マウスで代謝活性化を行ったTA1537株では変異頻度は濃度依存性に増加した。<sup>10)</sup> (Litton Bionetics, 1976, 1977)

腐敗性

該当文献なし

生殖発生毒性

幼若ラットに、塩化亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、炭酸亜鉛の0、0.25又は0.5%含有食を与え続けた後、交配して生まれた新生仔に対して産乳後更に同一の飼料で飼育した。毒性徴候は見られず、ラットはいずれも正常な発育を示し、外観、臓器重量、繁殖性に影響は認められなかった。<sup>10)</sup> (Heller and Burke, 1927)

妊娠ラットに酸化亜鉛を0.5%、0.2%の濃度で飼料に混入して、妊娠1-22日、授乳14日まで与えた。標準飼料には亜鉛は9 ppm含有していた。0.5%群では、出生児の体重増加抑制がみられたが、解剖学的な異常は認められなかったが、死産児は増加した。また、0.2%群では出生児体重が対照群と比較して増加した。亜鉛含有量はいずれの投与群も対照群と比べて増加し、用量に相関していた。<sup>9)</sup> (Ketcheson, 1989)

以下については該当文献なし

眼局所刺激性  
胚その毒性  
口ヒトにおける知見

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series : Zinc Oxide. (accessed: Nov. 2004, <http://www.inchem.org/documents/loso/loso/eios0208.htm>)
- 2) Takahashi A, Problems of hygiene maintenance for food coming into contact with rubber and plastics products, Nippon Gomu Kyokaiishi, 1975; 48: 93-105
- 3) Hirano S, Higo S, Takamoto N, Kobayashi E, Suzuki KT, Metabolic behavior and pulmonary toxicity of zinc oxide inhaled into rat lung. Eisai Kagaku, 1989; 35: P-19
- 4) Lam HF, Conner MW, Rogers AE, Fitzgerald S, Amador MO, functional and morphological changes in the lungs of guinea pigs exposed to freshly generated ultrafine zinc oxide. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1985; 78: 29-38
- 5) Conner MW, Flood WH, Rogers AE, Lung injury in guinea pigs caused by multiple exposures to ultrafine zinc oxide: Changes in pulmonary lavage fluid. J. Toxicol. Environ. Health, 1988; 25: 57-69
- 6) Yamaguchi T, Yamauchi A, Yamazaki H, Kekiuchi Y, Mutagenicity of rubber additives in tire. Eisai Kagaku, 1991; 37: 6-13

和名 ジイソプロパノールアミン  
 英名 Disopropolanolamina

CAS 110-97-4  
 別名 1,1'-iminodipropanol, DIPA, ICSC—No. 0493  
 収載公定書 薬品類(2003) 外原規(2006)  
 用途 安定(化)剤, 基剤, pH調整剤, 乳化剤, 溶剤, 溶解補助剤

口最大使用量  
 一般外用剤 50mg/g

口JECFAの評価  
 評価されていない。<sup>1)</sup>

口単回投与毒性

動物種 <sup>2)</sup>	投与経路 <sup>3)</sup>	LD50(mg/kg体重)	文献 <sup>4)</sup>
マウス	経口	3,720mg/Kg	Anonymous <sup>5)</sup>

口反復投与毒性

ラット  
 有意な血管透過性亢進抑制作用, 腎部皮膚浮腫抑制作用。<sup>1)</sup> (Guseinov, 1990)

マウス  
 外用剤として散布した場合, 尿中排泄されるものの脂肪組織以外に最大25%が吸収されることが示されている。静脈投与においては, 24時間以内に約90%が尿中排泄される。2週間600mg/kgのジイソプロパノールアミン(DIPA)を含む飲料水を摂取させたところにも異常も見られなかった。<sup>2)</sup> (Preussmann and Stewart, 1984)

口遺伝毒性

慢性毒性として, 2週間600mg/kgのジイソプロパノールアミン(DIPA)を含む飲料水を摂取させたところにも異常も見られなかった。またサルモネラ, コレラ菌ミクソーム試験においてもなら変異原性を示さなかった。しかしながら, DIPAは, マウス・ラット・ウサギにとっては, 発癌物質のひとつであるといわれる。<sup>3)</sup> (Preussmann and Stewart, 1984)

口発癌性

N-nitrosamine(BHP)及びNa-亜硝酸0, 0.150, 3.0%の投与によって内因性の発癌物質を助起させたマウスにて試験を行った。Wistar-ラット雄は, 84週の間飲料水に0.015, 0.3%Na-亜硝酸 あるいは, 1% BHPA を与え続けた。尿サンプルを採取し24-34-80週後に代換液の分析を行った結果, BHPAは, 検出されなかった。また, Na-亜硝酸だけの投与マウスにも検出されなかった。BHPAプラス0.15, 0.3%Na-亜硝酸塩があると鼻腔・肺・食道・肝臓・膀胱の腫瘍をマウスで検出した。最も高い発生率はBHPAプラス0.3%Na-亜硝酸塩58及び74%含有のマウスで肺・鼻腔に発生していた。これらの腫瘍は他の動物では検出されなかった。副腎・精子産生細胞の腫瘍の褐色細胞腫の発生は, すべてのグループで 検出された。BHPを飲料水として使用しているグループNa-亜硝酸塩プラスBHPがマウスの内因性の発癌物質を助起したと結論づけられる。また, マウスの鼻腔・脚にできた癌細胞は, 外因性Na-亜硝酸塩でBHPを与えられたものとして比較できるので, 環境中のニトロソ化合物のアミン内部から発生するニトロ化は, 人の癌の進行のための重要な危険要素の一つであると推定される。化合物合成過程で, N-nitrosamine(DHP)及び(THPA)を合成し, 好む交換酵素を胎盤上で3つのPropenolamineを用いて内因性の肝臓癌発生についてマウスを持って調査した。Wistar-マウス雄を8つのグループにし, 第1Gをコントロールとした。G2, G3は それぞれ0.15, 0.3%のNaNO2 を与えた。またG4は1% DHPA, G4,G5は, それぞれ0.15, 0.3%NaNO2 と1%DHPAを考えた。試験パート2では2%THPAの代わりに1%DHPAを用いた。<sup>4)</sup> (Yamamoto et al, 1989)

口生体発生毒性  
 該当文献なし

口局所刺激性

Isopropanolamineと混在しているDisopropanolamine, Triisopropanolamine, Isopropanolamineは, 1%濃度の化粧品, 乳化剤・中粒剤として使用している。この状況で毒性試験を行った。経口投与のマウス・モルモットでは無害で, Triisopropanolamineは, 二つの亜急性経口投与試験では, ネズミには比較的無害だった。ウサギにとっては, やや刺激性的で肌の色に影響を与えた。また, 100%での試験の場合には, ウサギの目には激しい刺激物となった。1%含有では, 人のアレルギー性の接触皮膚炎または, 光刺激性皮膚炎を起こさなかった。<sup>4)</sup> (anonymous, 1987)

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

経口<sup>1)</sup> 灼熱感, 胃疼痛, ショック・虚脱感 一時の大量吸入時において中枢神経系麻酔作用  
 吸入<sup>1)</sup> 咽頭痛, 咳, 灼熱感, 息切れ, 息苦しさ, 中枢神経系麻酔作用  
 皮膚<sup>1)</sup> 痛み, 発赤, 水疱, 皮膚熱傷  
 眼<sup>1)</sup> 痛み, 発赤, 重症の熱傷

ジイソプロパノールアミン(DIPA)のバッチテスト 外用剤系として散布及びUVA/UVBによる光アレルギー試験を実施した。結果, アレルギー性の光反応を起こさなかった。しかしいくつかの日射試験の比較では, 1% DIPA含有では, 奇立ちを起こしているケースが観察された。<sup>2)</sup> (Preussmann and Stewart, 1978)

口引用文献

- 1) ICSCNo.0493,1997
- 2) Carcinogenesis, Vol.10, No.9, pages 1607-1611, 26reference, 1989
- 3)igiene Truda Profesional' nye Zavedovaniya Vol.3, pages75-82, 1969
- 4) Toxikolog ische Bewertung Heidelberg, Berufs genossenschaft der chemischen Industrie Vol:178 (1991) 12p
- 5) J Am Coll Toxicol Vol.8, 1(1987) pp53-76 6) NIOSH/00133213

【メニューへ】

和名 ジエタノールアミン  
英名 Diethanolamine

CAS 111-42-2  
別名 DEA, 2,2'-iminodiethanol, 2,2'-Dihydroxydiethylamine, Bis(hydroxyethyl)amine,  
EC番号: 603-071-00-1, EU分類(記号): R: 22-378-41-48/22,S: 2-26-36/37/39-48/  
収載定書 薬法規(2003) 外原規(2008) USP/NF(27/22)  
用途 殺菌剤, 安定(化)剤, 治療補助剤

最大使用量  
静脈内注射 12mg、一般外用剤 18mg/g

四単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	3,300 mg/kg	[1]
	経口	3,300 mg/kg	[2]
	経皮	11,800 mg/kg	[3]
	腹腔内	2,300 mg/kg	[4]
ラット	経口	820 µL	[5]
	経口	710 µL	[6]
ウサギ	経口	7,640 µL	[7]
	経皮	1,190 µL/kg	[8]
	皮下注	2,200 mg/kg	[9]
	皮下注	3,300 mg/kg	[10]
	皮膚	50 mg/kg/24h 中程度の炎症	[11]

反復投与毒性

マウス  
皮膚炎の検証として、2年間コントロール50,100mg/kgで、雄のF344/Nマウスに4シト産生Diethanolamine濃縮物の発癌性は、ならん証拠も発見されなかった。[1] (NTP, research Triangle Park, NC.)

10匹のマウスをひとつのグループとして、1回/day/13週間Diethanolamine(DEA)を経口投与にて感作させた。投与濃度は、0,830, 1250, 6000, 10000, (ppm)の濃度で、外用の塗布では、研究では、0.375, 150, 300, 600 mg/ml/day/100%で、13週間塗布した。生化学的見地及び病理学見地からの結果から、先ず外用としての使用は、雌雄のマウスでの肝臓重量増加、及びその交配子についても同様に見られた。原因としては、肝臓alanine-aminotransferase及びsorbitol-脱水素酵素の増加に関係があったと考えられた。腎臓重量増加については、ネフローゼに類似していた。腎小管の壊死は、天折マウスでのみ観察された。心臓重量増加については、雄の2800ppm投与群で、多く観察された。心臓の筋細胞の微小構造の退歩は、このレベル以下の投与群の雌雄のマウスで見られた。心臓の退歩については、生き残った後より高い濃度の投与群のマウスで早く死した後体によく観察された。心臓の細胞学的な変化は、3つの最も高い濃度の投与群のグループで観察された。局所への外用剤塗布試験においては、皮膚角化増殖及び表皮肥厚症についての研究がなされ、潰瘍化及び炎症は、雌雄の二つの濃度の高いグループで観察された。また、交配子においては、肝細胞の変化による肝臓重量の変化が見られた。しかしながら目につくほどの悪影響を帯びたものではなかった。320mg/kg投与の雌雄のマウスについては、比較的両面から毒性の研究がなされた。Diethanolamineがマウスの複数の臓器に対して有害で毒性があると結論付けた。[2] (Meinick RL et al., 1994)

察した。組織学的な試験で検証されたものの軽い肥厚症だった。しかし、微細構造での心臓の筋原繊維においては、乱雑を呈し、肥厚性の心筋症に似た症状だった。その他、濃度の高いグループでは、甲状腺の機能不全による心臓病の疑いがあるものと似ていました。[3] (Olsen EG et al., 1977)

局所刺激性

ウサギ	皮膚	50mg/kg/24h 中程度の炎症
人	皮膚	皮膚炎(炎症・潰瘍化)
	目	炎症

その他の毒性

該当文献なし

環境における知見

服用 TLV: 2mg/m<sup>3</sup>(TWA: 0.46ppm(ACGIH2002)) [1] TLV: 3ppm; 13mg/ml(TWA)ACGIH1980-1991 [2]

急速に大量に吸引することによって、中樞系麻痺作用を受ける。 [3]

皮膚刺激性試験: 人への皮膚刺激性(強毒性による可立性)を検討するために、ボランティアによる反復投与、HT-Patch試験を行った。試験物質は、以下の6種類であった。1)苛性ソーダ、10%酢酸水、20%ナトリウムラウリル硫酸塩(SLS)、25%水-cetyl-trimethyl 塩化アンモニウム(CTAC)、99%Diethanolamine香水グレート-limonene(33%揮発液)であった。4時間後、それぞれのHT Patch Testでの上胸部における浮腫・眼液の浸出などを確認したことでよりならぬ形で真皮に作用したものと考えられる。感作時間4時間を予備試験とらえ、Patch除去時間を0, 1, 24, 48, 72時間後の状況では、主として苛性ソーダ、及びSLSで陽性反応が最大。また、Limoneneではすべての投与群にて、陽性反応を示した。酢酸、CTAC、Diethanolamineでは一般に低かった。 [4] (York M., 1985)

スウェーデンのイェーラボリー企業において、切削作業に携わっている男性についての調査結果である。死亡率及び発癌率が同都市内において、一般民衆と比較した場合、1950~1988年の調査においては、特定の粉を扱っている556人の男性から選抜して行った。これらの中で1968~1978の間に使用された切削潤滑油にTriethanolamine, Diethanolamine, monoethanolamineといった、Na-No2塩及びamineが発見された者の219人で行った。これらの中で、最長10年の潜伏期間を考慮して観察した結果、1986~1989を過ぎた労働者の死亡率は、発癌者からの死亡記録者が得られたが、癌と予想されたかなりの患者の多くの死亡のケースは、都市の人口比率に有意差もたなかった。 [5] (Jervholm B. et al., 1990)

Diethanolamineを直接感作させる環境下において短期的影響では目の腐蝕性を観察し、結果、目・肌の色の黄化・化学薬品の火傷・長期的影響においては、肌は過敏性をきたし、皮膚炎様となった。また、喘息をも引き起こしていた。 [6] (anonymous)

引用文献

- 1) 化学物質安全管理データベース(大島 輝夫 監修)化学工業日報社(2000)MSDS[化学物質安全性データシート]用語集(厚生省生活衛生局企画課監修)化学工業日報社(1995)
- 2) NIOSH, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, Aug. 2000, 通産省広報、昭和51年5月28日
- 3) TSCATS/403942, NTP/OTS0520483, Jan. 2003
- 4) Govt Report Announcements & Index(GRA&I), Issue 10, 2001
- 5) Journal of Applied Toxicology, Vol. 14, No. 1, P11-19, 25 references, 1994
- 6) xenobiotica 27(7), 1997.
- 7) Nature; 288(5781); 1980
- 8) TSCATS/403942, NTP/OTS0520183
- 9) (Lancet, 1977 Jul 30;)
- 10) Govt Report Announcements (GRA&I), Issue 21, 2001
- 11) MUTAT RES; 101(4), 1982; HEPP/83/02718
- 12) (Biochemical and biophysical research communications; 282(3), 1999)
- 13) (H. Eweke, T. Vol. 14, No. 9; 729-734, 1995)
- 14) (British Journal of Industrial Medicine, Vol. 43, No. 8, pages 563-565, 11 references, 1986)
- 15) Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Ediciones y Publicaciones correlative 73.28027

室温14°Cにて皮膚炎コントロールを起こさせた後に経口投与したマウスと経口投与とLVの試験後に皮膚炎コントロールの元Diethanolamineを最大8週間1回/day反復投与、及び一回のみの投与として(各47つのmg/kgを強制投与GAVAGの実施)の結果、経口投与でも十分に吸収されたものの、液中排液が、非常に濃縮であった。ある組、特に、肝臓、腎臓に高い毒性が観察された。数週間の反復経口投与並びに薬剤の半減期が1週間経過後のみ、生物学的毒性が正常状態として認められた。Diethanolamineは、228mg/kgの外用剤でマウス(3-18%/24hr)では、肌の色を通してゆっくり吸収されていった。8-80mg/kgに及ぶ皮膚炎を起こしているマウスでは、肌の色が黄化して直ちに吸収された。(25-60%/48hrでした。 [7] (MATHEWS JM et al., 1997)

Nitrosodiethanolamineは、工業的な切削油、及び多くの化粧品を基剤として使用されておりその分、人への感作がかなり多いN-nitroso化合物である。化合物をよそ8時間飲料させた水に3800-31250ppm濃度でマウスに投与された。マウスの剖検時には、すべてのマウスにNitrosodiethanolamineがかなりの発癌物質であることを示唆していました。より濃度の高い投与群では、肝臓癌腫を呈していた。 [8] (Frederick, et al., 1980)

皮膚炎の毒性を雌雄各10匹のマウスでの慢性毒性は、0.80, 180, 320, 630, 1250mg/kg投与で13週間Diethanolamineを毎日外用剤として塗布した。死亡例は、1250mg/kg雄2匹、雌4匹で観察された。高濃度投与の雄では、本質的に体重が減少(-24.5%)だった。臨床的症状では2つの高濃度グループでの外用としての塗布では、皮膚炎による可立性、皮膚の肥厚性、黄色、及び肌の色の濃縮化が観察された。P<0.05の濃度alanine aminotransferaseレベル(1250mg/kg雄、320mg/kg雌)の濃縮液sorbitol-脱水素酵素(320mg/kg以上雄)、及び胆汁酸(630mg/kg)への集約が見られ、結果、胆汁アルブミン-レベルを増加させた。すべての雄、180-320-630mg/kgの雄)に全体の胆汁酸蛋白レベル(全てのマウスを増加させた。全体の検定の結果、投与濃度が最も高いグループのマウスでは、外液のある肌の色の濃縮を起こさせた。相対的(p<0.05)な器官重量が増加する。肝臓(全ての雄、180mg/kg以上の雄)及び腎臓(630-1250mg/kg雄、180mg/kg以上の雄)、心臓(最も高濃度の雄)、脾臓(最も高濃度の雄)などで、すべて増加した。微細構造物の組織病理学試験では、皮膚; 表皮の濃縮化、及び壊死(180mg/kg以上の雄); 肝臓; 細胞学的変異(すべての雄、180mg/kg以上の雄); リンパ球の消耗 (320mg/kg以上の雄); 250mg/kgの雄; 胸腺; リンパ球; 腎臓の血管細胞の壊死 (630mg/kg、1250mg/kg); 副腎皮質; 出血(630-1250mg/kg雄); 唾液腺; 唾液腺; 種々な形成不全心臓; 心筋細胞の種々な退歩などが観察された。 [9] (EPA/OTS: Doc#88-890001040)

ウサギ

Diethanolamineの皮膚炎における強毒性に関する試験を行った。六匹の雄ウサギに4時間直接皮膚に感作させた。この状況下においての評価は、1-24, 43-85時間後及び5-8-10日後まで行った。種々な皮膚の状況は、0.78の中間の紅斑スコア及び0.89の中間の痒痒スコアとして検証した。 [10] (EPA/OTS: Doc#88-89000435)

遺伝毒性

変異原性試験として、鼠中にTriethanolamineを与えられた雄のマウス(A)において悪性腫瘍の増加について、Triethanolamineの変異原性及びDNA損傷のためにサルモネラ・チフス菌、大腸菌等の試験系の中では、変異原性及びチヤニース・ハムスターによる細胞の染色体異常の試験では、それぞれの次世代において染色体の異常発生頻度の並びに変化等を観察しました。結果、4つの試験系でDNAのダメージ誘導、遺伝子変異、染色体の異常性、あるいは細胞内の染色体及び細胞の形状がTriethanolamineにあるであることを示しませんでした。また、DiethanolamineとTriethanolamineもハムスター胎仔細胞の変異を誘導しませんでした。 [11] (Ishue et al., 1982)

致癌性

マウスに発癌性の活動の証拠があった。(Research Trianglen et., Research Triangle Park, NC. Center for Life Sciences and Toxicology.)

Diethanolamine及びalkanolamineは、マウスの肝臓発癌物質である。肝臓腫瘍反応についてDiethanolamineで培養した細胞をCholine定常性細胞の平面を置いたか否かを判定するためにCHO細胞が、Diethanolamine(0-1000 µg/ml)を含むハムスターのF-12メディアで培養した。さらに(33P)リンレーベルリン脂質中に腫瘍が見られた。(LEHMAN-Mckeeman LD et al., 1989)

生殖毒性

trisac (triodothyroacetic acidのDiethanolamine塩)は、12匹の妊娠している雌マウスへの筋肉注射によって観察し、これをコントロール、および他の3つのグループに分けた。それぞれ、濃度の異なるtrisacを投与した。それらの交配子においてTrisac投与の結果は、子供の心臓部に組織形態学的な影響が出ているのを観

和名 ジオクチルソジウムスルホサクシネート
英文名 Dioctyl Sodium Sulfosuccinate

CAS 577-11-7
別名 Docuasete Sodium, ジオクチルソルホハク酸ナトリウム
収載定書 局外環(2002) USP/NF(28/23) EP(5) (Docuasete Sodium)
用途 結合剤, 懸濁(化)剤, 潤滑剤, 乳化剤, 分散剤, 崩壊剤

口最大使用量
経口投与36mg/kg, 一般外用剤 10mg/kg, 直腸腔尿道適用 5mg

口単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Rows include Mice and Rats with various dosages and references like Hooper et al., 1949 and Lundholm & Svedmyr, 1959.

\* テスト化合物は, DSS 80%, propylene glycol solvent 20%, sodium sulfate.1%以下の Aerosol/OT-80 PG
\*\* テスト化合物は, DSS 100%の Aerosol/OT-80

口反復投与毒性

ラット
DSS(ジオクチルソジウムスルホサクシネート)を25%濃度の飼料を9週間与えた結果, 成長率が減少した。これは, 味が合わないため摂食量が減少したことによると考えられた。剖検では胃腸には病変はみられなかった。10 (Guerrant, 1937)

雌雄各5匹に0.19, 0.37, 0.55, 0.75及び0.87g/kgのDSSを経口投与した。死亡はみられず, 初期に対照群と比較し体重の増加がみられた。血液学的検査では異常はなかった。肝臓, 脾臓, 膵臓, 腎臓, 腸管, 膀胱, 性腺, 心臓, 肺, 脳および腎臓で変化はみられなかった。11 (Benaglia et al., 1943)

1群5匹の幼若ラットに0.2, 4及び8%のDSSを経口投与した。その結果, 死亡の無かった2%で明らかに成長の遅延がみられ, 4%は1匹のみ生存し, 8%は1週間以内に重度の腎臓障害で全例死亡した。12 (Fitzhugh & Nelson, 1948)

雌雄12匹の離乳後のラットに0.025, 0.5, 1.0%のDSSを経口投与した。体重増加は1%群の初めの3ヵ月に軽度で抑制され, 1年目より著しくなった。肺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 膵臓, 胃, 腸管, 腎臓, 副腎, 精巣, 甲状腺, 副甲状腺, リンパ節, 骨, 肋骨, 骨髄の肉眼的及び病理組織学的検査で, 病理学的変化はなかった。13 (Fitzhugh & Nelson, 1948)

ラットに28日間DSSを投与したいくつかの短期試験では, 1%までの投与量では, 影響はなかった。14 (Hazleton Laboratories, 1954)

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

DSSは1943年から乳児, 小児及び成人の便秘化の用途に大変多く使われてきた。15 (Wilson & Dickinson, 1955)

使用量は乳児及び小児には10-20 mg/day, 成人には10-80 mg/dayで, まれに100 mg/dayを用いられる。300 mg/dayまでは副作用が認められていない。16 (Anon, 1958), 推奨用量は50 mg/dayである。17 (Fairing & Short, 1958)

T-チューブ胆管ドレーナージをした患者に100 mgないし200 mgのDSSを経口投与した場合, ガスロマトグラフィで測定した胆汁中のDSS濃度は2-4 x 10-5Mであった。20 (Dujovne & Shoemans, 1972)

200 mg/kgのDSSをヒトに経口投与した2つの事例がある。投与後2時間血中濃度は最大となり, その血漿中のDSS濃度は, イヌにDSSを4 mg/kg経口投与した投与後1時間の血漿中濃度と同等であった。21 (Kelly et al., 1973)

8837名の女性を用いた臨床試験で, 473名には全妊娠期間の最初の1/3の期間にDSS(docuasete sodium)を投与したところ, 1人の女性から予期せぬ先天性異常の児が1人生まれた。22 (Jick et al., 1981)

口引用文献

- 1) HOOPER SS, HULPREN HR, COLE VV. Some toxicological properties of surface active agents. J Am Pharm Assoc 1949; 38: 428-32.
2) CASE MT, SMITH JK, NELSON RA. Acute mouse and sulfosuccinate, poloxalkol and combinations. Drug Chem. Toxicol 1977; 1: 89-91.
3) SCHULTZ FHJR. In: Personal Communication. Quoted in 18th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1941.
4) LUNDHOLM L, SVEDMYR N. The influence of dioctyl sodium sulfosuccinate on the laxative action of some anthraquinone derivatives. Acta Pharm Tox 1959; 15: 373-83.
5) OLSON KJ, DUPREE RW, PLOMER ET, ROWE VK. Toxicology properties of several commercially available surfactants. J Soc Cosmet Chem 1982; 13: 489-76.
6) HAZLETON LABORATORIES. Aerosol OT-Toxicity Report (SodiumDi-N-Octyl Sulfosuccinate). In: Interoffice correspondence to J.P. McPherson, American Cyanamid Co; Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1954.
7) AMERICAN CYANAMID CO. In: Toxicity data sheet for Dioctyl Sodium Sulfosuccinate Unpublished data. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1986.
8) HUNTINGDON RESEARCH CENTER 1977a Limited Release Toxicity Tests Aerosol OT-80-PG. In: Unpublished report to American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1977.
9) HUNTINGDON RESEARCH CENTER 1977b Limited Release Toxicity Tests Aerosol OT-80-PG. In: Unpublished report to American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1977.
10) GUERRANT N. The toxicity of Alphasol. In: Unpublished Report to American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1937.
11) ENGLALA AE, UTLEY E, CLEVERDON MA. The chronic toxicity of Aerosol-OT. J Ind Hyg Toxicol 1943; 25: 175-80.

1群12匹の雌雄幼若に経口で0.5, 1.0及び1.5%のDSSを28日間投与した。その結果, 経口投与までに10と15%で体重が軽度で減少した以外は, 対照群との差はなかった。血液, 尿, 胆汁, 腸管, 腸管系(脾臓, 肝臓, 副腎, 腎臓, 性腺), 病理組織学的検査(心臓, 肺, 脾臓, 膵臓, 腎臓, 膀胱, 甲状腺, 副腎, リンパ節, 腸管, 肋骨, 骨, 骨髄, 性腺, 胸腺)で影響はみられなかった。対照群2例及び1.5%群の4例は死亡し, そのうち1.5%群の2例は出血性胃腸炎であった。10 (Taylor, 1980)

口モルモット

1群3匹のモルモットに0.1, 0.5, 1.0 g/LのDSS溶液(を15ヵ月間飲料水と入れ替えて与えた。1年間経口投与した結果, 投与に関係した毒性系統は全ての期間を通してみられなかった。腎臓管の肉眼的, 光学的検査でも毒性変化はみられず, 肝臓の慢性毒性指標の血清酵素の変化もなかった。11 (Benaglia et al., 1943)

口ウサギ

7匹のウサギに1日0.124 g/kg BWのDSSを24週間経口投与した。高用量は, 腎臓のため忍容性がなかった。肝臓, 脾臓, 膵臓, 腎臓, 腸管, 膀胱, 性腺, 心臓, 肺, 中枢神経系の肉眼的, 組織学的検査で病理学的異常はみられなかった。11 (Benaglia et al., 1943)

口イヌ

雌雄各4匹のビーグルに30 mg/kgのDSSを1年間経口投与した結果, 投与に関係した毒性系統は全ての期間を通してみられなかった。腎臓管の肉眼的, 光学的検査でも毒性変化はみられず, 肝臓の慢性毒性指標の血清酵素の変化もなかった。11 (Benaglia et al., 1943)

口サル

3匹のサルに1日0.125 g/kg BWのDSSを24週間経口投与した。高用量は, 腎臓のため忍容性がなかった。肝臓, 脾臓, 膵臓, 腎臓, 腸管, 膀胱, 性腺, 心臓, 肺, 中枢神経系の肉眼的, 組織学的検査で病理学的異常はみられなかった。11 (Benaglia et al., 1943)

口遺伝毒性

該当文献なし

口癌原性

Charles River Fischer 344に1.0%に濃縮して経口投与した結果, DSSは, 1,2-dimethylhydrazine(DMH) 20 mg/kg/wkを20週間経口投与したラットにプロモーション活性は示さなかった。DSSを5及び8ヵ月投与したラットを剖検したところ, DMH 10 mg/kg/wkの投与量では, 有意に1匹あたりの腎臓の腫瘍数が減少した。10 (Karin, 1980)

口生殖発生毒性

ラット
SD系ラットに, DSSを飼料に1.0または2.0%混ぜて妊娠6日から15日に投与した。1%では影響はみられなかった。2%では母動物中での成長遅延, 有意な胎仔吸収の増加, 有意な胎仔の外表面積率の高値がみられた。DSS曝露された母動物から生まれた外表面積率は, 程度と濃度が種々の胎児の胎児アミアンで, この奇形はしばしば二分脊骨と小眼球症に関連している。10 (Hoechst Roussel Pharmaceuticals, 1978)

DSSを2%濃縮して, 妊娠6日から18日に投与した妊娠ラットの研究では, 対照群と比較して, 胎動物の胎重と体重は, 胎仔体重減少と胎児の知能と同様に, 減少した。さらに, DSSは胎仔胸骨分節の骨化の遅延を起す。しかし, 2%の量は, 胎児ヘルニアの報告はない。10 (Hoechst Roussel Pharmaceuticals, 1978)

1群, 雌雄各40匹のラットに0.05, 1.0%のDSSを経口投与して3世代試験を実施した。F0とF2の妊娠率は同程度に高値だった。生存率も高かったが, F3bの生存率は軽度低値だった。F1a及びF3bの交配後の胎児率は低値だった。また, 胎動物のDSS濃度が高くなると, これらの群の平均体重は減少した。他の3回の交配ではF2, F3a(仔), 妊娠初期の胎動物の生存率, 胎児率及び平均体重は, F1bの仔の対照群それより減少したが, F2, F3a(仔)の平均体重とは同程度だった。生存率とF3b仔の平均体重の低下は, 胎動物の乳汁に分娩されたDSSの味による栄養的障害のためであると考えられた。仔の剖検と骨格検査は明らかに変化はみられなかった。仔の剖検および骨格検査では, 第5と第8胸骨分節間の胸骨の過剰骨質以外, 明らかな変化はみられなかった。これは, 胎動物のDSS曝露によるものではない胎児胸骨分節と考えられた。10 (American Cyanamid Co, 1970)

雌雄各30匹のチャールスバーCD(SD系)幼若ラットを用い, 0.01, 0.5, 1.0または1.0%のDSSを経口投与して3世代試験を実施した。それぞれの世代は同様にDSSに反復曝露され, F3の離乳で試験を終了した。全ての成

- 12) FITZHUGH OG, NELSON AA. Chronic oral toxicities of surface active agents. J Amer Pharm Assoc Sc 1948; 37: 29-32.
13) WILSON JL, DICKINSON DG. Use of dioctyl sodium sulfosuccinate (Aerosol O.T.) for severe constipation. J Am Med Assoc 1955; 158: 281.
14) KARLIN DA, O'DONNELL RT, JENSEN WE. Effect of dioctyl and sodium sulfosuccinate feeding on colonic 1,2-dimethylhydrazine carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 1980; 84: 791-83.
15) AMERICAN CYANAMID CO. Report on Aerosol OT, Successive Generation studies in rats. Unpublished report. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1970.
16) HOECHST ROUSSEL PHARMACEUTICALS INC. In: Pharmacologist Review of NDA 10-588. (Annual Report of Aug. 1973) 1978.
17) MACKENZIE K, HENWOOD S, FOSTER G, AKIN F, DAVIS R, DEBAECKE P, et al. Three-Generation Study with Dioctyl Sodium Sulfosuccinate (DSS) in rat. Fund Appl Toxicol 1980 (In press).
18) ANON. Dioctyl sodium sulfosuccinate, U.S.P. J Am Med Assoc 1958; 161: 65. 19) FAIRING JP, SHORT FR. Spectrophotometric determination of alkylbenzene sulfonate detergents in surface water and sewage. Anal Chem 1958; 28: 1827-34.
20) DUJOVNE CA, SHOEMAN D. Liver culture toxicity and human biliary excretion of the components of an hepatochole laxative preparation. Gastroenterol 1972; 62: 172.
21) KELLY RG, FLOYD HA, JOLLY ER, TOVE PA. The pharmacokinetics and metabolism of dioctyl sodium sulfosuccinate in several animal species and man. In: Internal report of Lederle Laboratories, American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1973.
22) JICK H, HOLMES LB, HUNTER JR, MADSEN S, STERGAOHS A. First trimester drug use and congenital disorders. J Am Med Assoc 1981; 248: 343-8.

|メニューへ|



和名 ジステアリン酸ポリエチレングリコール  
英名名 Polyethyleneglycol Distearate

CAS 9005-08-7  
別名 ジステアリン酸ポリエチレングリコール (8000) (108827), ジステアリン酸ポリエチレングリコール (140E.O.) (109393), ニッコール CDS-400 (104533)  
収載定書 外原薬(2006)  
用途 乳化剤

口最大使用量  
一般外用剤 15mg/g

PEG distearateの毒性試験成績は単回投与毒性のみである。そのため、PEG monoatearateとステアリン酸の毒性を記載する。遺伝毒性とがん原性試験はPEGのみも記載した。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub>	文献
マウス	口静脈内	□220mg/kg carbox 1000 distearate	Hopper, 1949 <sup>1)</sup>

反復投与毒性

ラット  
ラットにPEG-8 stearateを4%、PEG-100 stearateを2%濃度に飼料に混入して、2年間投与した。その結果、3世代まで投与に起因した障害は認められなかった。Elder, 1983<sup>2)</sup>

ラットにステアリン酸を3000 ppmの濃度で飼料に混入して30週間与えた。その結果、摂食量の減少、重量の減少、死亡例の増加が認められた。Elder, 1987<sup>2)</sup>

ハムスター

ハムスターにPEG monoatearate を飼料に5-15%濃度に混入して、28-39週間投与した結果、死亡率、慢性下痢、精巣萎縮、腎臓の肥大、膀胱炎の肥厚、肝臓・百膜・脾臓のヘモジデリン沈着、百膜腫大、腎臓が認められた。Elder, 1983<sup>2)</sup>

遺伝毒性

試験系	試験系	濃度	結果	文献
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来細胞	PEG-8 1%	陰性	Andersen, 1993 <sup>2)</sup>
UDS	肝細胞	PEG-8 1%	陰性	Andersen, 1993 <sup>2)</sup>
リンフォーマ forward mutation assay	リンフォーマ	PEG-150 150 g/L	陰性	Andersen, 1993 <sup>2)</sup>

ステアリン酸

1987<sup>2)</sup>

引用文献

- 1) Hopper SS, Hupieu HR, Cole VV. Some toxicological properties of surface-active agents. J. Am. Pharm. Assoc. 1949; 38: 428-432  
2) Lemigan R.S. Final report on the safety assessment of PEG-2, -3, -4, -6, -8, -9, -12, -20, -32, -50, -75, -120, -150, and -175 distearate. Int. J. Toxicol. 1989; 18: 51-59

| メニューへ |

試験系	試験系	濃度	結果	文献
獲得突然変異	サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	50 μg/mL直接法、代謝活性化法	陰性	Elder, 1987 <sup>2)</sup>
異数性誘発		500 μg/mL	陰性	Elder, 1987 <sup>2)</sup>

口毒性

PEG-8を培養対照としたマウスの皮下に1年間投与した試験で、催腫瘍性は認められなかった。Andersen, 1993<sup>2)</sup>

ステアリン酸をラットに0.3%あるいは50g/kg/day皮下投与した試験で、催腫瘍性は認められなかった。Elder, 1987<sup>2)</sup>

生殖発生毒性

ラットに10-20% PEG-8 stearate, PEG-40 stearateを飼料に混入して世代試験を実施した結果、母鼠の授乳放置により、1度あたりの新生児生存数の低下がみられた。20%群では、F3世代で、乳汁分泌の不足による離乳児体重の低下、哺乳時期の死亡率の増加、生殖能の低下が認められた。5%濃度では成績に異常はみられなかった。Elder, 1983<sup>2)</sup>

皮膚刺激性

ウサギを用いて100%濃度のPEG-2, -6, -8, -12, -20, -32, -40, -150 stearateの皮膚一次刺激性試験を実施した。その結果、非刺激性 (nonirritating) とみなされた。Elder, 1983<sup>2)</sup>

ウサギを用いて市販のステアリン酸35-65%濃度の皮膚一次刺激性を調べた。その結果、浮腫、軽度・中等度の紅斑は認められなかった。Elder, 1987<sup>2)</sup>

モルモットを用いてPEG-2 stearateの感作性を調べた。0.1%懸濁液をLandsteiner and Jacobs法に従って、実施した結果、感作性は認められなかった。同様に、PEG-8および-40 stearateも感作性はみられなかった。Elder, 1983<sup>2)</sup>

ステアリン酸を1.0%含有する化粧品2種のマキシメーション試験を実施した結果、誘発後軽度反応がみられた。これは、軽度でグレード 1の感作性と考えられた。Elder, 1987<sup>2)</sup>

モルモットを用いたステアリン酸を2.5%含有する化粧水の光感作性試験では、光アレルギー性は認められなかった。Elder, 1987<sup>2)</sup>

その他の毒性

該当文献なし

口における知見

PEG Stearateを含有する製品を用いて、刺激性、感作性、光毒性、光感作性を調べたが、いずれも陰性であった。Elder, 1983<sup>2)</sup>

25% PEG-2 Stearate水性液の皮膚刺激性・感作性を調べるため、168名に反復損傷皮膚パッチテスト (RIP T)を行った結果、陰性であった。Elder, 1983<sup>2)</sup>

上記と同様な方法で、PEG-2 Stearateの光感作性、光毒性を28名について調べた結果、いずれも陰性であった。Elder, 1983<sup>2)</sup>

PEG-100 Stearate原液を48時間パッチで2回、被験者10名に行った結果、反応は認められなかった。また、PEG-100 Stearateを1-3%含有するスキン・コンディショナーを被験者188名で反復損傷皮膚パッチテストを実施した結果、同様に反応は認められなかった。Elder, 1983<sup>2)</sup>

ステアリン酸を鉱物油で40%濃度に溶解して、一次・累積刺激試験を実施した結果、陰性であった。Elder,

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート

英文名 Dihydroxyaluminum Aminoacetate

CAS 13682-92-3

別名 アルミニウムグリシネート

収載公定書 局外規(2002) USP/NF(28/23)

用途 結合剤, 賦形剤, 硬化剤

☐ 最大使用量

経口投与450mg, 一般外用剤 3.2mg/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](#) |



ラット  
1群雌雄各16匹の離乳期ラットに体重1kg当りBHT 0-3000mgを添加した20%ラード混合食を与え、100日齢で交配した。同用量の被験物質を産乳期に与え、100日齢で交配させた。繁殖数の異常及び催奇性は認められなかった(Frawley et al., 1985b)<sup>1)</sup>

体重1kg当りBHT 3000mgをラットに産後投与し、生後試験を実施した。母鼠の体重増加抑制が認められた以外に一胎胎児数、平均体重、死産児数、生産児数に被験物質投与の影響は観察されなかった(Kennedy et al., 1988)<sup>1)</sup>

5.2.3 0.125%、0.25% 又は0.5% BHT含有食をSD系ラットに交配前から授乳期まで与えた。0.5%群の産乳期に体重の増加抑制及び生存率の低下が認められた。離乳期の0.5%群産乳期に平面立ち寄り反応時間の遅延、自発的遊泳行動発現遅延、オープンフィールド試験における活動性低下傾向が認められた(Brunner et al., 1978)<sup>1)</sup>

0又は0.5-0.9% BHT含有食を6週齢のWistar系ラットに与え、19週齢で交配させて生後試験を実施した。出産率は25日齢で概分した。被験物質投与群の産乳期に体重増加抑制、異常行動及び胎児死亡死亡胎児率増加が認められた(Meyer & Hanson, 1980)<sup>1)</sup>

0.3% BHT含有のビタミンE欠乏食を妊娠ラットに5週齢まで与えた結果、毒性症状は認められなかった。しかし、1.6% BHT含有のビタミンE欠乏食では胎児体重に著しい増加抑制及び胎児死亡率上昇が認められた(Ames et al., 1984)<sup>1)</sup> ラットの生後試験の最大耐量を検討する目的で、体重1kg当りBHT 0、500、750又は1000mgを産後投与法で与え、世代試験を実施した。被験物質投与群の産乳期に発育抑制傾向及び肝臓重量の増加が認められた(Robens Institute, 1988)<sup>1)</sup>

ニワトリ  
0.125% BHT含有食を34週齢で与えたニワトリの受精率、孵化率及び幼鳥の一般状態は対照群と被験物質投与群の間に差はなかった(Shelberger et al., 1957)<sup>1)</sup>

サル 1群8匹の雌赤毛サルに体重1kg当りBHT 0又は50 mgを交配前1年間及び妊娠期間中165日間経口投与した。母鼠及び産乳期に異常は認められなかった(Aßen, 1978)<sup>1)</sup>

#### E. 局所刺激性

肝毒性  
マウス  
dY系雄マウスにBHT (200-800 mg/kg)とGSH合成阻害薬を併用して経口投与した。SGPT活性の上昇及び肝小葉中心性の壊死を特徴とする肝障害が認められた(Mizutani et al., 1987)<sup>1)</sup>

ラット  
Wistar系雄ラットに0又は0.4% BHT含有食を80週齢まで与えた。肝臓重量、ミクロソームタンパク及び薬物代謝酵素の増加が認められたが、18日間休業によりこれらの変化は消失した(Gray et al., 1972)<sup>1)</sup>

雌ラットに0又は0.4% BHT含有食を80週齢まで与え、18日間休業した。投与終了時に肝臓重量増加、薬物代謝酵素の上昇が認められたが、休業によりこれらに変化は可逆性を示した(Crampton et al., 1977)<sup>1)</sup> 1群8匹のWistar系雄ラットに0.5% BHT含有食を2、4、8、10又は14日間与えた結果、[3H]チミジンの取り込みが増加した。しかし、この変化は8日以内に消失した(Biggs et al., 1989)<sup>1)</sup>

SD系ラットにBHTを1回与え、DNAをアルカリ抽出法で測定した結果、700 mg/kgでは溶出増加が認められたが、1400mg/kgでは異常は認められなかった。この結果から、高用量BHTは肝臓DNAに障害を誘発すると結論された(Kitchin & Brown, 1987)<sup>1)</sup>

Wistar系ラットにBHT 7-250mg/kgを7又は28日間投与し、その後1000又は1250mg/kgを4日間投与した。7又は28日間投与では肝臓肥大及び胆管周囲細胞の壊死が認められたが、高用量4日間追加投与では肝小葉中心性の壊死が48時間以内に認められた(Powell et al., 1988)<sup>1)</sup>

SD系ラットにペントバルビタール又はブチオニルスホキドを投与し、BHT 500 mg/kgを1回経口投与した。BHT単独投与では肝毒性は認められなかったが、ペントバルビタール又はブチオニルスホキドとの併用投与で肝細胞の凝固壊死が観察された(Powell & Connolly 1981)<sup>1)</sup>

腎毒性  
ラット

マウスにおけるBHT誘発腫瘍特異性は、毒性代謝物の不活性化に關与するGSH含量が肝臓より肺の方が少ないことに起因すると推測された(Bolton et al., 1990)<sup>1)</sup>

4系統のマウスにBHTを1回投与し、肺毒性と致死量について検討した結果、両者の間に相関は認められなかった(Kehrer & DiGiovanni, 1990)<sup>1)</sup>

BHT誘発のマウス肺毒性抑制を非近交系MF1マウスを用いて検討した結果、O,O,S-trimethylphosphorodithioate、フルモホスエチル、p-キシレン、β-ナフトフラン又はピラゾールは肺毒性を減弱させた(Verschoyot et al., 1993)<sup>1)</sup>

1群20匹のSwiss系マウスにBHT 0、200、400又は800mg/kg腹腔内投与し、24時間、48時間又は7日後に殺処分した。肺毒性の程度は投与用量及び経過日数に伴い強くなった(Wasson & Kew, 1994)<sup>1)</sup>

その他の毒性  
該当文献なし

ヒトにおける知見  
服用

報告なし  
その他  
BHTとBHAの1:1混合物(50mg)を用いたプラセボ対照二重盲検試験が尋常性皮膚炎患者44名、アトピー皮膚炎患者91名、接触性皮膚炎患者123名に対して実施されたが、有効性は認められなかった(Hannuksela & Lahti, 1988)<sup>1)</sup>

BHTを含有するサポート包帯を使用した脚腫瘍患者2名に接触性皮膚炎が誘発された。この包帯使用中により、病変は改善された。BHTのパッチテストをこの2名の患者に実施した結果、陽性結果が得られた(Dissanayake & Powell, 1989)<sup>1)</sup>

1338名の皮膚患者のパッチテスト結果及び化合物データベースから推定される暴露量を基にBHTの感作性リスクを検討した。2年間の試験結果から陽性結果は得られなかった。この結果から、通常濃度のBHT使用ではアレルギー性接触性皮膚炎は誘発されないと判断された(Flyvholm & Meinre, 1990)<sup>1)</sup>

慢性特異性尋常性皮膚炎2名を用いて各種添加物に対するプラセボ対照二重盲検試験を実施した結果、BHT及びBHAは疾患の原因物質と特定された。BHT及びBHA使用中により疾病の重症度及び発症率増加が長期にわたって低減した(Goodman et al., 1990)<sup>1)</sup>

20-300 μM BHTを健康人の血小板と混合して培養した結果、プロテインキナーゼC活性の上昇が用量に伴って認められた(Ruzzene et al., 1991)<sup>1)</sup>

培養条件下で、100 μg/mL BHTはヒト核リン酸に対して細胞毒性を示した(Klein & Bruser, 1992)<sup>1)</sup>

この項は食品・医薬品添加物の安全性研究の費用による研究である

引用文献

1) WHO Food Additive No.35 Butylated hydroxytoluene 1995 (accessed Oct. 2005) ascorbate. 1981 (accessed, Dec. 2006)

メニューへ

BHT 1000 mg/kgの1回大量投与は雄F344ラットに対して腎毒性を誘発し、ペントバルビタール前投与(80mg/kg、4日間腹腔内投与)は腎毒性を増強させた。しかし、雌ラットの腎毒性の程度は雄ラットより軽度であった(Makagawa & Teyama, 1988)<sup>1)</sup>

1群5匹のWistar系雄ラットに1% BHT含有食(含むカゼイン塩又はラクトアルブミン)を13-48日間与え、腎毒性を検討した。BHTはいずれの飼料においても腎毒性を、更にカゼイン塩含有飼料に腎石形成を誘発した(Meyer et al., 1989)<sup>1)</sup>

1群雄雄各10匹のdY系雄マウスに0、1.25、1.75、2.28、2.88、3.85又は5% BHT含有食を30日間与え、腎臓の病理組織学的検査を実施した。腎毒性所見が1.25%以上の投与群に用量と相関して認められた(Takahashi, 1992)<sup>1)</sup>

#### 胎毒性

マウス

若齢Swiss Webster系雄マウスにBHT 63-500mg/kgを腹腔内投与し、1-5日後に殺処分した。250mg/kg以上の投与群の胎児胎数が増加し、DNA及びRNA合成量増加が認められた(Saheb & Wischil, 1975)<sup>1)</sup>

Swiss系雄マウスに400 mg/kg BHTを腹腔内投与し、殺処分2時間前にH3チミジンを与え胎児細胞への取り込みを調べた。2-5日後の殺処分動物にH3チミジン取り込み量が増加した(Adamson et al., 1977)<sup>1)</sup>

NMRI マウス、Wistar系ラットにBHT 500 mg/kgを腹腔内又は強制経口投与し、4日後に0-14チミジンを投与した。殺処分した。マウスでは雌雄とも被験物質の腹腔内又は強制経口投与群に胎児DNA合成量が増加した。ラットにおいてはDNA合成量増加は雄では認められず、雌では僅かに認められなかった(Larsen & Tarding, 1978)<sup>1)</sup>

Swiss系雄マウスにBHT (0、63、215又は500 mg/kg)を腹腔内投与し、3日後に胎児DNAを測定した結果、DNA濃度の上昇が認められた。この結果から、BHTは胎児の炎症及び増殖性病変を増強させると推測された(Omaye et al., 1977)<sup>1)</sup>

BHT投与によるType II胎児細胞の質性所見及び再生パターンからBHTと胎児細胞の相互作用によって胎児細胞崩壊及び細胞死が誘発されると推測された(BIBRA, 1977)<sup>1)</sup>

BHT誘発のマウス胎毒性はcedar terpenes投与で抑制された。3週齢以下のマウスでは胎毒性は認められなかった(Malkinson, 1979)<sup>1)</sup>

BHTによるマウスの胎毒性は4メチル基の置水素化で軽減することから、BHT代謝物2,6-di-tert-butyl-4-methylene-2,5-cyclohexadienoneに起因すると推測された(Mizutani et al., 1983)<sup>1)</sup>

雄マウスにBHTを1回投与し、胎児電子顕微鏡検査を実施した結果、type II胎児細胞の脱落が観察され、同時にカタラーゼ及びペルオキシソームの減少が認められた(Uhrl et al., 1983)<sup>1)</sup>

BHT投与による胎児胎毒性増加の程度は皮下投与の方が腹腔内投与より強かった(Thompson et al., 1988)<sup>1)</sup>

BHTとBHAの併用投与はCD-1系雄マウスを用いたBHT単独投与による胎毒性の増加を増強させた(Thompson & Trush, 1988a)<sup>1)</sup>

マウスの胎毒性標準を用いた試験においてBHAはタンパク質共有結合を増強した。CD-1マウスを用いたBHA皮下投与試験においても同様の結果が得られた(Thompson & Trush, 1988b)<sup>1)</sup>

雌雄A/JマウスにBHTを投与した結果、胎児のカルバリン活性低下が認められた(Blumenthal & Malkinson, 1987)<sup>1)</sup>

BHT又はBHT代謝物BHT-BuOH 10-200 mg/kgをC57BL/6Jマウスに腹腔内投与した結果、胎毒性の程度はBHT-BuOHの方がBHTより4-20倍強かった(Malkinson et al., 1989)<sup>1)</sup>

合成副腎皮質ステロイド薬メチルプレドニゾン皮下投与は雄C57BL/6NマウスにおけるBHT誘発胎毒性を一部抑制した(Okine et al., 1988)<sup>1)</sup>

マウスのBHT誘発胎毒性に代謝物BHT-BuOHが関与していることが示された(Malkinson et al., 1989)<sup>1)</sup>