

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 **ダイズ油**  
英名 **Soybean Oil**

CAS 8001-22-7

別名 **大豆油**

収載定書 **JP(15) 外原規(2006) USP/NF(28/23)**

用途 **可溶(化)剤、基剤、保存剤、増味剤、膨脹剤、分散剤、溶解補助剤**

最大使用量

経口投与 1982mg、静脈内注射 300mg、一般外用剤 396mg/g、経皮 3720mg、皮膚経皮透過用 1860mg、その他の外用 0.3 mL/mL、殺虫剤

JECEFAの評価値

委員会は、供試したピーナッツ油及びダイズ油の精製法が明確に記載されていないことに注目していた。臨床試験に供試したこれらの油のタンパク含有量も明確ではなかった。さらに使用した分析法の質及び揮発物タンパク濃度の定量法が検証されていないことが懸念されていた。これらを考慮し、安全な製品を生産する明確な製造方法がないものと判断した。

委員会は、代表的な精製ピーナッツ油及びダイズ油を用いた試験の結果が、評価のために必要であると指示した。そのような試験では、世界中の様々な精製方法による油に関する多くの情報を提供しなくてはならない。使用した油における精製方法の説明、並びに適切に計画された臨床試験においてアレルギー原性がないことを示す結果を提供しなければならない。油中のタンパクの特性及び含有量は、使用した油の特性を確定する重要な要素であった。<sup>7)</sup> (World Health Organization, 2000)

経口投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	22.1 g/kg	Sweet ed. <sup>2)</sup> 1987
ラット	経口	10.5 g/kg	Sweet ed. <sup>2)</sup> 1987

以下については該当文献なし

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

ヒトにおける知見

8名の小児(性別、年齢不詳)に前腕の2か所に抗血清を皮下注射した。24及び48時間後、動脈血に40-55 gのダイズ油を服用させた。一種類の油は未加工であったが他の油の品質は不明であり、各油の割り当て人数は明らかにならなかった。1-24時間後の観察において、操作部位の皮膚反応は認められなかった。ダイズ油の懸濁液を服用した場合、すべての小児において陽性反応がみられた。<sup>3)</sup> (Ratner et al., 1959)

ダイズに感受性がある18-43歳の男性3名、女性4名を、ダイズ油のアレルギー性について検討するプラセボを対照としたクロスオーバーによる二重盲検試験に登録した。アレルギー反応を示した最初の曝露からの期間は、1年未満から10年であった。試験には、部分的に水素付加油、非酸化油及び冷搾法により抽出したダイズ油を使用し、対照としてオリーブ油を用いた。投与の順序は無作為化を行った。投与開始前にすべての

被験者についてダイズ抽出油を用いたブリック試験を行い、陽性例がないことを確認した。7人中6人についてRASTを用いて測定した血清IgE抗体のダイズ抗原に対する結合率は、対照血清の230-2800%であった。試験2日目、被験者にゼラチンカプセルに充填した2.5もしくは8 mLの各油を服用させた。投与容量はいずれも等容量とし、食後とともに服用した。投与後、30分間の観察を行った。各投与の間隔は、少なくとも8日間とした。いずれのダイズ油においても、急性もしくは遅延型のアレルギー性もしくは非アレルギー性の反応は認められなかった。<sup>4)</sup> (Bush et al., 1985)

1988年、UK Medical Devices Agencyはダイズ油を含有する人工乳粉の自主回収を公表した。<sup>5)</sup> (Bradbury, 1989)

ダイズ蛋白の血清脂質への影響について検討した大規模試験において、ダイズ蛋白摂取では血清脂質の有意な低下が認められた。<sup>6)</sup> (Anderson et al., 1985)

引用文献

- 1) Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ ed.: Handbook of pharmaceutical excipients; 4th ed. Pharmaceutical Press, UK, 2003: 11.
- 2) Sweet DV, ed.(1987): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Cincinnati: US Department of Health, 4454.
- 3) Ratner, B., Untracht, S., Crawford, L.V., Malone, H.J. & Retains, M. (1955) Allergenicity of modified and processed foodstuffs. V. Soybean; influence of heat on its allergenicity; use of soybean preparations as milk substitutes. Am. J. Dis. Child, 69, 187-193.
- 4) Bush, R.K., Taylor, S.L., Nordlee, J.A. & Busse, W.W. (1985) Soybean oil is not allergenic to soybean-sensitive individuals. J. Allergy Clin. Immunol, 76, 242-245.
- 5) Bradbury J. (1989): Breast implants containing soy-bean oil withdrawn in UK [news]. Lancet, 353, 903.
- 6) Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME (1985): Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med, 333(5): 278-282.
- 7) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44joc11.htm>

| メニュー |

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 **大豆レシチン**

英名 **Soybean Lecithin, S.B.Phasphatide**

CAS 8002-43-5 (lecithin)

別名 **大豆リン脂質(110654), Soybean phospholipids, Vegetable lecithin, Soya lecithin**

収載定書 **薬協規(2003) 外原規(2008) (大豆リン脂質)**

用途 **可溶(化)剤、基剤、懸濁(化)剤、抗酸化剤、乳化剤、膨脹剤、分散剤、溶解補助剤、溶剤**

最大使用量

経口投与 300mg、その他の内用 134mg、一般外用剤 20mg/g、皮膚経皮透過用 120mg、吸入剤 3.36mg

以下については該当文献なし

- 経口投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性

ヒトにおける知見

大豆レシチンマイクロエマルジョンゲルの皮膚刺激性を評価するために、単一ラメラ大豆レシチンリゾーム製剤と油媒であるisopropyl palmitate (IPP) との比較のもとヒトを対象としてin vivoの急性刺激性と累積刺激性試験を実施した。急性試験は15名の48時間パッチテストにより、累積試験は20名の21日間repeated insult patch testにより実施した。急性試験はゲルが2名(13%)、リゾームが3名(20%)、IPPが2名(13%)で数々の紅斑のみであった。累積試験は、被験者の50%が刺激を起す時間であるIT50は、ゲルが13日、リゾームが14日、IPPが17日で、ゲルはいずれも低い刺激性であった。<sup>1)</sup> (Dreher et al., 1998)

大豆レシチンにより生じた喘息の2名の病歴の症例。この添加剤による喘息発症に因した臨床症状を呈した。大豆レシチンでの皮膚試験は陽性。RASTは大豆に感作を示し、その10-3希釈による気管拡張試験は陽性。<sup>2)</sup> (Lavaud et al., 1994)

この項は食品・医薬品共用添加剤の安全性研究の費用による研究である

引用文献

- 1) Dreher F, Walde P, Luisi PL, Elsner P. Human skin irritation studies of a lecithin microemulsion gel end of lecithin liposomes. Skin Pharmacol. 1998; 9(2): 124-9.
- 2) Lavaud F, Perdu D, Prevost A, Vallerand H, Coesart C, Passemard F. Baker's asthma related to soybean lecithin exposure. Allergy. 1994 Mar; 49(3): 159-62.

| メニュー |

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

和名 タウマチン  
英名 5Thaumatococcus

CAS 53850-34-3  
別名 ソーマチン  
収載定書 薬規(2003) 食加(7)  
用途

最大使用量  
錠口投与 未定 (医薬品添加剤専員)

OECDの評価 (1985年, 第29回)  
ヒトのADI (1日摂取許容量)  
"Not specified" (特定せず)<sup>1)</sup>

ラット投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	口経口	20,000 mg/kg bw	Ben-Dyke, 1975
ラット	口経口	20,000 mg/kg bw	Ben-Dyke & Joseph, 1978

口反復投与毒性

ラット  
ラット 90日間反復投与毒性試験  
雄雌各10匹のCDラットから成る各群に飼料中濃度1.0, 4.0, 8.0% (w/w)として本物質を連続投与した。対照群には、空白摂取量を増やすためにカゼインを8.0% (w/w)高濃度の基礎飼料を与えた。いずれの群においても死亡はみられなかった。雄の4.0または8.0%のソーマチン投与群の体重増加量は、カゼインを摂取した対照群と比較して低かった (高濃度4.0%の場合48%, 高濃度8.0%の場合49%低下)。雄の4.0%投与群の体重増加量は投与の影響を受けなかった。4.0または8.0%の雄雄ソーマチンを摂取した雄雄の摂餌量(カゼイン)投与対照群と比較して5~11%低かった。8.0%のソーマチンを与えた雄ラットのヘモグロビン量は統計学的に有意な低下が認められた(3.2%, p<0.05)。しかし、値は雄群および体重が同等の動物において通常認められる範囲内であった。その他、血液および尿の総固形物や化学成分は投与によって影響を受けなかった。8.0%のソーマチンをラットに与え、第12週に肝機能(プロモスルホンフタレイン試験)および腎機能(尿酸試験)では、カゼイン対照群で得られた結果と同様の反応が見られた。二重盲検法(Oucherotry法)で調べたところ、13週間ソーマチン投与群の血清でソーマチンに対する抗体が検出されたという結果は得られなかった。雄で8.0%ソーマチン投与群において肝の絶対重量(14%)と相対重量(17%)に統計学的に有意な増加(p<0.05)を認め、広範囲な組織に対して行った詳細な肉眼的および病理組織学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった<sup>1)</sup> (Ben-Dyke et al., 1978)

ラット 90日間反復投与毒性試験

雄雌各20匹から成るCDラット各群に飼料中濃度0.3, 1.0または3.0% w/wでソーマチンを90日間連続投与した。投与期間中、体重および摂餌量を記録した。さらに、0.3または1.0%投与群から得られた肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓および脳を組織学的に検査した。肉眼で確認できる投与の影響は認められなかった。ソーマチン投与の結果として死亡した動物はみられなかった。雄の3.0%投与群の体重は、試験期間中、対照群と比較して8%増加した。雄1.0%投与群は、6週間後以降に8%の体重減少を示した。雄の3.0%投与群の摂餌量は、投与期間中、対照群より7%減少した。投与に関連した影響は摂餌量または尿科学的検査では観察されなかった。血液および血清検査では、第12週にヘマトクリット値の有意な増加が、雄の1.0%投与群で8%、3.0%投与群で13%とみられたが、雄で

生殖発生毒性

ラット  
ラット 発育形質試験  
妊娠CDラット20匹から成る各群に妊娠0~15日目(15日目を含む)に0.2, 0.6または2.0 g/kg/日のソーマチンを強制経口投与した。対照群には同期間中、ソーマチンの投与量と同じ10 ml/kgの溶液(精製水)を投与した。妊娠21日目に全ラットを屠殺し、各群の胎仔数、着床数、着床位置および着床状態を記録した。生存胎仔の体重測定、性別確認および外観検査を実施した。残りの胎仔を解剖して調べ、続いて実施する骨格検査のために処理を施した。妊娠および胎仔の反応(同腹胎数、胎児体重、着床前消失、着床後消失)に有害作用は認められなかった。胎児に、投与に起因する内臓異常あるいは骨格異常は認められなかった<sup>1)</sup> (Teoh et al., 1977b)。

アレルギー刺激性

ラット  
ラット 抗原性試験  
ソーマチン10 μgまたは卵白アルブミン10 μgのいずれかを Freund's アジュバントとともに皮下注射して感作させたラットの試験によると、受身皮膚アナフィラキシー法(passive subcutaneous anaphylaxis dilution-titration)で測定したアナフィラキシー抗体の血清中濃度は、卵白アルブミンと比べてソーマチンの方が1倍に低かった<sup>1)</sup> (Stanworth, 1977)。

ラットヒスタミン放出試験(in vitro)

ソーマチンの非免疫学的ヒスタミン放出試験を調べるin vitro試験によると、ラット培養マスト細胞標本から得られる最大ヒスタミン量の50%を放出させるには、およそ1 mMのソーマチンが必要であった。この試験で使用された標準ヒスタミン放出薬であるSynecthen (ACTH 6-124ポリペプチド)は、かなり低い濃度(2 μM)で最大ヒスタミン量の50%を放出した。この所見は正常なヒトを用いたin vivoで確認された。エンテスバルの経口投与後、ソーマチン1 mMを皮下注射しても同様の結果を示すのみであったが、Synecthen 1 μgを注射した場合には顕著な阻害反応を示した<sup>1)</sup> (Stanworth, 1977)。

モルモット

モルモット 抗原性試験  
ソーマチン50 mgまたは卵白アルブミン50 mgのいずれかを (IgE抗体反応誘発によく用いられる不完全アジュバント)とともに、筋肉内注射して感作させたモルモット(5匹/群)から抽出した回腸標本で試験を実施したところ、反応を誘発するソーマチンの最小用量は250 ngであった。これは、卵白アルブミンに感作させた対照動物の腸管でアナフィラキシー反応を誘発するために必要な卵白アルブミンの最小用量と同程度であった。蛋白および完全 Freund's アジュバントで感作させたモルモットから抽出した回腸標本で試験したところ、本質的に同程度の結果が得られたが、ソーマチン50 ngは反応を誘発したのに対し、同用量の卵白アルブミンは反応を誘発しなかったため、ソーマチンの方がわずかに強い感<sup>1)</sup> (Stanworth, 1977)。

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

服用  
その他  
ヒト  
英国人外科医がThaumatococcus danielliiの果実の強い甘味についてPharmaceutical Journalに最初に発表した (Daniell, 1855)。

現在、都市部では甘味料は広く砂糖に置き換わっているが、ガーナおよび象牙海岸において、甘味料としてヒトがその果実を利用してきた歴史は長く、摂取に異常または毒性作用がみられないことは、村落到性む高糖者から得た多数の供述書 (affidavit) で証明される<sup>1)</sup> (Higginbotham & Stephens, 1984)。

ヒト

二重盲検クロスオーバー試験で、ゼラチンカプセルに充填した100 mg/日のソーマチンまたはラクトースを4名の女性および6名の男性に14日間与え、ヒトの口腔内アレルギー性についてソーマチンを評価した。被験者を無作為に各群5名から成る2群に割り付け、被験物質またはラクトースのいずれかを与えた。試験前に全被験者に対して、既知アレルギーおよびソーマチン溶液についてブリック試験を実施した。ソーマチンに対してブリック試験そのものによって感作されるか明らかにするため、試験前に7名の被験者にはソーマチンで2回目の検査を行ったが、感作は認められなかった。試験終了時に、ソーマチン摂取後に感作が発生するか明らかにするため、追加のブリック試験を実施したが、感作は認められなかった。開始時および28日間の試

は有意な減少が0.3%投与群で10%、1.0%投与群で12%みられた。投与第4週および第12週に、投与量と相関した最高90%のトリグリセリド濃度の減少が雄で観察された。尿検査結果は投与による影響を受けなかった。

試験中に全動物について実施した詳細な肉眼的検査で、投与に関連した変化は認められなかった。雄の投与群の腎臓重量は9%増加し、相対重量では、その増加量は13%となった。甲状腺重量は、対照群と比較して、絶対重量および相対重量のいずれにおいても、雄の全投与群で有意に高く、雄の全投与群で有意に低くなった。腎臓は甲状腺重量の変化を毒性学的に重要なものとは結論しなかった。なぜならば、雄の対照群の甲状腺絶対重量は腎臓重と比較して異常に低く、雄の投与群の平均重量は、引用された腎臓重と一対一の範囲内であった。一方、雄の対照群の甲状腺絶対重量は、腎臓重と一対一の範囲内であった。つまり、甲状腺の絶対重量および相対重量に投与と関連した見かけ上の減少が認められたわけである。病理組織学的検査を実施したところ、対照群および3.0%投与群の組織に、投与に関連した変化は認められなかった。さらに、全群の全動物から得られた甲状腺の組織学的検査において、投与に関連した変化は認められなかった<sup>1)</sup> (Hiscox et al., 1981; Wood, 1984)。

ラット 4週間反復投与毒性試験

CDラットを用いて追加試験を実施し、甲状腺機能低下または亢進作用がないことが確認された。雄雌各10匹から成る各群に、3%のソーマチンまたは3%の卵白アルブミンを含む飼料を4週間与えた。投与期間終了後、チロキシン(T4)およびトリヨードサイロニン(T3)について、採取した血液試料を検査した。ソーマチン投与群および卵白アルブミン投与群間で甲状腺ホルモン濃度に統計学的に有意な差は見られなかった。ソーマチンを飼料中濃度3%で与えたところ、ラットの甲状腺機能に影響はみられなかったと結論された (Denke et al., 1984)。

イヌ

イヌ 90日間反復投与毒性試験

雄雌各4頭のビーグル犬から成る各群に0.03, 1.0または3.0% (w/w)の濃度でソーマチンを90日間以上連続投与した。投与期間中、毎週体重を記録し、摂餌量を毎日記録した。投与終了後、詳細な肉眼的検査を実施した。脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、下垂体、前立腺、脾臓、腸、精巣、甲状腺および子宮の重量を記録した。全動物から得られたこれらの臓器とその他の広範囲な組織に対して病理組織学的検査を実施した。

死亡はなく、投与による明らかな影響は認められなかった。雄のソーマチン投与群では、対照群と比較してわずかな体重増加が認められた。摂餌量および摂餌量は投与の影響を受けなかった。尿科学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。投与第4週および第12週に実施した血液学的検査では、雄の3.0%ソーマチン投与群にヘモグロビン濃度、赤血球数、およびヘマトクリット値のわずかな減少が認められた。しかし、これらの値は過去に対照群が示した測定値の範囲内であった。血液生化学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。尿検査は投与の影響を受けなかった。終了時に実施した肉眼的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。絶対重量の増加(20%)が雄の3.0%ソーマチン投与群で認められた。相対重量とした場合、臓器重量には投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査からは、ソーマチン投与と関連した変化は認められなかった<sup>1)</sup> (Barker et al., 1981)。

遺伝毒性

Salmonella mutagenicity test

Salmonella typhimurium菌株TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538またはEscherichia coli菌株WP2を用いたAmes試験において、S-9増強剤の添加あるいは無添加いずれにおいても50 mg/プレートまでの用量で、ソーマチンに、変異原性は認められなかった<sup>1)</sup> (Higginbotham, 1980; Higginbotham et al., 1983)。

慢性致死試験

慢性致死試験では15匹の雄性的CD1マウスから成る各群に200または2000 mg/kg/日のソーマチンを5日間連続経口投与した。100 mg/kg/日のトリメチル鉛(陽性対照)または2000 mg/kg/日の精製水(陰性対照)について同様に投与した。投与終了後、各雄を最高9日/週または3匹の無処置の雄と交配させた。これを連続7週間隔とした。陽性対照群において、受精に影響を受けなかったが、投与後最初の2週間に胚と胎児の死亡率は著しく、受精卵の状態発育不全において有害な影響が見られた。一方、ソーマチン投与群においては、交配4, 11または18日後に動物を屠殺して評価した。雄の交配能および受精能、卵子の受精、受精卵の発育および着床前/着床後胚損失率において、ソーマチン投与による影響は見られなかった。実施した試験条件下においてソーマチンは雄マウスに慢性致死突然変異を誘発しなかったと結論された<sup>1)</sup> (Teoh et al., 1977a)。

皮膚毒性

該当文献なし

試験終了後に被験者から血液を採取した。ヒトおよびアカゲザルを用いて受身皮下アナフィラキシー法で行った。ソーマチンに対する抗体を調べる血清検査では皮下または経口投与によりソーマチンを感作させたラットは認められなかった。臨床評価では、投与と関連したアレルギー作用はみられなかった<sup>1)</sup> (Eaton et al., 1981)。

ヒト

ソーマチンのヒト口腔内での感受性と刺激性について評価した。150 ppmのソーマチンを含むチュウイングガムを25名の被験者に与えた。各被験者は、1日につき15分間、1日後、5日後、ガムを噛み、これを28日間閉鎖した。25名の被験者から成る同様な設定した試験にはソーマチン無添加のガムを与えた。試験群および対照群への被験者の割り付けは無作為化し、二重盲検法で実施した。試験実施期間前後において、被験者にのみみられまたはフレア反応は認められなかった。また、高濃度は無添加のガムを導入した際、口腔粘膜上に肉眼で確認できる刺激反応またはアレルギー反応の徴候は認められなかった。ソーマチンは本試験条件下で口腔粘膜の刺激またはアレルギー反応の原因ではないと結論された<sup>1)</sup> (McLeod et al., 1981)。

血液学的パラメータおよび血液生化学的パラメータに対するソーマチンの作用を明らかにするため、臨床試験が実施された。18名の男性被験者および12名の女性被験者を無作為に2群に割り付けた。各被験者には1週間のカプセルが与えられた。各カプセルには280 mgのソーマチンまたは210 mgの卵白アルブミンが含まれており、毎朝午前9時にカプセルを摂取するように依頼した。この方法を連続13週間実施した。カプセルにはコーティングが付けられ、成分は医師および担当病理学者にしか分からないようにし、試験開始前および4, 8, 12週間後に血液を採取して、検査を実施した。血液の化学成分または細胞成分に関して、対照群と比較して、ソーマチンを摂取した被験者には、投与に関連した変化は認められなかった。これら被験者によるソーマチンの異種摂取量は25gで、これは、消費者の最大推定摂取量の約140倍となる<sup>1)</sup> (Tompkins & Enticknap, 1984)。

ヒト

ソーマチンを閉鎖的に最長7年間吸入していた実験動物を対象としたブリック試験によると、およそ2分の1 (87/140)の被験者は一般的な吸入アレルギー反応を示した。13例の被験者にソーマチンに対する陽性反応が認められたが、1例を除いて全例がアトピーまたはアレルギーを有する者であった<sup>1)</sup> (Higginbotham et al., 1983)。

目引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.20 Taumatinn, 1985 (accessed : Dec, 2004, <http://www.johenn.org/documents/jeoff/joemno/v22p615.htm>)

和名 タルク

英名 Talc

CAS 14807-96-8

別名 Purified talc, Talcum, 553b, Megal Oemantus, Megal Star, powdered talc, purified French chalk, Purtalk, soapstone, steatite, 収載公定書 JPK(14) 食薬(7) USP/NF(27/22) EP(4) FDA 用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 基剤, 光沢化剤, コーティング剤, 着色剤, 黴衣剤, 流動化剤, 乳化剤, 粘着増強剤, 賦形剤, 塵埃剤, 防湿剤

最大使用量

経口投与 3384mg、一般外用剤 787mg/g、舌下適用 24mg、直腸腔尿道適用 12.6mg、歯科外用及び口用 650mg、その他の外用 740mg/g、殺虫剤 990mg/g

JECFAの評価

実験動物に対するタルクの発癌性エビデンスは不十分である。アスベスト繊維を含むタルクのヒトに対する発癌性エビデンスは不十分であるが、アスベスト繊維を含むタルクのヒトに対する発癌性エビデンスは十分である。

単回投与毒性

グレートノーズの異なるタルクをマウス、ラット、ハムスターを対象に腹腔内、胸腔内、胸腔腔内経路など様々な投与経路で調べた。これらの研究はほとんどが不十分であった。タルクはラットに対して単回の腹腔内投与または4回の腹腔内注射のいずれによっても、また食餌投与によっても腫瘍を誘発しなかった。タルクの単回皮下注射でマウスに局所的な腫瘍は生じなかった。(IARC Monographs, 1987)

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

ヒトに対するタルクの遺伝的影響および関連効果に関して利用できるデータはなかった。

タルクはin vivoで処理したラットの骨髄細胞に優性致死突然変異または染色体異常を誘発せず、in vitroのヒト細胞にも染色体異常を誘発しなかった。宿主経路試験でも、タルクにイーストまたは細菌に対する変異原性はなかった。(IARC Monographs, 1987)

発癌性

タルクによる影響の評価は、タルク鉱床が炭酸塩、水晶、蛇紋石、角閃石(アスベスト様またはアスベスト様でない)など様々な鉱物によって混ざることがあるため、はっきりしない。(IARC Monographs, 1987)

症例研究では、中皮腫とアスベスト繊維を含むタルクへの曝露との関連性が示唆されている。(IARC Monographs, 1987)

アスベスト様角閃石を含むタルクの曝露者および製粉工を対象とした比例死亡率研究では、過剰な肺癌および1例の中皮腫が明らかになった。透角閃石、直閃石、蛇紋石の鉱物を含むタルクの曝露者および製粉工に従事する労働者を対象とした他のコホート研究では、肺癌および非悪性呼吸器疾患による顯著に過剰な死亡率が明らかになった。肺癌による死亡率は潜伏期とともに増加した。(IARC Monographs, 1987)

和名 第三リン酸カルシウム

英名 Tribasic Calcium Phosphate

CAS 12187-74-7

別名 リン酸三カルシウム, Calcium phosphate 収載公定書 薬協規(2003) USP/NF(28/23) 用途 コーティング剤, 賦形剤, 流動化剤

最大使用量

経口投与 210mg

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

Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537及びE. coli WP2uvrAを用いたAmes試験で、β-リン酸三カルシウムとβ-O-carboxymethyl-chitinからなる多孔性スポンジ抽出液をそのままあるいはS9成分で代謝活性化したものは、5mg/mLで変異原性を認めなかった。また、CHL/1U細胞において、5mg/mLで染色体異常は認められなかった。さらに、BALB/c 3T3細胞、V79細胞およびmutant TG1細胞において、4mg/mLでミトモシリン活性は認められなかった。(Marumatsu et al., 2004)

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

リン酸一カルシウム、リン酸三カルシウム及びリン酸一カルシウムには胎児に対して催奇形性はない。リン酸一カルシウム、ピロリン酸四ナトリウム及び六メタリン酸ナトリウムは胎児形成期の胎児に注射した際に、胎児は構造的なものであるが種々の異常が見られ、催奇形性のあることが見出されている。(Verrett et al., 1980)

局所刺激性

リン酸カルシウムを主剤とする試作複層充填用シーラーのラットの組織刺激性試験において、充填後1週目の切歯齶歯肉切面断面に炎症反応は観察されず、根尖孔外の歯周組織にも著しい変化はなかった。4週後も著変は観察されず、5週を経過すると根尖孔が封鎖され、周囲組織は正常であった。(上田ら, 1995)

リン酸カルシウム系複層充填剤のラット皮下結合組織刺激性試験で、内径1mm、長さ10mmのシリコンチューブ内に材料を注入したものを背部皮下埋設後3日目で軽度ないし中等度の炎症性細胞浸潤が認められ、術後7日目で最厚組織に壊死層が形成されて、その周囲を繊維芽細胞が取り囲んでいた。術後28日目で壊死層は認めず、炎症性細胞は消失、繊維芽細胞が取り囲んでいた。(菅谷ら, 1991)

その他の毒性

抗原性

死亡率に関するいくつかの研究を行い、ほんの微量のアスベスト含有が報告されたタルクの曝露者および製粉工における癌リスクを評価した。タルクの曝露者および製粉工の死亡率に関するコホート研究では、製粉工ではく地下の曝露者に過剰な肺癌が判明した。曝露者における肺癌リスクの病因的原因として、ラドン除煙機の役割は除外できなかった。他に発表された3つの研究に関しては、方法論的限界という観点があり、解釈は不可能であった。(IARC Monographs, 1987)

シリカおよびタルクに曝露する陶器製造者を対象としたコホート研究では、過剰な肺癌リスクが明らかになった(標準化死亡率[SMR]143;観察された死亡数52、期待死亡数38.3)。高温のシリカに曝露した人の中では、非繊維性のタルクに曝露した人のSMRが254(観察された死亡数21、期待死亡数8.3;P<0.05)であったのに対し、タルクに曝露しなかった人のSMRは137(観察された死亡数18、期待死亡数13.2;P>0.05)であった。肺癌による死亡率はタルクへの曝露期間が長くなるにつれて増加した(曝露が15年以上に及ぶ人のSMRは384)が、シリカへの曝露期間が長くなっても増加することはなかった。(Thomas et al., 1987)

症例対照研究では、タルクを含む生薬製剤を使用している女性の肺癌相対リスクが約2倍であることが示唆されているが、想起バイアスの可能性は除外できない。(IARC Monographs, 1987)

以下については該当文献なし

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) IARC Monographs 1987; 42: 185-224
2) Thomas, T.L. & Stewart, P.A. Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica and talc. Am. J. Epidemiol. 1987; 125: 35-43
3) IARC Monographs 1987; Suppl. 6: 504-5

メニューへ

モルモットをA社製およびB社製リン酸三カルシウム(800mg/kg)浮遊液で1次免疫を行い数日後に注射部位は炎症により大きく腫脹し、特にFraund完全アジュバント使用群では腫脹は著明になった。注射後13または14日目になると、アジュバント使用群では炎症がひき続いて認められ、両群は硬結や発赤が認められ腫脹は高度であった。アジュバントを使用しない群では炎症はかなり消退していた。皮内反応発症注射後(0.4mg/0.2mlリン酸三カルシウム浮遊液)、数分で刺入部よりの出血や発赤が現れ数時間で消失した。免疫群ではアジュバントの有無に関わらず、発赤は4mm以下で硬結も認められなかった。非免疫群でもすべて反応性であった。C社製リン酸三カルシウム浮遊液では、アジュバント使用免疫群で皮内反応陽性(発赤と硬結)になった。組織学的には、真皮に主に単核球よりなる軽度または中等度の細胞浸潤が認められた。(佐田, 1992)

細胞毒性

マウス結合組織由来L細胞を子ウシ血清10%添加イーグルMEM培地で静置培養し、β-リン酸三カルシウム焼結体薄片(10mm x 4mm x 0.2 mm)を加え48時間培養後、中性フォルマリン固定、ヘマトキシリン染色、直接透過光によって細胞の形態変化を観察した。形態は全く正常であった。(赤尾ら, 1987)

ラット膀胱上皮C8細胞において、リン酸カルシウムは25 mMで細胞毒性を示した。(Cohen et al., 2000)

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) Marumatsu K et al. J Biomed Mater Res Pt A 71A(4): 635-643, 2004.
2) 上田善弘ら 日本歯科保存学雑誌 38(2): 592-611, 1995.
3) 菅谷一彦ら 日本歯科保存学雑誌 34(8): 1585-1594, 1991.
4) 佐田邦典 日本口腔外科学会雑誌 38(10): 1508-1523, 1992.
5) 赤尾勝ら 石膏と石灰 209: 225-228, 1987.
6) Cohen SM et al. Carcinogenesis 21(4): 783-792, 2000.

メニューへ

和名 炭酸アンモニウム  
英文名

CAS 509-87-6 別名  
双基固定番 薬品規(2003) 外原規(2005)  
用途 賦形剤

最大使用量  
経口投与

毒性研究  
追加研究

ラット  
6匹の離乳したばかりのHolbrookラット(性別は明示されていない)の群に、5週間、食餌に入れて0.5%の炭酸アンモニウムを与えた。限られた研究のパラメーターが検査された。成長の減退とBUNの上昇が生じた。(Finlayson & Baumann, 1958)

6匹のSprague-Dawleyラット(225g-275g、性別は明示されていない)の群に、6日間、飲水か胃管によって、0または128g/kgの炭酸アンモニウムを与えた。投与に関連する腎臓の肥大が観察されたが、腎臓の放射線のあるチミジンの摂取の増加は起きなかった。これは腎臓肥大の間、DNA合成あるいは細胞の分裂の促進が起きないことを暗示している。その他には投与に関連した影響は観察されなかった。(Janicki, 1970)

6匹の雌のHoltzmanラット(200g-250g)の群に、7日間、0または1.5%の炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。腎臓のDNAとRNAの濃度が増加することを伴って、腎臓肥大が観察された。その他には投与に関連した影響は報告されなかった。同じような影響が、6日間、0または3%の炭酸アンモニウムを食餌に入れて与えられたラットのもう一つの実験でも観察された。(Thompson & Halliburton, 1968)

7匹から12匹の雄の成熟Sprague-Dawleyラットの群に、330日間、0または1.5%の炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。同じ研究室の同時に行った研究では、8匹から9匹の類似した動物の群に、6ヶ月間、0または2%の炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。動物は骨の有機物質とミネラルの喪失によって骨粗鬆症になった。成長の減退も投与された動物に起きた。炭酸アンモニウムによって生じた骨粗鬆症は、重炭酸塩の補充で治ったが、カルシウムの補充では治らなかった。(Barzel & Jowsey, 1969; Barzel, 1969)

ウサギ

5~7匹の雌のチンチラ(生後8から14ヶ月)の群に、5ヶ月から16ヶ月のいろいろな期間、0と100-200mg/kgの炭酸アンモニウムを胃管によって与えた。3週間与えたり1週間与えたりというサイクルで、検体は隔日に与えられた。投与に関連して、乳汁分泌、膀胱と腎臓の増大と同じように、副腎、肝臓、乳腺と子宮の腫大が生じた。これらの影響は投与に関連したアンドロステンスによって刺激された下層体のgonadotropin生産の増加に起因した。(Fazekas, 1949)

同じ研究室で類似した研究が、6匹の雄と雌のチンチラ(生後8から10ヶ月)の群で行われた。この群に、5ヶ月から20ヶ月の範囲で、0と0.1-0.2g/kgの炭酸アンモニウムを飲み水に入れて与えた。投与サイクルは3週間投与し、その後検体を与えずに1週間とした。著しい影響は副甲状腺の肥大だけだった。(Fazekas, 1954b)

ウサギに、1~17ヶ月の間で、胃管で0と83-200mg/kgの水酸化アンモニウムを与えた。腎臓と副腎が甲状腺の肥大が記録され、同時に甲状腺機能亢進症もあった。(Fazekas, 1939, 1949, 1954a)

9匹のウサギ(性別と血統は明示されていない)の群に、4週間、毎日0.6-1.0gの炭酸アンモニウムを胃管で与えた。血清のCo2に20から30%の減少が観察された。ほかにはアドバースな影響は報告されなかった。(Jobling & Meeker, 1938)

胃管で妊娠8~15日の間投与した。同じ研究室で炭酸ナトリウムと炭酸カリウムの同様の試験を実施した。着床あるいは胎児および胎児生存に処置に関連するアドバースな影響は認められなかった。骨格および胎組織の異常発生率は処置群と対照群の間に差がなかった。(Food and Drug Research Lab., 1974b)

ウサギ

11, 13, 12, 11と12匹の妊娠したDutch-beltedウサギの群に、それぞれ、0, 3.3, 15.3, 71.2と330mg/kgの重炭酸ナトリウムを胃管で毎日与えた。類似した研究は、11, 12, 13, 14と12匹のウサギに、それぞれ毎日胃管で0, 13, 8.3, 38.8と179mg/kgの炭酸ナトリウムを妊娠8~18日の間与えた。投与に関連したアドバースな影響は、着床に、また母と胎児の生存になかった。骨格と胎組織の異常の発生率は投与した群と対照群で等しかった。(Food and Drug Research Lab., 1974b)

ヒトにおける知見

これらの化合物(アンモニウムイオンと重炭酸イオン)はヒトでは通常の代謝物である。炭酸アンモニウムと重炭酸アンモニウムの明確な毒性のデータは限られているけれども、アンモニウム化合物(主として塩化アンモニウム)と炭酸ナトリウムと炭酸カリウムの研究の結果から推定は評価の根拠となる。ヒトにおける臨床研究は高用量の炭酸アンモニウム、または重炭酸アンモニウム投与の結果は酸の過剰バランスによる変化を招来することを示している。これは通常の生理反応である。食品に添加されている食料中の炭酸アンモニウムと重炭酸アンモニウムのレベルは身体的変化の原因になるのに必要なレベルより大幅に少ない。毒性学的障害の危険はない。

評価

ヒトでの一日摂取許容量の設定  
特定しない

「ADI特定しない」の提示は、入手できるデータ(毒性学的、生理学的、その他)に基づき、その物質の毎日の摂取量の合計は(使用または要求される影響を成し遂げるのに必要なレベルで使うことから起こること、また許容される食品内容からの)、委員会の意見では、健康に対する危険を被らないという意味である。この理由のために、そして、個別の評価に述べた理由から、一日摂取許容量(ADI)を確定する必要がないと思われる。

| メニュー |

9匹の平均2kgの体重のウサギの群に、11日間から11ヶ月の間、16.6gから166gの範囲で胃管によって炭酸アンモニウムを与えた。8匹の対照群を使った。重篤なアドバースが認められ、尿に円柱とアルブミンが出現した。腎の組織学的検査では曲尿管の急性炎症と著明な狭窄が認められた。これらの影響はこのアンドロステンス招来性食餌を中断することで可逆性であった。(Seegal, 1927)

イス

4匹の雄の雄豚のイスに、7日間、カプセルで毎日8gの炭酸アンモニウムを食べさせた。5匹目のイスを対照群とした。尿中、酸度とアンモニアの増加が観察された。ほかの投与に関連した影響は報告されなかった。(Polak et al., 1955)

もう一つの研究では、群別の成式(idee/treatment level)に、7日間、カプセルで、0, 25.5, 45.8, 91.0または170.0mg/kgの炭酸アンモニウムを与えた。軽度の酸血症を伴って、投与に関連した尿pHと比重の減少が観察された。(Short & Hammond, 1964)

ロヒトにおける知見

炭酸アンモニウムについて、1週間未満の臨床研究が行われた。1つの報告書では、ヒトに3日間食事に混ぜて82gの炭酸アンモニウムが与えられた。赤血球数の増加、BUNの増加、血漿pH(Guest & Rapoport, 1940)の減少を誘って、影響は報告されなかった。もう一つの研究では、3名の若いヒトに、3~5日間に、52から105gの範囲で飲水に入れて炭酸アンモニウムを与えた。頭痛、不眠、吐き気、下痢が酸の酸度とアンモニアの増加を伴って起きた。グルコース耐性の減少も認められた。ブドウ糖摂取に続く高血糖、慢性空虚時血糖値への戻りから成る。(Thompson et al., 1933)

妊娠した女性(6人は普通、8人は妊娠中毒症、3人は高血圧)に、3日間、飲み物に入れて15g/日の炭酸アンモニウムを与えた。投与された女性は、hyperventilation、食欲不進、のどの渇きの減少、吐き気、体重の減少を経験した。ヘマトクリットは増加した。一方、尿中の炭酸、カリウム、酸度と量はすべて増加し、血液のpHとCo2は減少した。(Assali et al., 1955)

8から9日間、毎日6-8gの炭酸アンモニウムを経口投与された21歳から38歳の11名のリュウマチ関節炎に個々の年齢を明示していない5人の女性がこの研究に選ばれた。彼らに29から30日間、試験混合物を与えた。若年の体液喪失が認められたが、ほかのアドバースな影響は報告されなかった。(Owen & Robinson, 1983; Jacobson et al., 1942)

23~37歳の3人の女性と3人の男性に、5日間毎日、8gの炭酸アンモニウムを経口投与した。投与された群はマグネシウム、カルシウム、リン酸の尿中排泄の増加と尿中pHの減少を経験した。ほかの炭酸アンモニウムに帰する影響はなかった。これらの結果は、カプセルで0.1kgの炭酸アンモニウム(Martin & Jones, 1951)を与えられた年齢を明示しない18人の男性と8人の女性の24時間の研究で、確認された。(Laven, 1948)

中年、またそれより年老いた4, 5人の患者に毎日8gの炭酸アンモニウムを経口投与した3日間の研究で、アドバースな影響は報告されなかった。(Jalier et al., 1947)

22~60歳の13人の女性と2人の男性に、3ヶ月間の間に1ヶ月連続して20日間、3g/日の炭酸アンモニウムを経口投与した。食欲と脂肪沈着の増加が認められ、著者は処置に関連するアドバースとそのための別腎皮質機能の亢進のためとしている。(Fazekas, 1955)

毒性研究

実質原性試験における特別研究

重炭酸アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムの実質原性、活性化無菌の条件下で微生物分析系(プレートおよび最濃度)で調べた。酵母一種(Saccharomyces cerevisiae)およびネズミチヌス菌3種により、陽性-陰性対照を用いて試験した。どの化合物も使用した分析系で実質原性を示すものはなかった(Litton Biometrics, 1975, 1977)

繁殖と奇形の特別研究

マウス

24, 21, 22, 23, 30匹の妊娠した異系交配C0-1のマウスに、それぞれ0, 6, 27, 125, 580mg/kgの重炭酸ナトリウムを妊娠8~15日の間胃管で与えた。類似した研究は、同じ研究室で、炭酸ナトリウムと炭酸カリウムでも行われた。投与に関連したアドバースな影響は、処置群にも対照群にも見られなかった。(Food & Drug Research Lab., 1973b, 1975)

ラット

220, 20, 21, 21および22匹の妊娠ウイスターラットに0.3, 4, 15, 8, 73-3および340mg/kgの重炭酸ナトリウムを毎日

和名 炭酸プロピレン  
英名名 Propylene Carbonate

CAS 108-32-7  
別名 プロピレンカーボネート(110340), Carbonic acid, cyclic propylene ester, cyclic methylethylene carbonate, cyclic propylene carbonate, (±)-4-methyl-1,3-dioxolane-2-one, 1,2-propanediol cyclic carbonate, 1,2-propanediol carbonate, propylene diethyl cyclic carbonate, 4-methyl-2-oxo-1,3-dioxolane  
収載定書書 薬学雑誌(2002) USP/NF(27/22) FDA  
用途 可溶(化)剤、基剤、溶剤、溶解補助剤

最大使用量  
一般外用剤 100mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)
マウス	経口	≧20.7 mg/kg
ラット	経口	≧29.1 mg/kg
ウサギ	経口	≧20 ml/kg 以上
ウサギ	皮下	≧5 g/kg 以上
ウサギ	経皮膚	≧20 ml/kg 以上

雄雄Sprague Dawleyラット5匹に未希釈炭酸プロピレンを5 g/kgの用量で強制経口投与した。動物を投与後14日間観察した。単回投与後には異常がみられず、死亡動物も無く、死後剖検で病変は観察されなかった。1群5匹の非断頭Oarworth-Wistarラットに炭酸プロピレンを対数用量で経口投与し、ラットにより経口投与した。この単回経口投与後14日間動物を観察した。Thompson およびWellの法を用いてLD50および信頼区間を算出した。急性経口LD50は29.1 mg/kgであった。HodgeおよびSternerの毒性分類法によると、炭酸プロピレンは経口投与でラットに「比較的無害」であった。

雄の白色マウスにおける炭酸プロピレン単回経口投与時のLD50は20.7 mg/kgであった。詳細は報告されていない。20%炭酸プロピレンを含有する試験的皮下ステックの急性経口毒性はSprague Dawleyラット10匹(雄5匹、雌5匹)を用いて評価した。連判規則集タイプ16(パート1500.4)に記載されている方法を用いて試験した。投与直後の4時間経過後「鎮静」および「たろけ」が認められ、2匹の動物は投与後14日間観察された。生存者4匹は2日から14日まで正常であった。雌はすべて生存し、14日の観察期間を通じて正常であった。すべての生存動物は正常な体重増加を示し、剖検でいずれの動物にも肉眼的病変は観察されなかった。

炭酸プロピレンを各2%含有するクリーム類および発汗抑制剤の急性経口毒性を評価した。断頭Harian Wistarラット(雄各5匹)にクリーム類5 g/kgを25%ウシロコシ油懸濁液として単回経口投与した。投与3時間後体重の減少および赤色便がみられ、3日間持続した。7日の試験終了時にラットの平均体重は25%減少したが、雌は平均37%増加した。発汗抑制剤は10 ml/kgを白色ラット10匹(雄各5匹)にラットで単回経口投与した。一般症状はラットで観察されたが、いずれも炭酸プロピレンに関連した症状は認められなかった。消化管のガス膨満とこれに伴う暗色粘液物が雌2匹で観察された。3番目の雄に腎臓うっ血がみられた。雌には剖検で病変は認められなかった。動物はすべて生存し、14日の試験期間に十分な体重増加を示した。発汗抑制剤の経口LD50は10 ml/kgより大きかった。

炭酸プロピレンを含有する3種のリップ製品の急性経口毒性をSprague Dawleyラットで試験した。3種の試験材料はリップリッカー(allicker)2種(それぞれ炭酸プロピレンが0.54%含有)およびリップグロス1種であった。リップグロスは鉱油に50%の濃度で混合して試験し、リップグロス/鉱油混合液は約0.25%の炭酸プロ

ピレンを含有した。1群10匹の成体ラット(雄5匹、雌5匹)に各試験材料を単回経口投与した。リップリッカー2種は20 ml/kgの用量で強制投与し、リップグロス/鉱油混合液は15 g/kgの用量で投与した。動物30匹を14日間観察した。死亡動物または毒性作用は観察されなかった。

急性皮膚毒性

未希釈炭酸プロピレンを2 mg/kgの用量で白色ウサギ5匹および雌5匹の背腰部皮膚に単回塗布した。投与部位をガーゼおよびパラフィンで覆った。試験材料の高乾性を避けた。24時間後に包帯を外し、その後のウサギを14日間観察した。2日目以降にすべての動物に軽度皮膚紅斑が認められたが、3日目にはすべての投与部位は正常な状態を示した。死亡動物はなく、すべての動物は正常な体重増加を示した。剖検で病変は観察されなかった。  
炭酸プロピレンの急性皮膚LD50はウサギで5 g/kgより大きかった。試験法の詳細は報告されていない。  
炭酸プロピレンの急性皮膚毒性および皮膚透過性をDraizeから報告した24時間プラスチック/スリーブ法で評価した。体重2.5~3.5 kgの雄ニュージランドホワイトウサギ4匹のそれぞれ対毛の皮膚に未希釈炭酸プロピレンを20 ml/kgのスリーブ下に塗布した。体表面積の約10%の皮膚に試験材料と接触させた。しかしながら、20 ml/kgを超える用量では皮膚との接触を維持できなかった。24時間後に試験部位のプラスチック/スリーブを除いた。この後、動物の死亡は14日間観察された。急性皮膚LD50は20 ml/kgより大きかった。

第2の試験で、プラスチック/バインダー下で試験材料を塗布する同様の方法を用いて、20%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤の皮膚毒性を評価した。雄および雌の白色ウサギの対毛の皮膚に無傷皮膚を10 ml/kgの未希釈炭酸プロピレンを塗布すると、「軽度即ち」が発現したが、死亡はみられなかった。曝露期間の初期体重減少後に、すべての動物は「十分な」体重増加を示した。ウサギ1匹に「軽度努力性呼吸器」が発現し、投与後3日まで持続した。ウサギ2匹で投与後5および8日に運動失調が観察された。発汗抑制剤の急性皮膚LD50は10 ml/kgより大きかった。

20%炭酸プロピレンを含有する試験的皮下ステックの急性皮膚毒性を評価した。連判規則集タイプ16(パート1500.4)に記載されている方法を用いて試験した。白色ウサギ10匹の対毛の皮膚に製品0.2 g/kgを単回投与した。動物5匹(雄各2匹、雌各3匹)の皮膚は試験したが、残りの動物は(雄各2匹、雌各2匹)の皮膚は試験しなかった。投与部位はガーゼで覆われて、透過性プラスチック/スリーブによって体に固定した。24時間後にガーゼを除去し、すべての動物は生存し、14日の観察期間を通じて「正常な」体重増加を示した。軽微から軽度の皮膚紅斑がウサギ5匹に観察され、雄2匹、雌3匹で試験の最後の1日に軽度体重減少がみられた。臓器の剖検で雄1匹および雌1匹に「閉塞腎臓(closed kidney)」並びに別の雄1匹の腎臓に「限局性出血斑」が認められた。残りの7匹の動物で剖検病変は認められなかった。

慢性皮膚毒性

3.5、10.5および17.5%炭酸プロピレン含有生理食塩水の慢性皮膚毒性をKuremotoら<sup>1)</sup>が評価した。各試験材料をWistarラットの対毛の皮膚に毎日、週6日、1か月間塗布した。対照群には10%生理食塩水を同様に塗布した。皮膚試験の検閲所見として、高用量2群のラットの投与部位に角化亢進および基底細胞層の増加がみられた。唾液腺、胃および小腸の剖検並びに脳、肺、心臓、腎臓、脾臓、膵臓、胃、表皮、小腸、精巣、中尿道および精管(sperm duct)の検閲で、投与ラットに傷害に関連した影響は認められなかった。投与動物と対照動物間で行動、摂食量および飲水量、体重増加、臓器重量、血液学的検査値(ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数および白血球数)、血液化学パラメータ(アルカリホスファターゼ、糖、血清蛋白、血清トランスアミンゼ)および尿検査値(尿量、pH、糖)に違いは認められなかった。

1000 mg/kgの用量の炭酸プロピレンのウサギへの毎日2週間の慢性皮膚塗布により「薬理学的毒性または病理変化は発現しなかった」。この試験のこれ以上の詳細は報告されていない。

5種の「有機修飾クレイ-マスターゲル」の皮膚刺激性をフランス共和国公報に記載されている方法の修正法によって試験した。炭酸プロピレンを各3% (w/w)含有するクレイ-マスターゲルの組成は既述のとおりである(規制毒性の項参照)。ニュージランドウサギ10匹の対毛の皮膚に未希釈炭酸プロピレン1日量2 mlを週5日、6週間塗布した。試験物質を手で皮膚に均一に広げ、皮膚を30秒間乾かして材料が確実に最大浸透するようにした。過剰な材料をガーゼで拭いた。投与皮膚の紅斑、浮腫、肥厚、乾燥および発赤を肉眼で観察した。体毛は毎日剪断した。4週目に、各動物の投与部位および対毛の生体組織を採取し、皮膚刺激性(%)から(重症度)のスケールを用いて「平均皮膚刺激性」を算出した。スコアは(1)~(2)で、試験材料に白色ウサギの皮膚に「軽度」から「中等度」の刺激性があることを示している。投与皮膚の剖検および試験に基き、試験師は試験材料について、「忍容性は比較的良い」であるか、または「軽度不耐性」を起すと結論した。

経口毒性

試験種	試験系	濃度	結果	大腸
-----	-----	----	----	----

復帰試験	サルモネラ菌TA1535 TA1537, TA1538, TA98	50-5000 μg/plate	陰性	Anonymous 1887 <sup>1)</sup>
復帰試験	サルモネラ菌TA100	50-5000 μg/plate	陰性	Anonymous 1887 <sup>1)</sup>
遺伝子毒性 (in vitro)	ラット肝初代培養細胞	4000 μg/plate	陰性	Anonymous 1887 <sup>1)</sup>

病原性  
該当文献なし

生殖発生毒性  
該当文献なし

胎所刺激性  
刺激性

雄3匹、雌3匹の白色ウサギの各妊娠に未希釈炭酸プロピレン(0.1 ml, pH 9.82)を過下注入した。この後、Draizeの方法に従って胎毒性を評価した。1、24、48、72時間後および7日後の平均スコアはそれぞれ12.5、9.8、5.1、4.8および0.0で、刺激性はごく軽微であることを示している。試験したウサギ8匹中、5匹は胎毒のみの刺激性で、1匹は角膜炎、紅眼および結膜炎に刺激性が認められた。

10.5%、17.5%および100%炭酸プロピレンの胎毒性を3群のウサギについて評価した。各3匹のウサギ(濃度あたり4匹)の片側の結膜にいずれかの試験材料を一滴注入した。他眼は無投与対照とした。毎日連続14日間過下注入した。100%炭酸プロピレン投与群のウサギ4匹中2匹7日までに黄色眼が認められたが、他の化学的所見は観察されなかった。促進剤の2群の炭酸プロピレン投与ウサギ6匹には胎毒性は認められなかった。第2の試験で、CarpenterとSmithが報告した方法で、この化粧品成分による胎毒性を評価した。炭酸プロピレン0.5 mLの単回注入によるウサギ胎毒に中等度刺激性が認められた。

炭酸プロピレン0.5 mLをウサギ胎毒の結膜内に注入すると、24時間以内に結膜に著明な紅斑、強膜に血管新生並びに眼瞼および眼輪筋に浮腫が生じた。7日目までにすべての眼は正常に戻った。

炭酸プロピレンを各3% (w/w)含有する5種の「有機修飾クレイ-マスターゲル」の胎毒性を評価した。試験方法は、フランス共和国公報に記載されている方法を修正して使用した。ニュージランドウサギ各8匹の右側の結膜内に未希釈炭酸プロピレン0.1 mLを単回注入し、各動物の左眼は無投与対照とした。投与後の水洗浄は行わなかった。5種の試験材料のそれぞれにつき、試験あたり5匹の動物を使用した(試験材料、試験あたり4匹)。注入の1時間後および1、2、3、および7日後に「眼瞼の紅斑、紅眼および角膜炎」を検査した。KayとOlandraの方法に従って、刺激性を0(無刺激性)から110(著明刺激性)のスケールでスコアした。スコアは1.5から17.17の範囲であり、これらの試験材料はウサギ胎毒に刺激性があるか、「軽度」刺激性があることを示している。

炭酸プロピレンを含有する化粧品類の胎毒性を異なる8試験で検検した。8試験のうち3試験で、類似クリーム1種(2%炭酸プロピレン)およびリップリッカー2種(それぞれ0.54%炭酸プロピレン含有)と白色ウサギ6匹の群を用いて評価した。片側の眼瞼(ウサギ0匹)に製品0.1 mLを単回注入した。曝露後の処置は行わず、無傷眼を対照とした。曝露後ウサギを3~7日間毎日観察した。類似クリーム(2%炭酸プロピレン)の投与1時間後に軽度刺激性が認められた。しかしながら、この刺激性は24時間後の評価時までには消失した。角膜炎および紅眼の軽度刺激性のみが認められた。2種のリップリッカー(0.54%炭酸プロピレン)のうち1種でもウサギ4匹で結膜刺激性が発現した。この刺激性は24時間後の評価時点で消失したが、48時間後の判定時までには消失しなかった。第2のリップリッカー(0.54%炭酸プロピレン)曝露後には結膜刺激性は観察されなかった。

第4の試験で、炭酸プロピレン0.51%含有するリップグロス0.1 gをニュージランドウサギ6匹の各片側の結膜内に注入した。曝露後のうち3匹は投与4秒後に塩化ナトリウム水溶液で洗い、曝露した他の3匹は洗浄しなかった。無傷眼を対照とした。投与24、48および72時間後にウサギを観察した。結膜刺激性は認められなかった。8試験の第5の試験で、炭酸プロピレン1.85%含有するアイライナー-0.1 mLをニュージランドウサギ9匹の各片側に塗布した。ウサギ9匹中4匹の眼は投与後洗浄しなかった。第2群のウサギ9匹の眼は投与後2秒後に塩化ナトリウム水溶液で洗い、第3群のウサギ9匹の眼は製品曝露4秒後に洗浄した。無傷眼を無投与対照とした。刺激性を投与24、48および72時間後に判定した。炭酸プロピレン1.85%含有するアイライナーは結膜刺激性を起さなかった。

第6の試験では、連判規則集タイプ16(パート1500.4)に記載されている方法を用いて、炭酸プロピレンを20%含有する試験的皮下ステックの胎毒性を評価した。製品0.1 gを白色ウサギ6匹の各片側の結膜

内に単回注入した。無傷眼を対照とした。ウサギ9匹中6匹は注入後の洗浄は行わず、残りの3匹は製品曝露30秒後に投与水を(1000 mL/分)で洗った。注入1時間後および1、2、3および7日後に投与眼を顕微鏡で観察した。紅斑または角膜炎は観察されなかった。すべてのウサギの結膜に軽度刺激性が認められた。しかしながら、この刺激性の重症度は通常7日以下で低下し、または水で洗浄するとともに低下した。無洗浄の平均胎毒性スコアは、1時間後、1、2、3および7日後にそれぞれ0.7、1.7、4.3、3.0および2.7であった。洗浄後の同時期の平均胎毒性スコアは、それぞれ0.0、2.0、2.0、2.0および0.7であった。試験師は、本品は眼刺激性が強いとは言えないと結論した。8試験の第7の試験で、Draizeの方法を用いて炭酸プロピレンを20%および17.5%含有する2種の発汗抑制剤を評価した。試験した各発汗抑制剤について、製品0.1 mLをニュージランドウサギ10匹の各片側に単回注入した。試験した10匹中5匹は発汗抑制剤の注入後に水で洗った。残りの5匹は試験材料の注入4秒後に水で洗った。無傷眼を対照とした。2種の発汗抑制剤のそれぞれに対する眼瞼反応は7日の観察期間中軽微であった。水洗浄していないウサギでは注入3~4日後まで軽微刺激性が観察された。角膜炎および紅眼の軽度刺激性のみが認められたが、この刺激性はいずれの例でも48時間後の判定時までには消失した。水洗浄ウサギの結膜および紅斑刺激性は軽微であった。結膜刺激性は投与後3日以上は持続せず、紅斑刺激性は投与後1時間以上持続しなかった。水洗浄ウサギに角膜炎は認められなかった。

吸入

Smythらによる用量設定試験で、炭酸プロピレンの「濃縮蒸気」を8時間吸入させてもラット6匹は14日の観察期間中に死亡しなかったと報告した。この試験の炭酸プロピレンの高気濃度は報告されていない。  
イス、モルトおよびラットで吸入試験を実施し、動物を2.8 mg/Lの濃度で炭酸プロピレンのエアゾールに1日8時間、週5日、21日間曝露した。ラットにおいて鼻出血および下痢が発現した。しかし毒性の影響は発現しなかった。

結核毒性

炭酸プロピレンの結核毒性をニワトリで試験した。炭酸プロピレン0.5 mLを7~8週齢の雄Hubbard種ニワトリ6匹の右胸および左胸腔内に0.5 gの殺菌した注入した。単回注入には20 mgの殺菌剤を使用した。注入1、3および7日後に2匹を殺菌して剖検し、注射部位の病変を評価した。試験部位の結核菌増殖性(複製的結核菌または黄色菌)は5%未満(死滅)のスケールを用いて評価した。各動物の右胸および左胸腔のスコアは5であり、結核菌増殖を意味していた。投与部位の結核菌は認められなかった。

皮膚刺激性

1群10匹のdd-c雄マウスに0.8~20 mL/kgの用量範囲の炭酸プロピレンを単回皮下投与した。雄Wistarラットに0.7~20 mL/kgの用量範囲の炭酸プロピレンを単回皮下投与した。両動物を投与後72時間観察すると、「全般的に活動性低下が観察された」。皮下投与LD50値はマウスで15.8 mL/kgおよびラットで11.1 mL/kgであった。

皮膚刺激性

未希釈炭酸プロピレン(pH 8.0)を白色ウサギ各6匹(雄3匹および雌3匹)の無傷および塗過、対毛皮膚に塗布した。投与24および72時間後に皮膚反応を評価した。24時間後の評価時に腫脹から明らかな紅斑および軽微浮腫が認められた。72時間後にはすべての投与部位は正常であった。腫脹一時刺激性指数は(0.2最大=8.0)であり、軽度皮膚刺激性を示している。

炭酸プロピレンの刺激性を白色ウサギ5匹の対毛皮膚に局所塗布して評価した。未希釈炭酸プロピレン0.01 mLの塗布を24時間以内に軽度皮膚刺激性が生じた。

炭酸プロピレンを各3% (w/w)含有する5種の「有機修飾クレイ-マスターゲル」の皮膚刺激性を評価した。クレイ-マスターゲルの組成については既に記述した(規制毒性の項参照)。ニュージランドウサギ10匹に記載されている方法で修正して皮膚刺激性を評価した。未希釈炭酸プロピレン0.5 mLを含む調剤(または「閉塞」ラットをニュージランドウサギの塗布および無傷の対毛皮膚に塗布した。各試験材料につき、試験あたり5匹の動物を使用した(試験材料、試験あたり4匹)。皮膚に単回塗布させた後、パッチを剥いて試験部位の紅斑および浮腫を評価した。試験動物の投与72時間後に目の評価を行った。皮膚刺激性を(刺激性なし)から(重症度)のスケールで評価した。各5種の試験物質の皮膚一時刺激性指数は0~3.25の範囲にあり、5種の試験物質は白色ウサギの皮膚に刺激性がないか、「軽度」刺激性あるいは「中等度」刺激性があることを示している。  
炭酸プロピレン、炭酸プロピレン0.51~20%を含む化粧品類がウサギに軽微から中等度の皮膚刺激性が認められた。これらの試験を以下に説明する。

連判規則集タイプ16(パート1500.4)に記載されている方法を用いて、炭酸プロピレンを20%含有する試験的皮下ステックの皮膚刺激性を評価した。製品を白色ウサギ6匹のそれぞれ塗布および無傷皮膚に投与した。投与部位はガーゼで覆われ、ウサギの体幹部に不透性プラスチック/スリーブを巻いて動物に固定した。24時間後にガーゼを除去し、投与24および72時間後に投与部位の紅斑および浮腫を評価した。ウサギ6匹中4匹で軽度紅斑がみられ、6匹中1匹で軽度浮腫がみられた。皮下ステックの皮膚一時

惹指数は0.48であり、軽度刺激性が認められた。

第2の試験で、皮膚プロピレン2.0%を含有する顔クリーム(0.5 mL)を白色ウサギ3匹の胸毛背部に毎日4日間塗布した。7日の観察期間の8日と日に軽度浮腫および赤味が観察された。0(刺激性なし)から8.0(腐食性)のスケールで評価した皮膚刺激指数は0.3であり、軽度刺激性が認められた。

第3の試験で、2%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤をニュージーランドウサギ4匹の胸毛した無傷皮膚に「ラフステック・バインダー」下で24時間塗布した。初期皮膚反応として軽度から中等度紅斑とこれに伴う軽度浮腫のみがみられた。浮腫は投与後5日までに、紅斑は8日までに完全に消退した。すべての動物で目下に軽度から中等度の落屑が出現し、投与後12日まで持続した。

第4および第5の試験で、2%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤および1.67%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤をそれぞれ評価した。各試験で、ニュージーランドウサギ4匹の胸毛した皮膚に製剤を密封包帯下で24時間塗布した。濃度別皮膚部位および無傷皮膚部位とも0.5 mLを投与した。刺激はDraizeの方法に従って、0(刺激性なし)から8.0(腐食性)のスケールで評価した。2%炭酸プロピレン含有発汗抑制剤の一次皮膚刺激指数は0.94であり、もう一方の1.67%炭酸プロピレン含有発汗抑制剤では0.88であり、いずれの場合も軽度刺激性が認められた。第6および第7の試験で、それぞれ0.54%炭酸プロピレンを含有するリップスリッカーおよび0.51%炭酸プロピレンを含有するリップスリッカーの皮膚刺激性を評価した。各リップスリッカーは0.5 mLまたは0.5 gの1日量でニュージーランドウサギ5匹の胸毛した皮膚に3日間塗布した。各塗布の際には開放パッチを使用した。リップスリッカーで24時間の評価時にウサギ2匹の皮膚に軽度紅斑がみられたが、48時間の評価時点では両動物に刺激性は認められなかった。同様に、リップスリッカーで24および48時間の評価時にウサギ2匹に軽度紅斑が観察されたが、72時間の時点ではこの刺激症状は消退していた。

□その他の毒性  
依存性  
該当文献なし。

抗原性  
該当文献なし。

#### ロトにおける知見

臨床試験で、未希釈炭酸プロピレンで中等度の皮膚刺激性がみられたが、5%および10%炭酸プロピレン水溶液では皮膚刺激性または感作性は認められなかった。20%炭酸プロピレンを含有するエタノール溶液で被験者に軽度から中等度の皮膚刺激性が出現した。炭酸プロピレンを54~20%含有する化粧品またはゲルには基本的な感作性はなく、せいぜい、皮膚に中等度刺激性を示す程度であった。炭酸プロピレンを1.51~20%含有する製品には一般的に光毒性および光感作性は認められなかった。しかしながら、20%炭酸プロピレンを含有する1製品で、被験者25例中1例で軽度の光アレルギー反応が生じた可能性がある。未希釈炭酸プロピレンの皮膚刺激性を白人男女大学生5名のゲル剤について試験した。試験材料(100 μL)をペディクルに付し、水過過性の非密封テープで私处皮膚に貼付した。炭酸プロピレンは1日1回3日間投与した。判定は24時間後に行ったが、72時間の判定(テスト除去後30分)をスコアの計算に使用した。皮膚反応は、0(刺激性なし)から4(融合した重度紅斑、時々浮腫、壊死または水疱形成を伴う)までの5点スケールで判定した。72時間の時点での各被験者の平均スコアは1.5~2.4の範囲にあり、中等度の皮膚刺激性を示した。

2群の被験者について5または10重量%の炭酸プロピレンを含有する水溶液で反復傷害パッチテストを行った。皮膚刺激性、疲労または感作性は観察されなかった。この試験は被験者あたり15の密封パッチを必要とした。被験者50例を各濃度で試験した。それ以外の試験法の詳細は報告されていない。26例の被験者について20%炭酸プロピレンをそれぞれ含有する試験的ラフステックおよびエタノール溶液の累積刺激性を評価した。投与前に、試験材料(0.2 gまたは0.2 mL)をパッチ上に30分間のセパレート物を高濃度とした。パッチを毎日(月~金曜日)背部皮膚に2回投与した。ラフステックを投与した被験者に「軽微」または「均一」紅斑(大部分の被験者)から「明赤」紅斑(被験者3例)までの皮膚反応がみられた。また、皮膚の乾燥、色素沈着過度、軽度浮腫および小水疱が少数被験者で観察された。12例の被験者はエタノール炭酸プロピレン液に皮膚反応を示した。この12例の反応者のうち、11例が「軽微」皮膚紅斑で、1例が「明赤」紅斑であった。また、この被験者12例に時に色素沈着過度および乾燥もみられた。1例は両材料に「多少軽微反応パターン」を示すと認められ、「engry-back症候群」(または「前感作」反応)の可能性が示唆された。試験的ラフステックおよびエタノール炭酸プロピレン液の累積刺激性評価点は、最大可能スコア2184(被験者26例×21日×最大刺激スコア4)のうち、それぞれ276.5および66.0であった。陰性対照(ペビオイル)の累積刺激指数は4.5であった。

20%炭酸プロピレンを含有する試験的ラフステックの皮膚刺激性および感作性を反復傷害パッチテストで

試験条件下において刺激性、感作性および光感作性はないと判断した。

同一の3種の眼帯製品について、被験者149例を対象とした第2の試験でUV曝露を行う反復傷害パッチ法で試験した。試験方法および皮膚反応の判定方法は、それぞれShelanskiおよびWilkinsonらの方法に従った。製品(1.51~1.88%炭酸プロピレン)をつけた開放および閉鎖パッチを皮膚に隔日に24時間貼付して、開放感作投与を計10回および閉鎖感作投与を計10回行った。各感作パッチの間は皮膚は24時間無処置状態とした。10回目の感作パッチの2~3週後、皮膚に48時間の開放および閉鎖感作パッチを行った。初回、4、7および10回目感作パッチの評価後並びに閉鎖パッチの後に閉鎖パッチ部位をUV光に曝露した。光源は、波長365 nmを含むスペクトルのスペクトロニクスB-100ブロードスペクトルランプを用いた。皮膚から12インチの位置で1分間照射した。感作期および閉鎖期ともに少数被験者(反応者2~8例/評価時)に軽度の非水溶性反応が観察されたが、反応は閉鎖パッチ部位に限られた。8および7回目感作の評価時に閉鎖パッチ部位で単発性の「強い」(浮腫性または水疱性)反応も認められた。開放パッチまたはUV光ではいずれも皮膚反応は観察されなかった。試験医師は、1.51~1.88%炭酸プロピレンを含有する3種の眼帯製品は皮膚に対する刺激性、感作性および光感作性はないと判断した。被験者もUV照射および20%炭酸プロピレンを含有する試験的ラフステックの製品両方に曝露した時、光毒性は観察されなかった。製品(50 mg)は被験者10例(23~71歳の白人男女)の背部皮膚に半密封(開放)パッチで投与された。24時間後にパッチを剥いた後、製品の投与部位を320~400 nmの紫外スペクトルのフィルター光源(UVAおよびUVBL)290~400 nmの連続紫外スペクトルをもつキネンアークSolar Stimulator(150 W)および紅斑誘発波UVB290~320 nmを透過するSchott WG 345フィルター)で12分間照射した。UV曝露24および48時間後に皮膚反応を評価した。48時間後の評価で、被験者10例中8例の製品を投与しUV光を照射した部位並びに照射のみ部位に色素沈着過度が観察された。2例の被験者では皮膚反応はみられなかった。24時間後評価時の反応も同様であった。またまたは48時間後に試験的ラフステックのみを投与した部位に皮膚反応は認められなかった。試験医師は、試験的ラフステックに光毒性の証拠はないと結論した。

同一の試験的ラフステック(20%炭酸プロピレン)について、被験者25例で光アレルギー性を評価した。被験者は18~75歳の白人男女であった。感作前に、製品(50 mg)を2回(月および木曜日)半密封パッチで各被験者の背部皮膚に投与した。計8回感作投与を行った。各感作投与24時間後に投与部位を各被験者のMED(最少紅斑線量)の3倍の線量に曝露した。光源は、UVAおよびUVBL(290~400 nm)の紫外スペクトルをもつキネンアークSolar Stimulator(150 W)とした。7日の無処置期間をおいた後、製品を含む感作パッチを非曝露部位に貼付した。24時間後、感作パッチを除き、投与部位にUVA(320~400 nm)を3分間照射した。製品投与24時間後、照射24、48および72時間後に発起期の皮膚反応を評価した。被験者25例のうち、14例で発起期に皮膚反応が出現した。14例の反応者のうち、9例は「軽微」(または「ぼやかしい」)紅斑で、2例は「色素沈着過度」、3例は「軽度」から「中等度」紅斑であった。この後者の3例(被験者A、BおよびC)にはさらに「色素沈着過度または様々な程度の浮腫」がみられた。この3例のうち、2例(B、C)は非照射対照部位(製品曝露のみ)にも同様に反応がみられた。照射対照部位(UVA曝露のみ)は、25例のいずれの被験者でも反応はみられなかった。1例の反応者(A)は再発試験を終了した。この被験者に出現した反応は「おそろい」光刺激性があると考えられ、「低レベル」の光アレルギーの可能性は「除外できない」。試験医師は、被験者25例中24例は光アレルギー所見はないと結論した。感作期の結果は報告されていない。

その他  
加水分解されて二酸化炭素とプロピレングリコールになるが、本反応を触媒する酵素がラット肝臓に存在し、生成するプロピレングリコールの毒性が示唆されている。<sup>2)</sup>(Yang et al. 1998)

#### 引用文献

- Anonymous (1987) Final report on the safety assessment of propylene carbonate. J Am Coll Toxicol 6 (1), 23-51.
- Yang Y-L et al. (1998) Enzymatic hydrolysis organic cyclic carbonates. J Biol Chem 273(14), 7814-7817.

【メニューへ】

評価した。試験群は18~75歳の男女91例からなつた。主に白人であったが、ヒスパニック、黒人およびアジア系も含まれた。感作期は試験材料(200 mg)を含む密封パッチを貼付して開始した。しかしながら、3回投与後に、製品は密封(閉鎖)条件下で試験するには刺激性が強すぎることが判明した。製品50 mgおよび半密封(開放)パッチを使用して、新たな部位で試験を再開した。感作は連続10回、48時間パッチとし、金曜日に貼付したパッチは72時間そのままにした。14日間の無処置期間をおいた後、10回目の感作を行った。感作は、それまでの未曝露部位に148時間のパッチを行った。感作パッチに対する皮膚反応を製品投与後48および72時間後に評価した。感作期間中の反応は、通常「かろうじて認められる」(「ぼやかしい」)紅斑から「明確な」紅斑の範囲であった。被験者によっては特に浮腫もみられた。被験者10例で感作パッチにより皮膚反応が出現した。これら10例の反応者のうち、8例はかろうじて認められる(「ぼやかしい」)紅斑で、4例は明確な紅斑または軽微浮腫であった。後者の4例の反応者(被験者A、B、CおよびD)のうち、3例(A、B、C)は再発試験に同意した。再発試験の結果は被験者AおよびCの反応は陰性で、被験者Aは再発試験パッチでかろうじて認められる(「ぼやかしい」)紅斑が出現した。試験医師は、20%炭酸プロピレンを含有する試験的ラフステックは本試験条件下において感作性はないと結論した。各約3.5%の炭酸プロピレンを含有する2種のゲル(A、B、CおよびD)の皮膚刺激性および感作性を試験した。ゲルAは、被験者54例(男子3例、女子51例)の上腕部または背部に24時間貼付パッチを行った。毎週月、水および金曜日にパッチを貼付し10日投与した。14日間の無処置期間をおいた後、元の接触部位に24時間の感作パッチを行った。感作後48時間後に皮膚反応を観察した。ゲルB、CおよびDには、異なる試験法を使用した。これらの各3材料では、24時間貼付パッチで月、水および木曜日に計15回感作を行った。17日間の無処置期間をおいた後、元の接触部位に24時間の感作パッチを行った。曝露部位を感作後48時間後に観察した。ゲルBは49例の被験者群(男子9例、女子40例)について試験した。ゲルCおよびDは51例の被験者群(男子5例、女子46例)について試験した。4組のゲルに曝露した被験者154例のうち、ゲルDで例に皮膚反応が出現した。これら2例の反応者の皮膚反応は、1例が4および5回目感作の評価時にみられた軽度から明確な皮膚紅斑で、もう1例は10回目感作時の紅斑および浮腫であった。これらの皮膚反応は初回感作より遅れて出現し、接触部位を戻すと再発しないことから、試験医師は「疲労」を意味すると考えた。3.5%炭酸プロピレンを含有するゲルDは累積刺激性または疲労性があると結論した。

20%炭酸プロピレンを含有するクリーム類の皮膚刺激性および感作性を判定するために、Shelanski/Jordanの反復傷害パッチテストを実施した。製品を付けた密封ガーゼ包帯を各210例の被験者の上背部に24時間貼付した。毎週月、水および金曜日に35日間計10回感作パッチを行った。最終感作後10~14日に、48時間感作パッチを実施した。初回感作の7~10日後に、2回目の48時間感作パッチを行った。皮膚反応を(反応なし)から4+ (若明浮腫および小水疱)のスケールで判定した。2例の被験者に1反2反の反応(紅斑および浮腫)が出現した。これらの反応のつは8回目の感作評価時に観察され、もう1回の反応は9回目の感作評価時に観察された。これら両反応は「非典型的刺激反応」と報告された。感作期または発起期に他の皮膚反応は認められなかった。クリーム類に「強い刺激性および接触感作性はない」と結論された。

20%炭酸プロピレンを含有する発汗抑制剤は、成人白人被験者51例(男子19例および女子32例)を対象とした反復傷害パッチテストで「基本的に刺激性はない」、感作性も示さなかった。Draizeの方法の修正法を使用した。製品0.5 mLを含む密封パッチを上腕部と胸筋部に24時間貼付した。この感作期間終了時に、2週間後の無処置期間を置いた後、2回の連続48時間感作パッチを行った。感作パッチは元の感作部位および隣接部位に貼付した。被験者49例の無処置後に皮膚紅斑並びに他の4例の浮腫並びに紅斑が感作期間を通じて顕著な評価時にみられた。これらの反応は、1、2回の評価時のみで持続しなかった。感作パッチに対する反応は観察されなかった。

炭酸プロピレン約1.85%および0.54%をそれぞれ含有するアイライナーおよびリップスリッカーの皮膚感作性を評価した。リップスリッカーは20例の被験者、アイライナーは210例の被験者について試験した。製品をつけた密封パッチを上背部に月、水および金曜日に連続3週間貼付した。この感作期間終了時に、2週間の無処置期間を置いた後、2回の連続48時間感作パッチを行った。感作パッチは元の感作部位および隣接部位に貼付した。感作後48および96時間後に皮膚反応を判定した。いずれの製品にも感作性は観察されなかった。

304例の被験者を対象として、1.51~1.98%の炭酸プロピレンを含有する3種の「眼帯製品」の皮膚刺激性、感作性および光感作性を評価した。試験方法はSchwartzおよびPeakの報告した方法を使用した。皮膚反応はWilkinsonらのスコアリング法に従った。被験者に、各被験者の皮膚に1回の閉鎖パッチおよび1回の開放パッチを48時間貼付した。感作期は、感作期10~14日後に2回の48時間開放および閉鎖パッチのセットで行った。感作および閉鎖の判定は閉鎖パッチに紫外線(UV)光を照射した。光源は、波長365 nmを含むスペクトルのスペクトロニクスB-100ブロードスペクトルランプを用いた。皮膚から12インチの位置にランプを置いて1分間照射した。感作期に評価した304例の被験者のうち、閉鎖パッチで9例に「軽度(非水溶性)反応」および1例に「若明(水溶性および浮腫性)」反応がみられた。開放感作パッチの結果あるいはUV曝露の結果として反応は観察されなかった。発起期に評価した304例の被験者のうち、閉鎖パッチで2例に「軽度の非水溶性反応」がみられたのに対し、UV光では4例に皮膚反応が出現し、開放感作パッチでは反応は観察されなかった。過度の閉鎖パッチ条件およびUV光でみられた少々の陽性反応が炭酸プロピレンによるのか、あるいは製品中の他の成分によるのかは確認できなかった。試験医師は、この3種の眼帯製品は本

和名 炭酸水素カリウム

英文名 Potassium Bicarbonate

CAS 298-14-6

別名 重炭酸カリウム

収載公定書 USP/NF(28/23) EP(5) (Potassium hydrogen carbonate)

用途 安定(化)剤

最大使用量

錠口投与1.5g

JGRAS(184.1613)

EJC/JEFAの評価量

1日許容摂取量(ADI): 特定せず (WHO Food Additive Series 17)

これらの添加物に由来した栄養素または陰イオンの合計摂取量を考慮することが可能であれば、GMPIに従ったこれらの使用を制限するような毒性学的所見は認められなかった。(FAO Nutrition Meeting Report Series 49abc)

単回投与毒性

該当文献なし

反復投与毒性

ラット

Wistar系雄雄ラットに、2%もしくは4% KHCO<sub>3</sub>含有飼料を4、13週間あるいは18ヶ月間供与した。一般状態及び死亡率に投与物質の影響はみられなかったが、体重増加の抑制、摂水量の増加が認められた。臨床検査では、血清中カリウム濃度の高値、尿量増加、尿pH上昇並びに尿中カリウム排泄量の増加がみられた。病理組織学的変化として、4週間投与試験では副腎の球状帯細胞の肥大が、13週間投与試験では腎臓管の好酸性顆粒細胞の出現頻度の増加が、18ヶ月間投与試験では膀胱移行上皮の過形成、乳頭腫、移行上皮癌の出現頻度の増加が認められた。<sup>1)</sup> (Lina & Kuipers, 2004)

遺伝毒性

(WHO Food Additive Series 17)

ネズミチフス菌3菌株及びビール酵母菌1菌株を用いた変異原性試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず炭酸水素カリウムの変異原性を示唆する結果は認められなかった。<sup>2)</sup> (Litton Bionetics, 1975)

致癌性

Wistar系雄雄ラットに、2%もしくは4% KHCO<sub>3</sub>含有飼料を30ヶ月間供与した。一般状態及び死亡率に投与物質の影響はみられなかったが、体重増加の抑制、摂水量の増加が認められた。臨床検査では、血清中カリウム濃度の高値、尿量増加、尿pH上昇並びに尿中カリウム排泄量の増加がみられた。病理組織学的検査では、副腎の球状帯細胞の肥大、腎臓管の好酸性顆粒細胞、並びに膀胱移行上皮の過形成、乳頭腫、及び移行上皮癌の出現頻度の増加が認められた。<sup>1)</sup> (Lina & Kuipers, 2004)

以下については該当文献なし

生殖発生毒性

皮膚刺激性

眼刺激性

その他の毒性

ロヒトにおける知見

引用文献

- 1) Lina B.A.R., Kuipers M.H.M. (2004): Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkaliogenic diets in rats: effects of feeding NH<sub>4</sub>Cl, KHCO<sub>3</sub> or KCl, Food and Chemical Toxicology, 42, 135-153.
- 2) Litton Bionetics, Inc. (1975): Mutagenic evaluation of potassium bicarbonate (compound FDA 73-76). Prepared for US Food and Drug Administration under OHEW contract No. FDA 223-74-2104, Kensington, MD. Submitted by FDA to World Health Organization, 1982.

| ホーム |

和名 タンニン酸  
英文名 Tannic Acid

CAS 1401-55-4  
別名 Gallotannic Acid, Gallotannin, Glycerita  
収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)  
用途 増味料

最大使用量  
錠口投与 58mg

GRAS(184.1097)

JECFAの評価  
1日許容摂取量(ADI)については特定せず。

LD50投与毒性

動物種	投与経路	化合物	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	Aleppo tannin	1550	Food and Drug Res Lab (1984)
ラット	経口	Tara tannin	9700	Food and Drug Res Lab (1984)
ラット	経口	Chinese tannin	2800	Food and Drug Res Lab (1985)
ラット	経口	Sicilian sumac tannin	2650	Food and Drug Res Lab (1987)
ラット	経口	Douglas fir tannin	9500	Food and Drug Res Lab (1987)

反復投与毒性

ラット  
1群雌雄各15匹のラットに、0, 8, 80, 800 mg/kgのAleppo tanninもしくはTara tanninを12週間経口投与した。体重及び摂食量に変化はみられず、肝臓重量及び腎臓重量に試験物質投与の影響は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査においても異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Res Lab, 1984) Chinese tannin (Food and Drug Res Lab, 1985), Sicilian sumac tannin (Food and Drug Res Lab, 1987), Douglas fir tannin (Food and Drug Res Lab, 1987)においても同様の用量を用いた試験が行われ、異常は認められなかった。

1群雌雄各50匹のラットに、0, 0.25, 0.234, 0.125, 0.117%のPeruvian tara tanninを2年間経口投与した。タンニン酸を0.5%含有するチューイングガムを飼料に混合した。生存率、体重推移、摂食量、血液学的検査値、臓器機能検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。<sup>2)</sup> (Roosner-Hixon Lab, 1985)

イヌ

1群雌雄各4匹のイヌに、0, 0.25, 0.234, 0.125, 0.117%のPeruvian tara tanninを2年間経口投与した。タンニン酸を0.5%含有するチューイングガムを飼料に混合した。行動、摂食量、血液学的検査値、臓器機能検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。<sup>2)</sup> (Roosner-Hixon Lab, 1985)

遺伝毒性

ネズミテフス菌及び大腸菌を用いたAmes testにおいて、変異原性は認められなかった。<sup>3)</sup> (Chen, 2000),<sup>4)</sup>

(Watanabe, 1998)

口癌原性

ラットにおける皮下投与によるがん原性試験において、肝臓腫瘍の発生が認められた。マウスに加水分解性タンニンを皮下投与した結果、肝臓腫瘍が発生し、濃縮タンニンでは局所の肉腫及び肝臓腫瘍の発生が認められた。<sup>5)</sup> (IARC Summary & Evaluation, 1978)

F344系雌雄ラットにタンニン酸の0, 0.25, 0.5%水溶液を飲水に用いて2年間供試した。がん原性を示唆する結果は認められなかった。<sup>6)</sup> (Onodera, et al, 1994)

がん原性総合評価: Group 3 ヒトにおけるがん原性物質には分類されない。<sup>7)</sup> (IARC, 1987)

口生癬発生毒性

1世代につき24個体を用いた3世代試験は、1群雌雄各20匹のラットに、0.0及び0.234%, 0.0, 0.117及び0.058%のPeruvian tara tanninを含む飼料を供試した。0.234%群の出生仔の離乳時体重は、対照群に比べ明らかな低値を示した。他の低濃度群ではこのような変化はみられず、また、いずれの群においても受胎数、妊娠、生存率及び授乳への影響は認められなかった。<sup>8)</sup> (Roosner-Hixon Lab, 1989)

中局所刺激性

該当文献なし

胃その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

1gを超える大量摂取により、消化不良、悪心及び嘔吐が誘発される。<sup>9)</sup> (Raymonds & Martindale, 1980) これらの症状は、タンニン酸を含む液剤によっても生じる。<sup>10)</sup> (Lucke et al, 1983)

タンニン酸には便秘作用があり、宿便を誘発する。<sup>11)</sup> (Gilman et al, 1980)

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

参考文献

- 1) Food and Drug Res Lab (1984): Food and Drug Research Laboratories (1984, 1985, 1987) Unpublished reports submitted to WHO
- 2) Roosner-Hixon Laboratories (1985): Unpublished report submitted to WHO.
- 3) Chen SC and Chung KT: Mutagenicity and antimutagenicity studies of tannic acid and its related compounds; Food Chem Toxicol, 38(1): 1-5, 2000
- 4) Watanabe K, Sasaki T and Kawakami K: Comparison of chemically-induced mutation among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2838, and *Escherichia coli* wp2/PKM101 and wp2 uvrA/PKM101: Collaborative study III and evaluation of the usefulness of these strains; Mutat Res. 418(3): 189-191, 1998.
- 5) IARC Summary & Evaluation (1978): International Agency for Research on Cancer (IARC) - Summaries & Evaluations: TANNIC ACID AND TANNINS, vol. 10, 1978.
- 6) Onodera H, Kiteura K, Mitsumori K, Yoshida J, Yasuhara K, Shimo T, Takehashi M and Hayashi Y: Study on the carcinogenicity of tannic acid in F344 rats; Food Chem Toxicol. 32(12): 1101-1108, 1994.
- 7) IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, p.57, 72, 1987
- 8) Roosner-Hixon Laboratories (1989): Unpublished report submitted to WHO.
- 9) Reynolds JEF; Martindale: The Extra Pharmacopoeia (electronic version). The Pharmaceutical Express, London UK (Internet Version). Edition expires 1990; provided by Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, CO.
- 10) Lucke HH, Hodge KE & Patt NL: Fatal liver damage after barium enemas containing tannic acid. J Cen Med Assoc 1983; 89: 1111-1114
- 11) Gilman AG, Goodman LS & Gilman A: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, The







のうち1例でアレルギー性接触感作性を示唆する反応が観察された。16例の被験者では2例がそれぞれ軽微な紅斑および黄色の均質紅斑を示した。

17.5%チオグリコール酸アンモニウムを含有する別のコードド・ウェーブ製品 (pH 7.3~7.6) の皮膚刺激性および感作性を102例の被験者(15~70歳)について上記の方法で評価した。製品は25%の濃度(チオグリコール酸アンモニウム有効濃度4.4%)で蒸留水に溶かして試験した。感作期に20例の被験者が紅斑(黄色から橙-赤色)が観察された。これらの反応は発症期には観察されなかったことから、軽度のアレルギー性であると考えられた。10例の被験者に、累積刺激性あるいは軽度感作性のいずれかと分類される感作反応(黄色から橙-赤色紅斑)が観察された。この分類は、発症期にさらに軽微な紅斑または紅斑(黄色外観)が観察されたことによった。中等度アレルギー性接触感作性(橙-赤色から鮮紅色紅斑)を示唆する反応は発症期に2例の被験者で観察された。

12.0%チオグリコール酸アンモニウム、5.0%尿素および0.01%水酸化アンモニウムを含有するパーマネットウェーブの皮膚刺激性および感作性をDraize-Shelanski-Jordanのパッチテスト法に従って評価した。計191例の被験者(男子52例、女子139例)を試験した。製品を1.0%溶液(チオグリコール酸アンモニウム有効濃度0.12%)に希釈し、隔日に24時間計10回臀部に順番にパッチで塗布した。13日の発症期間中において、各被験者の臀部に48時間の発症パッチを行った。7日後に第2回発症パッチ(発症時間48時間)を行った。塗布後48および72時間に部位を判定した。反応を0(反応なし)~4(浮腫および小水疱を伴う重度紅斑)のスケールに従って判定した。以下の反応が観察された:軽度紅斑(感作期に被験者3例、発症期に7例)、重度紅斑(感作期に被験者1例)および軽度紅斑~浮腫を伴う重度紅斑(感作期に被験者1例)。本製品は1%の濃度に希釈すると、刺激性またはアレルギー性はないと認められた。

#### 皮膚感作性

##### チオグリコール酸アンモニウム

チオグリコール酸アンモニウムの皮膚感作性を手に皮膚炎のある被験者19例(18~28歳)についてオープンまたは閉鎖パッチテストで評価した。1群20例の被験者を対照群とした。チオグリコール酸アンモニウムの濃度は0.3%~7.0%とした。オープンパッチテストで、3.0~7.0%の濃度でのみ陽性反応がみられ、被験者1例は3.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者1例は5.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者2例は7.0%チオグリコール酸アンモニウムで反応がみられた。閉鎖パッチテストでは、大部分の陽性反応は3.0~7.0%の濃度でテストした被験者にみられ、被験者5例が3.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者5例が5.0%チオグリコール酸アンモニウムで、被験者8例が7.0%チオグリコール酸アンモニウムであった。対照群では、被験者4例が5.0%チオグリコール酸アンモニウムおよび被験者5例が7.0%チオグリコール酸アンモニウムに陽性反応を示した。

感作性の皮膚炎のある被験者4例(19~20歳)で5.0%チオグリコール酸アンモニウムを含有するコードド・パーマネットウェーブパッチテスト(オープンパッチ)を行った。全例がこの液に陽性反応を示した。反応は98時間以上持続した。被験者4例を後に2.0%および5.0%チオグリコール酸アンモニウムを含有する液でパッチテストした。両液は、98時間以上持続する陽性反応を誘発し、再度被験者18例および皮膚炎のない被験者2例で5.0%チオグリコール酸アンモニウム液でパッチテスト(オープンパッチ)した結果は陰性であった。

美容師8例(平均年齢31歳)および顧客4例(平均年齢57歳)を2.5%チオグリコール酸アンモニウムのワセリン液でパッチテストした。すべて皮膚炎の患者であった。各被験者にフィナンチンパッチを貼付して48時間後に除去した。除去後30分および7日に部位を判定を行った。被験者に両判定時ともに反応が観察された場合のみ陽性と考へた。1例の被験者(美容師)が被験者物に陽性反応を示した。

チオグリコール酸アンモニウムの感作性を患者85例について皮膚塗布試験で評価した。チオグリコール酸ヒドロキシドで感作した患者88例を0.5%および1.0%チオグリコール酸アンモニウムで試験した。チオグリコール酸グリセリンエステルに感作した患者17例を1.0%および2.0%チオグリコール酸アンモニウムで試験した。患者89例中24例で、0.5%および1.0%チオグリコール酸アンモニウムに対して陽性反応がみられた。患者17例中5例で1.0%および2.0%チオグリコール酸アンモニウムにそれぞれ陽性反応がみられた。

12.5%チオグリコール酸水溶液(アンモニアでpH 9.0~9.3に調整)の感作性を被験者20例で評価した。結製パッチを試験液0.5 mLに浸して、月曜、水曜および金曜に連続3回にわたり上腕部に(カパーラットで)貼付し、各パッチは24時間おいた。最終貼付パッチの貼付後10日に、元の部位および新たな部位(元の部位の隣接部)に発症パッチを行った。24時間後に発症パッチを除去し、48および96時間後に反応を判定した。いずれの被験者にも感作反応は認められなかった。

#### 職業曝露

コードド・パーマネットおよび洗髪を1日5~10名の顧客に約7月間施した美容師(21歳)にアレルギー性接触皮膚炎が観察された。8月5日の日、美容師にチオグリコール酸アンモニウムを含有する37種類のコードド・ウェーブ液および0.3、0.5、0.7、1.3、5および7%チオグリコール酸アンモニウム水溶液のパッチテスト(オープンパッチ)を行った。7種すべてのウェーブ液で塗布後24、48および72時間に中等度以上強い陽性反応が

観察された。7および5%チオグリコール酸アンモニウム塗布後48時間および3%チオグリコール酸アンモニウム塗布後24時間に、紅斑および腫脹が観察された。陽性反応はすべて速く持続した。これらの結果を確認するため、チオグリコール酸アンモニウムを含有する11種のコードド・パーマネット液についてパッチテスト(オープンパッチ)を実施した。さらに、美容師がそれまで使用していた2種のシャンプー、2種のワックスおよび他のヘアトリートメントのオープンパッチテストも実施した。すべてのコードド・ウェーブ液で塗布後48および72時間に中等度以上強い陽性反応がみられた。シャンプー、ワックスおよびヘアトリートメントでは反応は観察されなかった。この美容師にみられたアレルギー反応はチオグリコール酸アンモニウムによるものと結論された。

手の皮膚炎の7例の美容師(18~20歳)に5%チオグリコール酸アンモニウム水溶液のパッチテスト(オープンパッチ)を行った。塗布後48時間に3例の被験者でアレルギー反応が観察された。

チオグリコール酸アンモニウムおよびチオグリコール酸グリセリンの感作性を11例(第1群)および8例(第2群)の女子被験者(23~70歳)で評価した。第1群の被験者は11例(美容師8例、顧客3例)中8例および第2群の被験者8例(美容師2例、顧客4例)中4例はアピードであった。第1群の被験者以下のパッチテストでは、1%チオグリコール酸グリセリンワセリン液、2.5%チオグリコール酸アンモニウムワセリン液およびチオグリコール酸グリセリンのパーマネットウェーブ製品で最近パーマをかけたヒト毛髪試験、ヒト毛髪試験は、いずれの試験群にも参加しなかった5名の美容師顧客から採取し、パーマ施術の前および直後ならびに2週、6週および3ヵ月後に採取した。試験前1年以内に、5名の美容師顧客はヘアダイ、染髪またはパーマネット・ウェーブを行わなかった。

被験者物は各被験者の上腕部にフィナンチンパッチを多孔性テープで固定して48時間貼付した。シャンプーの除去後30分および7日に部位を判定した。反応は、7日に観察された場合のみ陽性と判定した。第1群の被験者8例については、1%チオグリコール酸グリセリンワセリン液、2.5%チオグリコール酸アンモニウムワセリン液およびチオグリコール酸グリセリンのパーマネットウェーブ製品でパーマをかけたヒト毛髪試験(美容師顧客等の試験で先行してパッチテストを行った。テスト前に、製品はパーマネット・ウェーブ、ヘアダイその他の手順一貫して行わなかった。

第1群で、被験者11例が1%チオグリコール酸グリセリンワセリン液および1例が2.5%チオグリコール酸アンモニウムワセリン液に陽性反応を示した。また、第1群のパーマ毛髪試験に対する陽性反応の発現頻度は次のとおりであった:パーマ施術日に採取した試料(被験者2例)、2週後に採取した試料(被験者3例)および4週後に採取した試料(被験者3例)。

第2群では、被験者8例が1%チオグリコール酸グリセリンおよび1例が2.5%チオグリコール酸アンモニウムに陽性反応を示した。この群のパーマ(ヒト)毛髪試験に対する陽性反応の発現頻度は次のとおりであった:パーマ直後の毛髪試験(被験者3例)、パーマ後2週目の毛髪試験(被験者3例)および3ヵ月の毛髪試験(被験者2例)。

両群を合せて、いずれの被験者もパーマヘア・ウェーブをかけたいない美容師顧客の毛髪あるいはパーマを施していない毛髪に陽性反応を示さなかった。もう1群の被験者(患者33例)について、チオグリコール酸グリセリン・パーマネット・ウェーブ製品(上記と同品)でパーマをかけた毛髪試験の皮膚刺激性を評価した。試験した毛髪試験は、パーマ後2週目の被験者から採取した。試験したいずれの被験者にも皮膚刺激性または感作性の証拠はみられなかった。

最近の文献で、チオグリコール酸アンモニウムは美容師および顧客に感作性を起こすことはまれであり、チオグリコール酸グリセリンは一般的に感作性があるとされている。エポキシ樹脂およびアクリル化合物から作業を保護する新しい軽量グループを、チオグリコール酸グリセリンによる感作を保護するために使用する試験が実施されている。

#### その他

吸収、分布、代謝および排泄  
35S-チオグリコール酸ナトリウムの吸収を雄ウサギ(2~3 kg、系統の記載なし)で試験した。動物5匹を約24時間禁食させた後、24時間断乳した。35S-チオグリコール酸の25.0%溶液(330 mg/kg)を対毛した背腹皮膚に塗布した。1時間後、35S-チオグリコール酸投与量0.5~1%が尿中に排泄された。5時間後の排泄量は30%~40%であった。チオグリコール酸ナトリウムは体内の他の組織の代謝を低下させるとは考えられなかった。この単位時間当たりの排泄量の増加はチオグリコール酸の直接の経皮吸収によるものではないと思われる。

さらに3匹のウサギに(同様の方法で)多量(680 mg/kg)の試験溶液を投与しても、単位時間当たりのチオグリコール酸の吸収および排泄はそれ以上増加しなかった。680 mg/kg投与群動物は24時間以内に死亡したが(死因の記載なし)、330 mg/kg投与群では死亡動物はみられなかった。したがって、長時間にわたる経皮吸収がおそらく投与量に関連したと考えられる。

飼料1日に35S-チオグリコール酸ナトリウム(3 mg/kg)を静脈内投与して放射能分布を測定した。投与後24時間後尿を採取したが、10時間後に動物は死亡した。血液および尿試料中の35S含量を測定した。さらに、以下の各器官の2組織試料にそれぞれ35S含量を分析した:ひらめ筋、腎臓、肺、肝臓、心臓、脾臓、膵臓および脳。腎臓、肺および脾臓に多量の放射能が認められた。

Spreague-Dawley (SD) rats and New Zealand white rabbits. Birth Defects Res (Part B) 86(2), 144-161.

|メニュー|

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

別の試験で、Holzmanラット(体重200~250 g)およびニュージランド成熟ウサギ(体重の記載なし)で35S-チオグリコール酸静脈内投与後の放射能分布が検討された。ラット1匹に被験物質50 mg/kgを静脈内投与して1時間後に屠殺した。小腸および腎臓で放射能が最も高く、肝臓および胃はこれより低く、脳、心臓、肺、脾臓、膀胱、胆、皮膚および骨が最も低かった。最も多量の35S、すなわち投与量の0.08%が骨中に検出された。この結果は、採取後にケージの尿汚物を洗った際に濡れた尿で骨が汚染されたためと考えられる。全血中の35S分布は、ラット8匹に被験物質100 mg/kgを静脈内投与し7時間後まで採血して評価した。投与後0.5~7時間の尿中の35S濃度は8匹いずれの動物でも5.3%を超えなかった。さらに、ニュージランドウサギを用いて、以下の血清蛋白分画: α<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>、βおよびγ-グロブリンおよびアルブミンとの結合に留意して、血中の35Sチオグリコール酸分布を検討した。被験物質(70 mg/kg)は静脈内に投与した。大部分の放射能はアルブミンと結合した。この取り込み量は投与20分後で0.14%、3時間後には0.016%に低下した。アルブミン中に検出された少量の放射能は同位体置換によるものと考えられる。

35S-チオグリコール酸の代謝および排泄をHolzmanラット(体重=200~250 g)およびニュージランド成熟ウサギ(体重の記載なし)で評価した。被験物質(100 mg/kg)をラット12匹に静脈内投与およびラット10匹に腹腔内投与した。さらに、2匹のラットに75 mg/kgを腹腔内投与した。静脈内投与動物(ラット12匹)は1群とし、腹腔内投与動物(ラット12匹)は別の群とした。尿試料を投与後24時間採取して、投与量の35S排泄率を測定した。静脈内投与ラットの平均尿中排泄率は82.3±1.8%で、腹腔内投与ラットでは80.6±1.8%であった。大部分の放射能は中性硫酸塩の形で排泄された。ウサギ2匹に被験物質100 mg/kgを腹腔内投与し、ウサギ1匹には200 mg/kgを投与した。投与後24時間尿試料を採取した。平均尿中イオン量(ウサギ3匹)は投与量の88%であった。ラットの場合と同様に、大部分の放射能は中性硫酸塩の形で排泄された。さらに、チオグリコール酸(100~150 mg/kg、非放射性)を1群7匹のウサギに腹腔内投与した。高濃度のジチオグリコール酸塩(平均濃度28%)が投与後24時間の尿中に検出された。チオグリコール酸塩はわずかな濃度しか検出されなかった。

チオグリコール酸ナトリウムの尿中排泄をウサギ(体重および系統の記載なし)を用いて評価した。動物4匹に放射性チオグリコール酸ナトリウムの5%溶液(用量はそれぞれ70、80、80および123 mg/kg)を静脈内投与した。動物2匹を対照群とした。24時間以内にわたって尿を採取した。各容器に流動ワセリンを添加してスルフィド化合物が空気酸化されるのを予防した。各尿試料中の有機硫酸塩、無機硫酸塩および中性イオンは投与放射能に対する割合で表した。この結果、チオグリコール酸ナトリウムはほとんどが無機硫酸塩および中性イオンとして排泄されることが示された。また、12.5~75.0 mg/kgの2.5%放射性チオグリコール酸ナトリウム溶液をラット(体重および系統の記載なし)に腹腔内投与してチオグリコール酸ナトリウムの尿中排泄を試験した。尿は24時間採取した。無機硫酸塩の排泄量は、投与放射能の%で表すと、29%~72%であった。

別の試験で、チオグリコール酸アンモニウム・ナトリウム混合物の尿中排泄をウサギ(体重2.3~3.0 kg、系統の記載なし)で評価した。試験したローション(L)は次のとおりである:L-1(0.8Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-5(0.5%高活性塩化ベンジルコウモル塩加0.8Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-15(4.0%塩化ベンジルコウモル塩加0.8Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 9.3)、L-3(0.5%オレイン酸チオグリコール酸ナトリウム塩加0.8Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 8.3)、L-7(1.0%アルキルポリエーテルスルホン酸ナトリウム塩加0.8Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 8.8)、L-14(4.0%アルキルポリエーテルスルホン酸ナトリウム塩加0.8Nチオグリコール酸アンモニウム、pH 8.3)、各ローション(1.0 mL/kg)を動物の対毛した右側背皮膚面(体表面積の15%)にシリジンを単回塗布した。すべてのローションは10~20 μCiの35Sを含有した。最大の尿中35S排泄率(22.10±0.87%、動物7匹)はL-15ローション投与後24時間に認められた。24時間後の35S排泄率が最も低かった(7.72±1.07%、動物5匹)のはL-3ローション投与後であった。L-15およびL-3投与後72時間の尿中35S排泄率はそれぞれ2.0±0.13% (4匹)および1.07±0.35% (5匹)であった。ローションを連日(1.0 mL/kg)4日間塗布すると、L-15投与後に最大の尿中35S排泄がみられた(4日終了時に約60%)。

少量のチオグリコール酸が、システイン-チオグリコール酸-ジスルフィド混合物として、ヒト尿中から高圧ろ紙電気泳動によって確認された。チオグリコール酸ナトリウムが酸化水素として肺から排泄されるかどうかをラットで試験した(体重および系統の記載なし)。動物に150 mg/kgのチオグリコール酸ナトリウムを腹腔内投与した。動物の呼吸中の酸化水素を10時間にわたって分析した。試験期間中のいずれの時点でも、呼吸中に酸化水素は検出されなかった。

#### 引用文献

- 1) Anonymous (1991) Final report on the safety assessment of ammonium and glyceryl thio glycolates and thio glycolic acid. J Am Coll Toxicol 10(1), 195-192. (特に指定しない場合はこの引用文献がこれである)
- 2) Rotenberg YS et al. (1989) Gig Tr Prof Zabol 13(1), 48-50 [in Russian].
- 3) Tyl RW et al. (2003) Developmental toxicity evaluation of sodium thio glycolates administered topically to

和名 チオグリコール酸ナトリウム

英文名 Sodium thioglycolate

CAS 367-51-1

別名 mercaptoacetic acid, thioglycollic acid, 2-mercatoethanoic acid, thiovanic acid, mercaptoacetic acid sodium salt, sodium mercatoacetate

収載公定書 薬添規(2003)

用途 安定(化)剤 , 抗酸化剤

■最大使用量

静脈内注射 20mg、筋肉内注射 20mg、皮下注射 20mg

以下については該当文献なし。【チオグリコール酸】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

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 チオリンゴ酸ナトリウム

英文名 Sodium Thiomalate

CAS

別名 Mercaptobutanedioic acid sodium salt, Mercaptosuccinic acid sodium salt

収載公定書 薬添規(2003)

用途 安定(化)剤 , 抗酸化剤

☑ 最大使用量

筋肉内注射 2.5  $\mu$ 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 テオシアン酸カリウム  
英文名 Potassium Thiocyanate

CAS 333-20-0  
別名 ロゲンカリ、硫シアン化カリウム  
収載公定書  
用途 安定(化)剤

口最大使用量  
静脈内注射 5mg

口単回投与毒性  
該当文献なし

口反復投与毒性  
ラット  
ラットにテオシアン酸カリウムを4もしくは11ヵ月間経口投与した結果、甲状腺重量の増加及びサイロキシン  
の低下がみられた。<sup>1)</sup> (Philbrick et al, 1978) 同試験では、ミエリン鞘の分葉を含む神経病変が認められた。

テオシアン酸カリウムの50~850 mg/kgを腹腔内投与した結果、10%のラットにおいて麻痺が認められた。  
<sup>2)</sup> (Rose et al, 1954)

口遺伝毒性  
抗変異原性-テオシアン酸カリウムは、紫外線の大腸菌における変異原性を抑制した。<sup>3)</sup> (Kawazoe & Kato,  
1982)

口発がん性  
該当文献なし

口生殖発生毒性  
妊娠中の母動物にテオシアン酸カリウムを経口投与した場合、新生仔に甲状腺腫の発生が認められた。<sup>4)</sup>  
(Rudert & Oliver, 1976) RTECS, 1987)

マウス及びラットの母動物に静脈内投与した場合、テオシアン酸の胎仔への移行が確認された。<sup>5)</sup>  
(Moedder, 1980)

0.1~0.5%のテオシアン酸カリウムを、雌ラットの妊娠中及び分娩後2週間に経口投与した結果、新生仔に免  
育阻害が認められた。<sup>6)</sup> (Pykala, 1977)

5~10 g/100 gの高用量投与により、雌ラットの生殖能に影響がみられた。<sup>7)</sup> (Olusi, 1978)

以下については該当文献なし

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) Philbrick DJ, Hopkins JB, & Hill DC: Effects of prolonged cyanide and thiocyanate feeding in rats. J  
Toxicol Environ Health 1978; 5: 579-582.
- 2) Rose CL, Harris PN, & Chen KK: effects of cyanide poisoning on the central nervous system of rats and  
dogs. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 87: 632-636.
- 3) Kawazoe Y & Kato M: Garn 1982; 73: 255-263
- 4) Rudert CP & Oliver J: Rhod J Agr Res 1976; 14: 67-72
- 5) Moedder G: Arzneim Forsch 1980; 30: 18-21
- 6) Pykala H: J dairy Res 1977; 44:427-431
- 7) Olusi SO: Biol Neonate 1978; 33: 233-243

[ メニュー ]

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 テオ硫酸ナトリウム  
英文名 Sodium Thiosulfate

CAS 10102-17-7, 7772-98-7(無水物)  
別名 ハイポ(Thiosulfite), Sodium Hyposulfite  
収載公定書 JP (15) USP/NF (28/23) EP (5)  
用途 安定(化)剤, 溶解剤

口最大使用量  
静脈内注射 3mg、筋肉内注射4mg、皮下注射 4mg、一般外用剤 2mg/g、舌下通用 2mg/g、眼科用剤  
2mg/g

口GRAS (184,1807)

口JECFAの評価  
1日許容摂取量(ADI)は 0-0.7 mg/kg である。(TRS 891-JECFA 51/30, 1998)

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	口腹腔内	5200 mg/kg	RTECS 2000 <sup>1)</sup>
ラット	口静脈内	>2.5 g/kg	RTECS 2000 <sup>1)</sup>

最小致死量(LDL<sub>0</sub>)

動物種	投与経路	LDLo	文献
ウサギ	口皮下	4 g/kg	RTECS 2000 <sup>1)</sup>

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  
口発がん性

口生殖発生毒性  
FDA Pregnancy Category: Cに分類されている。<sup>2)</sup> (Olin, 2000)

口局所刺激性  
該当文献なし

口その他の毒性  
イヌにおいて、500 mg/kgの急速点滴静脈内投与により、一過性の血圧低下が認められた。(Mizoule, 1985)

イヌにおいて、3000 mg/kgの静脈内投与により、心電図の異常、代謝性アシドーシス、並びに高ナトリウム  
血症が認められた。<sup>3)</sup> (Dennis & Fletcher, 1966)

## 口ヒトにおける知見

大量摂取により、消化管刺激、悪心、嘔吐、異常な腹痛、及び下痢を生じる。大量の経口投与では速下作用  
を示す。(Reynolds, 2000) 8.2 テオ硫酸ナトリウムは、アレルギー性接触性皮膚炎を誘発する。<sup>4)</sup> (Rudzki,  
1980)

## 口引用文献

- 1) RTECS: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, National Institute for Occupational Safety  
and Health, Cincinnati, OH (internet version), Edition expires 2000
- 2) Olin BR: Facts and Comparison, Facts and Comparisons, Inc, St Louis, MO, 2000.
- 3) Dennis DL & Fletcher WS: Toxicity of sodium thiosulfate (NSC-45624), a nitrogen mustard antagonist, in  
the dog. Cancer Chemother Rep 1988; 50:255-257
- 4) Rudzki E: Dermatitis from sodium hyposulfite, Contact Dermatitis 1980; 6: 148.

[ メニュー ]

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

和名 テモロサル  
英名 Thimerosal

CAS 54-64-8  
別名 テオメルサル  
収載定書 USP/NF(28/23)  
用途 防腐剤, 保存剤

最大使用量  
静脈内注射 12mg、筋肉内注射 12mg、皮下注射 12mg、一般外用剤 1mg/mL、眼科用剤 2mg/mL、耳鼻科用剤 0.02mg/mL、その他の外用 2mg/g

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	91.0 mg/kg	岩本, 1982 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	64.0 mg/kg	岩本, 1982 <sup>1)</sup>
ラット	経口	75 mg/kg	Sweet, 1987 <sup>2)</sup>
ラット	皮下	98.0 mg/kg	Mason, 1971 <sup>3)</sup>

反復投与毒性

ラット  
F344ラットにテモロサルを週2回4週間皮下投与を行い最大耐量を求めた。その結果、5.0 mg/kg未満と見積られた。Mason, 1971<sup>3)</sup>

F344ラット200匹にテモロサル1.0, 0.3, 0.1, 0.03 mg/kgを週2回12か月あるいは18か月間皮下投与した。その結果、死亡率は1.5%(12か月)、9.0%(18か月)、体重増加抑制は10 mg/kg群で10%(12か月)であった。病理組織学的検査では、非腫瘍性変化としては気管支肺炎が最高用量群で60%(18か月)に認められた。腫瘍性変化としては、投与局所に線維腫がみられた。また、精巢の腫瘍はF344ラットでは加齢とともに一般に認められる所見であるが、テモロサル投与群では、用量の相関して発現率が低下した。Mason, 1971<sup>3)</sup>

伝毒性

試験系	試験薬	濃度	結果	文献
複体突然変異	サルモネラ菌TA1535 TA1537, TA98, TA100	0.001-0.1 μg/plate	陽性	Zeiger, 1987 <sup>4)</sup>
コメット	チャイニーズハムスター 肺葉細胞由来K5	37°C3時間	陽性	Kiffa, 2003 <sup>5)</sup>
小核 (in vitro)	チャイニーズハムスター Luo2細胞	0.03-0.5 μg/mL	陽性 cytochalasin B Block	Lynch 1993 <sup>6)</sup>
小核 (in vitro)	ヒトリンパ球	0-0.5 μg/mL	陽性 cytochalasin B Block	Westphal 2003 <sup>7)</sup>

Toxicology, 1998; 34: 453-480  
11) Rohyans J, Watson PD, Wood GA, McDonald WA, Mercury toxicity following merthilate ear irrigations, J. Pediatrics, 1984; 104: 311-313

| メニュー |

口毒性

F344ラット200匹にテモロサル1.0, 0.3, 0.1, 0.03 mg/kgを週2回12か月あるいは18か月間皮下投与した。その結果、死亡率は1.5%(12か月)、9.0%(18か月)、体重増加抑制は10 mg/kg群で10%(12か月)であった。病理組織学的検査では、非腫瘍性変化としては気管支肺炎が最高用量群で60%(18か月)に認められた。腫瘍性変化としては、投与局所に線維腫がみられた。また、精巢の腫瘍はF344ラットでは加齢とともに一般に認められる所見であるが、テモロサル投与群では、用量の相関して発現率が低下した。Mason, 1971<sup>3)</sup>

F生殖発生毒性

ラット1群10匹にテモロサル2%液1.0mL、0.2%液1.0mL、生理食塩液1.0mLを妊娠6-18日に腹腔内投与した。その結果、2%群では、胎児の死亡率の増加、0.2%群では流産、吸収胚の増加が認められた。Gasset, 1975<sup>7)</sup>

ウサギ7羽に2%テモロサル 生理食塩2滴液を妊娠6-18日に両眼に点眼投与した。その結果、胎児の死亡率の増加が認められた。Gasset, 1975<sup>7)</sup>

皮膚刺激性

該当文献なし

Fその他の毒性

該当文献なし

ロヒトにおける知見

眼用

21歳の男性が10-14日間isomylalと顔ってテモロサル粉末を0.2g/日、合計2.0-2.8gを服用した。その結果、消火器症状が出現し、神経症状(高度の運動失調、構音障害、顔体路症状)、軽度な視野狭窄がみられた。病初には一過性のタンパク尿、軽度な血尿、円柱尿も認められた。毛髪、血液中に高濃度の水銀が検出されたことからアルキル水銀中毒である。東藤, 1986<sup>8)</sup>

44歳男性はテモロサル83 mg/kg服用した。その結果、胃炎、腎不全、皮膚炎、筋肉炎、精神錯乱、昏睡、多発性神経障害、呼吸不全を発症した。Pfah, 1998<sup>9)</sup>

その他

18ヵ月齢白人女性の中耳炎治療にmerthilate水性液(0.1%テモロサル、0.14%ほう酸ナトリウム)を用い4週間洗浄(合計1.2L)した結果、水銀中毒症状が認められた。Royens, 1984<sup>10)</sup>

参考文献

- 1) 岩本多喜男、三浦祐品、藤村一、数種有機水銀化合物の抗真菌薬としての応用、日薬雑誌, 1982; 56: 235-240
- 2) Sweet DV, editor, Registry of toxic effects of chemical substances, Cincinnati: US Department of Health; 1987
- 3) Mason MM, Gate CC, Baker J, Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines, Clinical Toxicology, 1971; 4: 185-204
- 4) Zeiger E, Anderson B, Heath S, Lawlor T, Mortalmsna K, Spock W, Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals, Environ. Mol. Mutagen, 1987; 9: 1-110
- 5) Kiffa M, Christian P, Arni P, Characterization of cytotoxic and genotoxic effects of different compounds in CHO K5 cells with the comet assay (single-cell gel electrophoresis assay), Mutation Research, 2003; 537: 151-188
- 6) Lynch AM, Parry JM, the cytochalasin-B micronucleus/kinetochore assay in vitro: Studies with 10 suspected aneugens, Mutation Research, 1993; 287: 71-88
- 7) Westphal GA, Aggar S, Schulz TG, Bunger J, Muller M, Hallier E, Thimerosal induces micronuclei in the cytochalasin B block micronucleus test with human lymphocytes, Arch. Toxicol, 2003; 77: 50-55
- 8) Gasset AR, Roi M, Ishii Y, Ramer RM, Teratogenicities of ophthalmic drugs II. Teratogenicities and tissue accumulation of thimerosal, Arch. Ophthalmol, 19075; 93: 52-55
- 9) 東藤英夫、矢崎義雄、吉野佳一、渡在敏司、塚藤 広、マーズン(Sodium Ethylmercurithiosalicylate)の誤飲によるエチル水銀の1症例, Clinical neurology, 1986; 6: 697-701
- 10) Pfah R, Mueckter H, Roeder G, Ziker T, Clinical course of severe poisoning with thimerosal, Clinical

和名 チモール  
英文名 Thymol

CAS 89-83-8  
別名  
収載定書 JP(15) 外原規(2006) USP/NF(28/23) EP(5)  
用途 安定(化)剤, 調味剤, 芳香剤, 防腐剤, 保存剤

最大使用量  
一般外用剤 49mg/g, 舌下適用 1mg/g, 歯科外用及び口中用 10mg/g

JECFAの評価  
委員会はフェニール及びその誘導体47化合物について、推定摂取量までの安全性に問題がないものと結論した。チモール推定摂取量: EU: 59 µg/日, US: 180 µg/日, (WHO Food Additives Series 48, 2001)

単回投与毒性  
該当文献なし

反復投与毒性  
1群経口5匹のOsborne-Mendelラットに、1000又は10000mg/kg diet濃度のチモールを連続投与により18週間飼育した(夫々、50又は500mg/kg bw/dayに相当)。ラットの成長や血液パラメーターに異常は認められなかった。高用量群の組織にも肉眼的及び顕微鏡的異常所見は見られなかった。(Hagan et al, 1987)

試験	試験系	濃度	結果	文献
獲得突然変異	ヒストリクス菌 TA97, TA98, TA100	1000 µg/mL (±S9)	陰性	Azizen & Blevins 1995 <sup>2)</sup>
獲得突然変異	ヒストリクス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	451 µg/plate (±S9)	陰性	Florin et al 1980 <sup>3)</sup>
姉妹染色分体交換	シリアンハムスター胎児細胞	0.3-30 µg/mL	陽性	Fukuda 1987 <sup>4)</sup>
不定期DNA合成	シリアンハムスター胎児細胞	0.3-10 µg/mL (-S9) 1-10 µg/mL (+S9)	陰性 陽性	Fukuda 1987 <sup>4)</sup>

癌原性  
該当文献なし

生殖発生毒性  
3例の妊娠ウサギにチモール294-299 mg/kgを、妊娠19日から7日間経口投与した。投与6日に1例の母動物において、5例の死亡胎仔の調査が観察された。剖検において、他の2例の母動物のすべての胎仔の生存が確認され、子宮及び胎盤に異常は認められなかった。(Savignoni & de Maria, 1933)

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

チモールは、局所の防腐剤もしくは抗真菌剤として使用されており、かつては昆虫の駆除剤として使用されていた。妊娠初期に投与した52名の妊婦において、チモールは先天性欠損の発現頻度に影響を及ぼさなかった。(Heinonen, 1977)

しかしながら、産産物質として使用されており、子宮内に注入することにより(チモール注入後に産産誘発剤を注入することが多い)、産産誘発の作用が認められた。(Keemer EB Jr, 1970)

チモールを含む産産誘発剤の使用により、1例の死亡が報告されている。(Thomas TA, 1975)

引用文献

- Hagan EC, Hansen WH, Fitzhugh OG, et al, 1987: Food flavorings and compounds of related structure II. Subacute and chronic toxicity. Food Cosmet Toxicol, 5, 141-157.
- Azizen A & Blevins RD, 1995: Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemical associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames Salmonella microsome assay. Arch Environ Contam Toxicol, 28, 248-258.
- Florin I, Rutberg L, Curvall M et al, 1980: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology, 15, 219-232.
- Fukuda S, 1987: Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. I. Morphological transformations, DNA damage and SCE in cultured Syrian hamster embryo cells induced by camphor, eugenol, thymol, EDTA, benzalkonium chloride and benzethonium chloride. Shigaku, 74, 1385-1384.
- Savignoni F & de Maria G, 1933: The influence of some anthelmintic preparations in mother and fetus. Sperimentale, 87, 557-584.
- Heinonen OP et al, 1977: Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Littleton, MA, Publishing Sciences Group.
- Keemer EB Jr, 1970: Looking back at Luerbach: 296 non-hospital abortions. J Natl Med Assoc, Jul;82(4):291-3.
- Thomas TA, Galizia EJ, Wensley RT, 1975: Termination of pregnancy with Utus paste: report of a fetal case. Br Med J, Feb 15;1(5954):375-6.

| メニュー |

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

和名 中鎖脂肪酸トリグリセリド  
英文名 Medium Chain Fatty Acid Triglyceride

CAS 67701-28-4  
別名 トリ中鎖脂肪酸グリセリン(110281)  
収載定書 薬協規(2003) EP(5)(Medium-chain triglycerides) FDA  
用途 可塑剤, 基剤, 調味剤, 軟化剤, 乳化剤, 賦形剤, 溶剤, 溶解補助剤, 可溶化剤

最大使用量  
錠剤投与 適量、一般外用剤 300mg/g, 舌下適用 100mg/g, 直腸腔尿道適用 977mg、静脈内注射 380mg/kg

単回投与毒性  
該当文献なし

反復投与毒性  
完全換ラットに中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)15%を添加した飼料を4週間投与すると、ALPは骨芽細胞に対し有意な増加を示した(490 IU/L vs control 389 IU/L)が有意な差ではなかった。また、non-esterified fatty acidは有意に増加した(938 µEq/L vs control 783 µEq/L)。血清ケトン体は完全換ラットでは増加する傾向が認められ(0.23 mM vs control 0.19 mM)、MCTでさらに増加する傾向を認めた(0.28 mM)。尿中ケトン体はすべての群で検出されなかった。(中村ら, 1987)

以下については該当文献なし

遺伝毒性  
癌原性  
生殖発生毒性  
局所刺激性  
その他の毒性

ヒトにおける知見

成人の消化器疾患患者167例を対象にMCT(トリカプリリン7.87g)を含む経口栄養剤ツインライン投与(400ml)の臨床試験において、有効率が約70%、43%に下痢、腹部膨満感などの副作用を認めたが、投与を中止した症例は8%であった。(清手ら, 1984)

引用文献

- 中村強ら 日本栄養・食糧学会誌 40(6): 485-495, 1987.
- 清手博雄ら 現代医療 26(7): 2517-2522, 1984.

| メニュー |



# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 沈降炭酸カルシウム  
英文名 Precipitated Calcium Carbonate

CAS 471-34-1  
別名 ホウイソソド、コロカルソー  
収載定書 JP(14)食添(7)(炭酸カルシウム) 経腸系-経皮経(1999)(経胃-重質炭酸カルシウム) USP/ NF (28/23)(Calcium carbonate) EP(5) (Calcium carbonate) FDA  
用途 滑沢剤、吸着剤、コーティング剤、顔料、賦形剤、崩壊剤、溶解補助剤、防曇剤

最大使用量  
錠投与 2.1g、一般外用剤 99.5mg/g、その他の外用 240mg/g  
GRAS(184.1191) (Calcium carbonate)

### 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	CB45 g/kg	Sweet, 1987 <sup>1)</sup>

### 反復投与毒性

該当文献なし

### 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97, TA102	0.01-1 mg/plate 直接法、代謝活性化法	陰性	Fujita, 1987 <sup>2)</sup>

### 癌原性

MNNGで誘起した胃・十二指腸腫瘍への炭酸カルシウムの影響をWistarラットで調べた。MNNGは飲水に溶入(100 mg/L)して20週間与えた。炭酸カルシウムは餌に混入して与えた。1群は無処置対照(標準餌)、2群は10%NaCl、3群は10%NaClおよび1.5%炭酸カルシウム、4群は10%NaClおよび7.5%炭酸カルシウム、5群は7.5%炭酸カルシウムとした。その後、20週間は標準餌を与えた。40週目の腫瘍の種類発生率は群1 5%、群2 16%で差がみられなかった。2群、3群、4群の発現率はそれぞれ59、63、43%であった。従って、炭酸カルシウムは胃・十二指腸腫瘍における抗がん作用はないとみなされた。Komatsu, 1991<sup>3)</sup>

コラーゲンで誘起した結腸腫瘍への炭酸カルシウムの影響をF344ラットで調べた。コラーゲン0.5%を34週間経口投与して腫瘍を誘起させた。その後、炭酸カルシウム(カルシウムとして2%)を51週間経口投与した。バイオマーカーとして、ODC(colon mucosal ornithine decarboxylase)、PKC(colon mucosal protein kinase C)を2、5、15、30、40週目に測定した。その結果、炭酸カルシウム群はコラーゲン誘起腫瘍後標準餌群と与えた群と比較して、生存率は高く、腫瘍の頻度、ODC濃度も低かった。従って、コラーゲンにより誘起された結腸腫瘍はカルシウムにより抑制されるとみなされた。Pence, 1995<sup>4)</sup>

以下については該当文献なし

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) WHO Food Additive Series Calcium Carbonate(accessed: Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/loae/loae/alias1192.htm>)
- 2) Sweet DV, editor. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, Cincinnati, US Department of Health, 1987
- 3) Fujita H, Sasaki M, Mutagenicity test of food additives with Salmonella typhimurium TA97 and TA102 (D), 1987; 38: 423-430
- 4) Komatsu S, Masuda T, Hiasamichi S. Effect of calcium on rat gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine, Tohoku J. Exp. Med, 1991; 165: 291-297
- 5) Pence BC, Dunn DM, Zhao C, Landers M, Wargovich MJ. Chemopreventive effects of calcium but not aspirin supplementation in cholic acid-promoted colon carcinogenesis: correlation with intermediate endpoints. Carcinogenesis, 1995; 16: 757-765

|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 デソオキシコール酸ナトリウム  
英文名 Sodium Deoxycholate

CAS 302-95-4  
別名 3,12-dihydroxycholic acid; 3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oic-acid, Deoxycholate Sodium  
収載定書 薬品規(2003)  
用途 溶解補助剤

最大使用量  
皮下注射 0.82mg、静脈内注射 41mg、脊髓腔内注射 0.82mg

### JECFAの評価

錠投与においては強い苦味のため、使用量に制限あり。通常の胆汁分泌の5%の量動は胆汁酸当量75mg(1.25mg/kg/day)に相当する。この量は正常な胆汁酸代謝に影響を与えない。1日当たりの許容摂取量(ADI)は0-1.25mg/kg

### 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	静注	15mg/kg	Gilbert, 1926 <sup>1)</sup>

錠投与での毒性は低い。高用量(用量不明)でサボニンと同じ効果:粘膜炎、溶血、心臓にジギタリス様効果、中枢神経作用を発生する可能性あり。閉塞性黄疸がみられることもある。<sup>2)</sup>(van Itallie et al., 1961)

### 反復投与毒性

報告なし。健康ヒトでも約1gがそれ以上の胆汁酸塩を生産循環しているため、実験の必要なしとされる。自然の胆汁酸塩の近い構成の物質であることを確かめる適切なspecificationが必要。<sup>3)</sup>

### 遺伝毒性

Aspergillus nidulansの異型複合体8株を、デソオキシコール酸ナトリウム(0.32, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2 mg/100ml)を加えた培地で培養したところ、96 mg/100mlから対照と比較して有意に染色体異常が発生した。<sup>4)</sup>(Assinder SJ et al. 1982)

B. Subtilis H17 (Wild type, Rec+)とM45(Rec-)を培養し、0.1, 1, 10mg/discの濃度でデソオキシコール酸を加えたら組内試験をRec assayを行った。デソオキシコール酸は細菌に対する毒性を示したが、Rec+とRec-がほぼ同じ結果を示したことから真実原性を持たないと考えられた。<sup>5)</sup>(Yamada et al., 1993)

### 癌原性

ラット  
経ラットにプロモーターとしてデソオキシコール酸ナトリウムと、癌原性物質としてN-methyl-N'-nitro-N-Nitrosoguanidineを経口投与した結果、直腸に腫瘍が発生した。<sup>6)</sup>(Reddy et al., 1976)

雄のWistarラットにプロモーターとしてデソオキシコール酸ナトリウムを0.2%飼料に混入して28週間、癌原性物質としてN-methyl-N'-nitrosoguanidineを0.003%飲水に混入して最初の8週間投与し、残り20週は水道水を与えた結果、食道にcarcinomaおよびpapillomaが発生した<sup>7)</sup>(Ohta et al. 1976)

雄のWistarラットに最初の8週は通常の飼料を、続く20週はプロモーターとしてデソオキシコール酸ナトリウム

を0.2%飼料に混入して投与した。同時に癌原性物質としてN-methyl-N'-nitrosoguanidineを0.003%飲水に混入して最初の8週間投与し、残り20週は水道水を与えた結果、食道にpapillomaが発生した<sup>8)</sup>(Ohta et al., 1976)

雄のWistarラットに最初の8週にプロモーターとしてデソオキシコール酸ナトリウムを0.2%飼料に混入して投与し、続く20週は通常の飼料を与えた。同時に癌原性物質としてN-methyl-N'-nitrosoguanidineを0.003%飲水に混入して最初の8週間投与し、残り20週は水道水を与えた結果、食道にpapillomaが発生した<sup>9)</sup>(Ohta et al., 1976)

### 生殖発生毒性

胎齢 10.5日のラット胎仔を0.5mMデソオキシコール酸ナトリウム存在下で48時間培養したところ、器官形成異常(主に大脳半球や心臓)や発達遅延がみられた。0.1mMではこれらの変化はみられなかった。また、5 $\mu$ gまたは5mMのデソオキシコール酸ナトリウムを胎齢10.5日のラット胎児に経口投与したところ、胎仔の再吸収、形成異常が増加し、死産が増加した。出生した胎仔の体重は正常に比べて減少し、肝臓に壊壊性出血がみられた。<sup>10)</sup>(Zimber et al., 1988)

### 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

250-750mg、1日3回ヒトに経口投与。胆管閉塞と重篤な肝炎を考慮すべきである。<sup>11)</sup>(Martindale, 1972)  
胆汁酸分泌障害の5歳児に11ヶ月、一日あたり2g錠投与を継続した結果、脂肪の吸収は改善され、患者の状態を悪化させる作用は出なかった。<sup>12)</sup>(Ross et al. 1955)  
400mg錠投与で8人患者に投与したところ、6人中4人に食欲の減少がみられた。<sup>13)</sup>(Brey et al. 1988)

### 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.292 Cholic and deoxycholic acid and their salts (accessed: Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05j38.htm>)
- 2) WHO Food Additive Series No.047 Cholic acid, deoxy-(and Na salt) (accessed: Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v04j07.htm>)
- 3) Toxnet-Chemical carcinogenesis-Deoxycholic acid sodium salt (accessed: Dec. 2004, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/download.cgi>)
- 4) Assinder SJ, Ypshall A. Mitotic aneuploidy induced by sodium deoxycholate in Aspergillus nidulans. Mutat. Res. 1982; 93: 101-8
- 5) Yamada K, Lim BO, Nonsaka M, Sugano M. Measurements of mutagenic and antimutagenic activities of bile acids by Rec-assay. Bioeci Biotechnol Biochem 1993; 57: 589-602
- 6) Zimber A, Yadin S, Zusman I. The effects of secondary bile acid on rat embryos in vitro and in vivo. Telatology 1988; 38: 31A

|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 テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット  
英文名 Polyoxyethylene Sorbitol Tetraoleate

CAS 9005-67-8  
別名 テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット(80E.O.) (108531)、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット(40E.O.) (111129)  
収載定書 薬品類(2003) 外原薬(2008)  
用途 乳化剤

最大使用量  
一般外用剤 10mg/g

以下については該当文献なし。

急性毒性  
慢性毒性  
生殖毒性  
皮膚刺激性

生殖発生毒性  
(参考) WistarラットでTween 80の催奇形性試験を行った。妊娠ラットに10%までTween 80を含んだ食餌を妊娠7日から14日まで与えたが胎児に影響を認めなかった。<sup>1)</sup>(Erna et al., 1988)

皮膚刺激性  
(参考) 健康人で皮膚水分喪失を調べたところ、polyorbate 80(8.8 vs control 8.2 g/m<sup>2</sup>h)はsodium lauryl sulfate(15.5 vs control 8.2 g/m<sup>2</sup>h)に比べあまり影響を与えなかった。<sup>2)</sup>(van der Valk et al., 1984)

その他の毒性

細胞毒性  
(参考) polyorbate 80および80をHaLa細胞に添加して培養すると、0.3 mg/mlでは影響がなかったが、10 mg/mlではMTT法で毒性を認めた。<sup>3)</sup>(Bacskey et al., 2005)

(参考) ヒト組織芽細胞を用い、MTT法等で細胞毒性を調べたところ、LC50で、polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate(850 μg/mL) < polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate(210 μg/mL) < sodium lauryl sulfate(82 μg/mL)の順に毒性が増加した。<sup>4)</sup>(Archabala et al., 1999)

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) Erna M et al. Drug Chem Toxicol 11(3): 249-260, 1988.
- 2) van der Valk PG et al. J Invest Dermatol 82(3): 291-293, 1984.
- 3) Bacskey I et al. Eur J Pharm Sci 25(5): S48-S47, 2005.
- 4) Archabala B et al. J Appl Toxicol 19(3): 163-165, 1999.

和名 デヒドロ酢酸  
英文名 Dehydroacetic Acid

CAS 520-45-8  
別名 3-アセト-6-メチル-2-ピロノン、3-Acetyl-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione、2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexanoic acid δ-lactone、Methylethacetypyrone  
収載定書 薬品類(2003) 外原薬(2008)  
用途 防腐剤

最大使用量  
経口投与 1mg

下記内容は、デヒドロ酢酸およびそのナトリウム塩を含む。

急性毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	1000mg/kg	Merck Index, 1998 <sup>1)</sup>
ラット	経口	570mg/kg 0ナトリウム塩として	Merck Index, 1998 <sup>1)</sup>

イヌにデヒドロ酢酸400mg/kgに相当するナトリウム塩を経口投与したところ、数時間後に失調、嘔吐などの症状がみられ、72時間後には死亡した。<sup>2)</sup>(Seever, et al. 1950)

イヌにデヒドロ酢酸をナトリウム塩で180mg/kg経口投与したところ無症状であった。240mg/kgでも死亡は認められなかった。300mg/kgで呼吸性アルカローシスを認める個体があったが、72時間後には回復した。400mg/kgで死亡する個体が出現した。<sup>3)</sup>(Seever, et al. 1950)

慢性毒性

マウス  
デヒドロ酢酸のナトリウム塩を、120-330mg/kg/day、3または7日間経口投与されたマウスの肝臓において、肝細胞における脂肪滴の増加が小葉中心性ないしは中間帯にみられた。肝細胞における滑面小胞体の増加は殆ど認められなかった。酵素誘導はごくわずかに認められた。<sup>1)</sup>(Kasai et al 1981)

ラット

デヒドロ酢酸を0.3g/kg、34日間経口投与されたラットには体重減少が認められた。<sup>1)</sup>(Spencer, 1982)

皮膚刺激性

試験種	試験系	濃度	結果	文献
復帰試験	サルモネラ菌TA98 TA100,TA1573,TA1538	8mg/plate	陰性	Inveresk Research International, 1977 <sup>1)</sup>

皮膚腐食性

デヒドロ酢酸を0.1g/kg、2年間経口投与されたラットに薬物による影響は認められなかった。<sup>1)</sup>(Spencer, 1982)

生殖発生毒性  
妊娠マウスに50、100、200mg/kg/dayを妊娠6日～15日の間経口投与した。高用量群に胎児の死亡率の増加と体重減少が認められた。全ての群で第14肋骨に異常が認められた個体があったが、対照と比較して有意な差は認められなかった。<sup>1)</sup>(Shinobara, 1980)

皮膚刺激性

酢酸ブチルカルビトールに10%のデヒドロ酢酸を溶解させ、耳介内側と毛刈りした腹部に、適5日1日1回で4週にわたり塗布した(腹部は塗布後綿布によって保護)ところ、刺激性は認められなかった。<sup>2)</sup>(Adams et al., 1941)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

ヒトで胃腸障害、高用量で嘔吐、運動失調、痙攣を起こすことがある。<sup>1)</sup>(Merck Index 1976)

皮膚に対する刺激性はないとされる。デヒドロ酢酸を0.01g/kg/dayで150日間経口投与されたヒトにおいて肉眼的に悪化作用は認められなかった。<sup>1)</sup>(Merck Index 1976)

引用文献

- 1) Toxnet— Hazardous Substances Data Bank (HSDB) —Dehydroacetic acid (accessed: Dec. 2004, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/download.txt>)
- 2) Seever, MH, Shideman FE, Woods LA, Weeks JR, Kruse WT. Dehydroacetic acid (DHA). II General pharmacology and mechanism of action. J. Pharmacol Exp Ther. 1950; 99: 69-83
- 3) Adams EM, Irish DO, Spencer HC, Rowe VK. The response of rabbit skin to compounds reported to have caused acneiform dermatitis. Indust. Med. 1941; 10(2): 1-4
- 4) Shinobara S. Effect of sodium dehydroacetate (DHA-Na) orally administered to pregnant mice on the pregnancy and their fetuses. Nippon Koshu Eisei Zasshi 1980; 27: 91-7

和名 デヒドロ酢酸ナトリウム

英文名 Sodium Dehydroacetate

CAS

別名 3-アセト-6-メチル-2-ピロノンナトリウム塩

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7) 外原規(2006)

用途 基剤, 崩壊剤, 防腐剤, 保存剤, 溶解剤

■ 最大使用量

経口投与 600mg、一般外用剤 3mg/g、眼科用剤 0.5mg/mL、耳鼻科用剤 0.5mg/mL、殺虫剤 300mg/g

以下については【デヒドロ酢酸】の項を参照。

■ 単回投与毒性

■ 反復投与毒性

■ 遺伝毒性

■ 癌原性

■ 生殖発生毒性

■ 局所刺激性

■ その他の毒性

■ ヒトにおける知見

■ 引用文献

| [メニューへ](#) |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 低置換ヒドロキシプロピルセルロース  
英文名 Low Substituted Hydroxypropylcellulose

CAS

別名 Cellulose 2-hydroxypropyl ether, low substituted

収載公定書 JP(15) USP/NF(26/21)

用途 可溶(化)剤, 結合剤, コーティング剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤

最大使用量

経口投与 1.4g、舌下適用 54mg、直腸腔尿道適用 160mg

以下については【ヒドロキシプロピルセルロース】の項を参照。

- 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 |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council