

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 天然ケイ酸アルミニウム
英文名 Natural Aluminum Silicate

CAS

別名 酸性白土

収載公定書 JP(15) 外原規(2006)

用途 賦形剤

☑ 最大使用量
経口投与 400mg

☑ 単回投与毒性
該当文献なし

☑ 反復投与毒性
ラット

SD系ラット雌雄にケイ酸アルミニウムを1.3g/kgとなるよう飼料に混入して4週間与えた。その結果、臨床検査、剖検、病理組織学的検査成績に変化は認められなかった。

イヌ

ビーグル犬雌雄にケイ酸アルミニウムを1.2 g/kg/day(雄6匹、雌7匹)を4週間与え、諸検査(体重、尿、血液、臓器重量、病理組織)を実施した。その結果、シリコン化合物でみられる腎障害は観察されなかった。

以下については該当文献なし

- ☑ 遺伝毒性
- ☑ 癌原性
- ☑ 生殖発生毒性
- ☑ 局所刺激性
- ☑ その他の毒性
- ☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

1) NewbernePM, Wilson RB, Renal damage associated with silicon compounds in dogs, Proc. N. A. S., 1970; 65: 872-875

| メニューへ |

和名 デンプン樹脂エステルナトリウム
英名 Silicon Resin Emulsion, Dimethylpolysiloxane

CAS CAS 53241-15-9
別名
収載定書 食薬(7)
用途 基剤

D 最大使用量
一般外用剤 0.42g/g

E JECFAの評価
(1973年, 第17回)(Distarch Phosphata) ヒトのADI(1日摂取許容量)制限しない¹⁾

E 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス雌	□経口	>24 g/kg体重 >19 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾
ラット雌	□経口	>20 g/kg体重 >35 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾
モルモット	□経口	>8.8 g/kg体重 >18 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾
ウサギ	□経口	>7 g/kg体重 >18 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾
ネコ	□経口	>8.8 g/kg体重 >9 g/kg体重	Hodge, 1954 ¹⁾

急性毒性の知見は少数の動物を用いた結果であるが、投与した用量では死亡例は見られなかった。また、投与されたモルモット、ウサギ及びネコの肝臓及び腎臓の病理学的所見に異常は見られなかった。Hodge, 1954¹⁾

E 反復投与毒性

ラット(雌雄10匹/群)をリン酸化リン酸デンプン(トリメタリン酸)をそれぞれ10%及び35%混ぜた飼料で90日間飼育したところ、雌ラットに体重増加抑制が飼育期間中定常的に見られた。また、この間に4匹の投与ラット及び2匹の対照群ラットが死亡したが、これらは投与物質によるものではないとみなされた。他のすべての動物の行動に異常は見られなかった。血液学的検査及び尿検査においても異常は見られなかった。投与群の雄ラットで肝臓重量が、また、投与群の雌雄のラットで腎臓重量が対照群に比べて低かったが、2つの臓器の肉眼的所見及び病理学的所見には差が認められなかった。Kohn et al., 1984¹⁾

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、血液像、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., 1948¹⁾

ラット(雌雄25匹/群)をトリメタリン酸デンプン及び非加工デンプンをそれぞれ0.2、1.0、及び5.0%混ぜた飼料で90日間飼育したところ、11匹の対照群ラットと3匹の投与群ラットが間欠発生性の疾病で死亡したが、残りのラットの被験物質による肉眼的及び病理学的所見に異常は見られなかった。また、臓器重量及び血液学的検査(45及び90日目)でも、両群に差は見られなかった。尿検査においても異常は見られなかつ

た。Kohn et al., 1984¹⁾

ジメチルポリシロキサン(DC151)をそれぞれ0.3%及び1.0%混ぜた飼料でラット(15匹/群、対照群は10匹)を飼育したところ、体重、血液像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。Potard, 1960²⁾

ラット(雌雄各10匹/群)を2種類のジデンプンリン酸(0.085%エステル化及び0.128%エステル化したリン酸)をそれぞれ0.5、15及び45%混ぜた飼料で90日間飼育したところ、ラットの外見、行動、生存率、体重、血液像、血液化学的検査及び尿検査にいずれの被験物質によると見られる異常は認められなかった。また、下痢や尿重量の増加も見られなかった。さらに、肉眼的及び病理学的所見においても異常は見られなかった。Till et al., 1970¹⁾

ミニプタ(ピットマン-ムーア種8匹/群)を3日目に離乳し、5.4%の非加工デンプン及び5.8%のジデンプンリン酸を混ぜた飼料で25日間飼育したところ、2つの群の成長には差が見られなかった。試験終了後、血液(ヘモグロビン)及び血清(コレステロール、トリグリセリド、カルシウム、リン酸、アルカリフォスファターゼ、尿酸素、総タンパク、アルブミン及びグロブリン)生化学検査を行ったところ、2群間に差は見られなかった。相対的臓器重量、身体組成(水、脂肪、タンパク、灰分、Ca、PO₄、Na及びMg)及び肝臓組成(水、脂肪、タンパク及び灰分)にも差は見られなかった。Anderson et al., 1973¹⁾

以下については該当文献なし

- E 遺伝毒性
- E 腐敗性
- E 生殖発生毒性
- E 局所刺激性
- E その他の毒性
- E ヒトにおける知見

E 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

E 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.5 Distarch Phosphata (accessed, Dec. 2006.)
- 2) WHO Food Additive Series No.1 Distarch Phosphata (accessed, Dec. 2006.)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 糖酸カルシウム

英文名 Calcium D-Saccharate

CAS 5793-89-5

別名 d-糖酸カルシウム、糖酸カルシウム四水和物、D-Glucaric acid calcium salt

収載公定書 薬添規(2003) USP/NF(28/23)

用途 安定(化)剤

☒ 最大使用量

静脈内注射 237.1mg

以下については該当文献なし

☒ 単回投与毒性

☒ 反復投与毒性

☒ 遺伝毒性

☒ 癌原性

☒ 生殖発生毒性

☒ 局所刺激性

☒ その他の毒性

☒ ヒトにおける知見

☒ 引用文献

| メニューへ |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 トウヒ油
英文名 Orange Peel Oil

CAS

別名 橙皮油
収載公定書 外原規(2006)
用途 着香剤・香料

最大使用量
経口投与 2.7mg

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 トウモロコシデンプン
英文名 Corn Starch

CAS

別名 トウモロコシ澱粉、Starch、Maize Starches

収載公定書 JP(15) USP/NF(26/21) EP(4)

用途 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 流動化剤, コーティング剤

☑ 最大使用量

経口投与 19g、一般外用剤 345mg/g、舌下適用 225mg、直腸腔尿道適用 103mg、歯科外用及び口中用 216mg

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

放射線殺菌されたコーンスターチと生のものを24ヶ月投与したが効力の差は現れなかった。¹⁾ (Truhaut et al., 1976)

☑ ヒトにおける知見

該当文献なし

☑ 引用文献

1) Truhaut R, Coquet B, Guyot D, Rouaud JL, Saint-Lebe L. Toxicologic evaluation of irradiated corn starch by long term experimentaion with rats. Eur J Toxicol Environ Hyg. 1976; 9: 347-56

| メニューへ |

和名 トコフェロール
英名 Tocopherol

CAS 59-02-9
別名 ビタミンE、d- α -トコフェロール(101968)
収載定書 JP(15) 食品(7) USP/NF(27/22) EP(4)
用途 安定(化)剤、抗酸化剤

最大使用量
錠剤投与 6mg、一般外用剤 1mg/g、直腸腔尿道適用 4mg

OECDの評価
ADI(1日許容摂取量)は「0.15-2mg/kg」と評価されている。¹⁾(1988年)

急性投与毒性
コウモリd- α -トコフィリルポリエチレングリコール

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	7000 mg/kg	1)
ラット	経口	7000 mg/kg	1)

d- α -コハク酸トコフェロール

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	7000 mg/kg	1)
ラット	経口	7000 mg/kg	1)

慢性投与毒性

ニワトリ
白色レグホン種のニワトリに酢酸d- α -トコフェロールを1kg当たり220-22000U含有する飼料を3-8週間与えた。甲状腺の機能低下が2200U群、骨格筋ミトコンドリアの呼吸率低下、成長率低下、プロトロンビン時間の延長、赤血球増加及びヘマトクリット値減少が22000U群に認められた。プロトロンビン時間の延長はビタミンK注射により改善された。¹⁾(March et al., 1973)

マウス
マウスを用いた2ヶ月間の反復経口投与試験の最大耐量は50g/kgであった。¹⁾(Demole, 1939)

ラット
ラットを用いた2ヶ月間の反復経口投与試験の最大耐量は4g/kgであった。¹⁾(Demole, 1939)

α -トコフェロール100mgを19週間投与したラットにリン代謝の亢進が認められたが、10mg投与では認められなかった。¹⁾(Weisburger & Harris, 1943)

約50mgのビタミンEを週1回経口投与したラットに脂肪貯、動脈弁付着及び大動脈内膜炎に膠原繊維の増殖を伴う内臓硬化が認められた。¹⁾(Marx et al., 1947)

与開始後112及び175日に交配させF1 世代第1及び第2産児を作出した。被験動物は投与開始後265日まで追跡投与を継続した。被験動物を投与された被験ラットの繁殖能及び哺育能に異常は認められず、血液検査及び臨床化学検査にも異常は見られなかった。¹⁾(Krasavage & Terhaar, 1977)

1群5匹のCD系ラットに妊娠6日から18日までd- α -トコフィリルポリエチレングリコール0.002、0.2又は2%含有食を与えた。受胎率、胎児の外形及び骨格の検査に被験物質投与群と対照群との間に差は認められなかった。¹⁾(Krasavage & Terhaar, 1977)

肌所刺激性
該当文献なし

その他の毒性
該当文献なし

ロヒトにおける知見
皮膚及び胃腸刺激性が小量抽出ビタミンE補充の初期の研究において報告されているが、 α -トコフェロールに起因するものは不明である。¹⁾(Shute, 1938)

成人に対する数ヶ月投与において α -トコフェロール1gの忍容性は良好で、短期投与では1g以上でも有害作用は認められない。 α -トコフェロール又はその酢酸塩20-800mgは有害作用を伴わずに臨床使用されている。¹⁾(Finkler, 1949; McLaren, 1949; Sebrell & Harris, 1954)

比較的少量の α -トコフェロール服用による胃部不快感などが文献的に報告されているが、 α -トコフェロールに含有される脂肪物質又は心理的因子が関与していると考えられる。¹⁾(Sebrell & Harris, 1954)

ビタミンEの副作用として重篤な脱力感及び倦怠感が健康成人に報告されている(Cohen, 1973a, b)。これらの副作用は二重盲検臨床試験でも α -トコフェロール720mgを投与した2名の健康人に報告されており(Briggs, 1974; Briggs & Briggs, 1974)。その内の1名は血清クレアチニンキナーゼ活性の上昇及びクレアチン尿中排泄の増加を伴っていた。高用量のビタミンEを服用した若い成人男性に顕症性のクレアチン尿症が報告されている。¹⁾(Hilman, 1957)

小児の鉄欠乏性貧血に対する鉄剤治療にビタミンEサプリメントを併用すると、治療効果が顕著に低下することが報告されている。¹⁾(Melhorne & Gross, 1969)

α -トコフェロール1000mgを3ヶ月間投与した晩発性皮膚ポルフィリン症患者の24時間尿にアンドロステロン、エチオコロン、デヒドロエピアンドロステロンの顕著な増加及びブレンダジールの減少が認められた。¹⁾(Pinelli et al., 1972)

ビタミンEのクリーム塗布又はスプレーにアレルギー反応を呈する一部の患者は α -トコフェロールに対するパッチテストに陽性を示すことが報告されている。¹⁾(Brooklin & Bieberg, 1965; Minkin et al., 1973; Aeling et al., 1973)

55歳の患者がプロトロンビン時間の延長と斑状出血のため来院した。患者はワルファリン及びクロフィブラートによる治療を受けており、更に最高12000UのビタミンE製剤を2ヶ月間自己服用していた。ビタミンE服用中止により、プロトロンビン時間の異常は改善した。¹⁾(Corrigan & Marcus, 1974)

α -トコフェロール300mgを投与した平均72歳の男性患者集団(52名)にコレステロール値の上昇が報告されているが(Dahl, 1974)、300mgを投与した若い健康男性の小集団には同様の変化は認められなかった。¹⁾(Briggs, 1974; Briggs & Briggs, 1974)

引用文献

- WHO Food Additive No.21 Tocopherol, 1988 (accessed Oct. 2004)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je05.htm>
- Takahashi O, Ichikawa H, Sasaki M. Hemorrhagic toxicity of d-alpha-tocopherol in the rat. Toxicology. 1990 Aug;83(2):157-65.
- Kalinina LM, Sardaryi GM, Alekperov UK Antimutagenic effect of alpha-tocopherol on the gene mutation frequency in Salmonella Genetika. 1979; 15(10): 1880-2.

α -トコフェロールの高用量を投与したラットに肝コレステロール値の上昇及び組織脂肪組成の変化が認められた。¹⁾(Alfin-Slater et al., 1972)

F344ラットに酢酸d- α -トコフェロールを1kg当たり500mg含有する飼料を29日間与えたが、肝トリグリセリド値に影響を及ぼさなかった。しかし、35又は39日間の20%エタノール飲水投与との併用は肝トリグリセリド値を増加させ、脂肪肝の発生を増強させた。¹⁾(Lavender et al., 1973)

産乳期ラットに酢酸d- α -トコフェロールを1kg当たり25(普通食、対照)、875、1750、3500又は35000mg含有する飼料を13週間与えた。最高投与群に顕著な低血糖低下及びGPT活性上昇が認められたが、875及び17500mg群には有害作用は見られなかった。¹⁾(Dymasz & Park, 1975)

1群雄各40匹のCD系ラットにコハク酸d- α -トコフィリルポリエチレングリコール0.002、0.2又は2%含有食を90日間与えた。体重増加、摂食量、血液検査、血液化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。¹⁾(Krasavage & Terhaar, 1977)

産乳期ラットにビタミンEを1kg当たり0.25、250、2500、10000又は25000U含有する飼料を8又は18ヶ月間与えた。体重増加、ALP活性上昇及び骨の灰分含量低下が10000及び25000U群に認められた。病理組織学的検査は実施されていない。¹⁾(Yang & Desai, 1977)

SD系ラットにd- α -トコフェロールとブチル化ヒドロキシルエチルを併用して7日間の追跡投与又は腹腔内投与した。トコフェロールの血中濃度上昇作用、プロトロンビン時間及び部分プロトロンビン時間の延長作用は追跡投与群の方が強かった。¹⁾(Takahashi et al., 1980)

遺伝毒性

d- α -トコフェロールは7, 12-ジメチルベンツ(a)アントラセンによる培養白血球の変異頻度を低下させた。¹⁾(Shamberger et al., 1973)

d- α -トコフェロールはS. typhimuriumの5菌株を用いた試験において、マロンアルデヒド及び β -プロピオラクソンのフレームシフト変異誘発を顕著に抑制した。¹⁾(Shamberger et al., 1979)

サルモネラを用いたin vivo及びin vitroの変異原性試験において、 α -トコフェロールはN-ニトロソ-N-メチルウレアで誘発される変異を抑制した。²⁾(Kalinina et al., 1978)

皮膚毒性

マウスにおいて、ビタミンE欠乏食よりも α -トコフェロール2mg/飼料投与の方がジベンゾアントラセン誘発の皮膚腫瘍発生率が高く、皮膚腫瘍発生率も高いことが報告されている(Telford, 1949)。最近の研究では、ビタミンEは7,12-ジメチルベンツアントラセン及びクロトン油で誘発される皮膚腫瘍の発生率を抑制することが報告されている。¹⁾(Shamberger & Rudolph, 1966; Shamberger, 1972; Slaga & Bracken, 1977)

ラット

小量投与から抽出されたトコフェロールの高用量投与によりラットに肉腫が発生することが初期の研究で報告されたが、再現性はなかった。¹⁾(Dingemans & van Eck, 1939; Evans & Emerson, 1939)

1群雄各80匹のCD系ラットに体重1kg当たり酢酸d- α -トコフェロール500、1000又は2000mg含有する飼料を与え、52週間の反復投与試験(1群10匹)及び104週間の慢性試験(1群50匹)を実施した。試験途中で低プロトロンビン血症が認められたため、対照群を含む全群にビタミンKを飼料に補充した。成長率及び生存率には被験物質の影響が認められなかった。血清肝臓酵素活性の上昇及び肝臓マクロファージの集積が被験物質投与群に認められた。乳腺腫瘍の発生率と投与量との間に逆相関が観察されたが、癌発生率を示唆する腫瘍発生率の変化はなかった。¹⁾(Wheldon et al., 1983)

生殖発生毒性

マウス

ICR系マウスに妊娠7日から11日までd- α -トコフェロール591mgを強制経口投与した。被験物質投与群では91胎児中の1例に奇形(ヘルニア、脚短及び小頭症)が認められたが、無胎産及び生理食塩液対照群のそれぞれ177、117胎児に奇形は見られなかった。¹⁾(Book et al., 1974)

ラット

コハク酸d- α -トコフィリルポリエチレングリコール0.002、0.2又は2%含有食を雄雄のCD系ラットに与え、投

和名 トラガント
英名 Tragacanth

GAS
別名 トラガントガム
収載定書 JP(15) 食品(7) (トラガントガム) 外産類(2006) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 粘着剤、懸濁(化)剤、結合剤、基剤、粘着剤

最大使用量
経口投与 1.92g、その他の内用 10mg、一般外用剤 適量、舌下適用50mg/g、耳鼻咽喉科適用 20mg/mL、
歯科外用及び口中用 100mg/g

GRAS (184.1351) (Gum tragacanth)

JECFA の評価
ラットにおける無毒性量は経口投与で6000ppmであり、これは3000mg/kg bw/dayに相当する。ヒトにおける
日許容摂取量 (ADI) は規定されていない。¹⁾ (WHO Food Additive Series 20, 1985)

口単回投与毒性
種々の動物種を用い、食品グレードの12種のガム(カラゲラン、トラガント、アラビアゴム、グアールガム、カラ
ヤゴム、アルギン酸塩、寒天等)について、強制経口投与によるLD50を求めた。夫々動物種は1群経口投与5
匹で、5群を設けた。被験物を懸濁・溶解する溶媒には水、鉱物油、コーンオイル、ダイズ油を用いた。動物
は投与前18時間絶食し、投与後は自由に採取させて14日間観察した。LD50は2.8-18.0g/kgの範囲にあり、
殆どは5-10g/kgであった。一般的にウサギが最も感受性が高く、ラット及びマウスが最も低かった。¹⁾
(Bailey, personal communication to WHO, 1978)

口複数投与毒性
ラット
1群10匹の離乳直後のラットに、2%のトラガントガムを含有する大豆-トウモロコシ食を37日間与えた。食餌
の消化性及びラットの成長に有意な影響は見られなかった。¹⁾ (Vohra et al., 1979)

ラットに、無糖食に0、10、20又は40%のトラガントガムを含有する食餌を6-7週間与えた。一般的に多量の
大豆投与はエネルギー摂取の低下に伴う成長率の低下が見られるが、トラガントガムではいずれの動物
においてもエネルギー効率を減じることとはなかった。投与ラットの小腸重量は、単位長さ当りの粘膜の蛋白
及びDNAに酸化を与えることなく、約30%まで増加した。盲腸重量にも明らかな影響が見られ、対照群に比し
10、20、40%群では夫々1.8、2.0及び4.2倍であった。これらの影響の程度は、食事中のトラガントガムの濃度
及び腸管内の細菌による分解のされ易さに依存する。¹⁾ (Eisenhaus et al., 1981)

ウサギ
1群10匹の離乳直後のブローラーに、2%トラガントガム混入大豆-トウモロコシ食を24日間与えた。トラガントガ
ム混入食により体質及び食餌の消化性には有意な低下した。¹⁾ (Vohra et al., 1979)

ウズラ
1群10匹の離乳直後の日本鶏に、2%トラガントガム混入大豆-トウモロコシ食を36日間与えた。トラガントガ
ム混入食は鶏の成長及び食餌の消化性に影響を与えなかった。¹⁾ (Vohra et al., 1979)

回送伝毒性
Salmonella typhimuriumのTA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株及びSaccharo- myces cerevisiaeの

D4株を用い、突然変異原性を検討した結果、代謝活性化の有無に拘らず変異原性は見られなかった。¹⁾
(Litton Biometrics, 1977)

ラット及びマウスを用いた宿主経由試験 (Host Mediated Assay) で、Salmonella typhimuriumのTA1530、G48
に突然変異は見られなかった。Saccharomyces cerevisiae D4のレック試験 (Rec-Assay) でも異常は見られ
なかった。ラット骨髄細胞を用いたin vivoの系及びヒト胎細胞 (wt. 38) の組織培養系においても染色体異常
は認められなかった。¹⁾ (Litton Biometrics, 1972)

口癌原性
該当文献なし

口発がん毒性
マウス

経口投与に、ペルシヤトラガントの1%懸濁液の1mL(1回又は0.2mLを5回)を、妊娠11-15日に腹腔内投与し
た結果、全ての胎仔は死亡した。経口又は皮下投与では全く異常は見られなかった。投与後体が腸内細菌
(Enterobacter spp)に汚染されており、この影響である。¹⁾ (Froberg et al., 1969)

妊娠マウスに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高1200mg/kg bw/dayまでを妊娠6-18日に経口投
与した。その結果、母獣に影響は見られず、催奇形性も認められなかった。¹⁾ (FDRL, 1972)

ラット
妊娠ラットに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高1200mg/kg bw/dayまでを妊娠6-15日に経口投
与した。その結果、1200mg/kg群で有意な母獣の死亡が認められた。死亡例では小腸粘膜炎の著しい出血が
見られた。しかし、生存母獣の胎仔には異常は見られなかった。¹⁾ (FDRL, 1972)

ハムスター
妊娠ハムスターに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高900mg/kg bw/dayまでを妊娠6-10日に経
口投与した。その結果、母獣に影響は見られず、催奇形性も認められなかった。¹⁾ (FDRL, 1972)

ウサギ

妊娠ラットに、コーンオイルに懸濁したトラガントガムを最高700mg/kg bw/dayまでを妊娠6-18日に経口投
与した。その結果、150、700mg/kg群で有意な母獣の死亡が認められた。死亡例では小腸粘膜炎の著しい出血
が見られた。しかし、生存母獣の胎仔には異常は見られなかった。¹⁾ (FDRL, 1972)

ラットにおける世代試験

1群経口投与50匹のOsborne-Mendelラット(約21日齢)に、0、0.006、0.06、0.6又は6.0%のトラガントガム混入食
を投与し、13週後に交配し、F1世代を得た。F1世代は生後21日で離乳した。夫々の試験食を、F0ラットには
総計27週間、F1ラットの1群経口投与50匹には約20週間は与え続けた。体重、体積を測定すると共に、受精
率、妊娠数、同胎仔平均胎仔数、生存率、生後4日及び21日の生存数、離乳率、離乳時体重
をチェックした。投与終了時には血液、臨床化学検査、臓器重量、主要臓器の病理組織学的検査を行った。
更に特殊検査として肝のDNA、RNA、蛋白レベル並びに核酸代謝等についても併せて検討した。最高用量
の6%群では妊娠共に食餌効率の低下に伴う有意な体重低下が見られた。体重の低下はF1でも見られ、特
に雄で顕著であった。血液学的検査には異常は見られず、臨床化学検査では極軽度の影響が見られる項
目もあった。臓器の病理組織所見にも異常はなかった。肝の肥大が6%群で見られたが、DNA、RNA、蛋白等
の分析結果や病理所見と関連したものではなかった。肝のATP/ADP比はF0では若しくは低下したがF1では異
常ななかった。¹⁾ (Graham et al., 1985)

その他

0.12Nの塩酸で溶解したトラガントガム7mg/kgを、ニワトリの受精卵の空気室又は卵黄に注入した結果、
死亡胚の有意な増加は見られなかった。孵化したヒヨコは全て正常であった。孵化しなかった卵は投与群で
22%、対照群で14%、通常のバックグラウンドは3.41%であった。¹⁾ (Bodder, 1974)

皮膚刺激性
該当文献なし

口その他の毒性
急性性
トラガントガムは重要な反応を惹起する強力なアレルギーである。アレルギー反応は吸入又は経口摂取で現

れる。¹⁾ (Gelfand, 1943, 1949)

トラガントガムには、マウスを用いたin vivoの足腫脹試験 (Food Pad Swelling Test) で免疫原性が認めら
れた。しかし、トラガントを精製していくと免疫反応は著しく軽減した。¹⁾ (Strobel et al., 1982)

口ヒトにおける知見

5人の健康人に、7日間コントロール食を与えた後9.9gのトラガントガム(3.3gを200mLの水に溶かしたゲル状
物を1日3回)を32日間与えた。コントロール食期間中及び試験終了時に、血中の糖、インシュリン及び脂質
(総コレステロール、HDL-コレステロール、リン脂質、中性脂肪)、血液検査、臨床化学分析等を行った。尿
については24時間尿を採取し、尿中の糖、蛋白及び血液を調べた。糞便については5日間の糞便を採
取開始2-6日(コントロール食)及び投与後18-20日に採取した。その結果、トラガント投与による副作用は見
られなかった。小腸輸送時間の短縮、糞便の乾燥及び重量の増加を除き、いずれのバイオメーターにも異
常は見られなかった。4名では糞便中の脂肪濃度の上昇が見られた。¹⁾ (Eastwood et al., 1984)

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) Tragacanth Gum (WHO Food Additives Series 20) The 25th meeting of the Joint FAO/WHO Expert
Committee on Food Additives (JECFA) World Health Organization, Geneva 1985 (Accessed: March 2006;
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v20je16.htm)

| メニュー |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 トラガント末

英文名 Powdered Tragacanth

CAS

別名

収載公定書 JP(15)

用途 基剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, 粘着剤, 粘稠剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤

☐最大使用量

経口投与 750mg、一般外用剤 50mg/g、歯科外用及び口中用 100mg

以下については【トラガント】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
- ☐引用文献

| メニューへ |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 トリアセチン
英名 Triacetin

CAS 102-78-1
別名 グリセリルトリアセート(110887)、1,2,3-Propanetriol triacetate, glyceryl triacetate, triacetyl glycerate, Enzaetin, Fungacetin
収載公定書 薬品類(2003) USP/NF(28/23) EP(5.0)
用途 可塑剤、基剤、コーティング剤、溶剤、溶解補助剤

最大使用量
錠口投与 21.0mg、一般外用剤 300mg/g、歯科外用及び口中用 120mg/g

GRAS(184.1901)

OECDの評価

入手可能なデータ(毒性学的、生化学的データ等)によると、その物質の使用や、効果が期待される水準での使用による一日摂取量からは健康への危険性が認められないため、一日許容摂取量(ADI)は規定しない。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	口皮下	2670mg/kg	Spector, 1958 ¹⁾
マウス	腹腔内	1400-1700mg/kg	Gast, 1963 ²⁾
マウス	口経口(雄)	1800mg/kg	SGast, 1963 ²⁾
マウス	口経口(雌)	1100mg/kg	Gast, 1963 ²⁾
ラット	口皮下	3250mg/kg	Spector, 1958 ¹⁾
ラット	口経口	3000mg/kg	Unichema, 1994 ³⁾
ラット	口経口	2000mg/kg	Unichema, 1994 ³⁾
ラット	口経口	6400-12800mg/kg	Anstadt, 1976 ⁴⁾
ラット	吸入(雄雌)	1.721mg/L(4時間)	Unichema, 1994 ³⁾
ウサギ	口皮下	5000mg/kg	Unichema, 1994 ³⁾
ウサギ	口皮下	2000mg/kg	Unichema, 1994 ³⁾
モルモット	口皮下	20mL/kg	Unichema, 1994 ³⁾

反復投与毒性

ラット
1群5匹の雄のラットにトリアセチンを1%、2%、4%、8%含む餌を16週間与えた結果、毒性は認められなかった。²⁾ (Blumthal, 1964)

3ヶ月の連続投与試験では、トリアセチンを20%含む餌を与えたラットには体重減少はみられず耐性を示した。60%含む餌では顕著な体重増加抑制および死亡率の増加が認められた。²⁾ (Shefel et al., 1969)

調べた。軽度の紅斑が認められた。5から20cc/kgのトリアセチンを含む閉塞性パッチを3匹のモルモットに貼付した結果、軽度の水腫と紅斑が観察された。高用量を投与した動物では軽度の皮膚刺激性が認められた。²⁾ (Anstadt, 1976)

1群3匹、3匹、2匹のモルモットを用いてトリアセチンの刺激性を調べた。14日間の観察期間の終了時には、紅斑、軽度の水腫、脱毛、剥離が認められた。²⁾ (Unichema et al., 1994)

その他の毒性

抗原性
トリアセチンを投与開始5日間、1日3回モルモットの皮膚に投与し、1、2、3週間後に再び投与したところ、モルモットへの感作性は認められなかった。²⁾ (Unichema et al., 1994)

ヒトにおける知見

未希釈のトリアセチンを用いてMaximization testを33人の被験者に実施した。トリアセチンは刺激性がないことが示唆されたため、閉塞性パッチを用いて試験部位を2%ウチル硫酸ナトリウム(SLS)によって24時間前処置した。トリアセチンの閉塞性パッチを5日ごとに48時間前腕の掌側面に貼付した。10日から14日の非投与期間後に、以前に暴露していない右側背部にトリアセチンのパッチを貼付した。暴露の前に、閉塞性パッチにより2%SLSを左側背部に30分間暴露した。加えてSLS対照パッチとペトロラムパッチをそれぞれ左側と右側に貼り付け、対照として用いた。未希釈のトリアセチンは刺激性も感作反応も示さなかった。²⁾ (Epstein, 1976)

Duhring-chamber testを健康な志願者20人に対して実施した。被験物質を50%の希釈液として24時間投与したところ、わずかに皮膚の反応が認められた。²⁾ (Unichema et al., 1994)

市販されているトリアセチン(ジアセチンやモノアセチンを含む)は、ヒトに重度の熱傷、疼痛、結膜の充血を引き起こしたが、組織傷害性は認められなかった。純粋なトリアセチンよりもジアセチンが不快感を与えると言者は主張している。²⁾ (Unichema et al., 1994)

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

- WHO Food Additive Series No.8 Triacetin, 1975 (accessed: Jan, 2006, <http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffa08/ja12.htm>)
- Fiume MZ, Cosmetic Ingredients Review Expert Panel, Final report on the safety assessment of triacetin. Int J Toxicol. 2003; 22 Suppl 2: 1-10

メニューへ

1群8匹の雄のSprague-Dawleyラットにトリアセチンを30%含む餌を3~4週あるいは12~13週間与えた。成長抑制が認められ、肝臓の巨大は全ての動物に認められた。²⁾ (Shapiro et al., 1975)

脂肪の代わりに55%のトリアセチンを含む餌をラットに与えた結果、体重の増加がみられた。²⁾ (Opdyke, 1978)

0%、50%、90% (15.2および27.2g/L)のトリアセチンを7日間ラットに静脈内持続投与した結果、明らかな毒性徴候は認められなかった。²⁾ (Bailey et al., 1992)

雄のSprague-Dawleyラットを用いて、トリアセチンの消化管粘膜細胞や血漿基質への代謝の影響を調べた。ラットは全カロリーで28.5%のトリアセチンを含む餌を30日間与えられたが、明らかな毒性徴候は認められなかった。²⁾ (Lynch et al., 1994)

250ppmのトリアセチンを1日8時間、週5日、84日間にわたって1群3匹のラットに吸入させた結果、NOELは250ppmであった。1日8時間、84日間8271ppmのトリアセチンを吸入させた3匹のラットも、NOELは8271ppmであった。²⁾ (Unichema et al., 1994)

250ppmのトリアセチンを鼻気として週5日、13週間にわたってラットに吸入させた。肝臓および腎臓重量、血球数、尿検査で変化は認められなかった。²⁾ (Unichema et al., 1994)

生殖毒性

成熟したキショウジョウバエ(Drosophila melanogaster)を用いて変異原性を調べた。0.2~0.3mgの用量において750分の1の割合で染色体に自然発生の突然変異が認められた。²⁾ (Efremova, 1962)

サルモネラ菌株のTA1535、TA1537、TA1538を用いてトリアセチンを0.0013%、0.00065%、0.000325%の濃度でDMSOに溶解しPlate testを実施した。代謝活性化を行っても行わなくても変異原性は認められなかった。また、サルモネラ菌株のTA1535、TA1537、TA1538を用いてトリアセチンを0.0013%、0.00065%、0.000325%の濃度で、また酵母菌株D4を用いてトリアセチンを1.25%、2.5%、5%の濃度でDMSOに溶解し、suspension testを実施した。代謝活性化を行っても行わなくても変異原性は認められなかった。²⁾ (Litton Biogenics, Inc., 1978)

サルモネラ菌株TA1535、TA1537、TA98、TA101を用いて50から5000μg/plateのトリアセチン用量でAmes試験を実施した結果、代謝活性化を行っても行わなくても変異原性は認められなかった。²⁾ (Unichema et al., 1994)

致癌性

該当文献なし

発がん発生毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

ウサギ

50%の濃度のトリアセチンをウサギの結膜へ投与した結果、顕著な充血と中程度の水腫が認められた。²⁾ (Li et al., 1941)

未希釈のトリアセチン0.1mlをウサギの結膜へ投与した結果、1時間後に2.1/110、24時間後に1.5/110と標準的な成績を示した。²⁾ (Draize et al., 1944)

アルビノのウサギ6匹を用いて未希釈のトリアセチン0.1mlを結膜へ投与した。Draizeの方法によりスコア化し、角膜の厚さも測定した。また、1群4匹のウサギを用いて同様の処置を施し、2時間後と24時間後に実施した。2時間後ではDraizeスコアは1で、角膜の厚さに変化は認められなかった。2時間以降では角膜の乾燥重量/湿重量は有意に減少したが、24時間後では対照群と比較し有意な差は認められなかった。角膜の乾燥重量/湿重量は2時間後と24時間後で差が認められなかった。²⁾ (Conquet et al., 1977)

モルモット

閉塞性パッチを24時間貼付し、5あるいは10cc/kgのトリアセチンを2匹のモルモットに投与し皮膚刺激性を

和名 トリイソオクタン酸グリセリン

英文名 Glyceryl Triisooctanoate

CAS 7360-38-5

別名 トリス-2-エチルヘキサン酸グリセリン, トリス-2-エチルヘキシル酸グリセリン(111166), トリオクタン酸グリセリル(520819)

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)(トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル)

用途 湿潤剤

最大使用量

一般外用剤 50 mg/g

以下については該当文献なし

単回投与毒性

反復投与毒性

遺伝毒性

癌原性

生殖発生毒性

局所刺激性

その他の毒性

引用文献

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 トリイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル

英文名 Polyoxyethylene Glyceryl Triisostearate

CAS 63799-57-5

別名 PEG-3 Glyceryl Triisostearate, トリイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン(3E.O)

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 乳化剤

☐ 最大使用量
一般外用剤 7 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
- ☐ 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 トリイソプロパノールアミン

英文名 Trisopropanolamine

CAS 122-20-3

別名

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 pH調節剤

最大使用量

一般外用剤 18mg/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

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 トリエタノールアミン

英文名 Triethanolamine

CAS 102-71-6

別名 Trolamine

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006) USP/NF(27/22)

用途 安定(化)剤, 緩衝剤, 基剤, pH調節剤, 乳化剤, 溶解補助剤

最大使用量

静脈内注射 30mg、一般外用剤 40mg/g、舌下適用 3mg/g、殺虫剤 0.2mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	<input type="checkbox"/> 経口	<input type="checkbox"/> 2.34 g/kg	Knaak, 1997 ¹⁾

反復投与毒性

ラット

24週間、ラットに1600 mg/kgまで増量した時に肝臓と腎臓に限定して、組織病理学的変化がみられた。肝臓の境界に、もうろうとした隆起と時折、脂質的变化がみられた。またF-344ラットに2年間の飲水による投与(オスで525~1100 mg/kg、メスで910~1970 mg/kg)で、体及び腎臓が萎縮した。しかしB6C3F1メスでは診られなかった。癌性のものはいずれもみられなかった。¹⁾ (Knaak et al., 1997)

以下については該当文献なし

- 遺伝毒性
- 癌原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

引用文献

1) Knaak JB, Leung HW, Stott WT, Busch J, Bilsky J. Toxicology of mono-, di-, and triethanolamine. Occidental Chemical Corp. Niagara Falls, NY 14302, USA. 1997

| メニューへ |

和名 トリエチレングリコール
英名 Triethylene Glycol

CAS 112-27-6
別名
収載定書 薬品類(2003) 外品類(2006)
用途 基剤

口最大使用量
一般外用剤 100mg/g

口単回投与毒性
該当文献なし

口反復投与毒性
ラット

Fischer 344ラットを用い、トリエチレングリコール(TEG)の14日投与による予試験及び90日間投与による亜慢性毒性試験を行った。投与はいずれも経口で行い、その濃度は0、10000、20000又は50000ppmである。これは14日間投与では夫々0、1132、2311、5918mg/kgに、90日では0、848、1696、4360mg/kgに相当する。

14日間投与では死亡例はなく、臨床徴候も見られなかった。体重、血液学的、血清生化学的検査、臓器重量及びその肉眼的、組織形態的観察で影響はなかったが、高用量群では腎臓重量の増加及び尿量の増加、pHの低下が見られた。

尿量の増加は雄の中用量群でも見られた。90日間投与においても死亡例はなく、毒性徴候も見られなかった。臓器の肉眼的、組織形態的観察では用量依存性の変化はなかった。体重は高用量群の雄で減少した。体重増加は雌雄とも全ての群で抑制された。血液学的所見では雌では異常は見られなかったが雄では中、高用量群で赤血球数、ヘマトクリットの低下が見られ、高用量群でヘモグロビンの低下が見られた。

尿検査では用量依存性のpHの低下が見られ、尿量の増加は主として高用量群で明らかであった。以上、TEGは亜慢性投与によっても局所的又は臓器特異的な毒性を示さない。これらの知見は既知のエチレングリコール及びトリエチレングリコールの反復経口投与による毒性(特に腎毒性)と対照的である。TEGは、より低分子量の同族体に対し経口投与による毒性は有意に弱い。(Van Miller & Ballantyne, 2001)

口伝毒性
Toxinet 資料

試験	試験系	濃度	結果	文献
獲得突然変異 代謝活性化なし	サルモネラ菌 TA98 TA100,TA1535 TA1537,TA1538	100-10000 µg/plate preincubation	陰性	Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information center 1996 2)
獲得突然変異 代謝活性化 (ラット肝 S-9 Phenobarbital & β-naphthoflavone)	サルモネラ菌 TA98 TA100,TA1535 TA1537,TA1538	100-10000 µg/plate preincubation	陰性	Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information center 1996 2)
獲得突然変異 代謝活性化なし	大腸菌 WP2 uvrA	100-10000 µg/plate preincubation	陰性	Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information center 1996 2)

口ヒトにおける知見
鼠用

トリエチレングリコール(TEG)を摂取して代謝的酸血症(metabolic acidemia)を呈し、エタノール投与により治療した症例報告。22歳の女性で、TEG(99%)で抽出した尿液(urine fluid)を急激して吞嚥と代謝的酸血症(pH:7.03、PCO2:44mmHg、重炭酸塩:11mmol/L、陰イオンギャップ:30mmol/L、血清クレアチニン:0.75 mg/dL)を来とし、1-1.5時間後に救急部に搬入された。直ちに重炭酸ナトリウム100mmolを点滴静注された。次いでエタノールを血中濃度として100mg/dL維持できるように持続点滴静注した。酸血症は8時間以内に回復し、12時間後には退院した。エタノールの点滴は合計22時間続けた。酸血症の再発は見られなかった。入院時点で血中のエタノール、エチレングリコール、メタノールはサリチル酸と同様、検出されなかった。尿用薬物スクリーニングと薄層クロマトグラフィーで尿には他物質は検出されなかった。患者は退院後38時間後で解放された。結論として、純粋のTEG中毒では昏睡と酸血症を来すがエタノールのようなアルコール脱水酵素阻害剤で治療可能である。(Vassiladis et al, 1999)

引用文献

- 1) Van Miller JP, Ballantyne B. Subchronic peroral toxicity of triethylene glycol in the Fischer 344 rat. Vet. Hum. Toxicol. 2001; 43(5): 269-76
- 2) Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center, Japan Mutagenicity Test Data of Existing Chemical Substances based on the Toxicity Investigation of the Industrial Safety and Health Law; 1996
- 3) Boesert NL, Reel JR, Lewton AD, George JD, Lamb JC 4th. Reproductive toxicity of triethylene glycol and its diacetate and dimethyl ether derivatives in a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 1992; 16(4): 602-8
- 4) Ballantyne B, Snellings WM. Developmental toxicity study with triethylene glycol given by gavage to CD rats and CD-1 mice. J. Appl. Toxicol. 2005; 25(5): 418-28
- 5) Vassiladis J, Graudins A, Dowsett RP. Triethylene glycol poisoning treated with intravenous ethanol infusion. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1999; 37(8): 773-6.

|メニュー|

獲得突然変異 代謝活性化 (ラット肝 S-9 Phenobarbital & β-naphthoflavone)	大腸菌 WP2 uvrA	100-10000 µg/plate preincubation	陰性	Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information center 1996 2)
--	--------------	-------------------------------------	----	---

口腐食性
該当文献なし

口生殖発生毒性
マウス

Swiss SD-1マウスに、トリエチレングリコール(TEG)、トリエチレングリコールジアセテート(TGD)又はトリエチレングリコールジエチルエーテル(TGDE)を飲料水に混ぜて与え、繁殖機能に及ぼす影響について検討した。被験物の濃度は、TEG:0、0.2、1.5、3%、TGD:0、0.75、1.5、3%、TGDE:0、0.25、0.5、1%である。これら各被験物を1群毎に各20匹の同居ペアに90日間投与した。対照群には雌雄各40匹の同居ペアを用いた。繁殖機能は各ペア当りの出産回数、1出産当りの生存数、生存生率率、生存体重で評価した。TEG、TGDは濃度を3%まで上げて繁殖機能に明らかな影響は見られなかった(夫々6.78、5.45g/kgに相当)。しかし、TEG1.5又は3%のペアから生まれた生存の生後時体重は対照群、TEG0.3%群に比し有意に低く、TGD3%群からの出産率は生後14及び21日目の授乳期体重は有意に低かったが、可逆性であった。これに対しTGDEでは1出産当りの生存数、生存生率率の低下は用量依存傾向があり、1%群(1.47g/kgに相当)においては少なくとも1回の出産を経験したペアの比率の低下を含め、明らかに繁殖毒性が認められた。クロスオーバー交配による結果、TGDEは雄より雌で繁殖毒性はより強かった。これらのデータはTGDE(1.47g/kg)はSwissマウスに対し繁殖毒性を有していることを示している。一方、TEG及びTGDは最高用量(夫々6.78、5.45g/kg)においても明らかな繁殖毒性は認められなかった。(Boesert et al, 1992)

CD-1系妊娠マウスに、トリエチレングリコール(TEG)の0、563、5630又は11260mg/kg/dayを妊娠5-15日に胃管を用いて経口投与した。妊娠18日目に母鼠を剖検し、母鼠については体重、子宮、肝、腎重量を測定し、着床部位を観察した。腎については組織学的な検査も行った。胎仔については体重、性別、奇形及び骨格変異等を観察した。高用量の11260mg/kg群では、母鼠に臨床徴候及び腎の相対重量の増加が見られたが、腎の組織像は正常であった。黄体、着床には被験物投与の影響は見られなかった。胎仔体重は5630mg/kg以上の群で低下し、それに伴って11260mg/kg群では胎動、産後、産後、産後胎毒等の、5630mg/kgでは胎毒の化骨遅延が見られた。いずれの用量においても生物学的に意味ある胎仔毒性及び奇形性は認められなかった。器官形成期に投与したTEGのマウスにおける最大無作用量(NOEL)は、母鼠に対しては5630mg/kg、胎仔に対しては563mg/kgであった。(Ballantyne & Snellings, 2005)

ラット

CD系妊娠ラットに、トリエチレングリコール(TEG)の0、1126、5630又は11260mg/kg/dayを妊娠5-15日に胃管を用いて経口投与した。妊娠21日目に母鼠を剖検し、母鼠については体重、子宮、肝、腎重量を測定し、着床部位を観察した。腎については組織学的な検査も行った。胎仔については体重、性別、奇形及び骨格変異等を観察した。高用量の11260mg/kg群では、母鼠に体重減少、尿量及び体重増加の抑制、尿量の増加、腎相対重量の増加が見られた。体重減少と尿量の増加は中用量の5630mg/kg群でも見られた。腎の組織像は正常であった。黄体、着床には被験物投与の影響は見られなかった。胎仔体重は高用量群で低下し、それに伴って脚部の化骨遅延が見られた。いずれの用量においても生物学的に意味ある胎仔毒性及び奇形性は認められなかった。器官形成期に投与したTEGのラットにおける最大無作用量(NOEL)は、母鼠に対しては11260mg/kg、胎仔に対しては5630mg/kgであった。(Ballantyne & Snellings, 2005)

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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 トリオlein酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)
英文名 Polyoxyethylene Sorbitan Trioleate (20E.O.)

CAS 9005-70-3

別名 ポリソルベート85、Polysorbate 85、NIKKOL TO-30V

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 乳化剤

最大使用量
一般外用剤 90mg/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
- 引用文献

| メニューへ |

和名 トリカプリリン
英文名 Tricaprin(JAN), Tricaprylin

CAS 538-23-8
別名 トリカプリリン酸グリセリン, トリカプリリン酸グリセリン, Ceprylic Acid, 1,2,3-Propanetriyl Ester, Glyceryl
Tricaprylate, Tricoctanoil (RIFM), Ceptax 8000, Dub TG8, Estol 1803, Heet TC, Trivent OC-G
収載公定書 局外規(2002) 外原規(2006)
用途 溶剤, 賦形剤

口最大使用量
経口投与 900mg

口単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種別, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Rows for Mouse and Rat.

口反復投与毒性

ラット
4~5週齢のWistar系雄ラットに、各群10匹を用いて、Tricaprin(TC)を10mL/kg、5mL/kg、2mL/kgの用量で4週連続経口投与を行った。...

Wistar系ラット、4~6週齢を用い、Tricaprin(TC)を10mL/kg、2mL/kg、対照群として蒸留水10mL/kg、大豆油10mL/kgを、8ヶ月連続経口投与した。

一般状態、生育状態に異変は認められなかった。実験途中の死亡例は、2mL/kg群で1例、10mL/kg群で3例、大豆油群4例であった。...

口遺伝毒性

Salmonella typhimurium のTA1535ではS9+で陽性、TA97、TA98、TA100はS9の有無に関わらず陰性。
(NTP, 1994)

口発癌性

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

口発癌性

口生殖発生毒性

和名 トリステアリン酸ソルビタン
英文名 Sorbitan Tristearate

CAS 26858-19-5
別名
収載公定書 外原規(2006)
用途 乳化剤

口最大使用量
一般外用剤 40mg/g

口単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種別, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Rows for Mouse and Rat.

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

口発癌性

口生殖発生毒性

口局所刺激性

ウサギを用いて、トリステアリン酸ソルビタンの皮膚刺激性をDraize法に従って調べた。...

ウサギを用いて、トリステアリン酸ソルビタンの眼刺激性をDraize法に従って調べた。...

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

トリステアリン酸ソルビタン原液を被験者20名に、40%水性液を被験者10名に閉塞パッチ(Schwartz
Prophetic Patch法)を行った。...

口引用文献

1) Cathers LE. Final report on the safety assessment of sorbitan stearate, sorbitan laurate, sorbitan
sesquileate, sorbitan oleate, sorbitan tristearate, sorbitan palmitate, and sorbitan trioleate. J. Am. Coll.
Toxicol. 1985; 4: 65-121

ラット

雄のF344/Nラットを用いて、Tricaprin(TC)2.5、5、10mL/kgを5日、2年間連続経口投与した。...

口生殖発生毒性

マウス

生後4~8週齢のICR-JCL系マウスに妊娠7~12日の6日連続経口投与を実施。...

母体体重増加、一般症状、総産床数、胎児重量は、対照群と比べ、著明な差はみられなかった。...

ウサギ

体重2.5~3.8kgの日本白色ウサギを使用した。投与量はTricaprin(TC)を3mL/kgとし、...

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) Ohta K, Matsuoka Y, Ichikawa Y, Yamamoto K. Toxicity, Teratogenicity and Pharmacology of
Tricaprylin. Oyo Yakuri(Pharmacometrics)1970 Apr; 4: 871-82
2) National Toxicology Program. NTP Comparative Toxicology Studies of Corn Oil, Safflower Oil, and
Tricaprylin (CAS Nos. 8001-30-7, 8001-23-5, and 538-23-8) in Male F344/N Rats as Vehicles for Gavage.
Toxicol. Program Tech. Rep. Ser., 1994 Apr; 4218: 1-314

|メニューへ|

|メニューへ|

和名 トリクロロエタン
英名 Trichloroethane

CAS 75-55-6
別名 メチルクロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン
収載定書
用途 溶剤

最大使用量
一般外用剤 0.3 mL/mL

単回投与毒性

動物種別	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス経口	経口	5700 mg/kg	Torkelson, 1958 ¹⁾
マウス経口	腹腔内	5700 mg/kg	Gradiak, 1974 ¹⁾
マウス経口	腹腔内	5080 mg/kg	Klaassen, 1968 ¹⁾
マウス経口	吸入	120g/m ³ /30min	Woodruff, 1981 ¹⁾
マウス経口	吸入	72.4 g/m ³ /8hr	Gradiak, 1978 ¹⁾
マウス経口	吸入	21.1 g/m ³ /2hr	Horiguchi, 1971 ¹⁾
マウス経口	吸入	99.1 g/m ³ /1hr	Moser, 1985 ¹⁾
マウス経口	吸入	111 g/m ³ /30min	Moser, 1985 ¹⁾
マウス経口	吸入	159 g/m ³ /10min	Moser, 1985 ¹⁾
ラット経口	経口	4300 mg/kg	Torkelson, 1958 ¹⁾
ラット経口	経口	1000 mg/kg	Torkelson, 1958 ¹⁾
ラット経口	吸入	97.2 g/m ³ /3hr	Adams, 1950 ¹⁾
ラット経口	吸入	76.9 g/m ³ /1hr	Adams, 1950 ¹⁾
ラット経口	吸入	99.4 g/m ³ /4hr	Siegel, 1971 ¹⁾
ラット経口	吸入	55.8 g/m ³ /8hr	Bonnet, 1981 ¹⁾
ラット経口	吸入	205 g/m ³ /15min	Clark, 1982 ¹⁾
ウサギ経口	経口	10500 mg/kg	Torkelson, 1958 ¹⁾
ウサギ経口	経口	15800 mg/kg	Torkelson, 1958 ¹⁾
モルモット経口	経口	8600 mg/kg	Torkelson, 1958 ¹⁾
イヌ経口	腹腔内	4140 mg/kg	Klaassen, 1967 ¹⁾

EC₀₁ (正向反射に及ぼす影響)

ラット	吸入	45.8 g/m ³ /4hr	Mullin, 1982 ¹⁾
-----	----	----------------------------	----------------------------

EC₀₂ (協調性に及ぼす影響)

ラット	吸入	45.8 g/m ³ /4hr	Mullin, 1982 ¹⁾
-----	----	----------------------------	----------------------------

1987)

ラットにトリクロロエタン54000 mg/m³(10000 ppm)を1日1時間て3か月間吸入投与を行った結果、麻酔性の作用(鎮静、一過性の睡眠)及び相対肝重量の増加が認められたが、器質障害は認められなかった。¹⁾(Torkelson, 1958)

Wistarラットにトリクロロエタン1100 mg/m³(204 ppm)を1日8時間、週5日で14週間吸入投与を行った結果、毒性徴候は認められなかった。¹⁾(Eben, 1974)

ラットにトリクロロエタン5400、1350 mg/m³(1000、250 ppm)を100日間連続吸入投与した結果、低用量群では変化が認められなかったが、高用量群では相対肝重量の増加が認められた。¹⁾(McEwen, 1974)

ラットにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週6日で6か月間吸入投与を行った結果、中毒徴候は認められなかった。¹⁾(Torkelson, 1958)

ウサギ
ウサギにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週5日で6か月間吸入投与した結果、中毒徴候は認められなかった。¹⁾(Torkelson, 1958)

ウサギに1,1,1-トリクロロエタン11880 mg/m³(2200 ppm)を1日8時間、週5日で6週間吸入投与を行った結果、唯一、体重増加抑制のみ認められたが、血液学的所見、血清尿酸値、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。¹⁾(Prendergast, 1987)

ウサギに1,1,1-トリクロロエタン2059、754 mg/m³を90日間連続吸入投与した結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では死亡例が3例中1例にみられた。生存例は肺にうっ血が軽度の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾(Prendergast, 1987)

モルモット
モルモットにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週5日で6か月間吸入投与を行った結果、中毒徴候は認められなかった。¹⁾(Torkelson, 1958)

モルモットに1,1,1-トリクロロエタン11880 mg/m³(2200 ppm)を1日8時間、週5日で6週間吸入投与を行った結果、体重増加、血液学的所見、血清尿酸値、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。¹⁾(Prendergast, 1987)

モルモットに1,1,1-トリクロロエタン27000、16200、8100、3510、0 mg/m³(5000、3000、1500、850、0 ppm)を1日7時間、1〜3か月間20〜65回吸入投与を行った結果、被験物質吸入群では体重増加抑制が認められたが、その他の毒性徴候は認められず、血液尿酸値にも変化はなかった。唯一、被験物質と関連した変化としては、病理組織学的検査における肝臓の脂肪酸性で壊死はもたないでいた。¹⁾(Adams, 1950)

モルモットに1,1,1-トリクロロエタン2059、754 mg/m³を90日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では肺にうっ血が軽度の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾(Prendergast, 1987)

イヌ
イヌにトリクロロエタン5400、1350 mg/m³(1000、250 ppm)を100日間連続吸入投与を行った結果、毒性徴候は認められなかった。¹⁾(McEwen, 1974)

イヌにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週5日で6か月間吸入投与を行った結果、中毒徴候は認められなかった。¹⁾(Torkelson, 1958)

イヌに1,1,1-トリクロロエタン11880 mg/m³(2200 ppm)を1日8時間、週5日で6週間吸入投与を行った結果、唯一、体重増加抑制のみ認められたが、血液学的所見、血清尿酸値、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。¹⁾(Prendergast, 1987)

イヌに1,1,1-トリクロロエタン2059、754 mg/m³を90日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では肺にうっ血が軽度の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾(Prendergast, 1987)

サル
サルにトリクロロエタン5400、1350 mg/m³(1000、250 ppm)を100日間連続吸入投与を行った結果、毒性徴候は認められなかった。¹⁾(McEwen, 1974)

サルにトリクロロエタン 2730 mg/m³(500 ppm)を1日7時間、週6日で6か月間吸入投与を行った結果、中毒徴候は認

ラット	吸入	20.4 g/m ³ /4hr	Mullin, 1982 ¹⁾
-----	----	----------------------------	----------------------------

EC₀₃ (懸念能(Inverted)に及ぼす影響)

マウス	吸入	31.0 g/m ³ /1hr	Moser, 1985 ¹⁾
-----	----	----------------------------	---------------------------

EC₀₄ (アドレナリンに対する)

イヌ	吸入	37.8 g/m ³ /5min	Clark, 1982 ¹⁾
----	----	-----------------------------	---------------------------

EC₀₅ (血圧低下に及ぼす影響)

イヌ	吸入	21.8 g/m ³ /a few min	Kobayashi, 1983 ¹⁾
----	----	----------------------------------	-------------------------------

| PageTop

口反復投与毒性

マウス
マウスに1,1,1-トリクロロエタン5.8 g/kgをコーン油に溶解して6週間(週5日投与)経口投与した結果、死亡例は認められなかった。¹⁾(NCL, 1977)

マウスにトリクロロエタン5400 mg/m³(1000 ppm)を14週間連続吸入投与した結果、明らかな肝臓の変化(相対肝重量の増加、中重度の小グリセリド沈着、肝細胞壊死)が認められた。電子顕微鏡所見では、ポリリポソームが浸透した粗面小胞体、滑面小胞体、微小体(ペルオキシソーム)、トリグリセリド小胞の増加が認められた。これは四酸化炭素と同様の毒性であったが、その程度は軽度であった。1350 mg/m³(250 ppm)では細胞質の変化は軽微であった。¹⁾(McNutt, 1975)

モングール スナネズミにトリクロロメタン5400、1134、378 mg/m³(1000、210、70 ppm)を3か月間連続吸入投与した後、4か月投与を休止した結果、高用量群では大脳皮質の神経線維染色タンパク(GFA)の増加が認められた。¹⁾(Rosenberg, 1985)

モングール スナネズミにトリクロロメタン378 mg/m³(70 ppm)を3か月間連続吸入投与した結果、脳内数箇所のDNA濃度の減少が認められた。¹⁾(Karlsson, 1987)

ラット

ラットに1,1,1-トリクロロエタン3.2 g/kgをコーン油に溶解して6週間(週5日投与)経口投与した結果、毒性徴候は認められなかった。しかし、5.8 g/kg群では、死亡例が40%みられ、体重減少を伴った。¹⁾(NCL, 1977)

ラットにトリクロロエタン2700 mg/m³(500 ppm)を1日5時間て5日間吸入投与した結果、一般状態に変化は認められなかった。しかし、対照群と比較して相対的脳内DNA含量の軽度な減少が認められた。¹⁾(Savolainen, 1977)

ラットにトリクロロエタン1750 mg/m³(320 ppm)を30日間吸入投与を行った結果、脳内脂肪割合に変化は認められなかった。¹⁾(Kyrklund, 1988)

ラットにトリクロロエタン4320 mg/m³(800 ppm)を1日8時間、週5日で4週間吸入投与を行った結果、絶対及び相対肝重量の増加が認められたが、肝ミクロソーム シトクロムP-450誘導は認められなかった。¹⁾(Toftgaard, 1981)

ラットに1,1,1-トリクロロエタン11880 mg/m³(2200 ppm)を1日8時間、週5日で6週間吸入投与を行った結果、体重増加、血液学的所見、血清尿酸値、病理組織学的所見に毒性徴候は認められなかった。¹⁾(Prendergast, 1987)

ラットに1,1,1-トリクロロエタン27000、0 mg/m³(5000、0 ppm)を1日7時間、45日間で32日間吸入投与を行った結果、被験物質吸入群では体重増加抑制が認められたが、その他の毒性徴候は認められず、血液尿酸値にも変化はなかった。¹⁾(Adams, 1950)

ラットに1,1,1-トリクロロエタン2059、754 mg/m³を90日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では死亡例が15例中4例にみられた。生存例は肺にうっ血が軽度の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾(Prendergast, 1987)

められなかった。¹⁾(Torkelson, 1958)

サルに1,1,1-トリクロロエタン2059、754 mg/m³を90日間連続吸入投与を行った結果、高用量群で死亡例はみられず、一般状態に変化は認められなかった。しかし、低用量群では肺にうっ血が軽度の程度で認められた。これらの変化が被験物質の吸入によるものか明らかではない。¹⁾(Prendergast, 1987)

| PageTop

口反復投与毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
獲得毒性	サルモネラ菌 TA100	mg/plate 代謝活性化法	陽性	Simmon, 1977 ²⁾
獲得毒性	サルモネラ菌 TA100,TA1535	1-10%気体露露直接法代謝活性化法	陽性	Kiffe, 2003 ³⁾
獲得毒性	サルモネラ菌 TA97,TA98	0.01-1.0 mg/plate直接法, 代謝活性化法	陽性	Strobel, 1987 ⁴⁾
獲得毒性	サルモネラ菌 T100	0.01-1.0 mg/plate直接法, 代謝活性化法	陽性	Strobel, 1987 ⁴⁾
獲得毒性	サルモネラ菌 TA104	0.01-1.0 mg/plate直接法, 代謝活性化法	陽性	Strobel, 1987 ⁴⁾
HPC/DNA修復	初代培養肝細胞	5%, 7.5%	陰性	Shimada, 1985 ⁵⁾
染色体異常 (in vivo)	ラット	875, 1750 ppm 6h/day, 52週	陰性	Quast, 1978 ¹⁾
小核(in vivo)	マウス	34-87mg/kg 腹腔内投与	陰性	Salemon, 1981 ¹⁾
小核(in vivo)	マウス	11-42mg/kg 腹腔内投与	陰性	Tsushima, 1981 ¹⁾
小核(in vivo)	マウス	288-2000 mg/kg 腹腔内投与	陰性	Gocke, 1981 ¹⁾
遺伝子致死 (in vivo)	マウス	100-1000 mg/kg/day 経口投与	陰性	GLane, 1982 ¹⁾
精子形態 (in vivo)	マウス	130-2880 mg/kg/day 腹腔内投与	陰性	Topham, 1980 ¹⁾

急性毒性

B6C3F1マウス5週齢1群雄50例に3%1,4-ジオキサンを含む1,1,1-トリクロロエタンをコーン油で40-60%に希釈して5615、2807 mg/kgを週5日、78週間連続経口投与した。対照群は1群雄20例とした。生存例を90週目に用いた結果、投与群の肝臓は対照群よりも著しく増大した。投与群では死亡例が多かった(110週目で24例中6例の生存)ことから、がん原性試験としては不適切とみなされた。¹⁾(NCL, 1977)

Osborne-Mendel系ラット7週齢1群雄50例に1,1,1-トリクロロエタンをコーン油で75%に希釈して1500、750 mg/kgを週5日、78週間連続経口投与した。対照群は1群雄20例とした。生存例を110週目に用いた結果、投与群で腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。しかし、投与群と対照群の死亡例が多かった(110週目で24例中6例の生存)ことから、がん原性試験としては不適切とみなされた。¹⁾(NCL, 1977)

ラット雄に1,1,1-トリクロロエタンをオリーブ油で希釈して500 mg/kgを週4回1.5日、101週間連続経口投与した。トリクロロエタンには1,4-ジオキサンを4%、その他不純物を5%が含まれていた。投与群では、白血球が増加したが、対照群、背景データと比較して統計的に有意差は認められなかった。¹⁾(Maltoni, 1986)

Sprague-Dawley系ラット1か月齢1群雄75例に1,1,1-トリクロロエタン6555、4778 mg/m³(1750、875 ppm)を1日5時間、週5日12か月間吸入投与した。無処置対照群雄75例を設けた。18か月間観察した後、生存例を屠殺、検査した。死亡例、腫瘍発生頻度は対照群と投与群で差が認められなかった。¹⁾(Rampy, 1977)

上記試験を模倣するとトリクロロエタンの純度は98%で、安定化剤として1,4-ジオキサンが3%、ニトロメタンが0.4%、酸化ブレンが0.5%含まれていた。12か月間の投与期間はラットの生涯期間と比較して短く、短期投与用量設定試験も実施されていない。吸入濃度は極めて低いと考えられる。¹⁾(US EPA, 1984)

B6C3F1マウス5-6週齢1群雄80例、Fischer-344系ラット4-6週齢1群雄80例に1,1,1-トリクロロエタン8190、2730、820、0 mg/m³(1500、500、150、0 ppm)を1日8時間、週5日で2年間吸入投与した。投与18、12、6か月に1群雄10例を中間屠殺した。トリクロロエタンの純度は94%で、5%の安定化剤と1%未満の不純物が含まれていた。いずれの投

与群の腫瘍発現頻度も対照群と比較して差は認められなかった。¹⁾ (Quast, 1988)

1 Page Top

生殖発生毒性

マウス、ラット群に1,1,1-トリクロロエタン4700 mg/m³ (875 ppm)を1日7時間、妊娠6-15日に吸入投与した結果、母体毒性、催奇形性、胎仔毒性も認められなかった。¹⁾ (Loong, 1975)

ラット群に1,1,1-トリクロロエタン11340 mg/m³ (2100 ppm)を1日8時間、週5日間で交尾前2週間、週7日で妊娠期間中(20日間)に吸入投与した結果、胎仔重量の減少、低骨密度などの軽度な内臓-骨格異常がみられた。母体毒性は認められなかった。²⁾ (York, 1982)

マウスに1,1,1-トリクロロエタンを1000, 300, 100, 0 mg/kgとなるよう飲水に混入して週2世代にわたり投与し、催奇形性、慢性致死性を含めた生殖性について調べた。その結果、生殖性における毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Lene, 1982)

Sprague-Dawley系ラット、ニューグランド白色ウサギに1,1,1-トリクロロエタン32400, 16200, 5400, 0 mg/m³ (6000, 3000, 1000, 0 ppm)を1日8時間で妊娠6-15日(ラット)、6-18日(ウサギ)に吸入投与した結果、ラット高用量群では胎骨中位の未骨化、骨不全の増加、胎児体重の減少、着床後の増加、ウサギ高用量群では、両側性過剰第13肋骨の増加がみられた。ラット、ウサギともに発生毒性の無作用量(NOEL)は16200 mg/m³とみなされた。いずれの動物種も、発生毒性は母体毒性の下で認められる。1) (OHEA, 1988) 5.5 Sprague-Dawley系ラット発生期に1,1,1-トリクロロエタン10 mgを飲料水1Lに混入して与えること奇形を惹起したと報告されている(Dapson, 1984)。再現するための予備試験を実施した。CDラットに乳化剤として0.05% Tween80を加えた飲用水に1,1,1-トリクロロエタン 30, 10, 3, 0 mg/Lを交互に14日間(同居後少なくとも13日間)与え、交尾した(精子毒性)雌について、妊娠期間、投乳期の出生後21日まで投与を継続した。その結果、胎動物の生損傷、出生後の体重増加、出生後の発育(生損傷力、妊娠期間、1歳胎仔数、体重、生存率)に影響は認められなかった。更に、いかなる奇形、他の奇形の増加も認められなかった。従って、Dapsonによる報告を、異なる系のラットで3倍量投与したが、再現することはできなかった。¹⁾ (George, 1989)

局所刺激性
ウサギの皮膚にトリクロロエタンを反復閉塞適用した結果、軽度な(mild)刺激性が認められた。局所は紅斑を示し、痂皮を形成したが、一過性の寛化で速やかに正常に復した。¹⁾ (Torkelson, 1958)

モルモットの皮膚に1,1,1-トリクロロエタン 1 mLを塗布してガラス容器で15分閉塞した結果、浮腫が認められた。曝露を数時間に延長すると真皮の上部に達する重要な炎症性変化を示した。曝露15分, 1, 4, 18時間目の組織所見では、真皮への変化が曝露時間に応じて拡大した。¹⁾ (Kronevi, 1981)

ウサギの健康皮膚、損傷皮膚にトリクロロエタンを90日間まで反復適用した結果、軽微な(slight)刺激性がみられたが、回復性の寛化であった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

ウサギの脱毛した腹部皮膚にトリクロロエタンを綿花に浸して反復閉塞付した結果、軽度な紅斑、痂皮が認められたが、反復貼付により軽度となった。¹⁾ (Torkelson, 1958)

ウサギの脱毛した皮膚にトリクロロエタン 0.5 mLを24時間閉塞付した結果、中等度(moderate)な刺激性が認められた。¹⁾ (Dupret, 1978)

OECD法(4時間の半閉塞貼付)でトリクロロエタンの皮膚刺激性を調べた結果、皮膚刺激物(skin irritant)と報告されている。¹⁾ (van Beek, 1990)

ウサギ眼粘膜にトリクロロエタン 100 μLを単回点眼した結果、軽微(slight)ないし中等度(moderate)眼膜の刺激性がみられたが、角膜への傷害は認められず、軽度な(mild)眼粘膜刺激物とみなされた。¹⁾ (Torkelson, 1958)

その他の毒性

抗原性

ウサギに1,1,1-トリクロロエタン100, 10, 2 mg/m³ (18, 1.8, 0.4 ppm)を1日3時間、週6日、8-10ヶ月間吸入投与した。6週目にSalmonella typhimuriumを皮下投与して8ヶ月以上により免疫応答性を調べた。高用量、中間用量群では抗体価が減少した。この免疫応答性の低下は、α、β分画の電気泳動移動度の増加によるもので、抗体素(ヒツジ赤血球のフォススマン抗原)の低下もみられた。¹⁾ (Shumuter, 1977)

1 Page Top

Stroop試験では行動亢進が曝露後にみられたが、統合推論試験ではトリクロロエタン曝露による影響はなかった。短期間の主観的福利には曝露は影響なかった。他の検査項目では、単純反応時間、4選択反応試験は増加した。¹⁾ (Mickey, 1987)

男性被験者(20-25歳)9名にトリクロロエタン2160, 1080 mg/m³ (400, 200 ppm)を4時間、両用量の間には4日間空けて吸入曝露して、広範囲な行動試験を実施した結果、中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。ただし、被験者が閉じた時に、体重の傾きを測定した成績では若干の変化がみられた。¹⁾ (Savolainen, 1981, 1982a, 1982b)

男性被験者(2700 mg/m³ (500 ppm)を1日7時間、5日間吸入チャンバー内で曝露した。主な症状、例えば、眩暈、頭痛、顔の赤い感覚、眼粘膜及び鼻粘膜刺激は記録したが、対照群とみられない症状の評価は困難であった。平衡感覚試験で2名が2回出来なかったことを除いて、行動試験(Rombarg試験法)における障害は認められなかった。¹⁾ (Stewart, 1969)

1 Page Top

引用文献

- 1) IPCS Environmental health criteria 138 1,1,1-Trichloroethane. (Accessed: Jul, 2005, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc138.htm>)
- 2) Simon V.F, Kaushan K and Tardiff RG Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Dev. Toxicol. Environ. Sci. 1977; 2: 249-258
- 3) Shimada T, Swanson AF, Leber P and Williams GM Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsomes mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. Cell Biol. Toxicol. 1985; 1: 159-179

|メニュー|

ロトにおける知見

脳内

呼吸器系の症状、嘔、息切れ、胸苦しきは、急性中毒症状として一般的にみられる。1) (Boyer, 1987)

4才齡の少年が1,1,1-トリクロロエタンを30 cm³含む床褥材とベッドカバーで通んでいた例を報告する。兄弟が異常な香を嗅いだため、この少年は速やかに発見された。しかし、発見時、少年は呼吸を止めていなかった。少年は病院に搬送される途中で昏倒したが、到着まで12分間昏倒状態であった。少年は1,1,1-トリクロロエタンによって意識のない状態に置かれ、異常な香は任意状態による発作と考えられた。少年は48時間退院した。小児科病院内入院中に肝臓ビリルビン値に異常を伴う肝機能異常が認められた。¹⁾ (Gersace, 1981)

換気の悪い状態で飲料を洗浄中にこぼした飲料用シンナーの曝露により死亡した女性の例を報告する。即死では、肝臓の軽度な脂肪変性、肺の急性浮腫、うっ血がみられた。1,1,1-トリクロロエタン濃度は、脳、腎臓、肝臓、心臓でそれぞれ38, 12, 5, 2 mg/100mLであった。¹⁾ (Caplan, 1978)

地下室に10分閉居した男性が倒れ、死亡した。この地下室には1,1,1-トリクロロエタン27 g/m³ (5000 ppm)を超える量が充満していたと考えられた。¹⁾ (Kleinfield, 1968)

海軍の軍艦、飛行機の部品をトリクロロエタンで掃除中に7名の犠牲者がたて例を報告する。これらの場合の曝露量は270 g/m³ (5000 ppm)と見積もられた。いずれの例も病理学的な所見は肺の浮腫がみられたが、肝臓障害はなかった。¹⁾ (Stahl, 1969, Hatfield, 1970)

トリクロロエタンのタンクを傾けて、溶剤で手を洗浄後、死亡した。この男性はタンクの標で意識不明となり倒れた。男性の胸のあたりでの溶剤濃度は378 g/m³ (7000 ppm)と見積もられた。¹⁾ (Northfield, 1981)

閉め切った部屋で洗浄のためトリクロロエタンを使用した死亡例では、男性は床に倒れており、顔部、顔部に化学物質による火傷を負っていた。火傷は床にこぼれた溶剤による経皮吸収と一致していた。¹⁾ (Jones, 1983)

10歳台の労働者が溶剤を染した布で自動車内を掃除していた死亡例では、死因は1,1,1-トリクロロエタン中毒、吸入時の嘔吐と考えられた。¹⁾ (Jones, 1983)

その他

被験者4名にトリクロロエタン4968 mg/m³ (920 ppm)を70-75分間チャンバー内で吸入曝露させた。軽度な中枢神経障害症状が4名中3名でみられ、1名では軽度な眼粘膜刺激性が認められた。2名では、浴槽中の強い臭気を報告している。

2700-2870 mg/m³ (500-550 ppm)90-450分間吸入曝露では、中枢神経障害症状は認められなかったが、10280 mg/m³ (1900 ppm)5分間曝露では、悪臭な臭気と平衡感覚障害がみられた。本試験の詳細は不明である。¹⁾ (Torkelson, 1958)

トリクロロエタン2700 mg/m³ (500 ppm)を78-188分間曝露では、中枢神経毒性、その他の毒性は認められなかった。しかし、4880 mg/m³ (900 ppm)75分間曝露では、中枢神経障害(顔の赤い感覚、ロンベルグ試験成績の低下)が被験者の半数に認められた。また、軽度な(mild)眼粘膜刺激性がみられた。この他、被験者は0-14310 mg/m³ (0-2850 ppm)の範囲で15分以上、曝露した結果、5400 mg/m³ (1000 ppm)に達したとき、軽度な(mild)眼粘膜刺激性徴候が被験者7名中8名で認められた。また、急激な中枢神経症状、主に眩暈がみられた。咽喉粘膜刺激性は、10800 mg/m³ (2000 ppm)で被験者7名中8名が経験した。重度な中枢神経障害(平衡感覚失調、顔の赤い感覚)は、最高量14310 mg/m³ (2650 ppm)に達したとき生じた。更に、肝臓、腎臓への軽度な影響も認められた。これらの変化は回復性とみなされた。¹⁾ (Stewart, 1981)

若い男性被験者(young men)にトリクロロエタン2430 mg/m³ (450 ppm)を4時間曝露を2回(昼食のため1時間中断)行なった結果、被験者は眩暈と軽度な興奮を経験したが、曝露の最初30分であった。また、軽度な(mild)眼粘膜刺激性がみられた。行動試験では、いずれも有意な変化は認められなかった。1) (Salvini, 1971)

男性被験者12名に1350 mg/m³ (250 ppm)、次いで1890 mg/m³ (350 ppm)、2430 mg/m³ (450 ppm)、2970 mg/m³ (550 ppm)を連続30分ずつ曝露した。2430 mg/m³ (450 ppm)曝露時、反応時間、知覚速度、手先の器用さが低下した。1890 mg/m³ (350 ppm)曝露時でも知覚速度の低下がみられた。無作用量(LOEL)は1350 mg/m³ (250 ppm)と見積もられた。¹⁾ (Gambarelli, 1973)

被験者チャンバー内で1,1,1-トリクロロエタン 1990 mg/m³ (350 ppm)、950 mg/m³ (175 ppm)を3-5時間曝露した。新2型を含む数種の精神運動試験を行った結果、注意水準(Stroop test)、文法上記号を分析すべきもの(統合推論試験:syntactic reasoning test)が1名で観察された。精神運動試験における行動欠如は1,1,1-トリクロロエタンの曝露時間と血中濃度に応じて認められた。行動の変化は迅速で、ある被験者では20分以内であったが、例外もみられた。

和名 トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン

英文名 Polyoxyethylene Sorbitan Tristearate

CAS 9005-71-4

別名 ポリソルベート65、Polysorbate 65、NIKKOL TS-30、ノニオンST521

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途

最大使用量

一般外用剤

以下については該当文献なし

単回投与毒性

反復投与毒性

遺伝毒性

癌原性

生殖発生毒性

局所刺激性

その他の毒性

ヒトにおける知見

引用文献

↑ PageTop

| メニューへ |

和名 トリプシン
英名 Trypsin

CAS 9002-07-7
別名 Trypsin, pancreatic, type V-S
収載規定書 薬価規程(2003) 食品(7) USP/NF(28/23)(Crystallized Trypsin) EP(5)
用途

最大使用量
錠口投与(量については未記載)

GRAS (184,1914), Table of Contents, Subpart B—Listing of Specific Substances Affirmed as GRAS, Sec. 184.1914 Trypsin. ¹⁾(FDA, 2005)

JECFAの評価
起源-製法-本質: 動物のすい臓、若しくは魚類又は甲殻類の臓器より、変温時水又は酸性水溶液で抽出し、冷時〜変温時エタノールで処理して得られたものである。添加物名: Trypsin, ADI (mg/kg bw/day): 制限しない。 ²⁾(JECFA, 1971)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献 (ChemIDplus Advanced, Trypsin, In Toxnet)
マウス	経口	1450	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990
マウス	静脈内	11.1	Drugs in Japan Vol. 6, Pg. 523, 1992.
マウス	腹腔内	100	Farmakologiya i Toksikologiya Vol. 45(6),Pg. 78, 1982.
マウス	筋肉内	105	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990.
ラット	経口	5000	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990.
ラット	静脈内	38	Farmakologiya i Toksikologiya Vol. 45(6), Pg. 78, 1982.
ラット	腹腔内	51	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990.
ラット	筋肉内	200	Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990.
ウサギ	静脈内	2.2	Drugs in Japan Vol. 6, Pg. 523, 1992.
モルモット ³⁾	静脈内	300000	Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, Vol. 108, Pg. 164, 1956.

毒性: モルモットに静脈内投与後、一般状態では全体として知覚喪失があらわれ、血液所見に異常なく、皮膚と付属器は皮膚炎が見られた。

| PageTop

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

GRAS, Sec. 184.1914 Trypsin. (accessed ; Sep. 2005, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/oc/oc/CFRSearch.cfm?r=184.1914>)

2) 日本医薬品添加剤協会編。トリプシン、医薬品添加剤事典 2005。株式会社薬事日報社、197頁、2005。

3) 既存添加物のJECFAによる安全性評価(accessed:Sep.2005, <http://www.ffr.or.jp/zakid/FFCRHOME.nsf/pages/JECFA-ADI-E>)

4) hemIDplus Advanced, Trypsin. In Toxnet (accessed ; Sep. 2005, toxnetで「trypsin」と入力し、「ChemIDplus Lite Record」の「full recode」を出力印刷する: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp>)

5) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system. TRYPsin, 2002. (accessed ; Sep. 2005, toxnetで「trypsin」と入力し、「HSDB」を開き、「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sls/search/ft/temp/XAEZDQ:1>)

6) Grant, W. M. Toxicology of the Eye, 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974, pp. 1070-1071. In: TRYPsin, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system, 2002. (accessed ; Sep. 2005, toxnetで「trypsin」と入力し、「HSDB」を開き、「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sls/search/ft/temp/XAEZDQ:1>)

7) Moffatt JD, Lever R, Page CP. Effects of inhaled thrombin receptor agonists in mice. Br J Pharmacol. 2004;143(2):269-275.

8) Reichart E, Boerkmann P, Plenat F. Parenteral administration of trypsin triggers lung emphysema. Eur Respir J. 1992;5(7):810-814.

9) Meyer-Hoffart U, Rogalaki O, Seifert S, Schmelting G, Wingartzahn J, Proksch E, Wiedow O. Trypsin induces epidermal proliferation and inflammation in murine skin. Exp Dermatol. 2004;13(4):234-241.

10) Saimo JA, Lehto VP, Myllarniemi HS, Kivilakso EO. Morphological alterations in tryptic esophagitis: an experimental light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study in rabbits. J Surg Res. 1990;49(1):14-17.

11) Goodman, L.S., and A. Gilman, (eds.) The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1975, p. 957. In: TRYPsin, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep. 2005, toxnetで「trypsin」と入力し、「HSDB」を開き、「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sls/search/ft/temp/XAEZDQ:1>)

12) Osool, A. and J.E. Hoover, et al. (eds.) Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1975, p. 574. In: TRYPsin, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep. 2005, toxnetで「trypsin」と入力し、「HSDB」を開き、「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sls/search/ft/temp/XAEZDQ:1>)

13) Grant WM. Toxicology of the Eye, 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974, p. 1070-1071. In: TRYPsin, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep. 2005, toxnetで「trypsin」と入力し、「HSDB」を開き、「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sls/search/ft/temp/XAEZDQ:1>)

14) Melzfeldt E, Kingreen JC. [Anaphylactoid reaction to trypsin following local administration of Dentioloin ointment] [Article in German]. Z Hautkr. 1987;62(23):1857-1858, 1861.

| PageTop

その他の毒性
眼に対する作用
ウサギの14週齢の結膜下に、トリプシン200 μg(21units/ml)を注射すると、4週が角質増厚を示し、1週がデスメーラ(Descemet膜)の前方への突出で、結膜により角膜の物質が破壊されて起こる)となり、4週が角膜形成となった。 ⁴⁾ (Grant, 1970)

肺に対する作用
BALB/c雄マウス(6~8週齢)に、5% isoflurane麻酔下で生理的食塩水に溶解したporcine trypsin (Worthington Biochemical Corp., Lakewood, NJ, U.S.A) 200-2000 U/mLの50 μLを腹腔内投与した。24時間後にウレタン麻酔にて死亡させた。多数の炎症細胞(多核好中球)が肺気管洗浄液中から検出された。大きな血管は肺門から末梢までの気管支内にあった。肺気管洗浄しなかった肺では大きな気管支の構造や気管支上皮細胞には異常はないが、肺動脈に多数の白血球があった。 ⁵⁾(Moffett et al, 2004)

ラット28匹にトリプシンを単回静注した8週間後、半数のラットは肺気腫であった。肺気腫の平均肺動脈径(MLI: mean linear intercept: 107 microns)は対照群のそれ(11匹: 89 +/- 15 microns, mean +/- SD)より有意に増加した。

ラットにトリプシンを腹腔内投与した56日後、24匹ラットは肺気腫(MLI = 101-108 microns)になった。その肺の病像はトドで急性肺炎に類似する肺気腫の像に類似していた。エステラーゼ活性がないトリプシンは直接、肺気腫を誘発できない。トリプシン投与早期に屠殺した8匹のラット肺に白血球浸潤像があった。 ⁶⁾ (Reichert et al, 1992)

皮膚に対する作用
無毛マウス皮膚にトリプシン0.3-300 pmol/cm2を毎日塗布した。5-8日回復率は用量に応じて、基底層では8倍に上昇し、及び角化層の角化細胞では3倍に上昇した。このことは表皮の水分損失に随伴し、トリプシン阻害剤N-ε-tosyl-L-lysine-chloromethyl ketoneとの併用により消失した。皮膚組織所見において、表皮には有線層肥厚、顆粒層肥厚及び角化細胞があり、真皮上部には血管拡張と炎症細胞浸潤があった。 ⁷⁾ (Meyer-Hoffart et al, 2004)

食道に対する作用
ウサギの食道にトリプシン1 mg/mLを灌洗し、その対照群として生理的食塩水を灌洗した。トリプシン灌洗は食道粘膜を腐食した。食道粘膜の組織像は粘膜下に白血球浸潤があり、後期には粘膜に壊瘍性変化があった。死後電子顕微鏡像では食道の上皮細胞の剥離があり、後期には粘膜の深部まで浸した。赤血球とともに粘膜内の膠原繊維束が壊れた。透過型電子顕微鏡像では細胞間隙が大きく拡張していた。このことから、トリプシンを含む胃食道逆流液が食道粘膜に有害に作用することが逆流性食道炎の発症に重要であると示唆される。 ⁸⁾ (Saimo et al, 1990)

鼻における知見
トリプシンの局所投与は重症な灼傷を生じる。閉塞した鼻腔へ局所投与に注入した温度や心拍を僅かに上昇させた。エーロソール体の吸入暴露は目と鼻を刺激し、舌炎、咽喉炎、嘔吐及び全身症状を引き起こす可能性がある。以前トリプシンの投与度のあるトドはアナフィラキシーショックを発生するかもしれない。
<使用薬品>: 肝機能障害患者への静脈内投与、結核に由来する肺病や気管支胸腺腫患者には慎重に使用すること。呼吸器粘膜に対するトリプシン刺激作用のため、トリプシン用法は粘膜腫瘍に限られる。 ⁹⁾ (Goodman et al, 1975)

トリプシンはしばしば投与部位に重症な灼傷が起こす。 ¹⁰⁾ (Osool et al, 1975)

トリプシンを結膜下に投与した後目の灼傷を発生した2例において、激しい虹彩の破壊と失明の発生が報告されている。

<使用薬品>: 虹彩損傷の治療の際に、トリプシンを局所投与してはいけない。 ¹¹⁾ (Grant, 1974)

トリプシンの暴露がある人では、アナフィラキシーショックが発生する可能性がある。 ¹²⁾ (Goodman et al, 1975), ¹³⁾ (Melzfeldt et al, 1987).

| PageTop

引用文献

1) TITLE 21—FOOD AND DRUGS, CHAPTER I—FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PART. 184—DIRECT FOOD SUBSTANCES AFFIRMED AS GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE—Table of Contents, Subpart B—Listing of Specific Substances Affirmed as