

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 トロメタモール

英文名 Trometamol

CAS 77-86-1

別名 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、Tromethamine

収載公定書 局外規(1997) USP/NF(27/22)(Tromethamine)

用途 安定(化)剤, 緩衝剤, 溶解補助剤

## 最大使用量

静脈内注射 72mg、筋肉内注射 2.44mg、皮下注射 2.4mg、動脈内注射 29mg、脊椎腔内注射 121  $\mu$ g、皮内注射 2.54  $\mu$ g、眼科用剤 20mg/mL

以下については該当文献なし

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 癌原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 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 豚脂[ラード]  
英名 Lard

CAS 81789-99-9  
別名  
収載定書 JP(14)  
用途 薬剤

最大使用量  
一般外用剤 800 mg/g

○GRAS( ) 文獻にはGRASに認められておらず、FDAのWebsiteでは認められていない。

ラット投与毒性  
該当文献なし

マウス投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

ラット投与毒性  
該当文献なし

豚脂の消化管上皮の高度な過形成における高脂肪の役割を調べた。Wistarラット1群は10週に豚脂を27%、コーン油を30%、3%含む飼料を4週間与えた。対照群にはコーン油5%を加えた飼料とした。高脂肪を与えた2群では、空腸近位腸管の有意な減少(p<0.05)が認められた。高脂肪群では腸リパーゼ活性の増加、アミラーゼ活性の減少が認められたが、総胆汁酸への消化、胃腸、結腸のDNAへの3Hチミジン取り込みの影響はみられなかった。これらの成績は、結腸過形成の亢進による豚脂・結腸のがん原性が高脂肪群によるとしたこれまでの概念を支持しない結論となった。(1) (Jacobs, 1993)

豚脂の消化管上皮の高度な過形成における高脂肪の役割を調べた。Wistarラット1群は10週に豚脂、コーン油、魚油をそれぞれ80 g/kg含む、飽和を含まない飼料を与えた。投与14日後、中期閉経法により卵巣摘出(OCR)が小腸の2か所、盲腸の1か所、結腸の2か所で行われた。これらは陰性対照群では認められなかった。空腸、回腸、近位結腸におけるOCPR値は豚脂群とコーン油群では差がみられなかったが、魚油群では有意な減少(p<0.05)が認められた。盲腸のOCPR値は、豚脂群と魚油群では差がみられなかったが、コーン油群では有意な減少が認められた。遠位結腸のOCPR値は、コーン油群と比較して、豚脂群と魚油群の値は低かった。m-3脂肪酸を含む魚油群では、消化管の一部ではOCPR値は相対的に低いと考えられた。(2) (Pet, 1994)

Sprague-Dawley系ラット1群は20週に発がん物質7,12-dimethylbenz[a]-anthracene (DMBA)を強制経口投与を行い、20%豚脂(第1群)、3%ヒマワリ油に17%豚脂あるいはココナツ油配合(第2、3群)、20%豚脂(第4群)、20%ココナツ油(第5群)、3%ヒマワリ油(第6群)、20%ヒマワリ油(第7群)それぞれ選別投与した。ラットは毎週腫瘍に於いて検出された。試験終了時に剖検を行った。ニール酸含有量は1、2、3、6群では2.1-2.5%(重量)、第4、5群では約0.4%(重量)、第7群では13.5%(重量)であった。乳癌発生率は、第4、5、6群と比較して1、2、3、7群では多かった。このことから、高脂肪食(20%)と中等度のニール酸はDMBA発がんを増強するとみられた。(3) (Hopkins, 1979)

DMBA発がんラットでは、20%豚脂、20%コーン油の腫瘍発生率は5%豚脂、5%コーン油群と比較して高かった。早期性成熟(閉経前)には、5%コーン油、5%豚脂群と比較して20%豚脂群は有意に早期となった。選別投与後3、10週目に血清プロラクチン濃度を測定した結果、いずれの群も同等な値を示した。発がん率は投与された。(4) (Rogers, 1981)

20%豚脂を投与したラットのMNU(0-methylnitrosourea)発がんラットの腫瘍発生率は、4%豚脂と比較して高かった(p<0.0001)。飼料にコレステロールを追加しても、腫瘍発生率は認められなかった。(5) (Cohen, 1982)

Fisher系ラット27例に乳癌腫瘍をMNUで発症させ、32%(重量)豚脂を投与した結果、乳癌腫瘍の発生率は83%であった。この腫瘍は5%コーン油を投与した23例の腫瘍33%と比較して、統計学的(Student-Newman-Keuls法)に有意差は認められなかった。発がん可能な腫瘍の初発群をラックすると、高濃度コーン油 > 高濃度豚脂 > 高濃度牛乳 > 低濃度コーン油、高濃度ココナツ油となり、飼料中のオレイン酸とニール酸の合計含有量と比例していた。(6) (Chan, 1983)

高脂肪を与えたラットのDMBA発がんラットは、乳癌の腫瘍への直接作用より視床下部-下垂体系を介したプロラクチンによる誘発によるものかについて調べた。Sprague-Dawley系ラット1群は20週に20%、5%合成豚脂を与えた。腫瘍発生は毎日、2及び5ヶ月間に3週間実施した。2及び5ヶ月目の血清プロラクチン濃度は、低脂肪豚脂群より高脂肪豚脂群の方が発情前-発情期で有意に(p<0.05)高い値を示した。発情後-発情期では豚脂群とプロラクチン濃度には差が認められなかった。(7) (Chan, 1975)

豚脂で認められる乳癌腫瘍の誘発はエストロゲン様作用によるものかについて調べた。思春期のマウス群1群15例に20%、5%豚脂を7日間選別投与した。豚脂2種は別々に分析した結果、第1豚脂はdielinin 35 ppbを含み、残り2種は、ブチル化水酸化アニール、2及び5ヶ月間に3週間実施した。2及び5ヶ月目の血清プロラクチン濃度は、低脂肪豚脂群より高脂肪豚脂群の方が発情前-発情期で有意に(p<0.05)高い値を示した。発情後-発情期では豚脂群とプロラクチン濃度には差が認められなかった。(8) (Biar, 1988)

乳癌腫瘍への豚脂の影響は発がんイニシエーション前、中期に起こるかについて調べた。Sprague-Dawley系ラット21日齢時に5%コーン油(通常の脂肪対照)、20%豚脂、20%コーン油、20%ニール油、20%牛乳を与えた。52日齢でラットにDMBAの経口投与を行い、1週間後に5%コーン油飼料を完全に試験期間中と与えた。20%豚脂を投与した試験期間中摂取したラットでは、他の群と比較してDMBA投与後19週間で乳癌腫瘍の有意な増加(p<0.05)が認められた。腫瘍の発生率は牛乳群が多かった(統計学的には有意差なし)。動物性脂肪は性成熟、内分泌機能に影響を及ぼすかについて引き続き調べた。閉経前の平均日数は対照群と比較

glycerides, hydrogenated lard glycerides, lard, and hydrogenated lard. Int. J. Toxicol. 2001; 20: 57-84

|メニュー|

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

して20%豚脂群は早期であった。更に、プロラクチン、黄体形成ホルモン、エストロジールの血漿濃度、基準濃度、発情期前日重量には群間で差が認められなかった。即ち、動物由来の脂肪摂取群で観察された乳癌発がん誘発は内因性、外因性内分泌刺激によるものではなかった。(9) (Sylvester, 1988)

外耳道、小腸、結腸のDMH(1,2-dimethylhydrazine)発がんラットの腫瘍発生率は、5%豚脂、対照群と比較して20%豚脂群では高かった。結腸腫瘍の発生率は、5%豚脂群と比較して5%コーン油群が軽度であった。これらのデータは統計学的な解析は行われていない。(10) (Reddy, 1978)

DMH発がんラットは対照群と比較して5%(炭水化物を添加)及び30%豚脂群では、早期に発現し、消化管の合計腫瘍数は有意に増加(p<0.05)した。豚脂群では腫瘍の転移がしばしばみられ、生存期間が短縮した。5%豚脂群では、豚脂群では対照群と比較してコレステロール、トリグリセリドの上昇が認められたが、190日齢では5%豚脂群の濃度は対照群と差が認められなかった。血清免疫グロブリン(G)濃度は豚脂摂取群では有意に低下したが、30%コーン油群、半合成卵白アルブミン、ダイズ油群では差が認められなかった(別途試験)。対照群と比較して、30%豚脂群では、DMH発がん初期にリンパ球の増加がみられ、多発性消化管腫瘍が減少した。(11) (Bansal, 1978)

AOM(azoxymethane)発がんラットにおける豚脂の増強効果はイニシエーションかプロモーション段階なのかについて調べた。哺乳したF344系ラット雄(AOMを2週間投与)に23.5%、12.5%、5%豚脂を投与した後、5%豚脂飼料を更に34週間与えた。陰性対照(プロモーション試験)は最初5%豚脂を与え、発がん物質を投与後に23.5%豚脂飼料に代えた。無作為に選択したラット6例にAOM最終投与後20、25、30週目に内臓腫瘍検査によって腫瘍を調べた。結腸腫瘍の発生に相関した増加がみられた。23.5%豚脂群(5%に変更)は有意(p<0.05)であった。多発性結腸腫瘍は5%豚脂摂取群と比較して23.5%豚脂(5%に変更)群に有意(p<0.05)であった。結腸腫瘍の発生率は5%豚脂(5%に変更)群に有意(p<0.05)であった。イニシエーション、プロモーション群では有意な増加が認められた。陰性対照群は最も腫瘍の多かった。イニシエーション、プロモーション中の豚脂摂取群では小腸、外耳道の腫瘍発生率は一貫して変化は認められなかった。(12) (Reddy, 1988)

Wistar系ラット4週齢1群は30例に40%、27.5%、15%豚脂に大量、中等量、少量の繊維を混入して飼食させた。投与4週間後、ラットにN-methyl-N'-nitroso-N-guanidineを週に1回、合計5回経口投与した。結腸癌が中等量豚脂/中等量繊維群で頻度と発現数とも最も高率に認められた。高用量豚脂/大量繊維群では、ポリプの発現数が最も多かったため相対的頻度も多くなった。繊維量が多量に含まれる場合には結腸腫瘍は腫瘍発生頻度に影響はなかった。(13) (Sinkeldam, 1990)

DMHイニシエーション処理したWistar系ラットに20%豚脂を標準飼料に選別投与した結果、異常線高度(ACF)の発現頻度に有意な増加は認められなかった。しかし、20%繊維を豚脂飼料に添加した場合には中等度及び小さなACFの発現数及び合計数に有意(p<0.05)減少した。(14) (Kristiansen, 1995)

azaserine, N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine処理を行い、すい臓外分泌腺に腫瘍発生を誘発させたラット、ハムスターに発がん処理後12日目に20%豚脂を与え、5%豚脂飼料ラットのすい臓と比較した。Wistar系SPF白色ラット雄1群40例に哺乳後20%豚脂(高脂肪)、4.5%豚脂/0.48%ヒマワリ油/2.0%ニール酸(低脂肪)、1.4%豚脂/3.8%コーン油/2.0%ニール酸(添加低脂肪)を与えた。10、26日目にazaserineを注射した。対照群にはazaserineを投与したが、標準飼料とした。剖検は482、485日目に実施した。ラットすい臓のazaserine発がん好発性率は低脂肪豚脂群と比較して添加低脂肪豚脂群における腫瘍が有意に増加(p<0.05)した。追加低脂肪豚脂群は、20%豚脂群(p<0.01)と5%豚脂群(p<0.05)と比較して1mmを超える異型腺細胞結節が有意に減少していた。線腫瘍は低脂肪豚脂(p<0.01)、追加低脂肪豚脂(p<0.001)と比較して高脂肪豚脂は有意に増加した。腫瘍は低脂肪豚脂(p<0.05)と比較して追加低脂肪豚脂が有意に低値を示した。これらのことから、azaserine高脂肪ラットにおける高脂肪食のプロモーション作用はニール酸によるものではないとみなされた。(15) (Woutersen)

Wistar系ラット雄でN-nitrosodimethylamine(NDMA)発がんラットは、豚脂豚脂を2%から25%に増加することにより、43%から67%に増加した。しかし、腫瘍の増加は統計学的には有意ではなかった。豚脂豚脂の増加は呼吸量のエタン(過酸化脂質を測定)を増加させたが、その増加はヒマワリ油群で明らかであった。血管肉腫の増加はヒマワリ種子油群(2%と25%豚脂)が有意な増加(p<0.05)を示した。(16) (Hietanen, 1990)

以下については該当文献なし

妊娠発生毒性  
胎所産毒性  
同その他の毒性  
ヒトにおける知見

参考文献

Anonymous Final report on the safety assessment of lard glyceride, hydrogenated lard glyceride, lard

| Page Top

| Page Top

| Page Top

| Page Top

和名 ナタネ油  
英文名 Rape Seed Oil

CAS

別名 菜種油

収載公定書 JP(15) 粧原基・粧配規(1997)

用途 基剤, 軟化剤, 溶解剤

☐ 最大使用量

経口投与 5 mg、一般外用剤 80 mg/g

☑ 単回投与毒性

該当文献なし

☑ 反復投与毒性

ラット

Sprague-Dawley (SD)系ラット, Chester Beatty (CB)系ラットを用いて餌の要因による(SDラットでナタネ油により発現する)心筋障害発現頻度を調べた。雄性ラット2種にコーン油, 低エルシ酸ナタネ油(LEAR), 高エルシ酸ナタネ油(HEAR)を20%含む餌を16週間与えた。その結果, 限局性心筋壊死の発現頻度はSDラットに比べてCBラットは低かった。CBラットの心筋障害の頻度はいずれの餌でも同程度であったが, SDラットではナタネ油投与群が高い頻度を示した。体重増加はSD, CBラットともにコーン油, LEAR群で差がなく, HEAR群では他の群に比べて増加抑制が明らかであった。

重度な心筋の脂肪沈着はHEAR群でのみ認められたが, SDとCBラットで程度に差はなかった。心臓のトリグリセリド, 遊離脂肪酸濃度はHEAR群で増加がみられたが, SDとCBラットで差は認められなかった。種差が認められた変化はHEAR摂取群心臓における数種のリン脂質濃度であったが, 各リン脂質遊離酸の成分比には殆ど差がみられなかった。心臓のトリグリセリド, 遊離脂肪酸, リン脂質と関連していると考えられる心臓障害の種差は, 肝臓の組織所見からは確認できなかった。<sup>1)</sup> (Kramer, 1979)

脳卒中易発性自然発症高血圧ラット(SHRSP)5週齢の1群20例に10w/w%ナタネ油(canola), ダイズ油をそれぞれ餌に混入して与えた。なお, 飲用水には1%塩化ナトリウムを負荷した。生存期間はナタネ油群62±2日で, ダイズ油群の68±2日と比較して短かった。

脳卒中に関連した徴候はいずれの動物でも観察されたが, 所見の初発はナタネ油群47±1日で, ダイズ油群の52±2日と比較して早かった。

脳内出血の頻度はいずれの群も同様で, 臓器の障害も差がみられなかった。他の試験では, 脂肪分の少ない飼料を与えた5週齢のSHRSPラット1群10例に, ナタネ油とダイズ油をそれぞれ10w/w%添加し, 飲用水に塩化ナトリウムの負荷は行わなかった。4週間投与後, 平均収縮期血圧は, ナタネ油, ダイズ油群, それぞれ233±2, 223±0.3 mmHgであった。血漿, 赤血球膜に含まれるフィステロール濃度は, 投与したナタネ油とダイズ油の成分濃度に比例していた。

脳, 心臓, 腎臓のNa<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase活性はナタネ油群で上昇していた。この結果から, 臓器の高血圧に関連した悪化因子の増強がナタネ油群でみられた生存期間の短縮に関連したものと思われる。植物油に含まれるフィステロールによるNa<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase活性の増加はこれらの変化の役割を担うかもしれない。<sup>2)</sup> (Naito, 2003)

↑ PageTop

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) Kramer JKG, Hulan HW, Trenholm HL and Corner AH Growth, lipid metabolism and pathology of two strains of rats fed high fat diets. J. Nutrition 1979; 109: 202-213

2) Naito Y, Nagata T, Takano Y, Nagatsu T and Ohara N Rapeseed oil ingestion and exacerbation of hypertension-related conditions in stroke prone spontaneously hypertensive rats. Toxicology 2003; 187: 205-216

| メニューへ |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート

英文名 Sodium Formaldehydesulfoxylate

CAS 6035-47-8

別名 オキシメタンスルホン酸ナトリウム(109678)、ソジウムホルムアルデヒドスルホキシレート(111080)、ロ  
ンガリット

収載公定書 薬添規(2003) USP/NF(27/22)

用途 安定(化)剤

## ☑最大使用量

静脈内注射 16mg、筋肉内注射 16mg、脊椎腔内注射 1.25mg、その他の注射 1.25mg、眼科用剤  
0.25mg、耳鼻科用剤 1.5mg

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 ニコチン酸ベンジルエステル

英文名 Benzyl Nicotinate

CAS 94-44-0

別名 ニコチン酸ベンジル(007206)

収載公定書 局外規(1991) 粧原基(1999) (ニコチン酸ベンジル)・粧配規

用途 溶解補助剤

## ☑ 最大使用量

一般外用剤 0.1 mg/g

## ☑ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
マウス	<input type="checkbox"/> 経口	☐2188 mg/kg	Orlowski, 1979 <sup>1)</sup>
マウス	<input type="checkbox"/> 静脈内	☐100 mg/kg	Tracka, 1956 <sup>2)</sup>

以下については該当文献なし

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

## ☑ 引用文献

1) Orlowski J Toxicological study on benzyl ester of nicotinic acid. Bromatologia i Chemia Toksykologiczna 1979; 12: 79-83

2) Trcka VV and Vejdelek ZJ Uber die gefasserweiternde Wirkung mehrerer Reihen von Pyridinderivaten. Pharmazie 1956; 11: 242-247

↑ PageTop

| メニューへ |

和名 二酸化ケイ素
英名 Silicon Dioxide

CAS 7632-00-0
別名 シリカゲル、無水ケイ酸(100549)、二酸化シリコン(106574)
収載公定書 食品(F) EP(5)
用途 吸着剤、賦形剤

最大使用量
経口投与 152mg

OECDの評価

ADI(1日許容摂取量)は規定されていない。(1985年、第29回)2) 二酸化ケイ素は、1969年JECFAで評価され、ADIが設定されたが、その後1973年に再評価され、「二酸化ケイ素」及び「ケイ酸アルミニウム」、「ケイ酸カルシウム」、「アルミニウムケイ酸ナトリウム」のグループADIとして、「not limited」とされた。その後1985年にケイ酸アルミニウムカルシウムが評価され、このグループADIに含められると共にADI「not specified」に変更された。

単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Row 1: ラット, 経口, 3.16 mg/kg bw, Elsee, 1958 1)

マウスのLD50は、>5g(微粉砕したケイ酸)であった。(Kimmerle, 1988)

ウサギに3mgのケイ素(シリコン)を投与した結果、48時間、結膜膜に弱い炎症の発生が観察された。(Elsee, 1958a)

二酸化ケイ素の人に対する推定致死量は、経口投与の場合15g/kg bw以上である。大量投与した場合に軟便を生じることが多いことは疑問の余地がある。(Anon., 1984)

Page Top

反復投与毒性

ラット
50mgの無定形二酸化ケイ素を3ヶ月間ラットに経口投与したが、何ら異常所見は認められなかった。但し、実験の詳細は明らかにされていない。(Matzen & Zilhuus, 1984)

1群ラット10匹からなる4群に、それぞれ0%、0.2%、1.0%、2.5%の割合で微粉砕したシリカゲルを28日間、連続投与した。死亡率、肉腫による剖検結果に異常は認められなかった。2.5%投与群では有意に体重増加率の減少をきたし、1.0%投与群では有意差は認められなかったものの、体重増加減少の傾向が認められた。他の観察項目では異常が認められなかった。(Keller, 1958)

50mg/日の無定形二酸化ケイ素(無水SiO2 99.8%)を雄雄各15匹のラットに3ヶ月間、胃管投与した。体重増加率及び死亡率に異常は認められなかった。臓器の病理検査結果は対照群と比較し異常は認められなかった。(Kuschinsky, 1955)

1群雄各15匹のラットからなる5群に、それぞれ0%、1.0%、3.0%、5.0%のシリカ(二酸化ケイ素)を90日間経口

生殖発生毒性

ラット
無定形二酸化ケイ素を一日100mg/kg bwラットに経口投与し、2世代生殖毒性試験を行った。親世代(雄1匹、雌5匹)から子5匹ずつを選択し、第1世代は合計25匹を用いた試験を行った。半年後、第1世代の雄1匹に対し雌5匹を交配させ、第2世代21匹を選択した。奇形その他悪影響は一切観察されなかった。(Moisinger, 1969)

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

Page Top

ヒトにおける知見

2名のボランティアに50mgのケイ酸単量体水溶液50 cm3を単回投与しても特に問題はなかった。投与量が増加すると、尿中のケイ酸のポリマー化を防止するために、さらに水溶液を増やすか、或いは20分間隔で投与することが必要であった。(Baumann, 1980)

ボランティアに2.5gのポリマー化した無定形二酸化ケイ素を単回投与しても、尿中のSiO2排泄量は増加しなかった。このことは同化合物が吸収されにくいことを意味する。(Langendorf, 1986)

通常食の場合、男性5名の一日平均SiO2排泄量は18.2mgであった。この数値は容易に変化し、食事のSiO2量により異なる。健康人でMg2Si3O8・nH2Oを経口から摂取した際、ケイ素の尿中排泄量が増加した。(Page et al., 1941)

胃炎或いは胃炎を患う患者に、12%濃度の無定形ケイ酸を80-100g/日、3-4週間投与したが、何ら悪影響は認められなかった。投与した物質の千分の1が尿中に排泄された。(Sarre, 1953)

2名のボランティアに、50mgのケイ酸単量体を含む水溶液50 cm3を投与した後、単位時間当たりの腎臓からの排泄量と尿中排泄量を比較した結果、その関連性は認められなかった。投与後1-2時間後に排泄量はピークになったが、高濃度でも700 µg SiO2/cm3程度であった。ケイ酸はモリブデンと反応した形で存在していた。ケイ酸は100-150 µg SiO2/cm3以上の濃度になるとポリマー化することが知られている。ポリマー化する速度はpH及び濃度に依存する。この実験はポリマー化したケイ酸によってたんぱく質の沈殿が生じ尿道の損傷を排除すべく計画したもので、もし、700 µg SiO2/cm3程度の濃度で長時間、例えば2時間、尿を保持すると、ケイ酸単量体はSiO2濃度以下になった。この事実はポリマー化が起こっていることが推察される。(Baumann, 1980)

12名のボランティアに2.5gのポリマー化した無定形二酸化ケイ素(99.8%SiO2濃度、乾燥物)を単回経口投与したところ、統計的有意差は認められないが、僅かに尿中二酸化ケイ素濃度が増加した。(Langendorf et al., 1986)

ヒトの観察によると肺疾患、慢性病、特に子供の成長遅延等の種々の疾病はケイ素の欠乏症と関連することが示唆される。(Monseaux, 1973)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.5 Silicon dioxide and certain silicates (1973)
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05i04.htm
2) WHO Technical Report Series 733, 1986

Page Top

投与した。慢性対照群として化粧品用タルクを3%濃度を含む餌を給餌した。生存期間中、体重、飼料摂取量等の二酸化ケイ素に起因すると思われる全体的な悪影響は認められなかった。5.0%濃度の二酸化ケイ素を含有する餌を摂取した群の腎臓、肝臓、脾臓、血液及び尿には二酸化ケイ素の蓄積は認められなかった。病理検査結果は二酸化ケイ素に起因すると思われる所見は認められなかった。(Elsee, 1958b)

雄雄各20匹のラットに500mg/kg/日のシリカを8ヶ月間投与した。同時に、同匹数を対照群とした。飼育4.5ヶ月後に各群から5匹を選び交配させた。その結果、死亡率、体重増加率、血液学的検査(ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数)、繁殖結果に悪影響は認められなかった。シリカ投与群の腎臓、脾臓、肝臓及び腎臓の組織病理学的検査結果は対照群に比べ異常は認められなかった。胎児数、出産時の胎児重量、器官の形態学的発達に異常は認められなかった。(Leuschner, 1963)

前記(Leuschner, 1963)と同様の実験で、無定形SiO2ポリマーの疎水性製剤(界面活性剤でbenzol groupの成分が、dimethyl-dichlorosilaneと反応したもので、SiO2含量が98.5%以上含有)でも同様の結果が得られた。(Leuschner, 1965)

前記化合物(無定形SiO2ポリマーの疎水性製剤、Leuschner, 1965)を一群雄各5匹からなる4群にそれぞれ、0、500、1000、2000mg/kg bwを5週間投与した。更に、最大投与群には実験開始14日後に4000、28日後に8000、42日後に16000mg/kg bwに投与量をそれぞれ増加した。投与量は14日に増加した時、全ての動物で体重減少を起し、そのうち4匹は死亡した。投与量は8000 mg/kg bwに増進した群では、増進7日後に正常な体重増加が見られなくなった。1000 mg/kg bw投与群の10匹中2匹のラットに肝臓上皮組織に僅かな変化が認められた。高投与群では肝臓上皮の萎縮、好塩基性組織の進行、グリコーゲン含量の低下等が観察された。各群群、腎臓を含むその他の臓器の組織病理学的検査結果は対照群と比較し有意な変化は認められなかった。(Leuschner, 1964)

雄雄各15匹のラットからなる各群に、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムのいずれかのケイ素化合物を4週間投与した。同量を犬にも投与した(犬の項を参照)。ケイ酸カルシウム及びケイ酸ナトリウムを摂取した数匹に、断続的に多数、多尿、軟便が見られたのが唯一の臨床所見であった。ケイ素化合物に起因する損傷、はいずれ群のラットにも認められなかった。(Newberne & Wilson, 1970)

実験開始時の体重が70gのWistarラット雄各20匹に、2年間無定形二酸化ケイ素(SiO2含量 98.3%以上)含有合成飼料(ペレット)を投与した。一日100mg/kg bwの摂取量を維持するため、ペレット中の二酸化ケイ素含有量を定期的に調整した。2年後の生存率は100%であった。行動、臨床所見、体重増加等に異常は認められなかった。病理検査結果も対照群と比較し差がなかった。発がん性につながる証拠も得られなかった。(引用先不明)

Page Top

ウサギ

1群雄各2匹のウサギからなる2群に、二酸化ケイ素を5g/kg/日、10 g/kg/日を、無添加対照群には0.5%メチルセルロース溶液を、慢性対照群には化粧品用タルクを10 g/kg/日をそれぞれ投与した。投与回数5回/1週間の割合で9週間投与した。その結果、二酸化ケイ素に起因する体重、行動及び血液、尿、脾臓、肝臓、腎臓のケイ素濃度等の全体的な悪影響は認められなかった。主要臓器、皮膚の内臓的、顕微鏡的所見にも異常は見られなかった。(Elsee, 1958c)

イヌ

1群雄各6-9匹からなる生後8ヶ月のビーグル犬に、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムを二酸化ケイ素として最終的に0.8g/kg/日にるように調整した餌をそれぞれ4週間投与した。ケイ酸ナトリウム及びケイ酸マグネシウムを摂取した群の数匹に多数、多尿症状が観察された。又、ケイ酸ナトリウム及びケイ酸マグネシウムを摂取した群では全ての犬に特徴的な腎臓損傷が認められたが、他のケイ酸化合物では認められなかった。(Newberne & Wilson, 1970)

遺伝毒性

該当文献なし

発がん性

該当文献なし

和名 乳酸  
英名 Lactic Acid

CAS 番号 50-21-5; DL体 598-82-9, D体 10326-41-7, L体 79-33-4 [Merk INDEX]  
別名 2-Hydroxypropanoic acid  
収載公定書 JP (15) 食品 (7) USP/NF (27/22) EP (4)  
用途 安定(化)剤, 可溶(化)剤, 緩衝剤, 基剤, 増味剤, 膨潤調整剤, pH調整剤, 溶解剤, 溶解補助剤

最大使用量  
経口投与 480mg, 静脈内注射 120mg, 筋肉内注射 36mg, 皮下注射 34mg, 一般外用剤 100mg/kg

JECFAの評価 (1973年, 第17回)  
ヒトのADI(1日摂取許容量): "Not Limited (制限せず)" 香料として使用する時, 現在の摂取量では, 安全性に関する懸念はない。(成人の最大耐容量: 1530 mg/kg体重)<sup>1)</sup> (Nazario, 1952)

下記データには乳酸塩を含む

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
ラット	腹腔内投与(乳酸ナトリウム) 経口投与(乳酸)	□2000 □3730	Rhone-Poulenc, 1985 <sup>1)</sup> Smyth et al., 1941 <sup>1)</sup>
モルモット	経口投与	□1810	Smyth et al., 1941 <sup>1)</sup>
マウス	経口投与	□4875	Fitzhugh, 1945 <sup>1)</sup>

マウス, ラット  
ラットに2000~4000 mg/kg体重を皮下投与しても, 死亡しなかったと報告されている。マウスに2000~4000 mg/kg体重を皮下投与したところ, アルカロース発現の有無に関わらず, 死亡した<sup>1)</sup> (Furth & Engel, 1930)。

1 Page Top

反復投与毒性

ラット  
ラット2匹の群に乳酸ナトリウム1000, 2000 mg/kg体重(乳酸として)を14~18日間連日投与した。試験の結果, 善後作用は認められなかった<sup>1)</sup> (Furth & Engel, 1930)。

イヌ  
イヌ2匹に, 乳酸800~1600 mg/kgを2.5ヶ月間に42回経口投与しても, 有害な影響は認められなかった<sup>1)</sup> (Faust, 1910)。

トリ  
10%乳酸を与えると, 炭水化物, 蛋白質, または脂肪含量の高い飼料によって発生するB1欠乏症と類似する多発神経炎性クリーゼ (polyneuritic crises) を引き起こすと報告された<sup>1)</sup> (Lecoq, 1938)。

遺伝毒性

(accessed ; Feb. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44je18.htm>)

1 Page Top

| メニュー |

復帰突然変異試験

ネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium) のTA97, 98, 100, 104を用いた復帰突然変異試験において, 0.5-2.0 μl/プレート の用量で, 代謝活性化の有無にかかわらず, 陰性であった<sup>2)</sup> (Al-Ani & Al-Lami, 1988)。

染色体異常試験

CHO K1細胞(チャイニーズハムスター-脚巢細胞)を用いた染色体異常試験において, 900-1400 μg/mlの用量で, 代謝活性化の有無にかかわらず, 陽性であった<sup>2)</sup> (Morita, 1990)。

生殖性

Fisher344ラットに乳酸カルシウム0.25, 5%を2年間連続投与した。これらはそれぞれ0.2500, 5000 mg/kg体重/日に相当する。有害事象は認められず, いずれの母体および組織においても用量に相関した種々の有意な増加はみられなかった。また, 血液学および血液生化学パラメータにおいても投与に関連した変化は認められなかった<sup>2)</sup> (Machawa et al., 1991)。

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

1 Page Top

ヒトにおける知見

服用  
ヒトに対して, 33%乳酸100 mgを事故により十二指腸内投与したところ, 12時間以内に死亡した<sup>1)</sup> (Leschke, 1932)。

その他

満期産の新生児40名に0.4%DL-乳酸を含む市販の栄養剤を与えた。生後2週~4週の体重増加率に影響は認められなかった<sup>1)</sup> (Jacobs & Christian, 1957)。

生後3ヶ月までの10日間に, 健康な乳児に対して, 0.4~0.5%DL-乳酸によって酸性化した調乳を与えた。尿の酸度が適定可能な程度の増加を示し, 尿pHが低下した。「乳含量の高い」試験食(4/5乳混合物)を与えた乳児の尿への酸排泄量は, 乳含量の低い試験食を与えた乳児の2倍となり, 約33%がアシドーシスを発現した。臨床的には, 体重増加率の抑制, 夜頻量の低下が認められた。酸性化した試験食から「甘いミルク」の試験食に切り替えたところ, 認められた影響は急速に改善した<sup>1)</sup> (Droese & Stolley, 1962)。

0.35%DL-乳酸を, 生後10日~20日の健康な乳児に与えたところ, L(+)乳酸の尿排泄量は3倍, D(-)乳酸の尿排泄量は12倍に増加した。試験食から乳酸を除いたところ, 尿に排泄される乳酸濃度は正常に戻った。試験食に使用したラセミ体混合物の組成はL(+)乳酸80%およびD(-)乳酸20%であったことから, 幼若な満期産児にとって, D(-)乳酸の代謝はL(+)乳酸よりも困難であると考えられる。乳酸の尿排泄量はいずれの型でも増加したことから, 幼若な乳児は, 乳酸含有率0.35%の食事に対応した速度では, 乳酸を利用できないことが明らかになった。多数の乳児は乳酸に耐容性がなかった。そのような乳児には, 急速な体重減少, 頻尿な下痢, 血漿重炭酸濃度の低下, 尿への有機酸排泄量の増加が認められた。試験食から乳酸を除くと, このようなすべての影響は改善した<sup>1)</sup> (Droese & Stolley, 1965)。

ヒトは何世紀もの間, DL-乳酸を含有する果物, サワーミルク, その他の発酵食品を摂取しているが, 有害な影響はまったく認められていない<sup>1)</sup>。

引用文献

1) WHO Food Additive Series No. 5 Lactic acid and its ammonium, calcium, potassium and sodium, 1974 (accessed ; Feb. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je88.htm>)  
2) WHO Food Additive Series No. 48 Aliphatic Acrylic Diols, Triols, and Related Substances, 2002

**和名 乳酸アルミニウム**  
英名 Aluminum Lactate

CAS 18317-91-4  
別名  
収容定容書 局外規(2002) 経口薬-錠剤類(1997)  
用途 賦形剤

最大使用量  
動物外用、口中用 8 mg/kg

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
ラット	腹腔内	6270 mg/kg	RTECS, 1998

反復投与毒性

マウス  
Swiss-W Websterマウス群に乳酸アルミニウムをアルミニウムとして1000, 500, 25 μg/kgを6週間以上連続投与した。体重、尿排泄量、毒性徴候を3日間隔で調べた。運動量は5項目に24時間自動機器により測定した。尿排泄量の減少はいずれの投与群にも認められなかったが、尿には周期的な変化がみられた。体重は対照群と比較して高用量群では増加抑制が認められた。神経毒性徴候はいずれの群でもみられなかったが、局所的な毛細胞が用量に応じて増加した。運動量は対照群と比較して、高用量群では水平方向の運動量より垂直方向の運動量が20%減少した。また、高用量群では対照群と比較して尿中の最大運動量が減少し、持続時間も短くなった。低用量群の運動量は対照群と差がなかった。これらのことから、ヒトにおける推定量以内の投与期間のアルミニウム摂取は運動量から神経行動学的な観点に影響を及ぼすことが示唆された。<sup>4)</sup> (Golub, 1988)

ウサギ

ニュージーランド白色ウサギ群1群4例に乳酸アルミニウム中性水溶液をアルミニウムとして6.2 mg/日、21日間経口投与した結果、心筋組織、脾臓、腎臓に病理組織学的に種々な変化が認められた。しかし、脳、中枢神経系には有意な変化は認められなかった。これに対して、ウサギに乳酸アルミニウムをリボソームに懸濁して60 μg/日を42日間経口投与した群では、脊髄神経に広範な侵害がみられ、壊死化した神経細胞の金属の蓄積を伴っていた。薬理学的な意義については調査中。<sup>5)</sup> (Favaretto, 1992)

ニュージーランド白色ウサギ群1群8例に乳酸アルミニウム0.1 mmol/kgを週5回、4週間投与した。対照群には乳酸トリウム0.3 mmol/kgを投与した。投与群8例中8例で赤球体間質細胞は灰色の顆粒体を含み増強した。その他、赤球体では8例中8例で微小動脈瘤、8例中6例に部分的な硬化症が伴っていた。赤球体の酸化で顕微鏡のない所見は半月体、石灰化を伴う壊死、ポーン層の線維化、ポーン層の腫脹、ポーン層への赤血球滲出であった。乳酸アルミニウムによる赤球体の酸化のメカニズムは明らかではなかった。しかし、病態は赤球体間質細胞へのアルミニウムの沈着が関連し、微小血管病が生じて赤球体間質細胞の融解に繋がると考えられる。硬化症の変化は、微小動脈瘤の顕微鏡的な変化とみなされる。この所見から、アルミニウムはウサギの赤球体に障害を惹起することが示唆された。また、赤球体間質細胞融解、微小動脈瘤の良好な実験モデルでもあった。<sup>6)</sup> (Hong, 1998)

↑ PageTop

遺伝毒性

--	--	--	--

4) Hong CB, Fredenburg AM, Dickey KM, Lovell MA, Yokel RA. Glomerular lesions in male rabbits treated with aluminum lactate: with special reference to microaneurysm formation. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2000; 52: 139-143

5) Gava C, Perazzolo M, Zentilin L, Lewis AG, Corain B, Bombi GG. Genotoxic potentiality and DNA-binding properties of acetylacetone, maltol, and their aluminum (III) and chromium (III) neutral complexes. *Toxicol. Environ. Chem.* 1989; 22: 149-157

6) Golub MS, Gershwin ME, Donald JM, Negri S, Keen CL. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1987; 8: 348-357

7) Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Concurrent ingestion of lactate and aluminum can result in developmental toxicity in mice. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm.* 1992; 77: 95-108

8) Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology* 1989; 40: 231-237

9) Muller G, Bernuzzi V, Desor D, MutinM-F, Burel D, Lehr PR. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods. *Teratology* 1990; 42: 253-281

↑ PageTop

|メニュー|

試験項目	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌TA92, TA98, TA100, TA104	1.5-5.5 μmol/plate 直接法	陰性	Gava, 1988 <sup>7)</sup>

生殖毒性  
該当文献なし

生殖発生毒性

Swiss-W Websterマウス1群15例に乳酸アルミニウムをアルミニウムとして1000, 500 mg/kgを妊娠0-21日まで連続投与した結果、両群ともに母動物に分娩後12-15日で神経毒性徴候、有意な体重減少がみられた。出生率は投与量に応じた体重(F=4.47, p<0.001)、尿原長(F=7.37, p<0.0001)、肥満度(F=8.80, p<0.0002)の減少が観察され、産乳時に認められた。出生率の絶対及び相対肝臓・脾臓重量(F=3.34, p<0.0025及びF=15.54, p<0.001)は対照群と比較して高用量群では減少した。神経行動学的な発見は投与群で遅延したが、ベアフィード(アルミニウム100ppm濃度)対照群と比較して差はなかった。別途に乳酸アルミニウムをアルミニウムとして40, 20, 10 mg/kgを妊娠3, 5, 7, 9, 12, 13, 15日に皮下投与した結果、投与用量に応じた毒性所見が認められた。即ち、奇胎物の降臨、肝臓重量(p<0.0001及びp<0.05)は投与群で有意に増加した。胎仔の頭長は20 mg/kg群で有意に短縮した。<sup>8)</sup> (Golub, 1987)

Swissマウスに乳酸アルミニウム627 mg/kg、水酸化アルミニウム168 mg/kg、水酸化アルミニウム168 mg/kgと乳酸570 mg/kg併用を妊娠8-15日強制経口投与した。その他、乳酸570 mg/kg投与群も設けた。妊娠18日に帝王切開を行い、生存胎仔の性別、体重、形態学的欠損を調べた。母体毒性についても調べた。生殖性予-ウサからは、いずれの群にも胎仔毒性を示唆するものはなかった。ただ、乳酸アルミニウム群では胎仔体重の減少がみられた。この群では、形態学的な変化として、口蓋裂、頭頂骨縫合部の低骨量増加の頻度増加がみられた。これらのことから、妊娠中にアルミニウムを含む化合物を高用量摂取することは避けるべきと考えられた。<sup>9)</sup> (Colomina, 1992)

Wistar系ラット1群8-10例に乳酸アルミニウムをアルミニウムとして400, 200, 100 mg/kgを妊娠1日から分娩時まで連続投与して出生率の死亡率、体重増加、運動神経成熟度を調べた。1群1群には影響は認められなかったが、最初の週の死亡率が増加した。体重増加は一時的に遅延したが、1群1群の少ない出生率は逆な変化がみられた。生存した出生率における運動神経成熟度は出生後2週間は重大な障害が認められた。<sup>10)</sup> (Bernuzzi, 1989)

Wistar系ラット1群8-9例に乳酸アルミニウムをアルミニウムとして400 mg/kgを妊娠1-7日、妊娠1-14日、妊娠1-20日まで連続投与して出生率の死亡率、体重増加、運動神経成熟度、学習能力を調べた結果、1群1群群、死産率、体重増加に影響は認められなかった。負の走地性試験では、妊娠2及び3週目に投与した群の出生率の閉鎖は消失していた。協同性運動、オペラント条件付け試験では、対照群と比較して投与群は中枢神経系の早期中毒が長期閉鎖を示すなど差が認められた。<sup>11)</sup> (Muller, 1990)

以下については該当文献なし

- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

↑ PageTop

参考文献

1) WHO Environmental Health Criteria 194 Aluminium (accessed; Jul. 2005, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc194.htm>)

2) Golub MS, Donald JM, Gershwin ME, Keen CL. Effects of aluminium ingestion on spontaneous motor activity of mice. *Neurotoxicol. Teratology* 1988; 11: 231-235

3) Favaretto M, Zetta PF. Differential aluminum lactate toxicity in rabbits using either aqueous solutions or liposomal suspensions. *Toxicol. Letters* 1993; 68: 133-148



和名 乳酸エチル
英文名 Ethyl lactate

CAS 97-84-3 (DL form), 887-47-8 (L form)
日本の規制: 香料 (類指定)
別名 エチル ラクトート, Lactic acid, ethyl ester (EPA)
収載定書 薬品類(2003)
用途 香料

最大使用量
筋肉注射0.1mg, 歯科外科用及び口中用230mg/g
GRAS GRAS(flavour)(Oral Nutritional Compound) GRAS Listed, 27-Jul-2004
JECFAの評価
approved food additive

JECFA備考: 香料としての現在の摂取量では安全性の懸念はない, 1982年に設定された乳酸及び乳酸エチルのGroup ADIは第57回会議(2001年)において継続された.
JECFA最終評価: 57回会議2001年

急性毒性

LD50, RD50,又はLC50 (ChemDplus Advanced, Ethyl lactate, In Toxnet)

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50 (mg/kg体重), 文献. Rows include Mouse, Rat, Rabbit, Guinea Pig, Marmoset, and Rabbit for various routes like oral, dermal, and intraperitoneal.

マウスの急性毒性

1群4匹の白色マウスに乳酸エチルを投与した. 経口投与では, LD50は2.5 mL/kg (2.6 g/kg bw)であり, LD100は3.0 mL/kg (4.1 g/kg bw)であり, 最小毒性量(4匹中1匹に催吐状態を引き起こす)となる0.1 mL/kgであり, 最大耐用量は0.8 mL/kgであった. 皮下投与では, LD50は2.5 mL/kg bw (2.6 g/kg bw)であり, 最小毒性量は0.8 mL/kg (0.8 g/kg bw)であった. 静脈内投与では, LD50は0.6 mL/kg bw (0.6 g/kg bw)であり, LD100は1.0 mL/kgであり, 最小毒性量は0.3 mL/kgであり, 最大耐用量は0.2 mL/kgであった.

乳酸エチルを吸入させた時の呼吸数が半減させる投与量RD50は約750 - 800 mg/m3であった.

局所刺激性

ウサギ

ウサギの腹部皮膚を対毛した. その皮膚に, 50%乳酸エチルを含む2 cm2の大片密閉ガゼーパッチを密着させる露骨パッチテストを実施したところ, 刺激性は発現しなかった.

モルモット

モルモットの腹部皮膚を対毛した. その皮膚に乳酸エチル0.1 mLを投与したところ, 重篤な刺激性が発現した.

その他の毒性

神経毒性

乳酸エステル類は体内で急速に加水分解し, 乳酸とアルコール体に代謝される. アルコール体は急性神経毒性作用を有する. 通常その作用は多量に投与後あらわれる. アルコールに関する論文では急性神経毒性の無害作用量 (NOAEL)は200 mg/m3であった. L-乳酸は体内で正常に代謝されることから, 神経毒性作用がないと考えられている. この報告を基に, L-乳酸エチルが慢性毒性を発現することを示す事実はない.

代謝

ラット

経口投与時の吸収と代謝: 1群4匹の絶食したラットを麻酔した. その後, 食道と肝門脈に挿管した. それらのラットは挿管経路で10% L-乳酸エチル水溶液(0.84 mol/L), すなわち0.84 mol/L Li-L-lactateと0.84 mol/L ethanolを含む水溶液, あるいは水を投与容量 約1 mLを投与された. 採血は投与0, 5, 20及び40分後に実施した. L-乳酸エチルの吸収パターンは広いピークを示し, 投与5から40分までの血漿濃度はそれぞれ0.03から1.14 mmol/Lまでであった. L-乳酸エチルの投与後では, エタノールと乳酸塩の血漿濃度は原形(L-乳酸エチル)の血漿濃度よりも全体として高かった. その傾向は1匹を除いて, すべての動物において時間と共に増大した. 例外1匹では, 原形(L-乳酸エチル)の濃度に際して, エタノールとL-乳酸塩の最高血漿濃度を示した. 試験管内試験において, L-乳酸エチルをラットの血漿に100 ppm (0.1%) (0.85 mmol/L)になるように添加し, 室温で60分間培養したところ, エタノールと乳酸塩が検出され, L-乳酸エチルの80%が加水分解された.

経口投与時のKm値 (Michaelis数): 試験管内試験及びラット経口投与試験にて, 乳酸エチルの加水分解は証明されている. ラットの鼻上皮, 肝臓及び皮膚のホモジネートにおいて, 乳酸エチルのKm値 (Michaelis数)は同様であった(0.043-0.282 mM). 盲腸でのKm値は中間値であった. 血液及び小腸粘膜は高いKm値であった.

皮膚からの吸収・分布: 乳酸エチルの吸入についての定量測定値はない. 動物での吸入試験から, エステル体加水分解産物を吸収した成績を推測できる. 14Cの乳酸エチルの製剤をラットの皮膚に24時間塗布した時には, 放射活性は皮膚層では痕跡であったが, 毛包, 表皮, 及び真皮にであった. ラットに乳酸エチルを経口投与した後, 肝門脈から検出され, それは加水分解前に部分的に吸収されることを示した.

経口投与での最大耐用量は 250 mg/kg bwであった.

ラットの急性毒性

ラットを空腹にさせてから, 50%乳酸エチル溶液(汎用修正標準5, 10あるいは15 g/kg bw)の投与量で経口投与し, LD50を求めた. 死亡例は5 g/kg投与群になく, 10 g/kg投与群では4/5であり, 15 g/kg投与群では全例であった.

1群雄雄各5匹の若いラットに, 乳酸エチル2000 mg/kg bwを単回経口投与した. すべての動物は投与後14日まで生存した. 試験期間中, 体重への影響はなく, 剖検でも異常所見はなかった. LD50は>2000 mg/kg bwであった.

Wistar及びGlaxo-Wistar系ラット群における腹腔内投与でのLD50は約1000 mg/kg bwであった. 最大耐毒性量はWistar系では750 mg/kg bwであり, Glaxo-Wistar系では<500 mg/kg bwであった. 剖検で異常がなかった最大投与量は>500 mg/kg bwであった. 一般状態は良好及び呼吸困難であった. 剖検所見は腹膜腫瘍, ラブチン, チアノーゼ, 及びゴム様肝であった.

ラットに乳酸エチルを5000 mg/m3までの濃度を4時間吸入させ, 投与後14日観察した. 急性の刺激症状が発症した. 4時間吸入時のLC50は約2400 mg/m3であった.

ラットに乳酸エチルを吸入させた時の呼吸数が半減させる投与量RD50は約750-800 mg/m3であった.

モルモットの急性毒性

モルモットの下肢上部に乳酸エチルを筋肉内投与し, 1週間観察した. 致死量は2.5 mL/kg (2.6 mg/kg bw)であった. 努力呼吸および呼吸困難は1.0 mL/kg (1.0 g/kg bw)で発症した.

ウサギの急性毒性

10羽のウサギに乳酸エチル5 g/kg bwを経口投与し, 1週間観察した. 死亡例は発生しなかった.

反復投与毒性

ラット

12日間経口投与試験: 1群雄各8匹のラットに, 経口投与後, 乳酸エチル(約5 g/kg bw)を5%の割合に選じた飼料を12日間与えた. 1匹が死亡したが, その死因は不明であった. 生存動物に有害な症状は発症しなかった.

28日間吸入投与試験: 1群雄各5匹のラットに, 乳酸エチル(蒸気)の1日8時間吸入投与した. 投与期間は28日間とした. 投与量は第一試験では0, 150, 600及び2500 mg/m3の濃度とし, 第二試験では0, 25, 75及び200 mg/m3の濃度とした. 一般症状, 体重, 臓器重量(例えば, 副腎及び精巣), 血液学的検査, 及び血液生化学検査の結果において, 600mg/m3投与量までは投与に関連した異常な所見はなかった. 最高投与量(2500 mg/m3)では, 対照群(0 mg/m3)に比して, 体重減少, 肝の絶対重量の減少, 胆汁採取量の減少, 及び血球の上昇(赤血球)が有意に認められた. 600及び2500 mg/m3の濃度(120および500 ppm)の高投与量群では, 鼻腔において嗅上皮の上皮及び細胞の過形成が発生した. 200 mg/m3の濃度(40 ppm)はNOAEL(無害作用量)であった.

遺伝毒性

Ames試験: 乳酸エチルはTA 98, 100, 1535, 1537及び1538株では陰性であった.

キロシロジョウバエ: 乳酸エチルはキロシロジョウバエでは陰性であった.

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

ラット

繁殖試験(経口投与): 1群雄25匹の妊娠6-15週(10日間のラットに, 乳酸エチル0 (sham: 対照群), 517,

最小致死量: ヒトは経口投与では0.5-5 g/kg bw, 70kg体重(150ポンド)では1オンス(28.35g)または, 1/4オンス(56.82615cc), 1ポンドであった.

皮膚炎: 25人の健康人で, パッチ試験(maximization test)を実施したところ, アレルギー歴が不明であった1人にアレルギー性接触皮膚炎(様々な程度の紅腫, 浮腫及び水疱を伴った遅延型アレルギー反応で, 特異抗原の皮膚への接触により生じる)が発生した. 10%乳酸エチル含有治療用ゲル製剤により急性紅腫(皮膚赤赤, 血管拡張に由来する紅化)を発生した. 試験6週間後に投与場所がゲル製剤及び1%乳酸エチルのワセリン製剤に毒性反応を示した.

皮膚腐蝕性: パッチテストでは, 25人(男性15人, 女性10人)が乳酸エステル(指定8%)を前腕の内側あるいは背中皮膚に密閉パッチ法(Patch Test)にて投与された. 48時間後, 刺激性はなかった. Maximization test(通常, 被験物を皮内/表皮/基底層の経路にて投与し, 皮膚腐蝕性を判定する試験)では, 25人(男性15人, 女性10人)が被験物部位の皮膚をsodium lauryl sulfateで前処理した後, 乳酸エステル(指定8%)を投与した. 腐蝕性は発生しなかった.

職業暴露限界値(OELs: Occupational Exposure Limits): オランダでのL-乳酸エステル(蒸気)の職業暴露限界値は20 mg/m3(8時間労働平均許容濃度)とされた.

米国の時間加重平均許容濃度(TLV-TWA: Threshold Limit Value - Time Weighted Average): 375から1,500 ppmの乳酸エステルに2-3ヶ月間暴露した労働者には有害事象がみられなかった. 乳酸エステルは強い臭気のため, >200ppmはヒトに不快感を与える. TLVは400 ppm (1,400 mg/m3)である.

参考文献

- 1) 日本医薬品添加剤協会, 乳酸セチル In: 医薬品添加物事典 2005, 日本医薬品添加剤協会, 株式会社薬事日報社, 202頁, 2005.
2) Proposal for GRAS Register Inclusions ? 2004, (accessed ; Dec, 2005, http://www.nfpa.gov/.../register-bata/gras-log-2004.htm, PURASOLVREL: http://72.14.203.104/search?q=cache:V5hskqtdJ0J:www.puracal.com/documents/products/EN-EL.pdf+PURASOLV5C2S AEL+GRASAH+ja)
3) JECFA 食品添加物規制関連情報 詳細画面, 2001年, (accessed ; Dec, 2005, http://fda.hhs.gov/.../info/eservist/SearchApp?key=2485&appkind=Foodaddsearch&searchid=detailpage&searchcondition=)
4) hemDplus Advanced, Ethyl lactate, In Toxnet (accessed ; Sep, 2005, toxnet で「Ethyl lactate」と入力し, 「ChemDplus Lite Record」の「full recode」を出力印刷する: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemdplus/bp/compound/ChemDplus)
5) Latvén AR, Møller H. Comparison of the toxic, chemical and irritating properties of eight organic solvents. J Pharm Exp Ther 1939; 85: 89-94. In: Lundberg P, DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (page 9). (accessed Dec. 2005: http://ebib.arbetsvetenskap.se/ah/1999/sh1999\_08.pdf), and In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tar-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241. (page: 78).
6) Clary JJ, Feron VJ, van Veltuijzen JA. Safety assessment of lactate esters. Regul Toxicol Pharmacol 1998; 27: 88-97. (page 88-87) In: Lundberg P, DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (accessed Dec. 2005: http://ebib.arbetsvetenskap.se/ah/1999/sh1999\_08.pdf)
7) Andersen FA. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and TEA-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 suppl 1: 1-241. In: Lundberg P, DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (accessed Oct. 2005: http://ebib.arbetsvetenskap.se/ah/1999/sh1999\_08.pdf)

8) ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Lactic acid, ethyl ester and Lactic acid, n-butyl ester. Exemptions from the Requirement of a Tolerance. Federal Register 2002; 67(170): 56225-56229. [DODCID:00ae02-7] 40 CFR Part 180 [OPP-2002-0217; FRL-7198-6] (accessed Dec. 2005: <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2002/September/Day-03/p22389.htm>)

9) Sanderson DM. A note on glycerol formal as a solvent in toxicity testing. J Pharm Pharmacol 1959;1:150-155. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21.(accessed Dec. 2005: [http://ebb.arbetsvetenskap.se/eh/1999/ah1999\\_09.pdf](http://ebb.arbetsvetenskap.se/eh/1999/ah1999_09.pdf)), and In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tetra-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241, (page: 78).

10) Lipschitz WL, Upham SD, Hotchkiss CN, Carlson GH. The parenteral use of organic esters. J Pharm Exp Ther 1942;76:189-193. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (accessed Oct. 2005: [http://ebb.arbetsvetenskap.se/eh/1999/ah1999\\_09.pdf](http://ebb.arbetsvetenskap.se/eh/1999/ah1999_09.pdf))

11) Yoshida M, Dumo H, Suzuki O. Evaluation of available energy of aliphatic chemicals by rats: an application of bioassay of energy to monogastric animal. Agr. Biol. Chem. 1971; 35: (8), 1208-1215. In: Ethyl lactate (WHO Food Additives Series 15) (accessed : Dec. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v15j07.htm>)

12) DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of The Netherlands). Lactate esters: Health-based recommended occupational exposure limit. No. 2001/04OSH, The Hague, 6 December 2001, Executive summary page15-20. (accessed Dec. 2005: [www.gr.nl/pdf.php?ID=271&p=1](http://www.gr.nl/pdf.php?ID=271&p=1))

13) HSDB, 2002: Hazardous Substances Databank Number: 412, ETHYL LACTATE, CASRN: 97-84-3, (page 1-18) Last Revision Date: 20021018 (accessed Dec. 2005: Toxnetに「ETHYL LACTATE」入力, HSDB をクリックする。 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>)

14) Gosselin, R.E., H.C. Hodge, R.P. Smith, and M.N. Gleason. Clinical Toxicology of Commercial Products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1978, p. B-136\*\*PEER REVIEWED\*\* In: HSDB, 2002: Hazardous Substances Databank Number: 412, ETHYL LACTATE, CASRN: 97-84-3, Last Revision Date: 20021018 (accessed Dec. 2005: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>)

15) Clary JJ, Feron VJ, van Velthuisen JA. Evaluation of Potential Neurotoxic Effects of Occupational Exposure to (L)-Lactates. Regd Toxicol Pharmacol. 2001; 33(1):21-28. PMID: 11259176.

16) Falke HE, Bosland MC, Van den Berg F. Study on the in vivo absorption and hydrolysis of ethyl-L-lactate in the rat gastrointestinal tract. Unpublished report from TNO, Zeist submitted to WHO by C. V. Chania Combinatie, Amsterdam C.C.A., Gorchem, The Netherlands, 1981. In: 529. Ethyl-L-lactate (WHO Food Additives Series 17), (accessed Dec. 2005: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17j09.htm>)

17) Protty C, George D, Leach RW et al. The mode of action of ethyl lactate as a treatment for acne. Br J Dermatol 1984; 110:475-485. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (page 6).(accessed Oct. 2005: [http://ebb.arbetsvetenskap.se/eh/1999/ah1999\\_09.pdf](http://ebb.arbetsvetenskap.se/eh/1999/ah1999_09.pdf))

18) Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, Gleason MN. Clinical Toxicology of Commercial Products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1978, p. B-136\*\*PEER REVIEWED\*\* In: HSDB, 2002: Hazardous Substances Databank Number: 412, ETHYL LACTATE, CASRN: 97-84-3, Last Revision Date: 20021018 (accessed Dec. 2005: Toxnetに「ETHYL LACTATE」入力, HSDB をクリックする。 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>)

19) Marot L, Grosshans E. Allergic contact dermatitis to ethyl lactate. Contact Dermatitis 1987;17:45-48. In: Lundberg P. Toxicology and risk assessment, NIWL: Consensus Report for Some Lactate Esters. In: Montelius J (eds) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards: XX : XX (Arbete och Halsa: 1999:26) Stockholm: National Institute for Working Life, 1999: 75-82, Arbete och Halsa. (accessed Dec. 2005:

[ebb.arbetsvetenskap.se/eh/1999/ah1999\\_28.pdf](http://ebb.arbetsvetenskap.se/eh/1999/ah1999_28.pdf)) (page 79), and In: CHEMINFO Record Number: 795, CCOHS Chemical Name: Ethyl lactate. CHEMINFO database contact CCOHS. c2005 Canadian Centre for Occupational Health & Safety (accessed Dec. 2005: <http://ntox.org/databank/documents/chemical/lactacid/cia795.htm>)

20) Kligman, A. M. 1978a. Report to RIFM, May 6. In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tetra-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1988; 17 (suppl 1): 1 - 241. (pages 175, 182).

21) Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of The Netherlands. 2001) Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of The Netherlands. Lactate esters: Health-based recommended occupational exposure limit. No. 2001/04OSH, The Hague, 6 December 2001, Executive summary page15-20.(accessed Dec. 2005: [www.gr.nl/pdf.php?ID=271&p=1](http://www.gr.nl/pdf.php?ID=271&p=1)) (page 19).

↑ Page Top

|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 乳酸セチル  
英名 Cetyl Lactate

CAS 35274-05-6 (DL form)  
別名 n-Hexadecyl lactate, n-Hexadecyl-2-hydroxypropanoate  
収載定書 薬高規(2003) 新薬基・新配規(1999)  
用途 基剤, 軟化剤

最大使用量  
一般外用剤 20mg/g<sup>1)</sup> (日本医薬品添加剤協会, 2005)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>10000	<sup>2)</sup> Andersen, 1989 <sup>3)</sup> DECOS, 2001

反復投与毒性

ラット  
経口投与試験, 6週間, 口紅製剤:1群雌各15匹のラットに7.5%乳酸セチル, pH 7.3の口紅製剤(乳酸セチル 75 mg/kg bw/日)を週5日間で6週間経口投与した。対照群のラットにはココ油1000 mg/kgを投与した。対照群に比して投与群では、血清アルカリフォスファターゼ値及び腎臓量が増加したが、毒性学的な差異は認められなかった。同様に、組織学的所見にも毒性学的な差異は認められなかった。<sup>4)</sup> (Lundberg, 1999) LOAEL(最小有害作用量)は75 mg/kg b.w./日であった。<sup>3)</sup> (DECOS, 2001)

経皮投与試験, 13週間, アフターシェーブローション:1群雌各15匹のSprague-Dawley NDS/FBR系ラットを用いた。無処置対照群と投与群を設けた。0.75%乳酸セチル, pH 7.0-8.0のアフターシェーブローション(Avon Products, Inc., 1995)を週5日間の13週間(88回)経皮投与した。高投与量は1870mg/kg bw(1.9 mL/kg)であった。投与は腹部皮膚を丁寧に剃毛し、被験体を塗布した。一般状態は毎日観察し、体重は毎週測定し、採血は試験7及び13週目に行った。全例が試験終了期間まで生存した。試験終了後に動物を屠殺した。投与4回目の投与群において、皮膚に一過性で散発的な小さな皮膚刺激が見られた。投与群の1匹に、興奮が塗布5週目から試験終了まで観察された。体重増加、尿検査成績、臓器重量、剖検所見及び組織学的検査成績において、対照群と投与群との間に有意な差がなく、また、毒性学的な意味のある所見も認められなかった。<sup>2)</sup> (Andersen, 1989), <sup>4)</sup> (Lundberg, 1999)

経皮投与試験, 13週間, ローションクリーム:1群雌各15匹のOtl-Crl:CD(SD)系ラットに1%乳酸セチル, pH 7.3のローションクリーム(Avon Products, Inc., 1995)を週5日間の13週間(87回)経皮投与した。高投与量は820 mg/kg bwであった。局所投与は腹部皮膚を丁寧に剃毛し、被験体を塗布した。一般状態は毎日観察し、体重は毎週測定し、採血は試験7及び13週目に行った。全例が試験終了期間まで生存した。試験終了後に動物を屠殺した。投与7週目までに投与群において、一過性で散発的な小さな皮膚刺激が見られた。投与群での体重増加は対照群と同様であった。Hb, MCV及びWBCは投与7週目までは対照群に比して投与群で増加したが、投与13週目では毒性学的な意味のある差異は認められなかった。WBC分画では、好中球/リンパ球の比は投与7と13週目まで有意に上昇した。13週目のSGPT値は有意に低下した。これらの変化は正常値の上限内の変動であることから、毒性学的な意味のある差異ではなかった。尿検査成績は正常範囲内であった。剖検所見にも、投与に関連した変化はなかった。臓器重量の絶対値と相対値ともに投与群で有意に増加した。組織学的検査成績には投与に関連した障害は見られなかった。<sup>2)</sup> (Andersen, 1989), <sup>4)</sup> (Lundberg, 1999)

1 Page Top

以下については該当文献なし  
E 遺伝毒性  
H 発癌性  
D 生殖発生毒性

局所刺激性

ウサギ  
乳酸セチルはウサギの皮膚に対して重症な刺激性を示さなかったが、Eyestex assay protocol(試験管内試験)では軽度から中等度の刺激性を示した。<sup>2)</sup> (Andersen, 1989), <sup>4)</sup> (Lundberg, 1999), <sup>6)</sup> (Clary et al, 1998), <sup>7)</sup> (Larven et al, 1939)

乳酸セチルを0.5%から9%まで含む製剤はウサギの皮膚でのsingle insult occlusive patch test (SIOPT:単回傷害パッチテスト)<sup>8)</sup> (Avon Products, Inc., 1995)とSOP<sup>9)</sup> (Avon Products, 1987)に従い実施した。製剤のpH(NA, 6.2-8.0)及び乳酸セチル濃度(0.5-9%)の影響は受けなかった。乳酸セチルの安全性におけるElderの試験成績<sup>8)</sup> (Elder, 1982)は5-25% 溶液では一次刺激物質に該当しなかった。<sup>2)</sup> (Andersen, 1989)

その他の毒性

急性毒性  
鼠モルモット10匹を用いた。0.75%乳酸セチル製剤の皮膚アレルギー試験はMagnusson-Kligman maximization test法にて実施した。その製剤をpropylene glycolと50% aq. Freund's adjuvant (FCA)の基剤で1/2の濃度に調整し、それ(0.375%乳酸セチル)を0.05 mL皮内投与した(誘導期)。その1週間後、ワセリンに混和した0.75%乳酸セチルを、前に皮内投与した皮膚に塗布した(局所ブスター期)。さらに2週間後、ワセリンに混和した乳酸セチルの0.75%あるいは0.375%の被験体を密閉パッチ法で皮内投与した皮膚に塗布した(チャレンジ期)。その48及び72時間後に、投与局所を判定した。0.75%乳酸セチル製剤は陰性であった。<sup>2)</sup> (Andersen, 1989), <sup>11)</sup> (Elder, 1982)

ヒトにおける知見

皮膚への刺激性  
ヒトの皮膚に対して2.5-5%乳酸セチル水溶液は単回塗布投与では僅かな一過性反応を発生させた。<sup>2)</sup> (Andersen, 1989), <sup>11)</sup> (Elder, 1982)

急性毒性

200人でのrepeat-insult patch test (RIPT:反復傷害パッチテスト)において、5%乳酸セチル水溶液は刺激性及び悪作性を示さなかった。<sup>1)</sup> (Andersen, 1989), <sup>10)</sup> (Elder, 1982)

労働者への刺激性

オランダ職業曝露基準専門委員会は、L-乳酸セチルの最小致死量(critical endpoint)は職業曝露に準じて、吸入経路から求めるべきであると考へた。吸入投与での乳酸セチルの閾値は求められていないことから、委員会は職業曝露における健康人での曝露限界(OEL: occupational exposure limit)を勧告できない。乳酸セチルは上気道に対して刺激性がある。<sup>3)</sup> (DECOS, 2001)

1 Page Top

参考文献

- 1) 日本医薬品添加剤協会, 乳酸セチル in: 医薬品添加剤事典 2005, 日本医薬品添加剤協会編, 株式会社薬事日報社, 2003頁, 2005.
- 2) Andersen FA. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and TEA-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int Toxicol 1998;17 suppl 1: 1-241, (page 74-77).
- 3) DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of the Netherlands). Lactate esters: Health-based recommended occupational exposure limit. No. 2001/040SH, The Hague, 6 December 2001, Executive summary pages 15-20. (accessed Nov. 2005: www.gr.nl/pdf.php?ID=271&p=1)

- 4) Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (accessed Nov. 2005: http://ehb.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999\_09.pdf)
- 5) Avon Products, Inc. 1995. Summary of data on Cetyl Lactate 100% that includes acute oral, short-term oral subchronic dermal, single skin, contact allergy, Draize eye, and in vitro ocular irritation tests. Unpublished data submitted to CTFA (95-AHA-33). 99 pp. In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241, (page 84-85).
- 6) Clary JJ, Feron VJ, van Vethuisen JA. Safety assessment of lactate esters. Regul Toxicol Pharmacol 1988;2:78-97. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. (accessed Nov. 2005: http://ehb.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999\_09.pdf)
- 7) Larven AR, Molitor H. Comparison of the toxic, hypnotic and irritating properties of eight occupational solvents. J Pharm Exp Ther 1939;85:89-94. In: Lundberg P. DECOS and SCO basis for an occupational standard. Lactate esters. Arbete och Halsa 1999; 9: 1-21. page 7 (accessed Nov. 2005: http://ehb.arbetsvetenskap.se/ah/1999/ah1999\_09.pdf)
- 8) Avon Products, Inc. 1987. Standard operating procedures for the conduct of a nonclinical laboratory study, Avon primary skin irritation-single occlusive patch. Unpublished data submitted by CTFA (95-AHA-55).4 pp. In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241, (page 85).
- 9) Elder, R. L. ed. 1982. Final report on the safety assessment of Cetyl Lactate and Myristyl Lactate. J Am. Coll. Toxicol. 1: 87-107. In: Andersen FA. Safety assessment of cosmetic ingredients: Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol 1998; 17 (suppl 1): 1-241, (page 182).

1 Page Top

| メニュー |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 乳糖

英文名 Lactose

CAS 63-42-3(無水物)

別名 Lactose Monohydrate、ダイラクトーズ、ダブレトーズ、メグレラクトーズ、Pharmatose、FAST-FLO

収載公定書 JP(15) USP/NF(27/22) EP(4)

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 甘味剤, 矯味剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, コーティング剤, 糖衣剤, 等張化剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤

## ☑最大使用量

経口投与 適量、静脈内注射 1250mg、筋肉内注射 40mg、皮下注射 75mg、動脈内注射 180mg、皮内注射 0.5mg、舌下適用 756mg、直腸腔尿道適用 1136mg、歯科外用及び口中用 500mg

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](#) |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 尿素  
英名 Urea

CAS 57-13-6  
別名  
収載定規書 JP(15) 製薬(1999)-錠配規 USP/NF(28/23) EP(5.4)  
用途 安定(化)剤, 窒素剤, 窒素調整剤, 粘剤, 溶解補助剤

最大使用量  
静脈内注射 50 mg, 筋肉内注射 40 mg, 皮下注射 50 mg, 一般外用剤 50 mg/g, 殺虫剤 882.5 mg/g

JECFAの評価  
現在の使用を認める。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	1 g/kg	RTECS, 1987
	静脈内	4600 mg/kg	RTECS, 1977
	腹腔内	8608 mg/kg	RTECS, 1935
ラット	経口	471 mg/kg	RTECS, 1988
	静脈内	300 mg/kg	RTECS, 1977
	腹腔内	5 g/kg	RTECS, 1987
	皮下	200 mg/kg	RTECS, 1977
	気管内	57 mg/kg	RTECS, 1988
ウサギ	経口	10 g/kg	RTECS, 1953
	静脈内	800 mg/kg	RTECS, 1935
	皮下	1000-2000 mg/kg	Abderhalden, 1935 <sup>1)</sup>
ハムスター	静脈内	4000-8000 mg/kg	Abderhalden, 1935 <sup>1)</sup>
イヌ	静脈内	3000 mg/kg	Abderhalden, 1935 <sup>1)</sup>
	皮下	3000-9000 mg/kg	Abderhalden, 1935 <sup>1)</sup>
ウシ 雄	経口	11 mg/kg	Dinning, 1948 <sup>1)</sup>
	経口	180 mg/kg	Stiles, 1970 <sup>1)</sup>
ポニー	経口	441 mg/kg	Hintz, 1970 <sup>1)</sup>

1 PageTop

反復投与毒性

マウス  
C57B1/6マウス雄に尿素を4.5%(約6750 mg/kg/日), 0.90%(約1350 mg/kg/日), 0.45%(約675 mg/kg/日) 飼料に混入して1年間与えた。対照群は雄各100例を用いた。尿素は融点による確認を行った。生化学的検査と血液学的検査は本試験では実施しなかった。体重の抑制はいずれの群の雄でも認められなかった。いずれの群の生存率が雄の減少は認められなかった。雌では、中間用量群で悪性リンパ腫の発現頻度が有意に増加した。悪性リンパ腫の頻度は対照群10/92, 低用量群7/43, 中間用量群10/38( $p=0.008$ ), 高用量群9/50であった。中間用量群での悪性リンパ腫の頻度増加は用量相関性がないことから、生物学的な意義には意義が認められなかった。尿素は本試験ではがん原性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Fleischman, 1980)

その他の毒性

ヒトにおける知見

尿用  
尿素肥料を食塩として誤飲して80名の患者が入院をした。認められた症状は悪心、継続的で強い嘔吐、興奮、重度な一般的な虚脱であった。患者全例が完全に回復するには数日を要した。<sup>1)</sup>(Steyn, 1981)

その他

健康な被験者4名に尿素 15 gを経口投与(約250 mg/kg)した結果、投与後15-60分以内で血中尿素が投与前値と比較して30 mg/100mL上昇して平均42(40-46)mg/100mLとなった。血中尿素の上昇は投与後3時間後で元の状態に復した。腎疾患患者15名に同様に尿素 15 gを経口投与した結果、血中尿素が投与前値と比較して平均50(28-220) mg/100mL上昇して平均75(38-289)mg/100mLとなった。血中尿素の上昇は投与前の状態に復するには4時間以上を要した。<sup>1)</sup>(Archer, 1925)

健康な被験者6名に尿素血圧を惹起させるために尿素 2000-3000 mg/kgを1時間ごとに24時間経口投与した結果、血清尿素窒素量は80-120 mg/100mLを示した。なお、測定は血中(血清)尿素を求めて、血中尿素窒素量に換算した。換算率は2.14とした。<sup>1)</sup>(Eknoyen, 1969)

被験者の尿素窒素量が45 mg/100mL(血中尿素; 約96 mg/100mL)以下の場合には、毒性徴候は認められなかった。食思不振、悪心、嘔吐は約80 mg/100mL血中尿素; 約150 mg/100mLであった。<sup>1)</sup>(Crawford, 1925)

腎障害患者に60-90日間尿素を300-600 mg/100mL投与した場合、倦怠感、嘔吐、衰弱、傾眠、出血がみられた。血中尿素の濃度が300 mg/100mL以下の場合にはこれらの患者では耐性は良好であった。<sup>1)</sup>(Hohnson, 1972)

健康な被験者6名に血清尿素窒素濃度を80-120mg/100mL(血中尿素; 約128-257mg/100mL)に24時間以上維持した。出血時間の遅延、血小板凝着性の顕著な現象が6名中5名に認められた。<sup>1)</sup>(Eknoyen, 1969)

ヒト血小板のin vitroにおける酸素取込が尿素濃度500, 300, 100 mg/100mLでそれぞれ19%, 14%, 7%減少した。<sup>1)</sup>(Schneider, 1967)

経口中毒性の小児の低体重と血中尿素との関連を調べた。低体重の小児16名の血中尿素平均値は、正常な体重の小児80名の平均値(18.6 mg/100mL)と比べて統計学的に有意な上昇(23.2 mg/100mL;  $p<0.02$ )がみられた。<sup>1)</sup>(McKay, 1984)

成人に尿素1日量80 g(約1000mg/kg/日)を分割して3日と1/4以上与えた結果、種のクリアランス時間の遅延が認められた。<sup>1)</sup>(Parkoff, 1958)

尿素を水に溶解した場合の刺激性について、乱切った皮膚で調べた結果、連日適用9日目に7.5%尿素液では軽度、30%尿素液では顕著な皮膚刺激性を示した。<sup>1)</sup>(Frosch, 1977)

尿素30%液300 mLの羊水内投与を行い、治療として産産に応用した。<sup>1)</sup>(Anteby, 1973)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.32 Urea. (accessed; Jul, 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32a16.htm>)
- 2) Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H Results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. Sangyo Igaku 1985; 27: 400-419

1 PageTop

ラット

Fischer 344ラット雄雄1群50例に尿素を4.5%(約2250 mg/kg/日), 0.90%(約450 mg/kg/日), 0.45%(約225 mg/kg/日) 飼料に混入して1年間与えた。尿素は融点による確認を行った。生化学的検査と血液学的検査は本試験では実施しなかった。用剤時体重の抑制はいずれの群の雄でも認められなかった。中間用量群雄ラットでは、対照群(9%)と比較して生存率の減少(8%)がみられた。他の投与群の生存率には差が認められなかった。投与群雄では、腎臓細胞腫瘍の発生頻度( $p=0.008$ )で直線性に増加がみられ、高用量群では高い頻度( $p=0.004$ )を示した。腎臓細胞腫瘍の頻度は、対照群21/50, 低用量群27/48, 中間用量群で25/48, 高用量群で35/50であった。腎臓細胞腫瘍は対照群でも全例(100%)に起こる可能性があることから、ラットにおける腎臓細胞腫瘍の統計学的に有意な増加をしても、生物学的な意義については明らかではなかった。<sup>1)</sup>(Fleischman, 1980)

イヌ

腎臓の片側を摘出したイヌ12例に10%尿素液3000-4000 mg/kgを皮下に8時間毎に45日間投与した結果、血清尿素濃度が投与後800-700 mg/mLとなった。軽度な傾眠、利尿の増加を除き、尿素は重篤な毒性徴候は惹起させなかった。<sup>1)</sup>(Balestri, 1971)

反動動物

投与量を漸増して1782mg/kg/日まで70日間実施した結果、不快感を与えることはなかった。<sup>1)</sup>(Dinning, 1948)

尿素に耐性のないヒツジ、ウシでは、尿素それぞれ168 mg/kg/日, 232 mg/kg/日で突然死を起こした。<sup>1)</sup>(Satapathy, 1963)

尿素への耐性は、空腹、低タンパク飼料の場合には減少した。<sup>1)</sup>(Blood, 1963)

若齢ウシに尿素を4.3%(約1290mg/kg)飼料に混入して12か月間与えた。利尿の亢進が試験期間中認められた。組織学的には、腎臓の硝子体毒性、尿管管内、腎臓壊死部数が増加した。<sup>1)</sup>(Hart, 1939)

1 PageTop

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TA98 TA100, TA1535 TA1537, TA1538	5-5000 $\mu$ g/plate 直接法 代謝活性化法	陰性	Shimizu, 1985 <sup>2)</sup>
マウス リンフォーマ TK	マウス リンパ細胞	329-828 $\mu$ M/L 直接法 代謝活性化法	陰性 陰性	Garberg, 1988 <sup>1)</sup>
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来線維芽細胞	18 mg/mL 直接法 代謝活性化法	陰性 陰性	Ishidate, 1977 <sup>1)</sup>
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来線維芽細胞	13 mg/mL 直接法 代謝活性化法	陰性 陰性	Ishidate, 1977 <sup>1)</sup>
染色体異常 (in vitro)	ヒトリンパ球	50 $\mu$ M	陰性	Oppenheim, 1985 <sup>1)</sup>
染色体異常 (in vitro)	骨髄細胞	125 g/kg	陰性	Oppenheim, 1985 <sup>1)</sup>

病原性

反復投与毒性マウスを参照

以下については該当文献なし

生殖発生毒性

ヒト所制毒性

和名 濃グリセリン  
英名 Concentrated Glycerin

CAS 56-81-5

別名 グリセロール, Glycerol

収載公定書 JP(15) 食品(第7版) 医薬品・化粧品(第2版) USP(23) EP(2)

用途 安定(化)剤, 可塑剤, 可溶(化)剤, 基剤, 増味剤, 結合剤, コーティング剤, 剥皮, 潤滑剤, 潤滑剤, 潤滑剤, 等強化剤, 粘着剤, 粘着剤, 分散剤, 溶剤, 溶解剤, 溶解補助剤, 流動化剤

最大使用量

経口投与1920mg, 静脈内注射12.5g, 筋肉内注射80mg, 皮下注射80mg, 一般外用剤400mg/g, 舌下適用50mg/g, 耳鼻科用剤25mg, 眼科用剤20mg, 歯科外用および口内用400mg/g, 皮膚科外用適用256mg

JECFAの評価

人に対する1日許容摂取量(ADI)は明示されていない。

単回投与毒性

LD<sub>50</sub>又はLD<sub>01</sub>

動物種投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
天然グリセリン ラット(雄) 経口	LD <sub>50</sub> 27.5 mg/kg	Smyth et al., 1941
ラット(雌) 経口	LD <sub>50</sub> 27.2 mg/kg	Hine et al., 1953
合成グリセリン1 ラット(雄) 経口	LD <sub>50</sub> 27.2 mg/kg	Hine et al., 1953
天然グリセリン ラット(雄) 経口	LD <sub>50</sub> 17.2-22.7 mg/kg	Atlas Co., 1961
ラット(雌) 経口	LD <sub>50</sub> 22.1-28.8 mg/kg	
合成グリセリン2 ラット(雄) 経口	LD <sub>50</sub> 19.4-28.6 mg/kg	Atlas Co., 1961
ラット(雌) 経口	LD <sub>50</sub> 19.8-28.4 mg/kg	
天然グリセリン マウス 経口	LD <sub>50</sub> 20.65±0.47 cc/kg	Anderson et al., 1950
合成グリセリン1 マウス 経口	LD <sub>50</sub> 20.81±0.58 cc/kg	Anderson et al., 1950
天然グリセリン マウス(雄) 経口	LD <sub>50</sub> 23±1.3 mg/kg	Hine et al., 1953
合成グリセリン1 マウス(雄) 経口	LD <sub>50</sub> 23±1.9 mg/kg	Hine et al., 1953
天然グリセリン モルモット 経口	LD <sub>50</sub> 7.75 mg/kg	Smyth et al., 1941
天然グリセリン モルモット 経口	LD <sub>50</sub> 10±1.3 mg/kg	Hine et al., 1953
合成グリセリン1 ウサギ 経口	LD <sub>50</sub> 4-18 cc/kg	Deichmann et al., 1941

合成グリセリン1: プロピレンから合成, 合成グリセリン2: 糖質から合成

PageTop

反復投与毒性

20匹のグループにそれぞれ、水及び10mL/1kgの20%グリセロール水溶液を40日間投与した。尿管におけるカルシウムの堆積が報告されたが、その他の影響は報告されなかった。<sup>1)</sup>(Kopf et al., 1951)

ら、妊娠したラット6匹ずつの2グループに分けた。ひとつのグループに、妊娠期間中及び出産後12週間薬剤を投与し続けた。ラットの子供(F1)の成長を60日間観察し、100日後にF1世代のラットの一部分について、生後期の組織学的検査を行った。10匹の雄とF1世代の10匹の雌の交配した。これらのラットにはグリセロールを投与したことは、F1およびF2世代の子供の成長と発情期の発生周期に影響を与えなかった。<sup>1)</sup>(Wegener, 1953)

生殖毒性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける見解

副作用

その他

14名の学生(男性10名, 女性4名)に95%グリセロール110gを50日間毎日、食事と一緒に与えた。尿酸の排泄と維持代謝に際した影響はなく、赤血球、白血球及びヘモグロビン量も変化はなかった。副作用も報告されなかった。<sup>1)</sup>(Johnson, 1933)

引用文献

1) Greig JB, WHO Food Additive Series No.10, Glycerol and glycerol diacetate. Twentieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives (JECFA). Geneva, 1976. (accessed: December 2003, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v10je08.htm)

PageTop

メニューへ |

ラットに5, 10 および 20%の天然グリセロールまたは、合成グリセロールを含む餌を与えた。20%のグリセロールを含む餌を与えられたグループは1年間、その他のグループは2年に年間飼育した。20%のグループで肝臓及び肝臓グリコーゲン量は天然および合成グリセリンを与えられたグループ間で類似していた。臓器/全体重比について、20%の合成グリセリンを与えられたラットは、標準のラットと比較して肝臓の重量が重く、5%の合成グリセリンを与えられたラットは5%の天然グリセリンを与えられたラットと比較して、心臓の重量が増加した。肝臓、脾臓、副腎、腎臓、膀胱及び生殖腺の組織学的検査を行ったが、薬剤(天然及び合成グリセロール)あるいは薬剤濃度による影響を明らかにできなかった。<sup>1)</sup>(Hine et al., 1953)

5匹ずつのラット2グループに、容量比5%の天然グリセリンまたは、5%の合成グリセリンを与えた。餌は任意に与え、1ヶ月ごとに、血液学的研究(ヘモグロビン、赤血球、白血球およびその分類)を行い、実験終了時に、心臓、肺、脾臓、胃、腸、腎臓、胸腺、甲状腺及び腎臓について、組織学的検査を行った。体重は、グリセリンを摂取しているグループでわずかに増加した。テストグループと対照グループで、血液学的数値は類似していた。血液学的研究は、表皮と骨髄の結合部付近に石灰化した固まりを含むことを示した。この他に化合物に関連する影響は観察されなかった。<sup>1)</sup>(Anderson et al., 1950)

性別によって均等に分けられた18匹のラットのグループにそれぞれ0%, 20%, 10%, 5%の天然グリセロールを含む餌、および、0%, 20%, 10%, 5%の合成グリセロールを含む餌を50週間投与した。(合成グリセロールは、糖質の加水分解により合成され、1,2-β-D-ブタントリオール 0.11%及び1,2-β-D-ブタントリオール 0.09%を含む)タンパク質の量は、試験用の餌と対照用の餌の間でリジン/タンパク質によってバランスを保ち、餌のカロリーは同等であった。試験区と標準区のラットの成長速度に顕著な差はなかった。組織と臓器に対する病理学的検査を行ったところ、以下鼠体の成長に最も大きな影響を与える可能性を示した。しかし、どの成長点においてもグリセロールに起因すると考えられる視覚的または顕微鏡的検査はなかった。組織と臓器に対する病理学的検査において、グリセリンの摂取及び投与量の差に関連する重要な病理学的結果は示されなかった。雄のラットについて、試験区と標準区のラットの出生率に有意な差はなかった。雌のラットについて、対照区のラットに関する病理学的な調査結果は示されなかったが、試験区のラットの出生率に関しては、雄のラットと類似の結果が観察された。<sup>1)</sup>(Atlas Chemical Co., 1969)

性別によって均等に分けられた48匹のラットのグループにそれぞれ0%, 20%, 10%, 5%の天然グリセロールを含む餌、および、0%, 20%, 10%, 5%の合成グリセロールを含む餌を2年間投与した。(合成グリセロールは、糖質の加水分解により合成され、1,2-β-D-ブタントリオール 0.11%及び1,2-β-D-ブタントリオール 0.09%を含む)タンパク質の量は、試験用の餌と対照用の餌の間でリジン/タンパク質によってバランスを保ち、餌のカロリーは同等であった。グリセロールを含む餌を与えられたラットは標準のラットよりも急速に体重が増加した。雄及び雌のラットの臓器/全体重比について、20%のグリセロールを含む餌を与えられた場合、腎臓の重量が著しく増加し、10%のグリセロールを含む餌を与えられたラットは、心臓の重量が著しく増加した。臓器と組織に関する組織病理学的な検査において、薬剤(天然及び合成グリセロール)あるいは薬剤濃度に関連する影響を明らかにできなかった。<sup>1)</sup>(Atlas Chemical Ind., 1969)

PageTop

遺伝毒性

該当文献なし

発がん性

該当文献なし

生殖発毒性

ラットに、61%のゼンブンを含み、グリセロールを含まない餌、20%のゼンブんと41%のグリセロールを含む餌、及び、61%のグリセロールを含み、ゼンブンを含まない餌をそれぞれ与えた。41%のグリセロールを含む餌を与えられたラットは、繁殖を妨げられなかった。しかし、61%のグリセロールを含む餌を与えられたラットは、栄養が不適切であったため、妊娠しなかった。<sup>1)</sup>(Johnson et al., 1933)

9匹の雄と18匹の雌のグループに30%のグリセロールを含む餌を与えた。この餌を食べたラットは7世代にわたって繁殖を繰り返した。この餌を与えられた雌から生まれた子供は標準の雌と比較して、平均20%体重が軽かった。これより少ない量のグリセロールを用いた研究は、餌の栄養が不適切であったため成功しなかった。<sup>1)</sup>(Guerrant et al., 1947)

ラット(雄雌を均等に分けた)2グループに、体重100gあたり1mLの高麗水または、体重100gあたり1mLの20%グリセロール水溶液を与え、それぞれのグループから動物(P)を育成した。それぞれのグループか

和名 濃塩化ベンザルコニウム液50

英文名 Benzalkonium Chloride Concentrated Solution 50

CAS

別名

収載公定書 JP(15)

用途 防腐剤, 保存剤

□ 最大使用量

眼科用剤 0.2  $\mu$ l/mL

以下については該当文献なし。【塩化ベンザルコニウム】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

↑ PageTop

| メニューへ |

和名 ノニル酸フェニルアミド
英名 4-Hydroxy-3-methoxybenzyl Nonanoic Acid Amide

CAS 2444-48-4
別名 ノニル酸フェニルアミド(502108), N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ノニルアミド
収載分定書 薬品類(2003) FDA (CITE: 21CFR172.515: Nonanoic acid; pelargonic acid.)
用途 軟化剤, 安定(化)剤

E最大用量

E GRAS
なお、2004年のCOT報告では「In the USA it has been given GRAS (Generally Regarded as Safe) status by the FDA as a food flavour.」と記載されているが、不明である。(COT/04/8, 2004).

E単回投与毒性

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

ノニル酸フェニルアミド(NV)については非常に限られたデータだけが利用可能である。即ち、マウスの腹腔内投与のLD50値(8mg/kg)が、カプサイシンの比較可能な成績であった。

E反復投与毒性

ラット
ラットにNVをした飼料を90日間与えた。NV投与量はおよそ10mg/kgの体重/日であった。この投与量は、毒性効果が見られなかったため、NOAELと考えられる。

Eウサギ

1群雄雄各3羽にNVとnicoboxilを併用投与する皮膚毒性試験: nicoboxil 0.25と1mg/kg、及びNV 0.38と1.5mg/kgの投与量を含むクリームエッセンスをウサギ皮膚に塗布した。

Eその他の毒性

急性毒性
マウスでの急性試験はOECDガイドライン(No. 429)に従い、マウスの局所閉鎖法の検査法にて実施した。

E吸収, 代謝

利用可能なデータはわずかである。NVは非経口投与時に経口投与よりも高い急性毒性を示したことから、経口からの吸収が低いことが示唆された。

Eラットの皮膚

ラットの皮膚: Kesting GBらには、OD-Vラット雄を用いた。NVを酸性緩衝生理食塩水に溶解し、非閉鎖状態でラットの皮膚に塗布した。

Eウサギの皮膚

ウサギの皮膚: Fang JFらによると、NVは閉鎖帯にて水和油の乳剤での脱水性軟膏をウサギの皮膚に14日間適用すると、NV 2mg/kgを静脈内投与した時のt1/2は11分、クリアランスは102mL/kg/minであった。

E代謝経路とヒト培養細胞での細胞毒性

代謝経路とヒト培養細胞での細胞毒性: NVは体内に吸収された後、肝臓の加水分解(Aliphatic hydroxylation)されるのが主な代謝経路であった。

E薬理作用

ラット
ラットにNVあるいはカプサイシン50mg/kgを静脈内投与し血液と尿の薬物動態を経時的に調べたところ、カプサイシンと異なり、NV尿内濃度はNV血液内濃度より高かった。

Eヒトにおける知見

吸入
ボランティアでの研究: 軽症な喘息患者を含むボランティアにて、NVを吸入した時の心拍数、血圧、酸素飽和、およびFEV1(1秒当たりの努力呼吸時活量: 最大吸気後から一定時間内に呼出される1秒間の最大量を測定した)。

E遺伝毒性

COT(Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment)及びCOTの姉妹委員会(MOT)はサセックス州警察に下記の事項を要求した。

- 1) NAの化学構造から、フェノール基の活性酸素種、及び代謝物質が変異誘発性を示す可能性がある。
2) 現在の規格に適合した試験管内での試験成績は肯定的である。

E発癌性

該当文献なし。(COT, 2002 & 2004)

E生殖発生毒性

ラット
OECDテストガイドライン(No.414)に従い試験を実施した。NV 0, 100, 500, 及び1000mg/kgを強制経口投与した妊娠5-19日の母ラットにて子宮内暴露された胎児への影響を調べた。

E皮膚刺激性

ウサギの皮膚に閉鎖帯法にて3.2%(v/v) NV ポリエチレン-グリコール-液を4時間暴露した。その後3日間観察を行ったが、刺激性所見は認められなかった。

ウサギの耳の皮膚にNV 0.032-10.0 mMを塗布した際の耳動脈の血流量を測定した。NVは0.32mM以上で血管拡張を引き起こした。一方、より高濃度のNV 3.2と10.0 mMでは動脈収縮と浮腫が観察された。

E眼

復原OECD試験法に従い、ウサギ眼に0.3% NVの50%エタノール水溶液として点眼して、刺激性を調べた。点眼3日後から、角膜の不透明と虹彩の腫脹を含む刺激性所見が見られた。

知られており、これは臨床上に重要な気管支痙攣を起こる可能性があると考えられる。

使用中の試験: サセックス警察が提供したデータからは、このスプレーの使用から起こる如何なる重要な有害作用も示していなかった。

スプレー暴露量(COT, 2004): スプレー噴射機会が多岐であることから、実際の暴露量を正確に見積もることは非常に難しいことである。

E引用文献

1) ChemIDplus LiteFull Record: Nonivamide [INN] RN: 2444-48-4. Available from URL: JAN 2005
2) Regulation numbers in Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations where the chemical appears.
3) Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an insecticidal spray, pp.48-54 and 85-86.



Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004  
[http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

9) COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 - November 2004). Available from URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/eotnonfood/pava04.htm>

10) Nonivamide (PAVA). Testing for mutagenic activity with *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 and *Escherichia coli* WP2 UvrA. Inveresk Report No 19480 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.12 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

11) Nonivamide (PAVA); mouse lymphoma cell mutation assay. Inveresk Report No 20250 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.14 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

12) Nonivamide (PAVA). Chromosomal aberration assay with CHO cells in vitro. Inveresk Report No 2039 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.13 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

13) Nonivamide (PAVA). Micronucleus test in bone marrow of CD-1 mice. Inveresk Report No 20903 (2002). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.15 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

14) Clay P. Nonivamide(PAVA) In-vivo rat liver Unscheduled DNA synthesis assay. Central Toxicology Laboratory report CTL/SR1188, 13 June 2003. Ref. of No. 1 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 - November 2004). Available from URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/eotnonfood/pava04.htm>

15) PAVA (nonivamide). Preliminary oral gavage pre-natal developmental toxicity study in the rat. SafePharm Laboratories Project No 1833/001 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 3 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 - November 2004). Available from URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/eotnonfood/pava04.htm>

16) PAVA (nonivamide). Oral gavage prenatal developmental toxicity study in the rat. SafePharm Laboratories Project No 1833/002 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 4 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 - November 2004). Available from URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/eotnonfood/pava04.htm>

17) Confirms AG. Report No: 21101818. Primary Dermal Tolerance of Intact and Scarified Skin Against Nonivamide. Report for Swiss Police Technical Commission (1985). Ref. of No. 8 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

18) Suzuki T, Wade S, Tomizawa N, Kamata R, Saito S, Saito I, Sugawara E, Tachikawa E, Kobayashi H. A possible role of nitric oxide formation in the vasodilatation of rabbit ear artery induced by a topically applied Capsaicin analogue. *Vet Med Sci.* 1998; 80(8): 891-897. PMID: 9873999.

19) Cheverne FE. Technical/toxicological back up data to synthetic capsaicin solution (PAVA). Report by Analysis SA. Spain for IDC systems Switzerland. Ref. of No. 9 in: Committees on Toxicity Mutagenicity

Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

20) PAVA (nonivamide). Local lymph node assay. Inveresk Report No 22133 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 2 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 - November 2004). Available from URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/eotnonfood/pava04.htm>

21) Kesting GB, Francis WR, Bowman LA, Kinnert GO. Percutaneous absorption of vanilloids: In vivo and in vitro studies. *J. Pharm. Sci.* 88 142-8 (1997). Ref. of No. 2 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

22) Fang JF, Wu PC, Huang YB, Tsai YH. In vivo percutaneous absorption of capsaicin, nonivamide and sodium nonivamide acetate from ointment bases: pharmacokinetic analysis in rabbits. *Int. J. Pharmaceutics.* 128 169-77 (1996). Ref. of No. 1 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

23) Surh YJ, Ahn SH, Kim KC, Park JB, Sohn YW, Lee S. Metabolism of capsaicinoids: evidence for aliphatic hydroxylation and its pharmacological implications. *Life Sciences* 56 PL305-311 (1995). PMID: 8814248. Ref. of No. 3 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

24) Reilly CA, Ehrhardt WJ, Jackson DA, Kulantirai P, Muttib AE, Espina RJ, Moody DE, Crouch DJ, Yost GS. Metabolism of capsaicin by cytochrome P450 produces novel dehydrogenated metabolites and decreases cytotoxicity to lung and liver cells. *Chem Res Toxicol.* 2003; 16(3): 338-349. PMID: 12641434

25) Skofitsch G, Donnerer J, Lembeck F. Comparison of nonivamide and capsaicin with regard to their pharmacokinetics and effects on sensory neurons. *Arzneimittelforschung.* 1984; 34(2): 154-158. PMID: 6202305.

26) Effects of high concentrations of inhaled nonivamide (PAVA) in normal subjects. Report by Dr P Ind et al. Imperial College School of Medicine, London for Sussex Police (2001). Ref. of No.16 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

27) Effect of inhaled Nonivamide (PAVA) in subjects with asthma. Report by Dr P Ind et al. Imperial College School of Medicine, London for Sussex Police. Ref. of No.17 in: Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray, pp.48-54 and 85-88. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK, August 2003; Available from URL: Nov. 2004 [http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT\\_COM\\_COC.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf)

Page Top

|メニュー|

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

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム

英文名 Nonylphenoxy Polyoxyethylene Ethanesulfate Ester Ammonium

CAS

別名

収載公定書

用途 界面活性剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 30mg/mL

以下については該当文献なし

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 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 白色セラック  
英名 White Shellac

CAS  
別名 セラック(108230)  
収載定書 JP(15)  
用途 結合剤, 光沢化剤, コーティング剤, 離衣剤, 賦形剤, 防湿剤

最大使用量  
殺口投与 120mg、塗料外用及び口中用 0.53mg

JECFAの評価  
コート剤、艶出し剤、表面仕上げ剤として用いるときのセラックは毒性がないものに分類される。セラックの使用に関して毒性はない。

急性投与毒性

経口投与量	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
セラック(Regular Bleached Bone-Dry)	ラット	経口	>5 g/kg	Levenstein, 1980 <sup>1)</sup>
セラック(Refined Wax-Free Bone-Dry Bleached)	ラット	経口	>5 g/kg	Levenstein, 1980 <sup>1)</sup>
セラック(Orange with Wax)	ラット	経口	>5 g/kg	Levenstein, 1980 <sup>1)</sup>
セラック(Orange Wax Free)	ラット	経口	>5 g/kg	Levenstein, 1980 <sup>1)</sup>

反復投与毒性

ラット  
SV 50 ラット雌42匹を3群に分け、2群には食品グレードのブランドの異なる2種類のセラックを2%含む飼料を90日間与え、残り1群を対照とした。その結果、摂食量及び体重増加には対照群と比較して有意な差はみられなかった。摂食量にも変化なく、また排泄物にもセラックの残渣は認められなかった。試験終了後、各群4匹のラットについて肝臓(肝臓、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、腎臓)を組織学的に調べた。セラック投与群では盲腸の肥大化及び結腸近位部の膨大化がみられたが、この病状所見に相当する病理学的変化は小腸、肝臓、腎臓に認められなかった。対照群ラットの結腸はセラックを投与したそれらに比べて腸管の好酸性度が低下し、盲腸は同程度の浮腫の少なく、2種類のセラック間でも差がみられた。セラックと関連した病理学的変化は認められなかったが、投与群では対照群と比較して、投与後期に体重増加抑制がみられた。<sup>1)</sup> (Buchloch, 1978)

遺伝毒性

被験物質	試験	試験薬	濃度	結果	文献
セラック (Food Grade, Regular bleached)	復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	直接法・代謝活性化法: 1-10000 $\mu$ g/plate	陰性	Jaganneth & Myin, 1981 <sup>1)</sup>
セラック (Wax)	復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538	直接法・代謝活性化法: 1-10000 $\mu$ g/plate	陰性	Braunick, 1975 <sup>1)</sup>
セラック (Wax)	染色体内	<i>S. cerevisiae</i> D4	-	陰性	Braunick, 1975 <sup>1)</sup>

感原性  
該当文献なし

生殖発生毒性  
Sprague-Dawley系ラット1群雌雄各25匹を用い、一般の白色セラック(Regular bleached)を0, 1000, 3000及び10000 ppmの濃度で飼料に添加して28日間経口投与した(F0: 母世代)。その後、群内のラットを交配させ、雌は分娩させて同世代を飼育させた。授乳4日目に同世代の雌雄各5匹を可能な限り選別した。各群から雌雄各25匹の哺乳ラット(F1: 第一世代)をF0と同様の経口で90日間飼育した。実験開始後F0の雌は11週後に、F0の雄及びF1ラットは13週後に屠殺し、死亡率、外観、行動、発達、毒性徴候、体重、摂食量、生殖・発生インデックス、血液学、臨床化学、尿検査、剖検、病理組織検査を行った。その結果、F0及びF1動物にはセラック投与に関連した毒性は認められなかった。<sup>1)</sup> (EDRL, 1984)

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  
セラックを長期にわたってヒトに曝露した場合の影響についてはほとんど知られていない。55歳の家具師を司法解剖した結果、胃の中にセラックの硬い塊(牛糞)が見つかったが、死因は落下による頭部外傷によるものと報告されており、摂取したセラックがいかんして残存していたかは不明である。<sup>1)</sup> (Janica, 1983)

引用文献  
1) WHO Food Additives Series 30 Shellac (accessed March 2005; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30j15.htm>)

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 白糖

英文名 White Soft Sugar

CAS

別名

収載公定書 JP(15)

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 甘味剤, 基剤, 矯味剤, 結合剤, コーティング剤, 糖衣剤, 賦形剤, 崩壊剤, 防湿剤, 溶解剤, 溶解補助剤

最大使用量

経口投与 適量、皮下注射 50mg、一般外用剤 700mg/g、舌下適用 541.76mg、歯科外用及び口中用 5.665mg

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