

和名 パラオキシ安息香酸ブチル
英名 Butyl Parahydroxybenzoate

CAS 94-28-8
別名 Butylparaben
収載公定書 JP(15) 食品(7) USP/NF(28/21) Butylparaben EP(4) Butylparaben
用途 安定(化)剤、防腐剤、保存料

最大使用量
錠剤投与 10mg、その他の内用 1μg、局所麻酔注射 2mg、一般外用剤 50mg/g、経皮 6mg、舌下適用 1mg/g、医薬品経口適用 10mg、眼科用剤 0.35mg/g、耳鼻科用剤 0.1mg/g、歯科外用及び口中用 1mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	3000 mg/kg	Sedo, 1972 ¹⁾
マウス	経口	5000 mg/kg	Sokol, 1952 ²⁾
マウス	経口	950 mg/kg ナトリウム塩で投与	Matthews et al, 1956 ³⁾
ラット	経口	5 g/kg 0.2%含有製剤	CTFA, 1976, 1980 ²⁾
ラット	経口	25 g/kg 0.3%含有製剤	CTFA, 1976, 1980 ²⁾

反復投与毒性

マウス
ICR/CD1マウス1群雌雄各10匹にパラオキシ安息香酸ブチル 900, 1900, 3800, 7500, 15000 mg/kg相当を摂取するよう飼料に混入して4週間投与した。対照群には飼料のみを与えた。7500, 15000 mg/kg群は投与2週間以内全例が死亡した。1900, 3800 mg/kg群では、対照群と比較して10%の体重増加抑制がみられたが、任用量における体重増加は対照群と差がなかった。1900 mg/kg以上の投与群では、リンパ組織の萎縮、肝臓の酸性壊死が認められた。¹⁾ (Inai et al, 1985)

ラット
ラットにパラオキシ安息香酸ブチル 0, 0.25, 50 mg/kgをダイズ油に100 mg/0.5 mL濃度に溶解して、13-15週間連続経口投与した。体重、摂食量は2週に1回測定した。剖検、病理組織学的検査は試験終了時に行った。試験終了時まで死亡した例は初検後、適切な組織を病理組織学的検査のため固定した。従用量群では変化はみられなかったが、8000 mg/kg群全例及び半数例は投与数週間以内に死亡した。これらの死亡例では、体重及び自発運動の減少、軽度な体重増加抑制が認められた。無影響量(NOEL)は2000 mg/kgとみなした。¹⁾ (Matthews et al, 1956)

Waterラットに1群雌雄各12匹のパラオキシ安息香酸ブチル 0, 2000, 8000 mg/kg相当を摂取するよう飼料に混入して12週間投与した。体重、摂食量は2週に1回測定した。剖検、病理組織学的検査は試験終了時に行った。試験終了時まで死亡した例は初検後、適切な組織を病理組織学的検査のため固定した。従用量群では変化はみられなかったが、8000 mg/kg群全例及び半数例は投与数週間以内に死亡した。これらの死亡例では、体重及び自発運動の減少、軽度な体重増加抑制が認められた。無影響量(NOEL)は2000 mg/kgとみなした。¹⁾ (Matthews et al, 1956)

1 PageTop

引用文献

- WHO Food Additive Series No.48 Hydroxy- and alkoxy-substituted benzyl derivatives. (accessed, Apr. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je15.htm>)
- Moore J. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 147-209

1 PageTop

|メニューへ|

遺伝毒性

試験系	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA92, TA94 TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA2837	1000 mg/plate	陰性	Ishidate et al. 1984 ¹⁾
復帰変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	≤ 1000 mg/plate	陰性	Harazaki et al. 1985 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来細胞	80 mg/mL	陰性	Ishidate et al. 1984 ¹⁾

生殖毒性

ICR/CD1マウス1群雌雄各50匹にパラオキシ安息香酸ブチル 0, 225, 450, 900 mg/kg相当を摂取するよう飼料に混入して102週間投与した。試験開始30週間は摂食量は週1回測定し、その後20週間は隔週1回測定し、終了時まで4週に1回測定した。体重は試験開始8週間は週1回測定し、その後24週間は隔週1回として、終了時まで4週に1回測定した。投与期間中に死亡した例はすべて剖検した。生存例は投与104週目に剖検された。組織は死亡時期にかかわらず、病理組織学的検査に供した。胚発生率は投与群と対照群で差はみられなかった。無影響量(NOEL)は900 mg/kgとみなした。¹⁾ (Inai et al, 1985)

生殖発生毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

ウサギに0.1%パラオキシ安息香酸ブチル及び0.2%パラオキシ安息香酸プロピルを含有する製剤をDraize法に従い皮膚一次刺激性を調べた結果、刺激性は認められなかった。²⁾ (CTFA, 1980)

その他の毒性

依存性
該当文献なし。

抗原性

モルモットにパラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルそれぞれ生理食塩液に0.1%に溶解して、週3回、3週間(合計10回)皮内投与で感作した。初回投与24時間後に変化は認められなかった。最終感作投与後2週間目に、感作局所近くに惹起皮内投与を行い、48時間後に観察した。いずれのパラオキシ安息香酸塩もアレルギー反応を惹起しなかった。²⁾ (Sokol, 1952)

モルモット10匹にパラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルそれぞれ0.1%に溶解して、Draize法に従って週3回、3週間(合計10回)皮内投与で感作した。初回投与24時間後に変化は認められなかった。最終感作投与後2週間目に、感作局所近くに惹起皮内投与を行い、24時間後に観察した。これらパラオキシ安息香酸塩には感作性はないものとみなした。²⁾ (Matthews et al, 1956)

モルモット20匹に Freund 完全アジュバントを0及び8日目に皮内投与した。5%パラオキシ安息香酸ブチルを49時間隔でパッチして、隔日3週間投与した。最終感作後12日目に、被験物質を今まで投与されていない部位に48時間隔でパッチした。パッチ除去後1, 7, 24, 48時間目に刺激性の判定をつけ、顕微鏡的に感作状態を調べた。その結果、平均紅斑直径は1.7(最大4)であった。病理組織学的検査では、アレルギー性変化と判断された。²⁾ (Bullock et al, 1977)

ヒトにおける知見

ヒト50名の背部にパラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルを5, 7, 10, 12, 15%濃度で連日5日間パッチを貼付した。パッチ交換時には投与局所の刺激性について判定をつけた。12%パラオキシ安息香酸ブチル、7%パラオキシ安息香酸エチル、12%パラオキシ安息香酸プロピル、5%パラオキシ安息香酸メチルでは刺激性は認められなかった。濃度が高くなると、ある程度刺激性が認められた。男女各25名の誘発皮膚に上記の試験で刺激性がみられなかった用量を隔日3週間(合計10回)4-8時間パッチを貼付した。3週間の休養後、24-48時間隔で貼付した。その結果、感作性は認められなかった。²⁾ (Sokol, 1952)

和名 パラオキシ安息香酸メチル
英名 Methyl Parahydroxybenzoate

CAS 99-78-3
別名 Methylparaben, ヘキサデシルアルコール
収容定容量 JP(15) USP/NF(27/22) EP(4)

最大使用量
錠剤投与 40 mg、静脈内注射 30 mg、筋肉内注射 25 mg、皮下注射 25 mg、眼科注射 0.018 mg、局所麻酔注射 40 mg、一般外用剤 24 mg/g、経皮 0.25 mg/g、舌下適用 1.5 mg/g、直腸・尿道適用 1 mg/g、眼科剤 0.5 mg/g、耳鼻科剤 1.5 mg/g、眼科外用及び口中用 1 mg/g、その他の外用 2 mg/g

単回投与と毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50 (mg/kg体重), 文献. Lists various studies on toxicity in mice, rats, and guinea pigs.

LD (致死量)

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, 投与量, 文献. Lists LD50 values for mice, guinea pigs, and rats.

反復投与と毒性

1群雄各10匹のラットにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ0.2%含む飼料0.4, 1, 2, 4 mg/kgを1ヵ月間連日経口投与した。その結果、被験物質による死亡例はみられず、一般状態にも変化は認められなかった。

投与に関連した変化はみられなかった。(1) (CTFA, 1980)

1群40匹のラットにパラオキシ安息香酸メチルナトリウム及びパラオキシ安息香酸エチルナトリウムをそれぞれ60:40に配合して、0.014 g/kgを18ヵ月間連日経口投与した。投与後17ヵ月目に各群10匹を屠殺して剖検及び病理組織学的検査に供した。

1群24匹のラットにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ2%, 8%含む飼料を96週間連続投与した。またパラオキシ安息香酸エチル及びパラオキシ安息香酸ブチルをそれぞれ2%, 8%含む飼料を12週間連続投与した。

Fisher系ラットにパラオキシ安息香酸メチル0.6, 1.1, 2.0, 3.5 mg/kgをそれぞれ1群20, 40, 80匹に52週間2回皮下投与した。

ウサギ

1群雄各5匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチルを0.2%含む飼料を5.5 mg/cm2/84%体表面積の割合で3ヵ月間連日経口投与した。雌雄各7匹は無処置対照群とした。

1群雄各5匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチルを0.2%含む飼料を6.8及び11 mg/cm2/84%体表面積の割合で3ヵ月間連日経口投与した。

1群雄各3あるいは4匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ0.2%含む飼料を2及び6 mg/cm2/10%体表面積の割合で3ヵ月間連日経口投与した。

イヌ

1群各1匹のイヌにパラオキシ安息香酸メチルを18, 53 mg/kgを4日間経口投与した。剖検及びその他所見に毒性学的変化は認められなかった。

離乳したイヌ6匹にパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ1 g/kgを378~422日間連日経口投与した。

遺伝毒性

Table with 6 columns: 試験項目, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Lists genetic toxicity tests including Ames test and sister chromatid exchange.

Table with 4 columns: In vitro 染色体異常, 試験系, 濃度, 結果. Lists in vitro chromosome aberration tests on hamster and human lymphocytes.

皮膚性

CS78L/6マウス雄100匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mgを量器部に皮下投与した。5週間後に投与部位皮膚を切除、解剖してプールした。

CF-1 A及びJaxマウス雄各50匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mgを尾筋部に単回投与した。また、CF-1マウス雄20匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mgを連日7ヵ月間経口投与した。

CS78L/6マウス雄50匹にdibenzo[a,h]pyrene(DBP) 12.5 µgを皮下投与した。24時間後にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mgを同じ部位に皮下投与した。

離乳したFisherラット雌雄各10-40匹にパラオキシ安息香酸メチル0.6, 1.1, 2.0, 3.5 mg/kgを連日52週間皮下投与した。死亡例及び投与終了後24週目の計画用致死例について剖検した。

生殖発生毒性

妊娠マウス各群21-25匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 5.0-550 mg/kgを器官形成期(妊娠8-15日)に経口投与し、妊娠17日目に帝王切開を行い剖検した。

妊娠ラット各群21-25匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 5.0-550 mg/kgを器官形成期(妊娠8-15日)に経口投与し、妊娠20日目に帝王切開を行い剖検した。

妊娠ハムスター各群21-25匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 3.0-300 mg/kgを器官形成期(妊娠8-10日)に経口投与し、妊娠14日目に帝王切開を行い剖検した。

妊娠ウサギ各群9-11匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル3.0-300 mg/kgを器官形成期(妊娠8-18日)に連日経口投与し、帝王切開を行い剖検した。

局所刺激性

背部脱毛を剃毛した白色ウサギにパラオキシ安息香酸メチルを10%含有する親水性軟膏を48時間貼付した。その結果、皮膚一次刺激性は認められなかった。

ウサギ8匹にパラオキシ安息香酸メチル原液0.1 mLをDraize法に従って剃毛した皮膚に24時間貼付した。その結果、皮膚一次刺激性は0.67(最高4.0)で、軽度な刺激性とみなされた。

白色ウサギ8匹にパラオキシ安息香酸メチル原液を点眼した結果、一過性で軽微な刺激性(投与1日目の眼刺激性評点は1/110)が認められた。

ウサギ及びモルモットに0.1~0.2 %パラオキシ安息香酸メチル等強液を点眼した結果、眼刺激性は認められなかった。

白色ウサギ8匹の健康皮膚及び損傷皮膚にパラオキシ安息香酸メチルを0.2%含む飼料0.5 mLを21日間連日経口投与した。投与は24時間に行い、単投与前に皮膚を観視し、Ornise法に従って評点をつけた。

その他の毒性

依存性

該当文献なし。

抗原性

モルモットにパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルそれぞれ生運食塩液に0.1 %に溶解して、週3回、3週間(合計10回)皮下投与を行い感作させた。

モルモット10匹にパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルそれぞれ0.1 %に溶解して、Draize法に従って週3回、3週間(合計10回)皮下投与を行い感作させた。

DNDB(dinitrochlorobenzene)に過敏なモルモットを用いて、Marzulliの方法でパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル溶液を各自3週間(合計10回)皮下投与あるいは初曝パッチによる感作投与による感作を実施した。

モルモット20匹にパラオキシ安息香酸メチル 0.1 %濃度を週3回3週間(合計10回)皮下投与した。投与局所の痒感には各投与24時間目に実施した。

パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸エチルの感作性について、Magnusson-Kügmanモルモットマキシメーション法で感作モルモット合計80匹を用いて調べた。

モルモット雌雄各5匹を用いてパラオキシ安息香酸メチルを0.1%含有する飼料の接触感作性について調べた。0.5 mLを剃毛した背部皮膚に塗布して、6時間閉塞した。

モルモット雌雄各5匹を用いてパラオキシ安息香酸メチルを0.1%含有する飼料の接触感作性について調べた。0.5 mLを剃毛した背部皮膚に塗布して、6時間閉塞した。

ヒトにおける知見

副作用

その他

パラオキシ安息香酸メチル 500 mgを服用した患者1名、200 mgを連日28日間服用した後、500 mgを連日4日間服用した患者1名、1000 mgを連日28日間服用した患者2名のいずれにも毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Björns, 1928)

くも膜下腔内に薬物を投与後、対麻痺を起こした例では、製剤にパラオキシ安息香酸メチルが含まれていたことから、くも膜下腔内の容積に損傷を引き起こした可能性が疑われた。¹⁾ (Saki, et al., 1972)

ヒトにパラオキシ安息香酸メチル 0.10-0.30 %溶液を点眼後、中等度の充血、軽微な涙液、軽微なヒリヒリ感が認められたが、1分後にはいずれの徴候も消失した。この結果を再現するため、ヒト100名以上に同様な溶液を連日数回点眼したが、刺激性は認められなかった。¹⁾ (Simonelli and Merri, 1939)

ヒト50名の背部にパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルを5、7、10、12、15 %濃度で連日5日間パッチを貼付した。パッチ交換時には投与局所の刺激性について評点をつけた。5 %パラオキシ安息香酸メチル、7 %パラオキシ安息香酸エチル、12 %パラオキシ安息香酸プロピル、12 %パラオキシ安息香酸ブチルでは刺激性は認められなかった。濃度が高くなると、ある程度刺激性が認められた。ヒト25名の顔面皮膚に上記の試験で刺激性がみられなかった用量を隔日3週間(合計10回)4-8時間パッチを貼付した。3週間の休薬後、24-48時間蒸気貼付した。その結果、感作性は認められなかった。¹⁾ (Sokol, 1952)

反復損傷皮膚パッチ試験法を用いてパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルの混合物の感作性について、ヒトで調べた。混合物はヒトの顔に48時間閉塞パッチを行った。これを3週間(合計10回操作投与)実施した。最高濃度の混合物では、24時間貼付後5 %ラウリル硫酸ナトリウムの24時間閉塞パッチで刺激性が認められたため、操作は5回とし、2週間の休薬後に72時間の蒸気パッチを行った。いずれの例も10 %ラウリル硫酸ナトリウムを蒸気投与前1時間1か所にパッチを行った。その結果、0.3 %の濃度までは、感作性は認められなかった。従って、外用医薬品に0.1-0.3 %は適用できるとみなした。¹⁾ (Marzulli et al., 1968, Marzulli and Meibach, 1973)

パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルがそれぞれ0.2 %含有する4製剤について、ヒトにおける光毒性を調べた。10-12名の手のひらの角化細胞を除去した後に被験物質0.2 mLを24時間閉塞貼付した。被験物質を適用した一側の顔面にUVA(波長360 nm)光を10-12 cmの距離(4400 μ W/cm²)から15分照射した。1名では、2製剤について軽微な刺激性が認められたが、いずれも光毒性はみられなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., 2-7-64, 1978, 1979)

引用文献

- 1) Moore J Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 147-209
- 2) Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat. Res. 1991; 260: 321-329

|メニューへ|

和名 パラオキシ安息香酸イソプロピル
 英名 Isobutyl p-Hydroxybenzoate

CAS 50-81-7
 別名 Methybaraben, ヘキサデシルアルコール
 収載公定書 食品(7)薬品項(2003), USP/NF(27/22), EP(4)
 用途 防腐剤, 保存剤

最大使用量
 経口投与14mg

JECFAの評価
 JECFAでは、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルエステルの3品目のみしか評価されていない。第7回(2008年)の再評価結果、パラオキシ安息香酸プロピルがこのグループADIから削除され、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチルのグループADIに変更となった。

単回投与毒性
 該当文献なし

反復投与毒性
 ラット¹⁾
 一群雌雄各10匹のF334ラットにパラオキシ安息香酸イソプロピルを0、0.25、1.25、2.5又は5%、13週間連続投与した。投与期間中、試験動物の死亡は見られなかった。パラオキシ安息香酸イソプロピル2.5%及び5.0%投与群の雄ラットでは、有意に体重増加の抑制が認められ、雌ラットにおいては1.25%以上のパラオキシ安息香酸イソプロピル投与群で同様に体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査では、2.5%以上投与群の雄ラットにおいてγ-GPT、総コレステロール値の上昇が認められ、雌ラットにおいては1.25%以上の投与群でγ-GPT、ALP、BUNが対照群に比較し高かった。組織学的検査ではパラオキシ安息香酸イソプロピル2.5%以上投与群の雄ラット及び5%投与群の雌ラットにおいて、小葉中心性肝細胞腫脹(centrilobular hepatocellular swelling)が観察された。この肝細胞には脂肪で満たされた小胞が、しばしば観察された。5%投与群の雄ラットで、腎臓近位尿管上皮細胞質内に好酸性小球体の著しい生成が認められた。これらの結果から、2ヶ月の発毒試験における連続最大許容投与量(MTD)は、雄ラットにおいては1%、雌ラットでは0.5%が適当であると結論される。

反復毒性
 微生物発育阻害試験 (-)
 染色体異常誘発試験 (-)
 ハムスター-SCE²⁾ (-)
 人 SCEs³⁾ (-)
 * SCE:姉妹染色体分体交換

以下については該当文献なし

生殖毒性
 皮膚刺激性
 その他の毒性
 ヒトにおける知見

この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

| ニューへ |

和名 パラオキシ安息香酸エチル
英名 Ethyl p-Hydroxybenzoate

CAS 50-81-7
別名 Methyparaben, ヘキサデシルアルコール
収載公定書 食品(7),JP(16), USP/NF(27/22), EP(4)
用途 安定(化)剤, 防腐剤, 保存剤

Ⅱ 最大使用量

錠口投与 90mg, その他の内用 1μg, 筋肉内注射 2.5mg, 一般外用剤 2.5mg/g, 経皮 8mg, 舌下適用
1mg/g, 直腸腔尿道適用 90mg, 眼科用剤 0.26mg/g, 耳鼻科用剤 0.4mg/g, 畜科外用及び口中用1mg/g

Ⅲ JECFAの評価

ADI 0-10mg/kg b.w. (パラオキシ安息香酸メチル, パラオキシ安息香酸エチルのグループADI) パラオキシ安息香酸エステル類については1981,1985年に開催されたJECFA において評価され, ADIはパラオキシ安息香酸メチル, パラオキシ安息香酸エチル, パラオキシ安息香酸プロピルエステルを含むグループADIとして0-10mg/kg b.w.と定められた。

しかし, 第87回(2008年)の再評価結果, パラオキシ安息香酸プロピルエステルが削除され, パラオキシ安息香酸メチル, パラオキシ安息香酸エチルのグループADIに変更となった。

Ⅳ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	>8000 mg/kg	Sokol, 1952
マウス	経口	Na塩 約2,500 mg/kg	Matthews et al., 1958
マウス	腹腔内	Na塩 520 mg/kg	Matthews et al., 1958
モルモット	経口	2,000-2,400 mg/kg	Anon, 1939
ウサギ	経口	5,000 mg/kg	Sabelitschka & Neufeld-Crzellitzer, 1954
イヌ	経口	5,000 mg/kg	Sabelitschka & Neufeld-Crzellitzer, 1954

犬及びウサギにおいては, 5g/kgが致死量で, 4g/kgで有害な影響を及ぼした。(Schubel & Mnger, 1929)

Ⅴ 反復投与毒性

ラット)
パラオキシ安息香酸エチル40%, パラオキシ安息香酸プロピル60%の混合物(いずれもナトリウム塩にして投与)を, 15mg/kg体重を40匹のラットに, 150mg/kg体重を20匹のラットに, 1,500 mg/kg体重を20匹のラットにそれぞれ18ヶ月, 連続投与した。
15mg/kg体重, 150mg/kg体重投与群で体重増加率の上昇が認められた。
1,500 mg/kg体重投与群においては, 実験開始初期に体重増加率の抑制が観察されたが, 後期には正常に戻った。全ての投与群において, 死亡率, 主要臓器の病理学的検査所見は対照群と比較し異常は認められなかった(Anon, 1940; Anon, 1942)。

1群85匹のラット(雄35匹, 雌30匹)にパラオキシ安息香酸エチルを2%添加した餌を一生投与した。対象群には50匹のラットを用いた。
死亡した動物は全て剖検した。実験開始1ヶ月後に観察された僅かな体重増加抑制を除き, パラオキシ安息香酸エチル投与による悪影響は認められなかった。死亡率, 血液学的検査, 主要臓器における腫瘍発生率及び組織病理学的検査結果は, 対照群と比較し異常は認められなかった(Truhaut, 1962b)。

1群39匹のラット(雄19匹, 雌20匹)に, 10%パラオキシ安息香酸エチルのナトリウム水溶液を1ml/週, 一生投与した。対照群として27匹のラット(雄18匹, 雌11匹)に, 3%食塩水を1ml/週, 同期間投与した。10%パラオキシ安息香酸エチルのナトリウム水溶液はpHが高く刺激性が強いため, 実験開始後4~10ヶ月で投与期間を1回/週から1回/2週に減らし, 更に, 実験後期には1回/月の投与に減少せざるを得なかった。投与による死亡率への影響や腫瘍の発生も認められなかった(Truhaut, 1962)。

Ⅵ 遺伝毒性
微生物突然変異試験 (-)

染色体異常誘発試験
ハムスター-SCEs* (-)
人 SCEs* (-)
* SCE: 姉妹染色分体交換

Ⅶ 腐敗性
該当文献なし

Ⅷ 生殖発生毒性
該当文献なし

Ⅷ 局所刺激性
ウサギパラオキシ安息香酸エチルの0.5%及び7.5%の原液は, コカイン塩酸塩0.12及び0.27%濃と同様に, 角膜に対する局所麻酔作用を示した。この局所麻酔作用の強さはコカインの3分の1から4分の1程度であり, プロカインの2分の1程度であった(Truhaut, 1962a)。同様の試験で, 0.25-0.30%濃度のパラオキシ安息香酸エチル, メチル, プロピル, ブチルエステルは角膜に対する麻酔作用は認められなかった。

Ⅷ その他の毒性
該当文献なし

Ⅷ ヒトにおける知覚
7%パラオキシ安息香酸エチルのプロピレングリコール溶液を50人の皮膚に隔日4-8時間おきに10回塗布した。炎症反応は感受性は認められなかった。しかし, 濃度を上げると炎症が認められるようになった。0.05%溶液では頬粘膜に局所の麻酔作用が認められた(Bubnoff et al., 1957)。

Ⅷ 引用文献

1) WHO Food Additives Series No. 5 (1974) 2) 第7版 食品添加物公定書解説書 (1999)

和名 パラフィン
英名 Paraffin

CAS 8002-74-2
別名 パラフィンワックス, Hard Paraffin
収載公定書 JP(15) 経尿基(1999)-錠配剤 USP/NF(28/24) EP(5.3)(Paraffinhard) FDA
用途 基剤, 結合剤, 充沢化剤, コーティング剤, 塗衣剤, 乳化剤, 賦形剤, 防湿剤

最大使用量
経口投与 60 mg, 一般外用剤 200 mg/g, 医薬品尿道適用 20 mg/g, その他の外用 3 μg

急性毒性の評価
ADI(1日当たりの許容摂取量): withdrawn(喪失)

慢性投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	▷5 g/kg	CTFA, 1975 ¹⁾
イヌ	経口	▷1.25 g/kg	Biodynamics, 1975 ¹⁾

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性
該当文献なし

発癌性
マウスに粉砕したパラフィンワックス, ステアリン酸を15-17 mg, 10 mgを膀胱内に移植し, 40週間観察した結果, 両被験物質ともに癌腫の発生頻度は低く, パラフィンワックスでは2例(1.2%), ステアリン酸では21例(1.8%)であった。パラフィンワックスでは, 試験期間中in situで検出されたが, ステアリン酸は2-3週間にはみられない例が多かった。²⁾ (Bonsar et al, 1983)

マウス1群経口投与50例にパラフィンワックス2群を設け, 膀胱内に移植して37週間観察した。パラフィンワックス1群にはウレタンを強制経口投与した。その結果, いずれの群も膀胱には腎臓, 尿管に腫瘍は認められなかったが, 膀胱上皮の過形成, 良性・悪性癌腫がみられた。尿結石の増加も認められた。ウレタンを投与した群ではパラフィンワックスで認められた変化を増悪することはなかった。³⁾ (Ball et al, 1984)

BBAF1/Jマウスの膀胱内に外科的にパラフィンワックスを移植して観察し, 100-110, 70-80, 40-50週目に屠殺した。膀胱の癌腫の悪性度, 頻度は移植後の気管に応じて増加すると考えられた。同時に実施した1-phenylazo-2-naphtholを含むペレットを移植した群ではパラフィンワックス群の頻度と比較して, 膀胱の癌腫の頻度はいずれの屠殺時期でも有意に増加していた。N-2-fluoronylacetylacetamide, その代謝物を含むペレットを移植した群では, 経口及び非経口投与経路で認められた癌腫, 腫瘍の頻度と非常に類似していた。⁴⁾ (Jull, 1979)

Fisher 344系ラットの膀胱内を2分割してパラフィンペレットをそれぞれの部位に移植した。上部の膀胱は尿路から隔離したものと, そうでないものを設けた。下部の膀胱は常に尿と接する状態にした。上部の尿路から

隔離した99例では腫瘍は認められなかったが, 尿との接触のある上部119例では, 49例の腫瘍がみられた。尿の有無による影響を比較した今回の手法による成績から, 尿はこれら腫瘍の生成に何らかの未知の役割があるかもしれないことを示唆した。⁵⁾ (Chapman et al, 1973)

生殖発生毒性
該当文献なし

皮膚刺激性

ウサギ9例に100%パラフィンワックス0.5 mLを皮膚に単回閉塞パッチを行った結果, 刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)

ウサギ6例にパラフィンワセリンで50%濃度に溶解して0.5 mLを皮膚に24時間閉塞パッチを行った結果, 4例で投与3日目に紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1972)

ウサギ6例にパラフィンワセリンで50%濃度に溶解して0.5 mLを皮膚に24時間閉塞パッチを行った結果, 1例で投与3日目に紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1972)

ウサギ6例に50%濃度のパラフィンワセリンで溶解して片眼に0.1 mLを点眼し, 洗眼は行わなかった。点眼後3日間, 観察した。点眼1日目に1例で軽度な(Mild)刺激性が認められた。¹⁾ (CTFA, 1972)

ウサギ6例に50%濃度のパラフィンワセリンで溶解して片眼に0.1 mLを点眼し, 洗眼は行わなかった。点眼後, 刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1972, 1980)

| PageTop

その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見

流動パラフィンと固形パラフィンの混合物を整形のため胸部に注入した結果, 異物性の肉芽腫, 石灰化が認められた。¹⁾ (Getmanets, 1988)

被験者20例に100%パラフィンワセリンを皮膚に24時間閉塞パッチを行った結果, 1例でかすかに認知できる紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1972)

被験者20例に100%パラフィンを皮膚に24時間閉塞パッチを行った結果, 1例でピンクの均一な紅斑が認められた。¹⁾ (CTFA, 1972)

被験者39例, 30例, 25例の3群に5%パラフィン製剤を接触させた。被験物質は被験者全ての右手のひらの同じ場所に閉塞パッチを48時間, 5回貼付した。パッチ貼付部位は事前に2.5%ラウリル硫酸ナトリウム水性液を24時間閉塞状態で処理した。剥離パッチは14日後に行った。その部位は24時間のパッチを除去して評価した結果, 刺激性はみられず, 悪作性もなかった。¹⁾ (CTFA, 1975)

被験者10例に5%パラフィン含有製剤の21日間累積刺激性試験を実施した。製剤を含むパッチを各被験者の背部の同じ部位に4日間連日貼付した。パッチは皮膚に23時間接触させ, 評点は次のパッチを貼付する直前に行った。評点は最高030点中18点であり, 非刺激性とみなされた。¹⁾ (HTRL, 1975)

女性187例に5%パラフィン含有製剤の使用試験を行い, 皮膚刺激性を調べた。2週間の連日使用で刺激性は認められなかった。¹⁾ (A, 1975)

引用文献

- Anonymous, Final report on the safety assessment of fossil and synthetic waxes, J. Am. Toll. Toxicol, 1984; 3: 43-69
- Bonsar GM, Boyland E, Busby ER, Clayson DB, Grover PL, Jull JW, A further study of bladder implantation in the mouse as a means of detecting carcinogenic activity: Use of crushed paraffin wax or stearic acid as the vehicle, British J. Cancer, 1983; 17: 127-136
- Ball JK, Field WEH, Roe FJC, Path MC, Walters M, The carcinogenic and co-carcinogenic effects of

paraffin wax pellets and glass beads in the mouse bladder, British J. Urology, 1984; 36: 225-237

4) Jull JW, The effect of time on the incidence of carcinomas obtained by the implantation of paraffin wax pellets into mouse bladder, Cancer Letters, 1979; 8: 21-25

5) Chapman WH, Kirchheim D, McRoberts JW, Effect of the urine and calculus formation on the incidence of bladder tumors in rats implanted with paraffin wax pellets, Cnccr Research, 1973; 33: 1225-1229

| PageTop

|メニュー|

和名 パルミチン酸
英名 Palmitic Acid

CAS 57-10-3
別名 Hexadecanoic acid, Hexadecyloic acid, Cetyllic acid
収載公定書 異規規(2003) 経原基・脱記規(1999) EP(5)
用途 粘着剤

最大使用量
一般外用剤 33mg/g

IECFAの評価
A1 許容摂取量(ADI)は規定していないが、ココナツオイル、バター及び他の食用オイルの正常な成分であるとしている。人の推定摂取量(µg per person per day): USA: 234; Europe: 89

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	150日 57±3.4 mg/kg	Budevari, S. (ed.) ¹⁾
ラット	経口	>10g/kg/TD ²⁾	Int. Bio-Res. Inc., 1974 ³⁾

反復投与毒性

マウス
ラットにパルミチン酸を飼料に混入して4.6 g/kgとなるよう6週間経口投与した。その結果、血中胆質の上昇が認められた。¹⁾ (Renaud, 1968) ウサギ4匹の耳介部に18mMパルミチン酸 3 mLを6週間塗布した。その結果、軽微な刺激性が投与開始2週間にわたって認められた。²⁾ (Kanaar, 1971)

遺伝毒性

試験	試験薬	濃度	結果	文献
復帰変異	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 E.Coli WP2uvra/PKM101	1.22-5000 µg/plate	陰性	JCIE. 2000 ³⁾

癌原性

Swiss-Websterマウス18匹にパルミチン酸1.0mgを1週間に3回、計10回、皮下投与した。投与12か月までに8匹が死亡、投与 12-18か月にさらに2匹が死亡。投与18か月後の生存例6匹では、皮下肉腫1例および肺の新生物2例を18-22か月に認めた。5.0mg/週の25 週間投与では、皮下肉腫と白血球リンパ腫を投与8-12か月後に認めた。¹⁾ (Clayton et al.)

マウスにパルミチン酸5mgを1週間3回皮下投与したが、腫瘍の発現はなかった。²⁾ (Sullivan et al.)

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

ウサギ6匹にパルミチン酸原液0.5 mLを皮膚に塗布して、一次刺激性を調べた結果、PI (Primary Irritation Index: 皮膚一次刺激性インデックス)は0で刺激性は認められなかった。¹⁾ (Int. Bio-Res. Inc., 1974) ウサギ6匹を用いてパルミチン酸原液の眼刺激試験をDraize法で調べた結果、刺激性は認められなかった。²⁾ (Int. Bio-Res. Inc., 1974) ③ その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見

人の皮膚に3日以上、計75mg塗布した場合、パルミチン酸は軽微の刺激性を示した。2.2%のパルミチン酸を含むインビシブクリーム剤の剤型で、101名の対象者に単回あるいは4週間連続塗布した試験では、刺激性はなかった。パルミチン酸は、オリーブ油を含む、動物脂肪、植物油、脂肪などの自然に存在する脂肪酸成分である。³⁾

引用文献

- 1) Budevari, S.(ed.): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co. Inc., (1996)
- 2) Mori, K.; Production of gastric lesions in the rat by the diet containing fatty acids. Jpn. J. Cancer Res., 44: 421-427 (1953)
- 3) Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F; Toxicology, 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994, p. 3568
- 4) Sullivan, J.B. Jr., G.R. Krieger (eds). Hazardous Materials Toxicology—Clinical Principles of Environmental Health. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1992, p. 778
- 5) Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F; Toxicology, 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994, p. 3567

和名 パラホルムアルデヒド
英名 Paraformaldehyde

CAS 30525-89-4
別名
収載公定書 JP(15)
用途 防腐剤

最大使用量
歯科外用及び口中用 9 mg

下記情報についてはホルマリンの項を併せて参照

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	650 mg/kg	Tsuchiya et al. 1975 ¹⁾
ラット	経口	710 mg/kg	Tsuchiya et al. 1975 ¹⁾
ラット	経口	580 mg/kg	Tsuchiya et al. 1975 ¹⁾
ラット	経口	675 mg/kg	Tsuchiya et al. 1975 ¹⁾
ラット	経口	840 mg/kg	Tsuchiya et al. 1975 ¹⁾
ラット	吸入	1070mg/m ³ /4h	RTECS
ウサギ	経皮	1000 mg/kg	RTECS

反復投与毒性

ラット、イスにパラホルムアルデヒドをそれぞれ150, 100 mg/kgの用量まで91日間連日経口投与した。体重の変化が両動物種ともに高い用量群で認められた。飲水量の減少はラットの投与群で用量に応じてみられた。投与量及び飼料効率の減少がイスの高い用量群で認められた。臨床検査、病理組織検査では、検査を実施した臓器、臓器のいずれにも投与に関連した変化は認められなかった。これらのことから、ホルムアルデヒドは経口投与による亜急性毒性は殆どないことが示唆された。¹⁾ (Johannsen et al. 1988)

遺伝毒性

試験	試験薬	濃度	結果	文献
発変性 (in vitro)	2FR, 50細胞	3.4, 2.2 µg/plate	陽性	Traud et al. 1981 ⁴⁾

癌原性

Wistarラット1群雌雄20例にパラホルムアルデヒドを0.50, 0.10, 0.02, 0%濃度に飲水に混入して24か月間投

与した。その結果、体重増加、摂食量、飲水量の有意な減少が0.50%群雌雄生存例、死亡例全例で認められた。種々の非腫瘍性変化がみられ、特に0.50%群では明らかであった。この群では、びらん、潰瘍が前胃、腸胃の両方で認められた。前胃では、過角化症、基底細胞の下方向増殖の有無に拘わらず扁平上皮細胞過形成が認められた。胃底粘膜炎の過形成は限局性に認められた。上部消化管の多少の変化は0.10%群で認められた。0.02%群雌雄では、毒性学的な異常は認められなかった。いずれの腫瘍も投与群、対照群間で雌雄ともに頻度に差は認められなかった。これらの所見から、ホルムアルデヒドの無形質量は0.02%で10mg/kg/日とみなされた。³⁾ (Tobe et al. 1989)

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

ウサギを用いてパラホルムアルデヒドの皮膚刺激性をDraize法に従って調べた。600 mgを24時間貼付した結果、重度な(Severe)刺激性が認められた。(RTECS)

ウサギを用いてパラホルムアルデヒドの眼刺激性をDraize法に従って調べた。100 mgを点眼した結果、重度な(Severe)刺激性が認められた。(RTECS)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) Tsuchiya R, Hayashi Y, Onodera M, Hasegawa T. Toxicity of formaldehyde in experimental animals—Concentrations of the chemical in the elution from dishes of formaldehyde resin in some vegetables—, Keio J. med., 1975; 24: 19-37
- 2) Johannsen FR, Levinskaas GJ, Tegen AS. Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure, Toxicology Letters, 1986; 30: 1-5
- 3) Tobe M, Naito K, Kurokawa Y. Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats, toxicology, 1989; 56: 79-88
- 4) Traud KA, Takayama K, Kechevsky V, Hink RJ, Wolff JS. A rapid in vitro assay for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing and attachment-independence endpoint.

日本医薬品添加剤協会

Home | Top | menu |

和名 パルミチン酸セチル
英名 Cetyl Palmitate

CAS 000540-10-3

別名 Hexadecanoic acid hexadecyl ester, Palmitic acid hexadecyl ester, Hexadecyl palmitate
収載公定書 薬品規(2003) 外原規(2004) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 基剤

最大使用量
一般外用剤 40mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	>14.4 g/kg	MB Res.Lab., 1974 ¹⁾
ラット	経口	>2.0 g/kg	MB Res.Lab., 1974 ¹⁾

反復投与毒性

ラットにパルミチン酸セチルを20%濃度で飼料に混入して9日間与えた。その結果、糞便には被験物質の排泄がみられ、その試験期間中異常は認められなかった。¹⁾ (Hrdtich, 1940)

以下については該当文献なし

- 生殖毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性

皮膚刺激性

ウサギ10匹に、50%のパルミチン酸セチル蒸留水懸濁液を2.0 g/kg、皮膚を剃毛して、健常皮膚5匹と損傷皮膚5匹にそれぞれ24時間閉塞パッチを行った。刺激性はDraize法に従い評価を行い、投与24時間目で評価1及び2の軽微な刺激性が認められた。¹⁾ (MB Res.Lab., 1974)

ウサギ8匹に5%パルミチン酸セチル鉱油懸濁液を健常皮膚と損傷皮膚それぞれに24時間閉塞パッチを行い皮膚一次刺激性を調べた。その結果、投与24時間目のPI(皮膚一次刺激性インデックス)は0.75で72時間目では0.0であった。¹⁾ (Biometric, 1977)

ウサギ50%パルミチン酸セチル蒸留水懸濁液を1.0mL、即ち、0.5gを貼付した結果、PIは0.0であった。¹⁾ (MB Res.Lab., 1974)

ウサギにおける生理食塩液で湿潤させたパルミチン酸セチル0.5gの皮膚一次刺激性はPI0.17であった。¹⁾ (ARMAK, 1972)

ウサギにおけるパルミチン酸セチルを溶解した100%液の皮膚一次刺激性はPI 0.4であった。¹⁾ (Consumer Product Testing, 1977)

ウサギ8匹にパルミチン酸セチル0.1gまたは0.1mLを片方の眼瞼膜上に点眼した後、洗眼することなく、Draize法に従い、点眼後24, 48, 72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。パルミチン酸セチルを鉱油

で5%液に懸濁して点眼を行った場合には、いずれの時点でも評点は0.0であった。¹⁾ (Biometric, 1977)

パルミチン酸セチル100%原液を点眼した場合、投与24時間目の評点は0.3で、それ以降は0.0であった。¹⁾ (Consumer Product Testing, 1977)

パルミチン酸セチルを白色粉末として点眼した場合、投与24時間目の評点は2.2で、投与48時間目は0.7、投与72時間目で0.3であった。¹⁾ (MB Res.Lab., 1974)

パルミチン酸セチル原液を点眼した場合のOI(眼瞼膜刺激性インデックス: Ocular Irritation Index)は投与24時間目で6.7、投与48時間目で2.2、投与72時間目で0.0であった。¹⁾ (ARMAK, 1972)

その他の毒性

白色モルト10匹にパルミチン酸セチルを1%濃度に大豆油(Mesolea corn oil)に懸濁して、週3回合計10回経皮投与した。経皮投与は初回は0.05 mLとして、それ以降は0.1 mLで投与した。研発投与として0.05 mLを反対側の皮膚に10回の投与投与後2週目に実施した。その結果、皮膚刺激性は極めて軽微に(Grimmady Irritating)みられたが、悪作性は認められなかった。¹⁾ (MB Res.Lab., 1974)

ヒトにおける知見

被験者10名にパルミチン酸セチルを2.7%含有する保湿剤についてKligman and Wooding法により10日間の皮膚一次刺激性試験を実施した。10日間の0.3mLの被験物質原液を1日1回同じ場所に閉塞パッチを行った。その結果、皮膚一次刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1977, 1978)

被験者50名にパルミチン酸セチルを2.7%含有する保湿剤についてKligmanのマキシメーション法で悪作性を調べた。最終の結果、多くの被験者で軽微な紅斑が認められ、処方として用いられたラウリル硫酸ナトリウムによるものとみなされた。明らかな紅斑(評点1)は48時間目に6名で認められたが、72時間目には1名のみとなった。試験実施者によれば、これは接触悪作性とは考えられず、マキシメーション試験における程度は弱い悪作性(weak potential sensitizer)で通常の条件下では接触悪作性のリスクの可能性はないと考えられると結論付けられた。¹⁾ (CTFA, 1977, 1978)

健常被験者10名にパルミチン酸セチルを2.7%含有する保湿剤について光毒性を調べた。被験物質原液を5 μL/cm²で閉塞パッチを24時間行い、0.24時間間隔に150ワットのXenon灯にSchott WG345フィルターをつけてUV-A照射(25-30 mW/cm²)を行った。その結果、光毒性は認められなかった。このことから、被験物質は通常の条件下では光毒性のリスクの可能性はないとみなされた。¹⁾ (CTFA, 1977, 1978)

健常被験者25名にパルミチン酸セチルを2.7%含有する保湿剤について光接触アレルギー性を調べた。被験物質原液を5 μL/cm²で閉塞パッチを24時間行い、Xenon灯でUV-A照射(25-30 mW/cm²)を行った。光照射は週2回、合計6回実施した。その結果、光接触アレルギー性は認められず、通常の条件下では光接触アレルギー性のリスクの可能性はないとみなされた。¹⁾ (CTFA, 1977, 1978)

参考文献

- Anonymous, Final report on the safety assessment of octyl palmitate, cetyl palmitate and isopropyl palmitate, J. A. coll. Toxicol., 1982; 1: 13-35

↑ 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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

Home | Top | menu |

和名 パルミチン酸イソプロピル
英名 Isopropyl Palmitate

CAS 142-91-8

別名 IPP
収載公定書 薬品規(2003) 薬原基・製剤規(1999) USP/NF(28/23) EP(5) FDA
用途 基剤、光沢剤、滑剤、増滑補助剤

最大使用量
一般外用剤 102mg/g、舌下適用 15mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	腹腔内	100	Lewis, R.J., ¹⁾
ラット	経口	>5 mL/kg	ARMAK, 1972 ²⁾ Bio-Toxicol. Lab., 1975 ²⁾
	経口	>8 mL/kg	KOLMAR Res. Center, 1977 ²⁾
	経口	>64 mL/kg	Bio-Toxicol. Lab., 1970 ²⁾
ウサギ	経皮	>2.0 mL/kg	Bio-Toxicol. Lab., 1975 ²⁾

反復投与毒性

ウサギウサギ各3匹にパルミチン酸イソプロピル原液を剃毛した皮膚に80 cm²/kgを60日間塗布した。その結果、肉眼的観察では耐薬性は良好(well tolerated)または皮膚肥厚あるいは一部で腫脹を伴う相対的に耐薬性が良好(relatively well tolerated)だったが、皮膚の病理組織学的検査では、一部で皮膚の角化や肥厚が認められた。²⁾ (Guillot et al, 1977)

以下については該当文献なし

- 生殖毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性

皮膚刺激性

ウサギ雄雄各3匹にパルミチン酸イソプロピル 2.0 mL/kgを剃毛した皮膚に24時間閉塞パッチを行った。その結果、紅腫、痒感などは観察されず、投与後2週間変化はなかった。²⁾ (Bio-Toxicol. Lab., 1975)

ウサギ雄雄各6匹にパルミチン酸イソプロピル0.5mL/kgを剃毛した皮膚に24時間閉塞パッチを行い、24時間目と72時間目に皮膚一次刺激性を評価した4試験が行われ、PI(皮膚一次刺激性インデックス)はそれぞれ、0.0, 0.38, 0.8, 0.92であった。²⁾ (Bio-Toxicol. Lab., 1975), ²⁾ (Hill Top Res., 1968), ²⁾ (ARMAK, 1972), ²⁾ (MB Res. Lab., 1977)

ウサギ8匹にパルミチン酸イソプロピル0.1mLを片方の眼瞼膜上に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24, 48, 72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。

点眼後の非洗眼群、点眼後2秒後に鉱油20mLで洗眼した群、点眼後4秒後に鉱油20mLで洗眼した群、それぞれ3匹づつを用いて実施した結果、すべての評点は0.0であった。²⁾ (Lieberco Lab., 1975)

ウサギ6匹にパルミチン酸イソプロピル0.1mLを片方の眼瞼膜上に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24, 48, 72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。点眼後は非洗眼としたが、OIは0.0であった。²⁾ (Bio-Toxicol. Lab., 1975)

ウサギ6匹にパルミチン酸イソプロピル0.1mLを片方の眼瞼膜上に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24, 48, 72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。点眼24時間目のOIは0.3(最大評点110)、点眼48時間目、72時間目は0.0であった。²⁾ (ARMAK, 1972)

ウサギ6匹にパルミチン酸イソプロピル0.1mLを片方の眼瞼膜上に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24, 48, 72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。OIは点眼24時間目で2.33、48時間目で0.87、72時間目で0.33であった。²⁾ (Hill Top Res., 1968)

ウサギにパルミチン酸イソプロピル各4試験0.1mLを片方の眼瞼膜上に点眼した後、Draize法に従い、点眼後24, 48, 72時間目を評価した。他眼は比較対照とした。OIは点眼48時間目で3.33-6.50であった。²⁾ (Guillot et al., 1977)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

被験者20名にパルミチン酸イソプロピルの異なる2パッチを皮膚に24時間閉塞パッチを行い、刺激性を調べた。その結果、刺激性は認められず、評点は0.0であった。²⁾ (CTFA, 1972)

被験者40名にパルミチン酸イソプロピルの異なる2パッチを皮膚に24時間閉塞パッチを行い、刺激性を調べた。その結果、1例で評点0.5を示す例がみられた。²⁾ (CTFA, 1973)

被験者20名にパルミチン酸イソプロピルの異なる4パッチを皮膚に24時間閉塞パッチを行い、刺激性を調べた。その結果、4例で評点0.5を示す例がみられた。²⁾ (CTFA, 1973)

被験者102名の男女でパルミチン酸イソプロピルの刺激性及び悪作性についてDraize-Shelanski悪作パッチテスト法で調べた。投与は原液0.1 mLを不織布20x20mmに散布して上背部に週3回3週間貼付した。貼付は24時間後には除去して反応を評点で評価(0-4)した。最後のパッチ適用後17日間に24時間の洗眼を行い、24, 48時間目に試験を評価した。2回目の投与で被験者3名にみられる紅斑が認められた。その後の被験者はすべての試験期間中評点は0.0であった。この結果から、パルミチン酸イソプロピルに悪作性はないとみなされた。²⁾ (CTFA, 1978)

被験者24名で45.6%パルミチン酸イソプロピルを含む製剤(バスオイル)についてKligmanマキシメーションテスト法で悪作性を調べた。いずれのパッチも陰性であった。²⁾ (Kligman, 1968, Kligman et al., 1975)

被験者10名で45.6%パルミチン酸イソプロピルを含む製剤(バスオイル)について光毒性を調べた。被験物質原液を5 μL/cm²に閉塞パッチで適用し、その後Xenon灯(25-30mW/cm²)で貼付8時間目と24時間目に照射した。その結果、光毒性は報告されていないことから、被験物質は通常の条件下では光毒性のリスクの可能性はないと判断した。²⁾ (CTFA, 1974)

被験者25名に45.6%パルミチン酸イソプロピルを含む製剤(バスオイル)について光接触アレルギー性を調べた。被験物質原液を5 μL/cm²に週2回合計8回閉塞パッチを行った。各閉塞パッチ適用後24時間目にXenon灯(25-30mW/cm²)を照射した。光照射は最終パッチ適用後10日間実施した。その結果、光接触アレルギー性は報告されていないことから、通常の条件下では光接触アレルギー性のリスクはないと判断された。²⁾ (CTFA, 1974)

参考文献

- Lewis, R.J.; Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996, p. 1991
- Anonymous, Final report on the safety assessment of octyl palmitate, cetyl palmitate and isopropyl palmitate, J. A. coll. Toxicol., 1982; 1: 13-35

和名 ヒアルロン酸ナトリウム
英名 Sodium Hyaluronate

CAS 9087-32-7
別名 SPH, SL-1010, SH, NRD101, Na-HA
収容定容量
用途 湿潤剤, 粘潤剤

最大使用量
一般外用剤 2,000mg/g

E 副作用と毒性

Table with 4 columns: 動物種別, 投与経路, LD50 (mg/kg体重), 文献. Rows include Mouse (oral, subcutaneous), Rat (oral, subcutaneous, intraperitoneal), Rabbit (oral, subcutaneous), and Guinea Pig (subcutaneous).

1 Page Top

反復投与毒性
ラットにヒアルロン酸ナトリウムの30, 60, 120及び240mg/kgを1か月間連続腹腔内投与し、その毒性症状と投与終了から5週間又は9週間の休養による回復状況を、また240mg/kg群については濃度差の影響も合わせて検討した。

①120mg/kg以上の群では、投与後5日より顕著な貧血、チアノーゼ、尾端の出血や死亡が観察され、さらに斜頸や盗汗運動を呈する例もみられた。死亡例は120mg/kg以上の群で投与後5日より休養26日にかけて発現的にみられ、1%および2% 240mg/kg群のうち投与終了時の死亡率は1%群のほうが有意に高かった。また、投与後10日より240mg/kg群では尿中の尿酸量が増加する傾向が認められた。

②尿検査においては、60mg/kg以上の群の雄および2% 240mg/kg群の雄でNa⁺, Cl⁻などの減少などが認められた。

③血液学的検査においては、雄雄ともにほぼ60mg/kg以上の群で赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少が認められ、240mg/kg群では2%よりも1%の方が強い傾向がみられた。

④血清生化学的検査においては、雄ではGOT、総たんぱく、アルブミンの減少が、雌ではALPの増加、アルカリ性フォスファターゼ、総たんぱく、アルブミンおよび総コレステロールの減少が投与量に相関して見られ、240mg/kg群では2%群よりも1%群の方に変化が強い傾向がみられた。

⑤剖検所見においては、死亡例では脳出血、尿出血、腎の腫大および腹腔内に粘り状の蓄液が認められた。投与終了時の120mg/kg以上の群では腹腔内に蓄液が認められた他、脳出血、尿出血がごく少数例にみられた。

⑥臓器重量においては、雄では240mg/kg群で、雌では120mg/kg以上の群で種々の臓器の重量が増加がみられた。

⑦病理組織学的所見において死亡例ではほぼ全臓器の血管拡張、脳出血、ウィルヒョウロビン腔の拡張、網膜出血、肝におけるクッパー星細胞の活性化、骨髄および脾の造血機能の亢進、胸腺のマクロファージによる貪食作用が認められた。投与終了時の1% 240mg/kg群でも同様の変化が観察されたが120mg/kgおよび2% 240mg/kg群ではより顕著な変化であった。

⑧5週間の休養により、120mg/kg群では腹腔内蓄液は消失し、投与終了時にみられた異常所見は回復していた。240mg/kg群では蓄液の消失によりさらに長時間を要したが、同様に回復した。

以上の結果よりヒアルロン酸ナトリウムの毒性発現量は60mg/kgと推定された。2%ヒアルロン酸ナトリウム溶液より1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液の方がより毒性症状が顕著しやすかったが、その発現機序は同様であると考えられた。⁴⁾ (長野ら, 1985) SDラットにヒアルロン酸ナトリウム 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50mg/kgを13週間連続経口投与した結果、雄の25mg/kg以上の群で有意な体重増加抑制がみられ、雌の50mg/kg群で有意な尿量の低下が認められた。また、雌の25mg/kg以上の群で血清中のNaおよびClの有意な減少が認められた。一般症状、尿検査、血液学的、解剖学的、病理組織学的検査に異常は見られなかった。⁵⁾ (Kato et al., 1993)

ウサギにヒアルロン酸ナトリウム 2.4及び8mg/kgを腹腔内投与し3か月間、1週2回の割合で投与して毒性症状ならびに9か月間の休養による回復状況を検討した。

①一般観察において、投与ならびに休養期間中にヒアルロン酸ナトリウム投与によると考えられる異常は認められなかった。

②血液学的検査において、6mg/kg群の雌雄で投与初期から中期にかけて軽微な赤血球数の減少が認められたが、その他の項目についてはヒアルロン酸ナトリウム投与によると考えられる異常は認められなかった。

③病理組織学的所見において剖検の東状部で胆脂肪腫の増加が投与に相関して増加する傾向が認められたが、休養によって回復した。その他の項目についてはヒアルロン酸ナトリウム投与によると考えられる異常は認められなかった。⁶⁾ (古橋ら, 1984)

1 Page Top

E 遺伝毒性

Table with 5 columns: 試験系, 試験結果, 濃度, 結果, 文献. Rows include S. typhimurium TA98, TA100, TA1537, TA2637, E. Coli and S. typhimurium TA98, TA100.

1 Page Top

Table with 4 columns: 変異突然変異, 試験系, 直接法及び代謝活性化法, 結果, 文献. Rows include TA1535, TA1537, E. Coli WP 2uvrA; S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, E. Coli WP 2uvrA; and various in vitro and in vivo tests.

と 癌原性
該当記載なし

1 Page Top

生殖発生毒性

Sprague-Dawley系ラットにヒアルロン酸ナトリウム 0, 7, 20, 60 mg/kgを 雄では6週齢から15週齢までの9週間(交配期, 交配期間中), 雌では妊娠7日までの9週齢から10週齢の14日間投与した。高用量群では、体重増加が雌雄ともに目立った。交尾及び生殖能には投与群と対照群で差がみられなかった。異体数、着床数、産生能力に対する影響を検討した。

①ヒアルロン酸ナトリウムの60mg/kg群の雌雄で投与期間中、尿中の尿酸量による体重の増加が認められた。

②交尾率および妊娠率については、対照群とヒアルロン酸ナトリウム各群との間に有意な差は認められなかった。

③妊娠ラットの異体数、着床数、死産率、胎仔の性別、外形異常、体重、体長ならびに尾長などからは、胚および胎仔発生に及ぼす影響については交配後2週間、交配期間および交尾成立後妊娠7日まで投与し、生殖能力および胎児に及ぼす影響について検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物(F0)および胎児(F1)に対する影響量はともに50mg/kgと推定された。エラー! 参照元が見つかりません。¹⁾ (田中ら, 1991)

Crj: CDラットを用い、ヒアルロン酸ナトリウムの0.5, 1.5および50mg/kgを雄には交配前60日間、交配期間および交尾成立後妊娠7日まで、雌には交配前2週間、交配期間および交尾成立後妊娠7日まで投与し、生殖能力および胎児に及ぼす影響について検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物(F0)および胎児(F1)に対する影響量はともに50mg/kgと推定された。エラー! 参照元が見つかりません。²⁾ (小野ら, 1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの8.20および50mg/kg/dayをCrj: CD(SD)ラット雌雄の交配前と交配期間中および妊娠初期に皮下投与し、雌雄の生殖能力及胎児に及ぼす影響について検討した結果、胎児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物、生殖能力及胎児に対する無影響量は50mg/kg/dayと考えられた。³⁾ (小野ら, 1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの1.2および4mg/kg/day(10.20および40mg ヒアルロン酸ナトリウム(Na-HA)/kg/day)を妊娠ラットの交配前と交配期間中および妊娠初期に皮下投与し、母動物および胎児に及ぼす影響を検討した。結果、母動物に対しては、2mL/kg(20mg Na-HA/kg)群の母動物および4mL/kg(40mg Na-HA/kg)群の母動物で、投与部位に未吸収の母動物尿中の尿酸の貯留がみられたが、性別、交尾、授乳、胎仔ならびに着床などにはヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。一方、胎児に対しては、胚-胎児の生存および発育状態にヒアルロン酸ナトリウムの影響は見られず、胎児の外見、内部および骨格に対する影響も認められなかった。以上の結果より、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は母動物の一般毒性、生殖能力及胎児-胎児に対して4mL/kg/day(40mg Na-HA/kg/day)と考えられた。⁴⁾ (田中ら, 1995)

ラットにおける胎児発生毒性にヒアルロン酸ナトリウムの7.20および60mg/kgを連続皮下投与し、胎仔ならびに新生仔に対する影響を検討した。

①妊娠母動物に関しては、ヒアルロン酸ナトリウムの60mg/kg群で投与初期に尿量に軽度の減少が認められた以外には、ヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

②外形異常、内部臓器および骨格異常、体長、尾長、体重において、ヒアルロン酸ナトリウム投与による胎仔への影響は全く認められなかった。

③F1の出生率、生存率、哺育率、生後分化、内部臓器検査、臓器重量、骨格検査、機能試験、行動および学習試験ならびに生殖能力においてヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

以上の結果から、ヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量80mg/kgを胎児形成期のラットに投与しても胎仔および新生仔には影響がないことがわかった。⁵⁾ (古橋ら, 1985)

ヒアルロン酸ナトリウムの0.5, 1.5および50mg/kgをCrj: CDラットの胎児形成期(妊娠7-17日)の連日皮下投与し、母動物(F0)、胎児(F1)および出生児(F1)に及ぼす影響を検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物(F0)、胎児(F1)および出生児(F1)に対する無影響量はいずれも50mg/kgと推定された。⁶⁾ (田中ら, 1991)

ヒアルロン酸ナトリウムの8.20および50mg/kg/dayをCrj: CD(SD)ラットの胎児形成期(妊娠7日から17日)に皮下投与し、母動物、胎児ならびに出生児に及ぼす影響について検討した結果、母動物、胎児ならびに出生児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物、胎児ならびに出生児に対する無影響量は50mg/kg/dayと考えられた。⁷⁾ (小野ら, 1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの10.32, 64mg/kgをラットの胎児形成期に腹腔内投与し、母体、胎児および出生児に及ぼす影響を検討した。結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は母動物に対して64mg/kg以上、その胎児に対しては64mg/kg以上、出生児に対しては64mg/kg以上と推定された。⁸⁾ (松浦ら, 1994)

ヒアルロン酸ナトリウムの1.2および4mL/kg/day(10.20および40mg ヒアルロン酸ナトリウム(Na-HA)/kg/day)をラット胎児形成期に皮下投与し、母動物、胎児および出生児に及ぼす影響を検討した結果、母動物においては各群に中毒症状および死亡は観察されず、体重増進、尿量、妊娠、出産、哺育状態への影響も認められなかった。一方、胎児および出生児においては、胚-胎児致死作用、胎児および出生児に対する発育抑制ならびに奇形作用はみられず、出生児の生存能、発育、学習能および生殖能などにもヒアルロン酸ナトリウム投与の影響は認められなかった。以上の結果より、本試験における1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液の、母動物の一般毒性、母動物の生殖能、胎児および出生児に対する無影響量は4mL/kg/day(40mg Na-HA/kg/day)と推定された。⁹⁾ (久間田ら, 1995)

1 Page Top

ラットの産前産後および授乳期にヒアルロン酸ナトリウムの7.20および60mg/kgを連続皮下投与して、次世代に対する影響を検討した。

①母動物ではヒアルロン酸ナトリウムの60mg/kg群でヒアルロン酸ナトリウムの蓄積によると考えられる体重の有意な増加が認められた。

②哺育母動物ではヒアルロン酸ナトリウム各群で副腎線状部細胞に結晶性増殖が観察された。

③新生仔(F1)については出生時より10週齢までの体重変動、生後分化状態、骨格検査、剖検および臓器重量にはヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。また機能試験、行動試験、学習能力試験および生殖能力試験においてもヒアルロン酸ナトリウム投与による影響は認められなかった。

以上の結果からヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量80mg/kgを産前産後および授乳期に投与しても新生仔への影響はないことがわかった。¹⁰⁾ (古橋ら, 1985)

Crj: CDラットを用い、ヒアルロン酸ナトリウムの0(生理食塩水), 1.5および50mg/kgを母動物の妊娠17日から分娩後21日まで連日、皮下投与して母動物および出生児に対する影響を検討した結果、本試験条件下では、ヒアルロン酸ナトリウムの母動物および出生児に対する無影響量は、ともに50mg/kgと推定された。¹¹⁾ (太田ら, 1991)

ヒアルロン酸ナトリウムの8.20および50mg/kg/dayをCrj: CD(SD)ラットの産前産後および授乳期に皮下投与し、母動物と出生児に対する影響について検討した結果、母動物および出生児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物、胎児ならびに出生児に対する無影響量は50mg/kg/dayと考えられた。¹²⁾ (小野ら, 1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの10.32, 64mg/kgをラットの産前産後および授乳期に腹腔内投与し、母体および出生児に及ぼす影響を検討した結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は母動物に対して64mg/kg以上、および出生児に対して64mg/kg以上と推定された。¹³⁾ (松浦ら, 1994)

妊娠ウサギの胎児形成期にヒアルロン酸ナトリウムの7.20および60mg/kgを腹腔内に投与し、妊娠母動物ならびにその

胎仔についての影響を検討した。

①妊娠母動物においては、一般症状や妊娠末期の剖検所見においてヒアルロン酸ナトリウムの影響と思われる変動は見られなかった。

②ヒアルロン酸ナトリウムの80mg/kg投与で死産率の増加が認められたが、ヒアルロン酸ナトリウムが腹腔内に長期滞留することによるなんらかの物理的因子が影響するものと考えられた。

③ヒアルロン酸ナトリウム各群の生存胎仔では体長、尾長、体重、外形異常、臓器肉内所見、骨格異常、骨格変異などの剖検所見との間に有意な差は認められなかった。

以上の結果から、ヒアルロン酸ナトリウムのウサギ器官形成期における腹腔内投与による最大無作用量は20mg/kgと考えられた。²⁴⁾(古橋、中澤、1985)

ヒアルロン酸ナトリウムの0.5生理食塩液、5、15および50mg/kgをウサギの妊娠6日から18日に皮下投与して母動物および胎児に対する影響を検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物および胎児に対する無影響量はともに50mg/kgと推定された。²⁵⁾(和野ら、1991)

ヒアルロン酸ナトリウムの8.20および50mg/kg/dayをNew Zealand White系ウサギの器官形成期に皮下投与し、母動物と胎児に対する影響を検討した結果、母動物および胎児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物ならびに胎児(F1)に対する無影響量は50mg/kg/dayと考えられた。²⁷⁾(和野ら、1992)

ヒアルロン酸ナトリウムの10.20,40mg/kgをウサギの器官形成期に皮下投与し、母体および胎児に及ぼす影響を検討した。結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は母動物に対して40mg/kg以上、その胎児に対しては40mg/kg以上と推定された。²⁸⁾(松浦ら、1994)

↑ Page Top

Ⅱ 局所刺激性
該当文献なし

Ⅲ その他の毒性
該当文献なし

Ⅳ ヒトにおける知見

注射液の副作用報告について、総症例9,574例中副作用が報告されたのは、50例(0.52%)73件であった。また、臨床検査値には一定の変動は認められなかった。寛容性腸閉塞症については、7,845例中に見られる副作用45例(0.57%)68件の主なものは、局所疼痛37件(0.47%)、便秘14件(0.18%)、関節水腫3件(0.04%)であった。関節節周囲炎については、1,728例中に見られた副作用5例(0.29%)、5件の主なものは局所疼痛4件(0.23%)であった。(日本医薬情報センター、2000)

注入液の副作用報告について、(0.4,0.85mL)ヒアルロン酸ナトリウム製剤の臨床症例数17,853例中、副作用発現症例は443例(2.5%)であり、副作用発現件数は延べ469件であった。その主なものは、眼圧上昇377件(2.1%)、眼内レンズ表面の混濁39件(0.2%)、炎症反応12件(0.07%)、角膜浮腫12件(0.07%)等であった。(0.8mL)ヒアルロン酸ナトリウム製剤の臨床症例数12,230例中、副作用発現症例は346例(2.8%)であり、副作用発現件数は延べ368件であった。その主なものは、眼圧上昇294件(2.4%)、眼内レンズ表面の混濁37件(0.3%)、炎症反応11件(0.09%)等であった。(日本医薬情報センター、2000)

点眼液の副作用報告について、承認時までの調査および使用成績調査の症例4,208例中、副作用が認められたのは74例(1.76%)であった。主な副作用は眼瞼強痙19件(0.45%)、眼刺激感15件(0.36%)、結膜充血10件(0.24%)、眼瞼炎7件(0.17%)等であった。(日本医薬情報センター、2000)

Ⅴ 引用文献

1) 長野聖、後藤幸子、岡部良治、山口敏二郎 Sodium Hyaluronate(SPH)の急性毒性試験 薬理と治療 1984(12) 12 37-45

2) 長野聖、後藤幸子、岡部良治、佐野寛子、山口敏二郎 Sodium Hyaluronate(SPH)のマウス、ラットおよびウサギにおける急性毒性試験 応用薬理1984(28) 6 1013-1019

3) 森田晴夫、河上晋之、下村和裕、須永昌男 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)のラットおよびマウスにおける急性毒性試験 薬理と治療 1991(19) supplement 13-18

4) 長野聖、後藤幸子、鈴木寛太郎、岡部良治、山口敏二郎 ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)のラットにおける1ヶ月間連続腹腔内投与による急性毒性試験および回復試験 薬理と治療 1985(13) 5 233-280

5) Tadahiko Kato, Shin-ichi Nakajima, Akira Asari, Tomoko Sekiguchi, Atsuko Sunose, Toyomi Takahashi, Setsuei Miyasuchi and Kiyochika Tokuyasu Preliminary Study for the Toxicity Study on Sodium Hyaluronate(Ona-HA) in Rats by Repeated Oral Administration for 13 Weeks. 基礎と臨床 1993 27(15) 5809-5830

6) 古橋忠和、三好幸二、林尾直樹、仲澤政雄 Sodium Hyaluronate(SPH)のウサギにおける3ヵ月間連続腹腔内投与による急性毒性試験および回復試験(1) 全身所見 応用薬理1984(28) 6 1041-1057

7) 杉山千代美、谷島治 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の皮膚刺激性試験(第1報)-細菌を用いる慢性皮膚炎試験-薬理と治療 1991(19) supplement 177-181

8) 大西裕男、永田貴久、西郷和彦、松島秀博、永田良一 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の皮膚刺激性試験 薬理と治療 1992(20)No.3 65-72

9) 有賀文彦、三輪芳久、藤村高志、太田志のぶ ヒアルロン酸ナトリウム(SH)のマウスを用いる小児試験 薬理と治療 1992(20)No.3 73-75

10) 有賀文彦、永澤佳子、三輪芳久、田中りか、杉山浩子、太田志のぶ 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)の皮膚刺激性試験 薬理と治療 1994(22) supplement 235-244

11) 鈴木有樹、石村正高、高橋晋、宮内聡 Sodium hyaluronateの培養細胞を用いる染色体異常試験 応用薬理1985 50(1)73-77

12) 古橋忠和、上原正巳、本多洋子、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生種試験(第1報)ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験 応用薬理1985(29) 1 95-109

13) 田中千晶、佐々香、平間伸一、榎葉智之、徳永佳和子、永重博昭、倉本正人 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生種・発生毒性試験(第1報)-ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験-薬理と治療 1991(19) supplement 81-92

14) 小野千鶴子、藤原幸雄、小浦生子、土田安典、中村亨 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生種・発生毒性試験(Ⅱ)-ラットにおける皮下投与時の妊娠前および妊娠初期投与試験-薬理と治療 1992(20) No.3 27-35

15) 藤原幸雄、井上夏美、小松英博、片野拓、磯和弘一、駒井義生、高橋晋、宮内聡 1% Sodium hyaluronate 溶液(SI-4402)の生種・発生毒性試験 2ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験 薬理と治療 1991(19) supplement 93-110

16) 古橋忠和、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生種試験(第2報)ラットにおける器官形成期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 111-129

17) 田中千晶、佐々香、平間伸一、榎葉智之、徳永佳和子、永重博昭、倉本正人 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生種・発生毒性試験(第2報)-ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験-薬理と治療 1991(19) supplement 93-110

18) 小野千鶴子、岩間秋人、中島由紀子、木津裕昭文、中村亨 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生種・発生毒性試験(Ⅰ)-ラットにおける皮下投与時の胎児の器官形成期投与試験-薬理と治療 1992(20) No.3 11-26

19) 松浦智郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗原和佐子、上地俊徳、平松保彦、小川保直 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のラットにおける周産期および授乳期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 215-233

20) 久岡田洋一、西原一重、入山浩二、日比野英樹、磯和弘一、駒井義生、高橋晋、宮内聡 1% Sodium Hyaluronate 溶液(SI-4402)の生種・発生毒性試験 2ラットにおける器官形成期皮下投与試験 応用薬理1995 50(2)105-122

21) 古橋忠和、武井あき子、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生種試験(第4報)ラットにおける周産期および授乳期投与試験 応用薬理1985(29) 1 139-153

22) 太田亮、橋本豊、松本亜紀、水谷正賢、田中千晶 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生種・発生毒性試験(第4報)-ラットにおける周産期および授乳期投与試験-薬理と治療 1991(19) supplement 121-135

23) 小野千鶴子、石橋はるえ、高岡勝則、小長井里織、中村亨 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生種・発生毒性試験(Ⅲ)

→ラットにおける皮下投与時の周産期および授乳期投与試験-薬理と治療 1992(20) No.3 37-50

24) 松浦智郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗原和佐子、上地俊徳、平松保彦、小川保直 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のラットにおける器官形成期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 185-203

25) 古橋忠和、仲澤政雄 Sodium Hyaluronate(SPH)の生種試験(第3報)ウサギにおける器官形成期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 131-138

26) 和田和儀、橋本豊、水谷正賢、田中千晶 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生種・発生毒性試験(第3報)-ウサギにおける胎児器官形成期投与試験-薬理と治療 1991(19) supplement 111-119

27) 館田智明、永岡直樹、永井俊彦、中村亨 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生種・発生毒性試験(Ⅳ)-ウサギにおける皮下投与時の器官形成期投与試験-薬理と治療 1992(20) No.3 51-58

28) 松浦智郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗原和佐子、上地俊徳、平松保彦、小川保直、石原瑠砂、三好朋三 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のウサギにおける器官形成期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 205-213

29) 日本医薬情報センター編(薬業時報社) 医薬品日本医薬品集 2000 第23版 1467-1469

↑ Page Top

【メニュー】

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 **ビターエッセンス**

英文名 **Bitter Essence**

CAS

別名

収載公定書

用途 **着香剤・香料**

☑ **最大使用量**

経口投与 60 μ L

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 ビタチョコレート
英文名 Bitter Chocolate

CAS
別名
収成分定書 薬品規(2003)
用途 軟膏剤

最大使用量
経口投与 63 mg

JECFAの評価
ブラウンHT(ブラウンチョコレート)のマウスにおける急性毒性量は経口投与で0.1%(1000ppm)であり、これは150mg/kgに相当する。ヒトに対するADI(1日許容摂取量)は0-15mg/kg bwと推定される。

ビタミンEとしての該当文献は見当たらず、以下ブラウンチョコレートFBとHTについて記載する。

LD50(ブラウンチョコレートFB)

Table with 4 columns: Species, Route, LD50 (mg/kg body weight), and Reference. Rows include Mice (i.p.), Mice (i.g.), and Rats (i.g.).

LD50(ブラウンチョコレートHT)

Table with 4 columns: Species, Route, LD50 (mg/kg body weight), and Reference. Rows include Mice (i.p.), Mice (i.g.), Mice (i.o.), Rats (i.g.), and Rats (i.o.).

急性投与毒性

マウス
マウスにブラウンチョコレートFB 1000 mg/kgを3週間強制経口投与したが、毒性を示唆する徴候は認められなかった。

ラット
ラットにブラウンチョコレートFB 2000 mg/kgを強制経口投与したが、毒性を示唆する徴候は認められなかった。

哺乳したラットに0.1%ブラウンチョコレートFB液を28日間強制経口投与した。ラット1例あたり15 mgの投与と

の増加、悪性性陽具がみられた。腫瘍発生率は、いずれの群も同様で、個体差はないものとみなされた。

ラット
CFE系ラット雌雄各30例を5群に分け、ブラウンチョコレートFB(純度81.8%)、0、1000、3000、10000 ppmを飼料に投入して2年間与えた。その結果、投与に関連した変化は、死亡率、体重増加量、血液学的所見、血清化学的所見、器官重量(脾臓の相対重量増加を除く)、腫瘍発生率には認められなかった。

Wistar系ラット雌雄各48例にブラウンチョコレートHT(純度85%)を飼料に0(対照)、500、2000、10000 ppmを投入して2年間与えた。その結果、体重増加、採食量、飲水量、血液学的所見、腎臓重量、血清成分所見、器官重量と毒性徴候は認められなかった。

生殖発生毒性

1群30匹のWistar系妊娠ラットに、ブラウンHT(ブラウンチョコレートHT)の0、250、500又は1000mg/kg/dayを妊娠0日から19日まで毎日経口投与し、妊娠20日に頸椎脱臼により屠殺した。着床、同腹仔体重、胎仔体重、性比に投与による影響は見られなかった。

ラットに、ブラウンHT(ブラウンチョコレートHT)の0、50、250又は500mg/kg/dayを3世代にわたって経口投与した。個体差はF0、F1及びF2世代の1群12匹の雌(対照群は24匹)について実施した。...

以下については該当文献なし
ヒト所見
ヒトにおける知見

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.12 Chocolate Brown FB, 1977 (Accessed: Jul. 2005, http://www.inchem.org/documents/jeofa/jeomono/v12je10.htm)
2) WHO Food Additive Series No.12 Chocolate Brown HT, 1977 (Accessed: Jul. 2005, http://www.inchem.org/documents/jeofa/jeomono/v12je11.htm)
3) WHO Food Additive Series No.19 Brown HT, 1984 (Accessed: Nov. 2005, http://www.inchem.org/documents/jeofa/jeomono/v19je04.htm)

った。その結果、着床は認められなかった。

ラット雌雄各16匹を4群に分け、0、0.3、1、3%ブラウンチョコレートFB(純度81.8%)を飼料に投入して90日間与えた。その結果、採食量、血液学的所見、肝臓及び腎臓重量、器官重量に異常は認められなかった。

ラット1群雌雄12例に0.5、1.0、2.0%ブラウンチョコレートHT(純度85%)をそれぞれ飼料に投入して12週間与えた。その結果、いずれの動物の一般状態にも毒性徴候は認められなかった。

ラットにブラウンチョコレートHTを0.0、0.02、0.06、0.20、0.60、1.0、2%濃度で飼料に投入して90日間与えた。その結果、生存率、一般状態は対照群と差が認められなかった。

ブタ

ブタ1群雌雄各3例にブラウンチョコレートFB(純度81.8%)を飼料に投入して0、25、250、1000 mg/kg/dayとなるよう18週間投与した。その結果、体重増加量、血液学的所見、尿所見、臓器の絶対重量減少を除く器官重量には投与群と対照群で差は認められなかった。

Large White系ブタ1群雌雄各3例にブラウンチョコレートHTを飼料に投入して0、5、20、100 mg/kg/dayとなるよう13週間投与した。投与開始時10週齢であった。その結果、死亡率、体重増加、器官重量、尿所見は対照群と差が認められなかった。

伝達毒性
該当文献なし

発癌性

マウス

GFW系マウス雌雄各50例にブラウンチョコレートFB(純度81.8%)を飼料に0、300、1000、3000、10000 ppm投入して80週間与えた。その結果、体重増加量、血液学的所見、尿所見、臓器の絶対重量減少を除く器官重量には投与群と対照群で差は認められなかった。

TF1系マウス雌雄各48例にブラウンチョコレートHT(純度85%)を飼料に0、0.01、0.1、1%投入して80週間与えた。その結果、軽度な体重増加抑制、心重量の減少が0.5%群で認められた。

メニュー

和名 ヒドロキシプロピルスターチ
英名 Hydroxypropyl Starch

CAS 50-81-7
別名
収載公定書 食品(7)薬品類(2003),外原薬(2008)
用途 結合剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤

最大使用量
経口投与3105mg

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

急性投与毒性 (Propylene chlorohydrin)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	218mg/kg体重	USFDA, 1969 ¹⁾
イヌ	経口	150mg/kg体重 死亡例なし 200mg/kg体重 1/7 死亡 250, 300mg/kg体重 6/6 死亡	USFDA, 1969 ¹⁾

反復投与毒性

ラット(雌雄10匹/群)を高度に加工したデンプン(25%プロピレンオキシド)及び非加工デンプンをそれぞれ0, 2.5, 10及び25%混ぜた飼料で90日間飼育したところ、ラットに全体的な毒性は見られなかった。また、いずれの投与量においても、生存率、尿分析及び血液像に異常は見られなかった。最高投与量において、食料利用率の低下を伴い、且つこれに見合う体重増加を伴わない、軽度の成長抑制が見られた。更に、25%投与群において中程度の下痢が観察されたが、他の群では見られなかった。剖検時において、肝臓、腎臓、脾臓、生殖臓器、心臓及び脳の重量にも異常は見られなかった。また、主要臓器の肉眼的及び病理学的所見においても、高度加工デンプンの影響によるとみられる異常は見られなかった。Key & Calandra, 1961¹⁾

ラット(雌雄10匹/群)を軽度加工したデンプン(5%プロピレンオキシド)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、12週目における血液像には異常は見られなかった。ラットの体重も対照群と比較して有意な差は見られなかったが、投与群の間に常的な体重増が認められた。投与効率はすべての群で差は見られなかったが、盲腸の肥大が45%投与群で見られ、15%投与群ではわずかに観察された。被験物質による主要臓器の異常な病理学的所見は認められず、盲腸の肥大は腸管の炎症や硬化によるものでないことが判明した。Feron et al, 1967¹⁾

雄ラットにヒドロキシプロピルスターチ(様々な置換度)を与えて、盲腸のサイズと内容物の変化を観察した。相対的な盲腸の重量(内容物が空又は詰まった)及び下痢の程度は、グル化ポテトデンプンを与えた対照群と比較すると、飼料中のヒドロキシプロピルスターチの濃度に比例して増大した。また、盲腸の重量はデンプンの置換度に依りて増大した。肥大した盲腸は、ヒドロキシプロピルスターチをグル化ポテトスターチに置き換えると、4週間以内に正常なサイズに戻った。Loogwater et al, 1974¹⁾

以下については該当文献なし
a. 遺伝毒性
b. 発癌性

a. 生殖発生毒性
b. 局所刺激性
c. その他の毒性
d. ヒトにおける知見

この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.17 Hydroxypropyl Starch (accessed, Dec. 2006,)
- 2) WHO Food Additive Series No.5 Hydroxypropyl Starch (accessed, Dec. 2006,)
- 3) FAO Nutrition Meetings Report Series 46a Hydroxypropyl Starch (accessed, Dec. 2006)

和名 ヒドロキシプロピルセルロース(低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含む)
 英名 Hydroxypropylcellulose (Low Substituted Hydroxypropylcellulose)

CAS 9004-64-2
 別名 Hypocelose, Cellulose 2-hydroxypropyl ether, Oxypropylated cellulose
 収載公定書 JP(15)USP/NF(28/21)EP(4)
 用途 安定(化)剤、滑沢剤、可溶(化)剤、基剤、結合剤、懸濁(化)剤、充沢化剤、コーティング剤、塗衣剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘濁剤、粘濁化剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、崩壊補助剤、防湿剤

最大使用量
 経口投与 7.05g、その他の内用 88mg、筋肉内注射 25mg、一般外用剤 30mg/g、経皮 80mg、舌下適用 8mg、直腸腔尿道適用 40mg、耳鼻科用剤 1mg/g、歯科外用及び口内用 120mg、その他外用 10mg/g、殺虫剤

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

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	>5 g/kg(低・中・高粘度)	Kitagawa et al., 1970 ¹⁾
ラット	経口	10200-15000	Kitagawa et al., 1975b ²⁾
	経口	>5 g/kg(低・中・高粘度)	Kitagawa et al., 1970 ¹⁾
	経口	10.2 g/kg	CTFA, 1962 ³⁾
	経口	10.1 mL/kg (8.2 g/kg)	Stillmeadow, 1977 ⁴⁾
ウサギ	経皮	5.0 g/kg	CTFA, 1974 ⁵⁾

反復投与毒性

ラット
 ラット1群雌雄各5匹にヒドロキシプロピルセルロース(低置換体)を1%アラビアゴム液に懸濁して1.5, 3.0, 6.0 g/kgを30日間経口投与した結果、体重増加、器官重量、血液学的検査、尿検査、組織検査に著差は認められなかった。¹⁾ (Kitagawa et al., 1970)

ラット1群雌雄各5匹にヒドロキシプロピルセルロースを0, 0.2, 1.0, 5.0%濃度で飼料に混入して90日間経口投与した。生存率、体重増加、尿検査、造血機能・尿排泄機能所見、器官重量、器官重量比、剖検、病理組織所見に投与群と対照群で差は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1963)

Wistar系ラット1群雌雄各10匹に1%アラビアゴム液に懸濁したヒドロキシプロピルセルロースの0, 1.5, 3.0, 6.0g/kgを30日間又は8ヵ月間投与した。30日間投与した群では体重、尿検査、血液化学検査、尿検査又は病理組織所見に異常は見られなかった。3g/kg群の雄で肝、腎及び脳重量が増加したが用量反応性はなかった。8ヵ月間投与した群では高用量群で体重の減少が見られ、その変化は雄では有意であった。血液化学検査、尿検査又は病理組織所見には投与に関連する影響は見られなかった。高及び中用量群の雄ではヘモグロビンが低値を示し、2, 3の群では臓器重量が増加が見られたが用量反応性はなく、また、病理変化を

依存性
 抗原性
 その他

ヒトにおける知見
 誤用
 その他

引用文献
 1) Anonymous, Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum, J. Am. Coll. Toxicol., 1986; 5: 1-59
 2) WHO Food Additive Series No.28 Modified cellulose, 1980 (accessed: Nov. 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28j08.htm>)

伴ったものではなかった。²⁾ (Kitagawa et al., 1976b)

ヒココ

ヒココを10群に分け、2%のヒドロキシプロピルセルロース、植物性ガム又は他の多糖類を混入した低脂肪食、高脂肪食又は高蛋白質食を9週間与えた。対照群には2%セルロースを与えた。ヒドロキシプロピルセルロースを与えたヒココの成長は対照群に比し低下したが、夜間量、最高保持力及び脂肪吸収には影響なかった。¹⁾ (Knutzer et al., 1987)

D. 遺伝毒性
 該当文献なし

E. 腐敗性
 ラット
 該当文献なし

F. 生殖発生毒性

ラット
 1群38-37匹のウィスター系妊娠ラットに、1%アラビアゴムで懸濁したヒドロキシプロピルセルロースの0, 200, 1000又は5000mg/kgを妊娠7-17日に1日1回経口投与した。妊娠21日目に1群21-24匹のラットを帝王切開し、黄体、着床、生存、死亡、吸収胚を数えた。生存は体重を測り、外観奇形の有無を観察した。1群2-3匹の胎仔については骨格奇形の頻りに関する内臓奇形の観察に供した。1群12-15の母鼠は自然分娩させて生存及び死産仔の数を数え、体重、性別、外観奇形の有無について調べた。生存については哺育期間中の一般行動を観察し、出産及び離乳時の体重ならびに下切歯萌出、吸乳頻度をチェックした。生後28日目に離乳し、離乳後の一般行動、神経反射を調べた。骨格の観察は軟X線で行った。1群雌雄各1匹を用いた胎仔重量を測定した。獲りの離乳仔は3週間観察し、性成熟時に条件回避反応、生殖能を調べた。高用量群では両親仔の平均体重及び着床前死亡数の増加が見られた。骨格異常発生頻度の増加は中用量群でのみ見られた。性成熟時の反射行動、生殖能には影響は見られなかった。¹⁾ (Kitagawa et al., 1978a)

ウサギ

1群11-12匹のヒマラヤ系ウサギに、1%アラビアゴムで懸濁したヒドロキシプロピルセルロースの0, 200, 1000又は5000mg/kgを妊娠6-18日の間に1日1回経口投与した。妊娠29日目に帝王切開し胎仔の内臓異常及び骨格異常を調べた。高用量群では妊娠18日目迄程度の体重減少が見られた。着床数の軽度減少には用量反応性はなかった。吸収胚は中用量群でのみ有意に減少した。生存の平均体重には変化はなかった。着床前死亡率は5000mg/kg群でのみ有意に高かった。奇形発生頻度は従来の対照群と変わらず用量反応性も見られなかった。¹⁾ (Kitagawa et al., 1978b)

G. 局所刺激性

ウサギに2%ヒドロキシプロピルセルロース水性液を点眼してFranz法により眼粘膜刺激性を調べた結果、刺激性インデックスAOIIIは7.33で軽微な刺激性(light irritating)と判断された。¹⁾ (Guillot et al., 1981)

ウサギに0.5, 1.0%ヒドロキシプロピルセルロース水性液を点眼してDraize法により眼粘膜刺激性を調べた結果、終点は0で刺激性はないとみなされた。¹⁾ (Kitagawa et al., 1978)

ウサギに2%ヒドロキシプロピルセルロース水性液を微傷皮膚、換傷皮膚に23時間閉塞パッチを行った結果、皮膚一次刺激性インデックスPIIは0.13で刺激性はないとみなされた。¹⁾ (Guillot et al., 1981)

ウサギに2%ヒドロキシプロピルセルロース水性液を皮膚に3回、4週間閉塞パッチを実施した結果、皮膚累積刺激性インデックスMMIIIは0.67で軽微な刺激性及び相対的に刺激性は良好とみなされた。¹⁾ (Guillot et al., 1981)

イヌにヒドロキシプロピルセルロース 5 mgを点眼して眼粘膜刺激性を調べた結果、刺激性は認められなかった。¹⁾ (Celatt et al., 1979)

H. その他の毒性

和名 ヒドロプロコース

英名 Hydroxypropylmethylcellulose 2208

CAS 9004-85-3

別名 Hypromellose, Hyprome Hese, Methylcellulose propylene glycol ether, Cellulose 2-hydroxypropyl methyl ether

収載公定書 JP(15) 食薬(8) USP/NF(28/21) EP(4)

用途 基剤, 結合剤, コーティング剤, 賦形剤, 粘着剤, 粘潤剤

最大使用量

錠剤投与 40mg, 一般外用剤 15mg/g, 殺虫剤

JECFAの評価

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

単回投与毒性

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC) 2208

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	口投与	5000 mg/kg	Hodge et al, 1950 ²⁾
ラット 雄	口経口	>1 g/kg	CTFA, 1978 ³⁾
ラット 雌	口経口	>4 g/kg	Informatica, 1972 ⁴⁾
ラット	口投与	5000mg/kg	Hodge et al, 1950 ²⁾

反復投与毒性

ラット

1群 雌雄各10匹の離乳期ラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプBの0.2, 10又は50%含有食を30日間与えた。最高用量群では体重増加が抑制され、下痢が認められた。組織学的な障害はなく、尿及び血液検査においても異常はなかった。¹⁾ (Hodge et al, 1950)

1群 雌雄各10匹の幼若ラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプAの0.1, 3, 10又は30%含有食を121日間与えた。30%群では体重増加遅延が見られ、栄養不良のため50%が死亡した。軽度の体重増加抑制は10%群の雄でも見られたが、3%以下の低用量群では見られなかった。内部臓器の組織学検査ではいずれの群においても異常はなかった。¹⁾ (McCollister & Oyen, 1954)

1群 雌雄各10匹の幼若ラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプCの0.0, 0.3, 1, 10又は20%含有食を90日間与えた。20%群では著しい体重増加の遅延が見られ、死亡率は30%に達した。軽度の体重増加抑制は10%群の雄でも見られ、その変化は有意であった。低用量群では異常は見られなかった。内部臓器の組織学検査ではいずれの群においても異常はなかった。¹⁾ (McCollister et al, 1961)

1群 雌雄各10匹の幼若ラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプDの0.0, 0.3, 1, 10又は20%含有食を84日間与えた。雄では20%群で明確な、10%群で軽度の体重増加の遅延が見られた。雌では異常はなかった。臓器の重量及び肉眼的及び顕微鏡的所見においても異常は見られなかった。¹⁾ (McCollister et al, 1961)

1群 雌雄各10匹の幼若ラットに、高粘度(粘度:31,800 cP)又は低粘度(粘度:8,480 cP)のヒドロキシプロピル

メチルセルロースの0.1, 3又は10%含有食を92日間与えた。いずれの群においても死亡、成長、一般状態、行動、体重、摂食量、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡検査に有害作用は認められなかった。¹⁾ (McCollister & Copeland, 1967)

1群 雌雄各10匹のダウニスター系ラットに低粘度(粘度:10 cP)のヒドロキシプロピルメチルセルロースの0.1, 3又は10%含有食を、別のSD系ラットには高粘度(粘度:4,000 cP)のそれを0.3又は10%含有食を90日間与えた。いずれの群においても死亡、体重、摂食量、尿検査、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡学的検査に有害作用は認められなかった。¹⁾ (McCollister et al, 1973)

1群 雌雄各15匹のSD系ラットに低粘度(粘度:4.22 cP)のヒドロキシプロピルメチルセルロースの0.1又は5%含有食を90-91日間与えた。いずれの群においても死亡、体重、摂食量、尿検査、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Schwetz et al, 1973)

1群 5匹のウスター系ラットに体重1kg当たり0又は100gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する食料を12日間与えた。検体投与群では重量及び内容物増加に伴った盲腸及び結腸の肥大化が見られ、それらの細胞密度は低下していた。¹⁾ (Wyatt et al, 1988)

OjCD(SD)ラットに市販の最低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロースを505, 1020又は2100mg/kg、3ヶ月間経口投与した。最高用量の2100mg/kg群では投与28日以降に雌雄とも対照群に比し体重は低下したが有意差はなかった。この変化は雄でより顕著であった。同用量群の雄では摂食量及び尿量の減少傾向も見られたが有意ではなかった。一般状態、血液分析、尿検査、臓器重量、剖検所見及び組織検査では偶発的に有意差の認められる項目もあつたが用量反応性はなかった。最低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロースは高粘度のそれと同様、極めて毒性が低いものと結論される。³⁾ (Obara et al, 1999)

ウサギ

1群 5匹のウサギにヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプBの0.10又は25%含有食を10日間与えた。高用量群では体重は維持できたが増加は見られなかった。尿及び血液分析、臓器重量及び組織検査には異常はなかった。¹⁾ (Hodge et al, 1950)

イヌ

1群 2匹のイヌに体重1kg当たり0.1, 0.3, 1又は3gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを1年間投与したが、体重、臓器重量、尿及び血液検査ならびに組織の顕微鏡所見に異常は見られなかった。別のイヌに体重1kg当たり25gを30日間投与しても異常はなかった。更に増量し、体重1kg当たり50gを30日間投与したイヌでは軽度の下痢、体重抑制及び赤血球の減少が認められた。¹⁾ (Hodge et al, 1950)

1群 雌雄各2匹のビーグル犬に低粘度(粘度:10 cP)のヒドロキシプロピルメチルセルロースの0.2又は4%含有食を90日間与えた。死亡率、体重、摂食量、尿検査、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡検査に異常は認められなかった。¹⁾ (McCollister et al, 1973)

1群 雌雄各4匹のビーグル犬に低粘度(粘度:4.22 cP)のヒドロキシプロピルメチルセルロースの0.1又は5%含有食を90-91日間与えた。死亡率、体重、摂食量、尿検査、血液学的及び血液化学的検査、臓器重量、組織の肉眼的及び顕微鏡検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Schwetz et al, 1973)

↑ Page Top

遺伝毒性

試験系	濃度	結果	文献
復帰変異 S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	直接法・代謝活性化法: 150-5000 µg/plate	陰性	SNBL 2000 ⁴⁾
染色体異常 (in vitro)	直接法・代謝活性化法: 500, 1000, 2000 µg/mL	陰性	SNBL 2000 ⁴⁾
小核 (in vivo)	100, 200, 400 mg/kg 1日1回, 2日間経口投与	陰性	ISNBL 2000 ⁴⁾

発癌性

1群 雌雄各50匹のラットに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプBの0.5又は20%含有食を2年間与えた。最高用量群の雄では体重増加の遅延が認められた。死亡率は60-84%で投与期間に有意な差はなかつた。

た。腫瘍の発生頻度は対照群と変わらなかった。¹⁾ (Hodge et al, 1950)

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

ウサギの腹の剖査又は精子体にヒドロキシプロピルメチルセルロースを注射し、局所及び全身的な耐毒性を調べた。組織病理学的には局所及び全身的な反応にDRSSとの差は見られなかった。⁴⁾ (Robert et al, 1988)

ウサギを用い、疎水性修飾型のヒドロキシプロピルメチルセルロース(ステアリルグリシリンエーテルで修飾したものの皮膚及び眼刺激性試験を行った。3%水性懸濁液を用い、初歩の皮膚試験では無傷の又は軽微な皮膚に適用して反応性を観察した。いずれの皮膚においても紅斑が観察され、疎水性修飾型のヒドロキシプロピルメチルセルロースは「緩和な刺激物」に分類された。後者の眼刺激性試験では検体適用後に目を洗浄しない場合には強く軽度の刺激性が認められたが、洗浄した場合には認められなかった。⁴⁾ (Obara et al, 1992)

その他の毒性

依存性

抗原性

モルモットを用い、疎水性修飾型のヒドロキシプロピルメチルセルロースの皮膚及び光感作性試験を行った。検体は3%水性懸濁液を用いた。いずれの試験においても皮膚反応は全く観察されなかった。⁴⁾ (Obara et al, 1998)

その他

ラットを用い、疎水性修飾型のヒドロキシプロピルメチルセルロースについて6ヶ月間の反復投与試験及びその後30日間の回復試験から成る皮膚毒性試験を行った。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの水溶性ペーストを投与可能最大量である80mg/kgを1日1回ラットの皮膚に適用した。一般検査、尿及び血液分析、尿検査、組織病理学試験を行った。1例は投与期間中に造血系腫瘍のため死亡したが、投与検体に起因するものではなかった。統計的に有意差のある試験項目もあつたが、用量反応性は全く偶発的なものと思われた。⁷⁾ (Obara et al, 1997)

ヒトにおける知見

臨床

その他

25名の若い成人にヒドロキシプロピルメチルセルロース タイプBを0.8-8.9g投与した。数例において軽度の下痢または便秘が見られた。投与した検体の約97%は糞便中に回収された。¹⁾ (Knight et al, 1952)

48名のヒト角膜を用いインビトロでヒドロキシプロピルメチルセルロースの適合性を検討した。角膜浸透液法を用いて角膜内皮の細胞を顕微鏡下に観察したが、0.5%濃度、3.5時間の浸透で異常は見られなかった。⁴⁾ (Schimmelpfennig 1988)

引用文献

1) WHO Food Additive Series No.28 Modified cellulose. The 35th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). Wld Mthg. Org. Geneva 1990. (accessed : Nov. 2003. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jaemono/v28j08.htm)

2) Obara S, Muto H, Kokubo H, Ichikawa N, Kawanabe M, Tanaka O. Studies on single-dose toxicity of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rats. J Toxicol Sci 1992; 17: 13-9

3) Obara S, Muto H, Shigeno H, Yoshida A, Nagaya J, Hirata M, Furukawa M, Sunaga M. A three-month repeated oral administration study of a low viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose in rats. J Toxicol Sci 1999; 24: 33-43

4) Robert Y, Gloor B, Wechsuth ED, Herbst M. Evaluation of the tolerance of the intra-ocular injection of hydroxypropyl methylcellulose in animal experiments. Klin Monatsbl Augenheilkd 1988; 192: 337-9

5) Obara S, Muto H, Kokubo H, Ichikawa N, Kawanabe M, Tanaka O. Primary dermal and eye irritability tests of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rabbits. J Toxicol Sci 1992; 17: 21-9

6) Obara S, Maruyama K, Ichikawa N, Tanaka O, Ohtsuka M, Kawanabe M, Nikura Y, Tennichi M, Suzuki A, Hoshino H, Ohwada K. Skin sensitization and photosensitization studies of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in guinea pigs. J Toxicol Sci 1988; 23: 553-60

7) Obara S, Muto H, Ichikawa N, Tanaka O, Ohtsuka M, Kawanabe M, Ishii H, Nikura Y, Komatsu M. A repeated-dose dermal toxicity study of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rats. J Toxicol Sci 1997; 22: 255-60

8) Schimmelpfennig B. In vitro studies of the tolerance of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) with regard to the human corneal endothelium. Klin Monatsbl Augenheilkd 1988; 192: 668-71

↑ Page Top

|メニュー|

和名 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
英文名 Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate

CAS 9050-31-1
別名 Hypromellose phthalate, Cellulose phthalate hydroxypropyl methyl ether, 2-hydroxypropyl methylcellulose phthalate
収載定書 JP(15) USP/NF(21) EP(4)
用途 結合剤、コーティング剤、賦形剤

0.最大使用量
200731(カルボキシベンゾイル基を27-35%含有): 錠口投与 504mg、一般外科用 54mg/g、歯科外用及び口中用 0.019mg、220824(カルボキシベンゾイル基を21-27%含有): 錠口投与 175mg

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: ラット, 口投与, 15g/kg, Kitagawa et al., 1970

反復投与毒性

ラット
一群雌雄各10匹のウィスター系ラットに、8gのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)を1.5%の重曹(炭酸水素ナトリウム)溶液100mLに溶解したものを体重100g当り1.83mL(1.2g/kg)、2.45mL(2.0g/kg)、3.68mL(3.0g/kg)、5.52mL(4.5g/kg)又は12.5mL(10.0g/kg)、1日1回30日間錠口投与した(最高用量群は1日用量を2回に分けて投与)...

一群雌雄各10匹のウィスター系ラットに、8gのHPMCPを1.5%の重曹(炭酸水素ナトリウム)溶液100mLに溶解したものを体重100g当り1.88mL(1.5g/kg)、3.75mL(3.0g/kg)又は7.50mL(6.0g/kg)、1日1回6ヶ月間錠口投与した(最高用量群は1日用量を2回に分けて投与)...

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

ラット
該当文献なし

生殖発生毒性

マウス
d6N系妊娠マウスを用い、1.5%重曹液に懸濁したHPMCPを20mg/kg(0.2%、0.1mL/10gBW)、200mg/kg(2%、0.1mL/10gBW)又は4000mg/kg(8%、0.5mL/10gBW)を妊娠7日から12日の期間、1日1回ラットを用いて錠口投与した...

和名 ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート
英文名 Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate

CAS
別名
収載定書 薬価表(2003)
用途 結合剤、コーティング剤

最大使用量

錠口投与 214.9mg

単回投与毒性

ラット及びウサギを用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)の急性毒性試験を行った。いずれの種においても2.5g/kgの単回錠口投与で死亡例はなく、行動異常も見られなかった。LD50は2.5g/kg以上である。1) (Hoshi et al., 1985)

反復投与毒性

ラット
雌雄のラットにHPMCASの0.03、1.25又は2.5g/kgを毎日、2ヶ月間錠口投与して一般行動に異常は見られなかった。体重増加の程度の抑制がいくつかのラットで見られたが有意な変化ではなかった。1.25又は2.5g/kgを更に6ヶ月間錠口投与した試験においても一般行動に異常は見られず、雄ラットで体重増加の抑制が見られる例が数見されたが有意な変化ではなかった。生化学的、生理学的検査では種々の変化が対照群を含めて観察されたが、単回投与に起因する有意な用量反応性は見出さなかった。1) (Hoshi et al., 1985)

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

ラット
Sie:SD系ラットを用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)の催奇形性を検討した。妊娠7-17日の11日間交互に1日0.25、1250又は2500mg/kgを錠口投与した。各群から妊娠ラットの2/3を妊娠21日目に用殺し、胎仔を調べた。残りの妊娠ラットは自然分娩させ生仔の生後発育を観察した。外形、内形及び骨格異常の発現頻度に有意な変化はなかった。HPMCASは母数の分娩、授乳及び生仔の生後発育、繁殖能に有害な作用を及ぼさなかった。2) (Hoshi et al., 1985)

Sie:SD系ラットを用いてHPMCASの繁殖能を検討した。用量は1日0.25、1250又は2500mg/kgで、雄には交配前60日までに交配終了まで、雌には交配前14日から妊娠7日目までの22日間投与した。雄ラットは妊娠21日目に用殺し、胎仔の異常有無を調べた。HPMCASを投与したラットの交配能力、繁殖能に異常は見られなかった。胎仔にもHPMCAS投与に起因する外徴、内形及び骨格異常は見られなかった。HPMCASはラットの交配能力、繁殖能、着床及び胎仔の生育に有害な作用を及ぼさなかった。2) (Hoshi et al., 1985)

Sie:SD系ラットを用いてHPMCASの産産期及び出産後及びその影響を検討した。用量は1日0.25、1250又は2500mg/kgで、妊娠17日から出産後21日まで錠口投与した。妊娠ラットは自然分娩させ、生仔の成長を観

0.1mL/10gBW)又は4000mg/kg(8%、0.5mL/10gBW)を妊娠7日から12日の期間、1日1回ラットを用いて錠口投与した。対照群には生理食塩水10mL/kgを同様投与した。妊娠19日目一母のマウスを妊娠21日より用殺せしめ、着床数、死亡胚数を調べ、胎仔は体重、性別及び外形、内臓器官を観察した。残りのマウスについては自然分娩させ、生仔の発育状態を観察し21日目に母仔共にエーテルにて殺処分し内臓器官を観察した。妊娠母体の体重は最高用量群で妊娠9及び12日に減少を示したが、喪失例、産産も認められなかった。着床数、死亡胚数、平均生仔数、性別、生仔平均体重等には特記すべき変化はなかった。外形異常もなかった。骨格では通常見られる変異が対照群を含め数見されたが頻度は低く自然発生的のものであった。再生仔には特記すべき異常は認められなかった。3) (Otoh & Toida, 1972)

ラット

ドリンク系妊娠ラットを用い、1.5%重曹液に懸濁したHPMCPを20mg/kg(0.2%、1mL/100gBW)、200mg/kg(2%、1mL/100gBW)又は2400mg/kg(8%、3mL/100gBW)を妊娠9日から14日の期間、1日1回ラットを用いて錠口投与した。対照群には生理食塩水10mL/kgを同様投与した。妊娠20日目に一部のラットをエーテルにて殺処分し、着床数、死亡胚数を調べ、胎仔は体重、性別及び外形、内臓器官を観察した。残りのラットについては自然分娩させ、生仔の発育状態を観察し21日目に母仔共にエーテルにて殺処分し内臓器官を観察した。妊娠母体の体重には異常なく、喪失例、産産も認められなかった。着床数、死亡胚数、平均生仔数、性別、生仔平均体重等には特記すべき変化はなかった。外形異常はなかった。大量投与群では化骨遅延傾向が認められたが有意な変化ではなかった。また、胸骨を中心とした変異が対照群を含め数見されたが頻度は低く、自然発生的のものであった。再生仔には何ら異常は認められなかった。3) (Otoh & Toida, 1972)

以下については該当文献なし

- 発がん性
その他の毒性
ヒトにおける見解

引用文献

- 1) Kitagawa H, Kawana H, estoh H, Fukuda Y. Acute and subacute toxicities of hydroxypropyl methylcellulose phthalate. Pharmacochemica 1970; 4: 1017-25
2) Kitagawa H, Yano H, Fukuda Y. Chronic toxicity of hydroxypropylmethylcellulose phthalate in rats. Pharmacochemica 1973; 7: 688-701
3) Itoh R, Toida S. Studies on the Teratogenicity of a New Enteric Coating Material, Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate (HPMCP) in Rats and Mice. J Med Soc Toho-Univ 1972; 19: 453-61

察した。最高用量の2500mg/kg群では雄の肝重量が有意に増加し、雌でもその傾向が認められた。出産後の生仔の発育、文化行動及び繁殖能には異常は見られなかった。4) (Hoshi et al., 1985)

ウサギ

ニューランド白色ウサギを用いてHPMCASの催奇形性を検討した。用量は1日0.25、1250及び2500mg/kgで、妊娠8-18の13日間錠口投与した。妊娠20日目に母数を殺処分し胎仔を調べた。器官発生期にHPMCASは胎仔毒性及び催奇形性を示さなかった。また、動物の一般行動、状態、成長にも影響はなかった。5) (Hoshi et al., 1985)

発がん性

該当文献なし

その他の毒性

- 依存性
抗原性
一般薬理

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びカエルを用いてHPMCASの一般薬理作用を検討した。中枢神経系、自律神経系及び心臓系に対し有意な作用はなかった。溶-凝血を含めた血液及び尿の検査においても影響は認められなかった。HPMCASには血所高凝作用もなく、血管透過性亢進作用もなかった。高用量域ではモルモットで唾液分泌の亢進、ラットで胃液分泌の抑制及び腸運動上昇が見られたが、いずれも明白な用量反応性はなかった。6) (Hoshi et al., 1985)

ヒトにおける見解

該当文献なし

引用文献

- 1) Hoshi N, Yano H, Hirashima K, Kitagawa H, Fukuda Y. Toxicological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate- acute toxicity in rats and rabbits, and subchronic and chronic toxicities in rats. J Toxicol Sci 1985; 10(Suppl 2): 147-85
2) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rabbits. J Toxicol Sci 1985; 10(Suppl 2): 203-28
3) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate on fertility in rats. J Toxicol Sci 1985; 10(Suppl 2): 187-201
4) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Effects on offspring induced by oral administration of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to the female rats in peri- and post-natal periods. J Toxicol Sci 1985; 10(Suppl 2):235-55
5) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rabbits. J Toxicol Sci 1985; 10(Suppl 2): 227-34
6) Hoshi N, Ueno K, Yano H, Hirashima K, Kitagawa H. General pharmacological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in experimental animals. J Toxicol Sci 1985; 10(Suppl 2): 128-46

ド及び過酸化水素の結果と一致している。マウス腎臓を用いたいくつかの生体内研究でHQは、小核及び染色体異常を誘発したが、姉妹染色分体交換は誘発しなかった。遺伝毒性でない高価毒性及び染色体異常(動物染色体小核)によって示されたマウス腎臓で認められた。マウスの腎臓細胞で染色体異常及び高価毒性が観察された。HQは出芽酵母において遺伝子変換及び細胞変換を誘発した。キノロンジユウバでは染色体異常誘発試験を誘発しなかった。試験管及び細胞内、DNA複製切断の誘発はOxIIの存在に依って示された。HQは、外因性代謝経路を用いなくても姉妹染色分体交換及び染色体異常を誘発した。胎動体小核がみられるヒトリンパ球を用いた小核試験において代謝活性化は必要なかった。¹⁷⁾ (IARC, 1999)

Ames試験:
ヒドロキノン、ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535 又は TA1537 で外因性代謝活性化の有無に関わらず突然変異原性を示さなかった。¹⁸⁾ (Kari FW, 1989)

V79細胞(チヤニーンズハムスターの胚細胞)における小核試験:
HQ及びTBHQ (tert-butylhydroquinone) がプロスタグランジン合成酵素を有するV79細胞において染色体の損傷や発生する小核誘発機序は、細胞分裂阻害剤を用いたCREST染色(キネトコフ抗体を用いる動物染色体小核試験)で研究されている。染色体欠損の指標となるCREST陽性小核及び染色体切断の指標となるCREST陰性小核の頻度はHQ及びTBHQの暴露後に上昇した。HQによる小核の形成はプロスタグランジンH合成酵素活性の指標となるアラキドン酸代謝に依存していたが、TBHQのそれは依存しなかった。HQの阻害が酸酵ラジカル体を生産することから、HQ及びTBHQにより生成された酸酵ラジカル体は染色体異常の原因となった。ハイポキサンチン及びキサンチンオキシダーゼを含めたスーパーオキシド生成システムがある場合には、小核保有細胞の頻度は上昇した。CREST陽性小核の形成はカタラーゼによる前駆で完全に抑制された。さらに、グルタチオン処置はCREST陽性及び陰性小核の両方を抑制した。これらの結果は染色体欠損と染色体切断がHQ及びTBHQにより誘発されることを示した。両方の酸酵分子はHQ及びTBHQによる染色体切断の原因となるが、染色体欠損はキネトコ代謝産物が姉妹形成を障害する作用機序よと考えられる。¹⁹⁾ (Dobo et al, 1994)

マウスにおける小核試験:
マウスにHQ 0, 0.78, 0.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 75 及び100 mg/kgで投与し、投与12, 24 及び36 時間後に腎臓内赤血球における小核の頻度、すなわち小核を有する多型性赤血球(MPCE)及び小核を有する正染色赤血球(MNCE)を計測した。MPCE及びMNCEの頻度はHQ用量に応じて上昇した。MPCE頻度はHQ 3.125 mg/kg投与後24時間後最も高かった。同時に、MNCEの頻度の顕著な増加は、HQ 12.5 mg/kg投与後に観察された。HQ用量に応じた小核頻度はMPCE頻度では直線的に上昇し、MNCE頻度では二次曲線的に上昇した。多型性赤血球(MPCE)と正染色赤血球(MNCE)との比は非暴露対照の対照群と比べて有意に下回った。MPCE/NCE比はHQ投与12, 24 及び36 時間の全て時期において、用量に応じて二次曲線的に減少した。¹⁹⁾ (Jagetic et al, 1997)

ヒトリンパ球培養細胞における小核及び姉妹染色分体交換の頻度とGSTM1遺伝子型との関係:
HQは多くの食品で検出される腎臓毒であり、ベンゼンの代謝によっても形成される。ヒトのベンゼン暴露は骨髄形成症及び急性骨髄性白血病の進行に関連している。HQはいくつかの試験管内及び生体内試験において、小核、姉妹染色分体交換、染色体異常を誘発する多型性作用を示した。グルタチオンS-トランスフェラーゼは、反応性化学中間体の水溶性形態への結合に関与する多型性酵素のスーパーファミリーである。これら酵素は、内因性及び外因性化合物の解毒において重要な役割を果たし、多型性変異によるGSTM1, GSTT1, 及びGSTP1がいくつかの遺伝毒物の特異的な代謝に関与している。本研究ではヒトリンパ球を用い、HQによって誘発された小核及び姉妹染色分体交換におけるGSTM1, GSTT1, GSTP1の遺伝子型に対する影響について評価を行った。15名の非喫煙者からリンパ球を採取し、GSTM1, GSTT1, GSTP1遺伝子型を同定した。リンパ球をHQ添加培養地で培養すると、小核及び姉妹染色分体交換全体の頻度が顕著に上昇した(P<0.0001)。GSTM1遺伝子型がGSTM1遺伝子型変異型のリンパ球よりも、若くは高小核頻度を示した(P=0.013)。対照的に、GSTM1遺伝子型がHQ誘発性の姉妹染色分体交換頻度において影響しなかった。GSTT1及びGSTP1の遺伝子型は、小核及び姉妹染色分体交換頻度に特別な影響はみられなかった。これらの結果は、GSTM1遺伝子型がHQ代謝経路に関連することを示し、またGSTM1遺伝子型がHQ化合物暴露によるDNA損傷に対する感受性の個人差に関与しているかもしれないことを示唆している。²⁰⁾ (Sive et al, 2004)

ヒトリンパ球培養細胞に対してHQは染色体異常を誘発しない:
ヒトリンパ球を用いて、試験管内での外因性代謝活性の存在下あるいは非存在下においてHQの標的染色体異常を誘発する能力を調べた。さらに、HQが発癌促進作用も有すると推定されていることから、過酸化水素による染色体異常誘発に対するHQ前駆の役割も調べた。HQは細胞毒性を持つが、試験管内で培養さ

中間観察として投与15ヶ月後、各群10匹を屠殺したところ、相対肝重量の増加が高用量群の雌雄に認められ、雄の群で対照群よりも大きかった。雄の肝臓では、肝細胞の融合し、巨大化したものが増加していた。2年間の試験では、平均体重は投与93週後に、雄の高用量群では対照群より5-8%減少した。雌のそれでは、投与20週後に、対照群より5-14%減少した。相対肝重量は、雄の高用量群で増加していた。生存率は、いずれの群でも差はなかった(雄:33/55; 37/54; 38/55; 雌:37/55; 39/55; 36/55)。肝臓で、化合物に関連した病変は、雄の高用量群で最大小不同(0/55; 2/54; 12/55)、融合細胞(0/55; 3/54; 25/55)及び好塩基性肝細胞変異(2/55; 5/54; 11/55)であった。肝細胞腫瘍の発生率は、雄の投与群で増加した(9/55; 21/54; 20/55)が、肝細胞腫瘍の発生率は減少した(13/55; 11/54; 7/55)。雌の投与群では、肝細胞腫瘍の発生率は増加した(3/55; 10/55; 13/55)。甲状腺の過剰増殖の発生率は、投与群で増加した(雄:2/55; 15/53; 19/54; 雌:3/55; 13/55; 47/55; 45/55)。甲状腺の過剰増殖は発生した(雄:2/55; 1/53; 2/54; 雌:5/55; 9/55; 8/55)。甲状腺の過剰増殖は、雄の高用量群で7/55に発生した。自然発生のものである甲状腺腫瘍と過剰増殖は、水産物の摂取と関連した雄の80CF1マウスで4/67に発生した。雄で発生性となった。雌では肝細胞腫瘍(特に過剰増殖)の発生増加が認められた。雌雄で甲状腺の過剰増殖が発生し、及び雄では肝細胞の最大小不同、多核肝細胞及び好塩基性肝細胞変異が観察された。¹⁹⁾ (Kari FW, 1989)

ラット
1群雄雄各30匹の過剰増殖のFischer 344ラットに、HQ(純粋、>99%)0.28%及び0.8%濃度の含有を含む、104週間強制経口投与した。この投与により、腎臓管形成症及び腎細胞腫瘍が発生し、その発生は雄に多く、慢性腎臓病と関連していた。更に雄ラットでは、腎臓の上皮過剰増殖が観察された。肝臓変異原性誘発の発生率は顕著に減少した。本研究から、HQが雄の腎臓に免疫性を促進することを明らかにした。²¹⁾ (Shibata et al, 1991)

1群雄雄各65匹のFischer 344/Nラットに、HQ、0.25又は50 mg/kg含有の脱イオン水を5日/週、2年間強制経口投与した。中間観察として投与15ヶ月後、各群10匹を屠殺したところ、相対肝重量の増加が高用量群の雄に認められた。対照群よりも大きかった。雄の高用量群で、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数が増加した。雄では、HQに関連した腎臓の重症化が認められた。2年間の試験では、平均体重は投与79-93週後に、雄の高用量群では対照群より5-9%減少した。その後に、10-13%減少した。雄の高用量群では89週後に対照群より5-9%減少した。雌の投与群では、対照群と同じような平均体重であった。相対肝重量は、雄の高用量群で対照群よりも増加していた。対照群及び投与群のほとんど全ての雄と大部分の雌が腎臓病を発生させた。雄の高用量群で腎臓の重症化は大きかった。雄で、進行性腎臓病を伴う腎臓上行上皮及び腎皮質萎縮の過剰増殖の度が増加していた。腎臓管の過剰増殖が雄の高用量群2匹に見られ、腎皮質萎縮が、雄の高用量群4/55、雄の高用量群で8/55に認められた。雌で、単核細胞白血病の慢性反応が見られ、投与群では対照群と比べて大きかった(対照群: 8/55、投与群: 15/55、高用量: 22/55)。雄の水を強制経口投与した対照群における、白血病のHistorical Incidenceは25%±15%であり、非投与の対照群では19%±7%であった。雄で腎臓管細胞腫瘍の顕著な増加や、雌で単核細胞白血病の増加に見られるような免疫性が認められた。¹⁹⁾ (Kari FW, 1989)

ヒト胎児発生毒性
催奇形胎性におけるNOEL無影響量はラットでは100mg/kgであり²²⁾(Krasavago et al, 1992)、及びウサギでは75 mg/kgと推定される。²³⁾(Murphy et al, 1992)
家畜試験において一般的及び発生毒性におけるNOEL無影響量はそれぞれ15及び150 mg/kg/日であった。²⁴⁾(Blacker et al, 1993)

ラットにおける催奇形胎性試験
1群各30匹のCrl: CD(SD)BR妊娠ラットに、HQ、30, 100又は300 mg/kgを妊娠期間8-15日目で強制経口投与した。生殖指数すなわち妊娠率、黄体数、着床部位、生育可能な胎児、早期及び後期吸収(early and late resorptions)、胎児の性別比、着床前及び着床後の損失、妊娠中の子宮重量、ヒドロキノンによる胎児の影響を受けていなかった。300 mg/kg投与群において認められた胎児平均体重のわずかな減少は、同用量群の母体における体重増加の減少と関連していた。肉体的外観、内部臓器及び胎児の骨格検査から、HQ関連性の奇形は明らかにされなかった。HQの投与を受けた同用量の肉体的外観(小全身重)及び内部臓器(腎臓(拡張型腎臓、水腎臓、水尿管)の発生率)で、対照群の発生率との統計学的な差異は認められなかった。骨格異常(頸性腫瘍、舌骨、第1-3胸椎中心、及び第3と4仙骨)における化学誘発、並びに第9-13胸椎中心の二分裂)は対照群とHQ投与群で同様の頻度であった。HQ300 mg/kg投与群で認められた総合的、一般的の突然変異の発生率は、統計学的に顕著な上昇を示していたが、毒物学的には重大なものと考えられなかった。対照群とヒドロキノン投与群を比較した総合的突然変異の発生率は、統計学的に差異を示さなかった。無作用量は100mg/kgと推定される。²²⁾(Krasavago et al, 1992)

ウサギにおける催奇形胎性試験
1群雄各18匹(雌は妊娠中)のニュージランドホワイトウサギで、妊娠期間6から8日目にHQを0, 25, 75又は150

れたヒトリンパ球には染色体異常を誘発しなかった。その上、HQ前駆化されたリンパ球では、H2O2染色体異常誘発はHQの用量に依存して低下した(P=0.089)。しかし、この効果はH2O2の12 mM濃度でのみ出現し、高い細胞毒性であった。²¹⁾ (Rosa et al, 2003)

ヒト白血球細胞の培養系におけるDNAコメットアッセイ:
ヒト白血球細胞におけるHQの遺伝毒性をアルカリ性の単細胞ゲル電気泳動法(SCGE: コメットアッセイ)で調べた。リンパ球にHQ 0.5-50 µg/mlを暴露するDNA移動距離が用量依存性に長くなった。一方、全血球凝縮剤(HQ 100-500 µg/ml)を暴露した後の白血球におけるDNA傷害の誘発は観察されなかった。同じような暴露がH2O2 50 µg/ml暴露した全血球凝縮剤(HQ)と同一DNA傷害でも観察された。HQのDNA傷害活性はヒト白血球カタラーゼ 250 U/mlによって有意に抑制された(P<0.001, U-test)。このことは過酸化水素生成がHQの遺伝毒性作用発現に際する重要な要素を示している。標準化されたHQ前駆剤に細胞傷害作用無効化剤を用いた平行試験はほとんど同様の結果を示した。また、HQ酸化作用に内因性代謝が重要であることを示している。これらの結果は、HQがヒトリンパ球におけるSCGE法では強いDNA傷害を引き起こすが、細胞毒性試験では比較的弱い反応性であることを示している。²²⁾(Andreof et al, 1989)
関連 急性化学物質安全性(ハザード)評価シート²⁰⁾ (経済産業省, 2000)

試験方法	試験条件	結果*
in vitro 遺伝毒性試験	ネズミチフス菌 TA100, TA1535, TA1537, TA98 S9(-) < 3.125 mg/g	陽性
	ネズミチフス菌 TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA97 S9(+/-) < 1.0 ¹⁾ 0 0 0 0	陽性
染色体異常試験	ネズミチフス菌 TA100, S9(-) < 2.0 mg/g	陽性
	MPI S9(-) < 1.0 ²⁾ 0 0 0 0	陽性
マウスリンパ球系試験	マウスリンパ球系 L5178Y 細胞 S9(-) < 2.0 ³⁾ mg/g	陽性
	染色体異常試験	CHO細胞 S9 (+) / (M) 細胞 S9(-) 陽性
姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 S9(-/-) 0 1.0 ⁴⁾ 0 0	陽性
	ネズミチフス菌 TA100, S9(-) < 2.0 mg/g	陽性
in vivo 小核試験	CD-1 マウス 20 mg/kg 腹腔内投与 ⁵⁾	陽性
	(101/E1) C3H/E1F1, マウス 15 mg/kg x 3 腹腔内投与 ⁶⁾	陽性
	(101/E1) C3H/E1F1, マウス、腎臓細胞及び骨髄細胞 40 mg/kg 腹腔内投与 ⁷⁾	陽性

¹⁾(PCS, 1994), ²⁾(Kari FW, 1989)

免疫毒性
ヒトにおけるHQ免疫性については十分な証拠がない。実験動物においてわずかな証拠があるのみである。HQはヒトに対する免疫毒性物質であると考えられていない(Group 3)。マウスにおける経口投与による免疫毒性試験において、HQは雄の肝臓腫瘍を誘発し、雄では腎臓管腫瘍を誘発した。

ラットにおける経口投与による免疫毒性試験において、HQは、雄では肝臓腫瘍と腎臓管腫瘍を誘発し、一併試験では免疫腫瘍の多形性が増加し、もう一つの試験では腎臓管腫瘍の多形性が増加した。ハムスターにおける経口投与による免疫毒性試験において、腎臓の免疫現象における促進作用は観察されなかった。

HQに長期暴露していた労働者を含むの癌罹患率は、2つの比較人口と比べても低かった。理由は不明である。HQを使用していたことのある労働者を含む石炭工場の5例で、悪性黒色腫瘍が発生していた。その内訳のみがHQへの暴露を報告している。¹⁷⁾ (IARC, 1999)

マウス
1群雄雄各30匹のマウス(6週齢)に、0.8%HQ添加飼料を96週間飼育した。この投与により、腎臓管腫瘍形成と腎細胞腫瘍が発生し、その発生は雄に多かった。肝臓管細胞腫瘍の発生率は上昇し、特に雄の投与群において肝臓腫瘍も出現した。前胃の扁平上皮細胞腫瘍の発生率は対照群と比べて投与群の雌雄で高かったが、それに平行する前胃の腫瘍の発生率は雄に高かった。本研究から、HQが雄の肝臓に免疫性を促進することを明らかにした。²¹⁾ (Shibata et al, 1991)

1群雄雄各65匹のマウスに、HQ、0.25又は100 mg/kg含有の脱イオン水を5日/週、2年間強制経口投与した。

mg含有する水溶液を強制経口投与した。妊娠期間30日目に帝王切開が行われた。150 mg/kg/day投与群の胎児における肉体的、肉眼的、骨格的の総合発生率は、対照群と比較においても、統計学的な差異は認められなかった。しかし、1胎児及び1胎児の胎児死亡の両方で、雄及びわずかな骨格奇形の発生率(微小欠損、骨及び肋骨欠損、角化した舌弓)において、軽微で統計学的には重要でない上昇が見られた。実験的状態下で毒性毒性存在下でのHQ 10150 mg/kg/dayは、わずかな発生上の変異(developmental alteration)を引き起こした。発生毒性におけるNOEL無影響量は75 mg/kg/dayであった。²³⁾ (Murphy et al, 1992)

ラットにおける腎臓試験
ラットに、生殖能力におけるHQ暴露作用についての二世代試験を行った。3群各30匹のSprague-Dawleyラットに、HQは、0.25又は100 mg/kgを1日/回強制経口(F0)投与した。F1及びF2の両子で、投与0.4, 7, 1又は21日目に、雌、性別、体重、子宮の肉眼的奇形の項目で評価された。試験の最後は、全ての投与群の子宮内容物が調べられた。結果、F0及びF1の150 mg/kg投与群で、一過性萎縮にみられるわずかな毒性の奇形が認められた。投与群の雌における食料消費量、体重は影響が認められなかった。F1の雄の体重で統計学的な有意差が認められた。2世代にわたる生殖能力に悪影響は及ぼされなかった。子宮の平均数及び生存率はF1及びF2の両子で類似していた。出生時及び哺乳期に死亡した子の数は0.15, 50又は150 mg/kg/dayの投与群それぞれ同数のF1及び13, 10, 10匹であり、同数のF2では17, 13, 26, 23匹であった。出生後0日目、F2の15又は50 mg/kg投与群における子宮内容物の発生増加が認められた。その後、タイムポイントごとの子宮の重量は対照群の体重と同程度であった。HQは選択的な生殖毒物ではなく、一般的及び生殖毒性において無影響量はそれぞれ15及び150 mg/kg/dayであった。²⁴⁾ (Blacker et al, 1993)

腎臓における催奇形胎性試験
妊娠72時間及び96時間の雌雄で、HQの発生毒性作用を調査した。1胎児あたりHQ0.0825-40 µgの用量を腎臓の血管部分へ注入した。培養15日後、対照群も含め、生存している胎児がすべて取り除かれ、肉眼的奇形及び肉体的出血が検出された。培養72時間及び96時間時のHQLD50値は1胎児あたり9.59及び15.83 µgであった。HQは両群において、1胎児あたりHQ0.0825-20 µgの用量範囲で、発生途上の雌雄における肉体的出血、肉眼的出血、外転した臓器、不完全な心臓、脳ヘルニア、単核細胞を引き起こした。両群における、雄々タイプの奇形及びその発生率は、対照群と比較でも高かったが、統計学上では有意な差異はなかった。濃度の違いによる奇形の発生は、培養72時間及び96時間両群で35%以下であった。本研究の結果、HQは高用量で胚毒性を示し、催奇形に対しては顕著な作用を示さないことを示している。²⁵⁾(Burgaz et al, 1994)

皮膚刺激性

皮膚
黒毛モット²⁶⁾(PCS, 1994)
黒毛モット²⁶⁾の豚毛皮膚では、2% HQ あるいは5% HQの油-水懸濁液を、毎日3週間、表面被覆して試験を行ったところ、炎症、赤色化、表皮の肥厚が発生した。5% HQ投与群で、著しい皮膚赤色化が見られ、感受性は雄よりも雌の方が高かった。黒毛モット²⁶⁾8匹に、HQ 1, 3, 5, 7及び10%含有バニリンクリームを毎日非脱脂皮膚両方に塗布した。各用量別の動物数は報告されなかった。対照群は8匹であった。1日1回、5日/週/クリームを塗布する1ヶ月間行った。HQ5%以上のクリームで、そう痒が発生した。HQ含有クリームを塗布した部位全てで、軽度から中等度の炎症が観察された。²⁶⁾ (Bleasman et al, 1968)

黒毛モット²⁶⁾8匹にHQ(水0.1 ml中0.001, 0.01 及び0.1% 含有)10日腹腔内投与したが、一次刺激原であるとは認められなかった。²⁷⁾ (Rajko et al, 1970)

黒毛モット²⁶⁾24匹にHQを局所適用したところ、脱毛部位で赤色化が報告された。油-水乳剤でHQの2%もしくは5%含有のクリームを毎日、8日/週を3週間交互に塗り塗布した。8-10日の間に最初の赤色化が見られ、14-20日の間に最も大きくなった。高濃度のクリームで、より顕著な赤色化が見られた。炎症性変化及び腫脹も報告された。3週間のHQ局所適用で、生検標本における細胞内のメラニン化したメラノソーム及び、死後に観察するメラノソーム両方で顕著な減少が引き起こされた。²⁸⁾ (Jimbow et al, 1974)

黒毛モット²⁶⁾8匹で行った予備スクリーニング試験で、HQ10%水溶液がわずかなそう痒を引き起こした。²¹⁾ (Springborn Institute for BioResearch, 1984).

最近、黒毛モット²⁶⁾雌雄で、HQが皮膚赤色化誘発及びそう痒を引き起こす可能性について研究が行われた。研究の結果は、雄よりも雌の方が、より高い感受性を示すことが示された。ある動物で、雌雄各5匹ずつにHQ0.1, 1.0, 及び10%含有の脱毛剤0.1 mlを、背中及び腹部に5日/週、19週間に亘って投与した。HQ0.1%含有動物は、赤色化を伴わない過敏性そう痒を引き起こし、一方、HQ10%含有動物は、動物の

おそれがある。医師は処方又は投薬の前に、HQの内容について周知するべきである。

B. 使用前に、皮膚の一部へ本剤を少量塗布して皮膚刺激反応性テストを行い、24時間以内に確認を行う。小さな発赤は数分程度ではないが、痒疹、小水疱形成、過度の炎症反応が発症した部位への塗布は避けるべきである。その後の充分な観察が必要である。腫れは進行するべきである。使用後2ヶ月たつて脱色効果が見られない場合は、使用を中止すべきである。本剤は皮膚異常脱色の用途に限定し、日焼け止め剤として使用すべきではない。

C. 色素細胞の活性は微量の太陽光でも維持されるので、HQ塗布中は日焼け止め剤を使用する必要があり、本剤に配合されている日焼け止め剤によって、HQ治療中の太陽光曝露を減らすことができる。本剤使用中及び使用後はできるだけ太陽光を避け、本剤塗布部位を衣服で覆い、色素沈着の再発を防ぐべきである。

D. 本剤は小児の手の届かない場所に保存すること。誤飲してしまった場合はすぐに、医師もしくは中毒管理センターへ連絡すること。E. 警告:本剤に含有されているメチルパラベン系防腐剤ナリウムのような至強感作剤は、薬剤に過敏な患者では、アナフィラキシー症状及び生命を脅かすようなアレルギー反応を引き起こす可能性がある。中等度の喘息発作を引き起こす恐れがある。人口における至強感作剤過敏症の点の割合は不明であり、恐らく低いと思われる。至強感作剤過敏症は喘息でない人よりも喘息患者で顕著に見られる。

F. まれに、皮膚が徐々に濃い藍色へ変色することがある。このような場合、本剤の使用を中止し、すぐに医師へ相談すること。

Ⅷ. 使用上の注意

警告

A. 薬剤剤型別分類基準C:局所HQで動物の生体試験は行われていない。HQを妊娠へ局所使用した場合、胎児に害を与えるか、もしくはHQが生殖能力に影響を与えるかも不明である。HQの局所使用が全身に吸収されるのか、吸収された場合の程度にまで及ぶのかも不明である。妊娠中のHQの局所使用は、明確な必要性がある場合のみ行われるべきである。

B. 授乳期間中の母親:HQの局所使用が、ヒトの母乳へ吸収、排泄されるかは不明である。授乳期間中の母親がHQを服用する場合は注意が必要である。

C. 小児への使用:12歳以下の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

Ⅷ. 副作用

全身反応は報告されていない。偶発的な皮膚過敏症(局所的接触皮膚炎)が発症する可能性がある。発症した場合は、薬剤の投与を中止し、すぐに医師へ相談すること。

Ⅷ. 過量投与

HQ局所使用の過量投与による全身反応は報告されていない。しかし、使用前には認められなかった一過性の皮膚発赤及び中等度の灼熱感を起こした患者も存在するので、1度に塗布する領域はできるだけ最小にとどめるべきである。

肝疾患を30名において、HQもしくは美白剤を半分の顔面に、プラセボをもう一方の顔面に局所使用し、色素沈着程度を臨床的回復を調査した2重盲検無作為化臨床試験を行った。本研究は、2000年11月から2001年3月までの間、サンパウロ連邦大学のEscola Paulista de medicinaにて行われた。30名の患者は2群へ随機割され、3チューブのクリームを受け取った。1群は夜間用に片側の顔面ずつに塗布するHQ4%含有クリームとプラセボ含有クリーム及び日中用日焼け止めクリーム(SPF 25:太陽光線吸収指数 25)を、もう1群は夜間用に片側の顔面ずつに塗布する美白成分5%含有クリームとプラセボ含有クリーム及び日中用日焼け止めクリーム(SPF 25:太陽光線吸収指数 25)を塗布された。全てのグループは同じ外観をしており、クリームの特徴も同じであった。それぞれ患者の、顔面のどの半面にどのクリームが使用されているかを知らせたのは薬剤師1人であった。クリーム塗布前後の写真を、プロの写真家によって撮影され、その後クリームの塗布は3ヶ月間隔で行った。臨床的評価は2名の独立した観察者と患者自身によって行われた。統計学的評価はカイニ検定によって行われた。試験を完了した患者は25名であった。プラセボと比較して、全体で72%の改善が認められた。HQ投与群の改善率は76.8%であり、副作用率は25%であった。美白剤投与群の改善率は68.7%であり、副作用率は29%であった。結論として、肝疾患においてHQ及び美白剤の両方が有用であった。HQ投与群は美白剤群との比較で、より効果的であった。患者がソフトタッチの皮膚分類でIVからVIのタイプを示し、試験が夏に行われたことを考慮すると、肝疾患において美白剤のほうが優れた選択法と思われる。⁴⁰⁾ (Madadi AL et al., 2003)

低用量HQ含有の優れた美白クリームによる接触性白斑は稀にしか発症しないが、有害であり、性質がアレルギー性でないことから標準的パッチテストでは判別しない。HQ美白クリームによって白斑を発症した患者の何名かは、前症状である炎症、もしくはHQ1%含有のワセリン塗布72時間後の陽性パッチテスト反応が見ら

れなかった。1名の患者で、HQ1%含有のワセリンを一部分に塗布してオープンテストを行ったところ、正常な皮膚でも色脱失が認められた。これらの所見から、色脱失作用がアレルギー一般性のものではなく毒性性質によるものであることが示唆される。FDA諮問委員会報告は、HQ含有1.5-2.0%の一般用医薬品美白クリームは効果的であると評価している。Arndt及びFitzpatrickがHQ2%含有クリームは、5%含有クリームと同様に治療効果があるが、副作用を引き起こすと評価したことも注目すべきである。⁴⁰⁾ (Fisher, 1998)

9ヶ月前から顔及び四肢周囲に肝斑が発症していた45歳女性は、HQ2%含有のクリームを局所塗布していた。HQ使用開始後、いくらかの改善は見られたものの、痒疹を伴う紅斑が塗布部位に発症した。患者はすぐにクリームの使用を中止したものの、その後痒疹を再発した。その後、痒疹は色素沈着性で悪化し、顔面に広範囲にわたって発症した。顔面にその炎症反応は外因性アレルギー性接触皮膚炎と一致していた。患者は標準的薬剤、抗ヒスタミン剤、外用ステロイド薬を処方された。パッチテストの結果、HQ含有クリームは陽性反応を示したが、ワセリン反応は陰性であった。1ヶ月以上は色の回復は見られなかった。HQに対するアレルギー性接触性皮膚炎の毒性色素沈着性ではないと推定された。炎症はおそらくワセリン反応によって発症し、2次の作用として色素沈着性で悪化したと推定された。その後患者は、局所ステロイド0.05%の高いSPF値の日焼け止め剤による新たな局所処置によって痒疹に回復した。⁴¹⁾ (Cemrassa et al., 1994)

ヒト皮膚を用いたHQ5%水溶液の試験管内試験における経皮吸収率は、ラットの全身皮膚の吸収率と比較しても、およそ半分であった。ヒトの皮膚浸透率は「遅い」と分類された。⁴²⁾ (Barber et al., 1995)

第1症例: 1981年8月、3ヶ月前から指の爪が褐色へ変色している40歳女性が病院を訪れた。爪の変色は旅行のイスラエル旅行、滞在5週目に始まった。患者の爪に異常が現れる前、8週間の間、光線性ほくろ防止用の美白クリームを手の甲へ1日2回塗布していた。使用したクリームは、Esoterica(Mitchum-Thayer Ltd)とFader-Out(Coparel Ltd)であった。検査の結果、指の爪全ての遠位及び近位部の爪の気のない褐色の着色が認められた。美白クリームの使用を中止して2ヶ月後、爪の着色は回復した。⁴³⁾ (Mann et al., 1983)

第2症例: 1981年11月、指の爪が褐色へ変色していると訴える57歳女性が病院を訪れた。爪の変色は1980年1月に発症し、同年10月に再発した。1981年3月に再発した。来院後患者は、再び褐色があらえていくように悪化した。過去3年の間、患者は光線性ほくろ予防のため、Fader-Outクリーム(Coparel Ltd)もしくはFortified Esotericaクリーム(Mitchum-Thayer Ltd)を1日2回、手の甲と指端へ塗布していた。患者の見たところ、Fortified Esotericaクリームが白く曇り込んでいくようであった。検査の結果、指の爪全てに褐色の着色が認められた。クリームの使用を中止して1ヶ月後、爪の着色はほとんど完全に回復した。⁴³⁾ (Mann et al., 1983)

HQによる副作用は通常軽やかである。灼熱感、刺痛感、発疹、痒疹などが報告されている。アレルギー性反応と思われるものもあったことから、HQによる治療を行う前にはパッチテストを行い、感受性を調査すべきである。HQは、目の周囲、顔の傷口、12歳以下の子供に使用すべきでない。⁴⁴⁾ (Gimán AG et al., 1980)

代謝

ヒト及びげっ歯目におけるHQの代謝は非常に似かよっているようであり、硫酸塩及びグルクロン酸結合物が主な代謝産物である。1,4-ベンゾキノリン代謝産物を通して反応中間体が形成される。特にペルオキシド一基によってマクロアージン内反応中間体が形成される。グルタチオンの割合によって影響を受けるかもしれない。反応中間体はDNA加付を形成し、腎臓毒性の原因にもなるかもしれない。¹⁷⁾ (QARC, 1999)

ヒト肝臓におけるHQのグルクロン酸結合率は、個々の肝臓サンプル間で2-3倍の変動を示した。ヒトのグルクロン酸結合率は、ラットの肝臓との比較でいくらか高く、マウスの肝臓との比較では低かった。⁴⁵⁾ (Searson et al., 1995)

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート⁴⁶⁾(経済産業省, 2000)

発がん性	分類	基準
EPAC(1999年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1999年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1999年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1999年)	グループ3	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
ACGIH(1999年)	A3	動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会(1999年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。

フィルム製造会社でいくつかの疫学調査が報告されているが、いずれにおいても有意な腫瘍発生率の上

昇は認められていない。⁴⁶⁾(IUPAC, 1994)

許容濃度⁴⁶⁾(ACGIH,1991),⁴⁶⁾(日本産業衛生学会, 1999)

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1999年)	2 mg/m ³	-
日本産業衛生学会(1999年)	記述なし	-

生体内動態

本物質は速やかに消化管及び気管から吸収される。皮膚からの吸収は緩やかであるがアルコールなどの媒体の存在下では吸収速度が増加する。in vivoでのヒトの皮膚吸収速度は3 μg/cm²/hであり、このときの皮膚透過係数は2.25 × 10⁻⁸ cm²/hであったとの報告がある。⁴⁷⁾ (IUPAC, 1994),¹⁰⁾ (Kari FW, 1989)

消化管及び気管から吸収された本物質は速やかに広範囲の組織に分布する。ラットに放射標識した本物質を投与した実験では、経口投与及び気管内投与では組織全体への分布が認められているが、特に腎臓及び肝臓への分布が顕著である。しかし、骨髄内投与した場合には、骨髄、胸腺及び脾臓の白血球への分布が認められており、投与経路の違いにより本物質の分布が変化することが示唆されている。⁴⁸⁾ (IUPAC, 1994)

本物質は主に第二相代謝によりモノグルクロニド、モノサルフェート及びメチルカルブゾール酸誘導体などの水溶性の結合体へと変換され主に尿中に排泄される。ラットに放射標識した本物質200 mg/kgを単回経口投与した実験では、48時間以内に尿中に投与量の約90%の放射活性がみられ、糞、尿及び呼吸気中にはそれぞれ4.1、12及び4.0%が認められている。このときの尿中放射活性の50-60%がヒドロキノンモノグルクロニド由来、25-42%がヒドロキノンモノサルフェート由来である^{20, 22, 24)}。しかしながらラット及びウサギに50mg/kgを、腹腔内投与した実験では、尿中代謝物の約12%が1, 2, 4-トリヒドロキシベンゼンであったとの報告があり、投与経路により代謝のプロファイルが変化することが示唆されている。⁴⁹⁾ (IUPAC, 1994)

ラットに25 又は350 mg/kgを投与した実験で、尿中代謝物の投与量に対する比率に用量に相関した違いがみられ、高用量で排泄過程が飽和していることが示唆されている。また、血中濃度の経時的変化に二つのピークがみられ、このことは腸管循環が存在していることが示唆されている。⁵⁰⁾ (IUPAC, 1994)

男性ボランティアに0.5 g/dayまで経口投与した実験では、投与量の8-15%が未変化体として、40%が結合体として尿中に排泄されている。⁵¹⁾ (ACGIH, 1991)

本物質はベンゼンの代謝過程において産生される物質であること¹⁰⁾ (Kari FW, 1989)及びペルオキシダーゼによって反応性の高い、4-ベンゾキノリンへと代謝されることが指摘されている。¹⁰⁾ (Kari FW, 1989)

ヒトへの影響

急性影響

大人が0.1 gを摂取した事故例では、頭痛、耳鳴り、嘔吐、めまい、貧血感、呼吸異常、チアノーゼ、昏睡から大人が1名が死亡している。⁵²⁾ (Devillers J, 1990)

これは顔の緑化がみられている。⁵³⁾ (Devillers J, 1990)

アメリカ海軍の船上で写真の現像液からヒドロキノンが水容器に漏入した事故では544名の乗務員が鼻痛、めまい、吐き気、下痢が報告されている。⁵⁴⁾ (ACGIH, 1991)

自殺目的で摂取した例では、ヒドロキノン単独、又はヒドロキノンを含む写真の現像液を経口摂取して死亡している。これらの例での摂取量は3-12 g、80-200 mg/kgとされている。主な症状は嘔吐、嘔吐、腹痛、頭痛、顔痛、反射消失、暗色尿、呼吸困難、チアノーゼ、昏睡である。⁵⁵⁾ (IUPAC, 1994)

高濃度での暴露では眼への刺激、流涙、角膜の腫瘍がみられる。⁵⁶⁾ (IUPAC, 1994),⁵⁶⁾ (ACGIH, 1991),⁵⁶⁾ (Devillers J, 1980) 眼への刺激は2.25mg/m³(0.5 ppm)の暴露で認められている。⁵⁷⁾ (IUPAC, 1994) 皮膚では皮膚炎が発症し、⁵⁸⁾ (Devillers J, 1990)

1%含有液の塗布で皮膚刺激とアレルギー症状が報告されている。⁵⁹⁾(IUPAC, 1994)

慢性影響

人の男性ボランティアに500 mgを5ヵ月間、あるいは男性、女性のボランティア17人に300 mgを3-5ヵ月間経口摂取させた実験では血液、尿に影響はみられていない。⁶⁰⁾ (Devillers J, 1990)

840人の人々の異なる男性ボランティアで行ったパッチテストでは、3%以下で影響はみられていないが、より小規模な別の実験では5%を含むクリーム中の防腐剤成分の紅斑や痒みなどの一次刺激性が高濃度でみられている。⁶¹⁾ (IUPAC, 1994)

2%のヒドロキノンを含むクリームを2ヵ月間使用した後に、5%のヒドロキノンモノベンジルエーテルを含むクリームを使用し、その2日後に急性の皮膚炎が生じており、ヒドロキノンとヒドロキノンベンジルエーテルと

引用文献

- 1) ChemIDplus LiteFull Record: Hydroquinone RN: 123-31-8. Available from URL: JAN 2005 http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/chemidlit/ChemFull.jsp
- 2) Korleiv AA, Abinder AA, et al. [Hygienic and toxicologic features of products of phenol destruction in ozone treatment of water.] Gig Sanit. 1973; 38 (8): 8-10. No abstract available. In: CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLHs).1998 Aug 16. Available from URL: http://www.cdc.gov/niosh/123318.html
- 3) Takahashi A. Problems of hygiene maintenance for food coming into contact with rubber and plastics products. Nippon Gomu Kyokaiishi. 1975; 48 (8): 537. No abstract available. In: CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLHs).1998 Aug 16. Available from URL: http://www.cdc.gov/niosh/123318.html
- 4) Woodard G, Hagan EC, Radomski JL. Toxicity of hydroquinone for laboratory animals. Fed Proc. 1949; 8: 348. No abstract available. In: CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLHs).1998 Aug 16. Available from URL: http://www.cdc.gov/niosh/123318.html