

5) IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc157.htm> 要約: 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部, HQ. 環境保健クライテリア 157 Environmental Health Criteria 157 Hydroquinone, (原書 178頁, 1994年発行) 更新日: 1997年1月7日, Last Updated :10 August 2000. Available from URL: <http://www.nhs.gov.uk/DCB/PUBLIST/ehc/ehc157.htm>

6) Zeidman I, Deutal R. Poisoning by hydroquinone and monomethyl-*p*-aminophenol sulfates: report of 2 cases with autopsy findings. *Am J Med Sci.* 1945; 210: 328-333.

7) 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/12319.html>

8) 経済産業省製造業局化学物質管理課. 編集: 財団法人化学物質評価研究機構. 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成. pp 1-15. Available from URL: [http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99\\_19.pdf](http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99_19.pdf)

9) Rodney JB. Differences in the nephrotoxicity of hydroquinone among Fisher 344 and Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 1996; 47(2): 159-172. Available from URL: <http://taylorandfrancis.metapress.com/app/home/contribution.asp?wap=2f2yhgth3j2yrrka9refereparentbeokto=tsau.8j9jzamal187,188linkpublicatiorresults,1:1006751>

10) Keri FW. NTP. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Hydroquinone (CAS No. 123-31-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1989; 368: 1-248. Available from URL: [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr368.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr368.pdf)

↑ PageTop

11) Keri FW, Bucher J, Eustis SL, Haseman JK, Huff JE. Toxicity and carcinogenicity of hydroquinone in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol.* 1992; 30 (9): 737-747. PMID: 1355401

12) Altmann HJ, Grunow W, Wester PW, Mehr U. Induction of forestomach lesions by butylhydroxyanisole and structurally related substances. *Arch Toxicol Suppl.* 1985; 8: 114-118. PMID: 3588339

13) Peters MM, Jones TW, Monks TJ, Lau SS. Cytotoxicity and cell-proliferation induced by the nephrocarcinogenic hydroquinone and its nephrotoxic metabolite 2,3,5-(tri-*l*-glutathion-S-*yl*)hydroquinone. *Carcinogenesis.* 1997; 18 (12): 2363-2401. PMID: 9450487

14) English JC, Hill T, O'Donoghue JL, Reddy MV. Measurement of nuclear DNA modification by 32P-labeling in the kidneys of male and female Fischer 344 rats after multiple gavage doses of hydroquinone. *Fundam Appl Toxicol.* 1994; 23 (3): 391-398. PMID: 7835540

15) English JC, Perry LG, Vlaovic M, Moyer C, O'Donoghue JL. Measurement of cell proliferation in the kidneys of Fischer 344 and Sprague-Dawley rats after gavage administration of hydroquinone. *Fundam Appl Toxicol.* 1994; 23 (3): 397-408. PMID: 7835541

16) Carlson AJ, Brewer NR. Toxicity studies on hydroquinones. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1953; 84 (3): 684-686. PMID: 13134255

17) IARC. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1999. Vol.71.p.691-719.

18) Dobo KL, Eastmond DA. Role of oxygen radicals in the chromosomal loss and breakage induced by the quinone-forming compounds, hydroquinone and tert-butylhydroquinone. *Environ Mol Mutagen.* 1994; 24 (4): 293-300. PMID: 7851341

19) Jageta GC, Aruna R. Hydroquinone increases the frequency of micronuclei in a dose-dependent manner in mouse bone marrow. *Toxicol Lett.* 1997; 93 (2-3): 205-213. PMID: 9486957

Hydroquinone, 1994. Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc157.htm>

35) Basketter DA, Goodwin BF. Investigation of the prohapten concept. Cross reactions between 1,4-substituted benzene derivatives in the guinea pig. *Contact Dermatitis.* 1988; 19(4): 248-253. In: IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc157.htm>

36) Deisinger PJ, English JC. Bioavailability and metabolism of hydroquinone after intratracheal instillation in male rats. *Drug Metab Dispos.* 1999; 27(4): 442-448. PMID: 1010138.

37) Divincenzo GD, Hamilton ML, Reynolds RC, Ziegler DA. Metabolic fate and disposition of [<sup>14</sup>C] hydroquinone given orally to Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 1984; 33 (1): 9-18. PMID: 8495348

38) Kodak Health & Environmental Laboratories. (EPA/OTS; Doc #878214473). The Metabolic Fate of [<sup>14</sup>C] Hydroquinone Administered By Gavage To Male Fischer 344 Rats. 1984. EPA Document No. 878214473, Fiche No. OTS0206577 In: TOXNET. 878214473 in HSDB (Hazardous Substances Data Bank). Animal Toxicity Studies. 2003. TOXNET. For available from: URL: <http://toxwik.nlm.nih.gov/>

39) Li Y, Lefante A, Trush MA. Characterization of quinone reductase, glutathione and glutathione S-transferases in human myeloid cell lines: induction by 1,2-dithiole-3-thione and effects on hydroquinone-induced cytotoxicity. *Life Sci.* 1994; 54 (13): 901-916. PMID: 7511200

↑ PageTop

40) Deichmann WB, Kepinger ML, in Patty's Industrial Hygiene and Toxicology vol. 2A, Clayton GD, Clayton FE (eds.) Wiley-Interscience, New York, 3rd., 1981. pp 2589-2592. In: Budaveri S. (ed.). The Merck Index Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. (11th ed.). 4738. Hydroquinone. Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 1989. p.762-763.

41) Kersey P, Stevenson CJ. Vitiligo and occupational exposure to hydroquinone from servicing self-photographing machines. *Contact Dermatitis.* 1981; 7 (5): 285-287. PMID: 7307500

42) NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. HYDROQUINONE. updated 03-21-03 2003 Available from URL: <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0338.html>, ICSC: 0188 Available from URL: <http://www.cdc.gov/niosh/ipcans/neng0188.html>, MEDICAL TESTS: 0120. Available from URL: <http://www.cdc.gov/niosh/nmad/nmad0120.html>

43) The Physical and Theoretical Chemistry Laboratory, Oxford University Chemical and Other Safety Information. This information was last updated on November 11, 2004. Safety (MSDS) data for hydroquinone. Available from URL: <http://ptcl.chem.ox.ac.uk/MSDS/HY/Hydroquinone.html>

44) Choudat D, Neukirch F, Brochard P, Barrat G, Manac J, Conso F. Allergic and occupational exposure to hydroquinone and to methionine. *Br J Ind Med.* 1988; 45 (8): 378-80. PMID: 3355573. In: 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部, HQ. 環境保健クライテリア 157 Environmental Health Criteria 157 Hydroquinone, (原書 178頁, 1994年発行) 更新日: 1997年1月7日, Last Updated :10 August 2000. Available from URL: <http://www.nhs.gov.uk/DCB/PUBLIST/ehc/ehc157.htm>

45) Anderson B. Corneal and conjunctival pigmentation among workers engaged in manufacture of hydroquinone. *Arch Ophthalmol.* 1947; 38: 812-828. In: Amdur MO, Doull J, Klassen CD.(eds). *Casarett and Doull's Toxicology.* 4th ed. New York, NY: Pergamon Press, 1991. p 527.

46) Torres V, Mano-Azul AC, Correia T, Soares AP. Allergic contact cheilitis and stomatitis from hydroquinone in an acrylic dental prosthesis. *Contact Dermatitis.* 1993; 29 (2): 102-103. No abstract available. PMID: 8365170

47) Barrientos N, Ortiz-Frutos J, Gomez E, Iglesias L. Allergic contact dermatitis from a bleaching cream. *Am J Contact Dermat.* 2001; 12 (1): 33-4. PMID: 11244138

48) PDR. Physician's Desk Reference. 58th edition. Montvale: Thomson Healthcare; 2004. Hydroquinone; p.3179-3180.

20) Silva Mdo C, Gaspar J, Duarte Silva I, Faber A, Ruff J. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genotypes and the genotoxicity of hydroquinone in human lymphocytes. *Environ Mol Mutagen.* 2004; 43 (4): 258-284. PMID: 15141385

21) Roza L, de Vogel N, van Delft JH. Lack of clastogenic effects in cultured human lymphocytes treated with hydroquinone. *Food Chem Toxicol.* 2003; 41 (10): 1299-1305. PMID: 12909262

22) Andreoli C, Rossi S, Leopardi P, Crebelli R. DNA damage by hydroquinone in human white blood cells: analysis by alkaline single-cell gel electrophoresis. *Mutat Res.* 1998; 438 (1): 37-45. PMID: 9858877

23) Shihata MA, Hirose M, Tanaka H, Asakawa E, Shirai T, Ito N. Induction of renal cell tumors in rats and mice, and enhancement of hepatocellular tumor development in mice after long-term hydroquinone treatment. *Jpn J Cancer Res.* 1991; 82 (11): 1211-1219. PMID: 1752780

24) Krasavage WJ, Blacker AM, English JC, Murphy SJ. Hydroquinone: a developmental toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1992; 18 (3): 370-375. PMID: 1597262

25) Murphy SJ, Schroeder RE, Blacker AM, Krasavage WJ, English JC. A study of developmental toxicity of hydroquinone in the rabbit. *Fundam Appl Toxicol.* 1992; 18 (2): 214-221. PMID: 1516778

26) Blacker AM, Schroeder RE, English JC, Murphy SJ, Krasavage WJ, Simon GS. A two-generation reproduction study with hydroquinone in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1993; 21 (4): 420-424. PMID: 8253285

27) Burgaz S, Ozcan M, Ozkul A, Karakaya AE. Effect of hydroquinone (HQ) on the development of chick embryos. *Drug Chem Toxicol.* 1994; 17 (2): 163-174. PMID: 8082843

28) Bheehen SS, Pethak MA, Hori Y, Fitzpatrick TB. Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptamines, and other compounds. *J Invest Dermatol.* 1988; 50(2): 103-117. PMID: 5841841. In: IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc157.htm>

29) Rajka G, Blohm SG. The allergenicity of paraphenylenediamine. II. *Acta Derm Venereol.* 1970; 50(1): 51-54. PMID: 4191888. In: IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc157.htm>

30) Jimbow K, Obata H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol.* 1974; 62(4): 438-449. In: IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc157.htm>

31) Springborn Institute for Bioresearch (1984) Photoallergic contact dermatitis in guinea-pigs (Armstrong method): Final report (Unpublished data from Springborn Institute for Bioresearch, submitted to WHO by CFTA). In: IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc157.htm>

32) Maibach HJ, Patrick E. (1989) A study to evaluate the potential of mono-T-butyl hydroquinone to produce skin depigmentation. Kingsport, Tennessee, Eastman Kodak Company (Report No. HIM 88-KOD-DEPIG-01). In: IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc157.htm>

33) van der Walle HB, Klecak G, Gelwick H, Bansink T. Sensitizing potential of 14 mono (meth) acrylates in the guinea pig Contact Dermatitis 1982a; 8: 223-235. PMID: 7105684. In: IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157. Hydroquinone, 1994. Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc157.htm>

34) van der Walle HB, Delbressine LP, Sautter E. Concomitant sensitization to hydroquinone and P-methoxyphenol in the guinea pig: inhibitors in acrylic monomers. *Contact Dermatitis.* 1982b; 8(3): 147-154. PMID: 7094569. In: IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 157.

↑ PageTop

49) Haddad AL, Metoe LF, Brunstain F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 2003; 42 (2): 153-156. PMID: 12709008

50) Fisher AA. The safety of bleaching creams containing hydroquinone. *Cutis.* 1998; 61 (8): 303-304. No abstract available. PMID: 9770123

51) Camarasa JG, Serra-Baldrich E. Exogenous ochronosis with allergic contact dermatitis from hydroquinone. *Contact Dermatitis.* 1994; 31 (1): 57-58. PMID: 7924303

52) Barber ED, Hill T, Schum DB. The percutaneous absorption of hydroquinone (HQ) through rat and human skin in vitro. *Toxicol Lett.* 1995; 80 (1-3): 187-172. PMID: 7482585

53) Mann RJ, Harman RR. Nail staining due to hydroquinone skin-lightening creams. *Br J Dermatol.* 1983; 108 (3): 383-385. PMID: 8219692

54) Gilman AQ, Goodman LS, Gilman A. (eds.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 8th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980. p.959.

55) Seaton MJ, Schlosser P, Medinsky MA. In vitro conjugation of benzene metabolites by human liver: potential influence of interindividual variability on benzene toxicity. *Carcinogenesis.* 1995; 16 (7): 1519-1527. PMID: 7614685

56) ACGIH. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991). In: 経済産業省製造業局化学物質管理課. 編集: 財団法人化学物質評価研究機構. 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成. pp 1-15. Available from URL: [http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99\\_19.pdf](http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99_19.pdf)

57) JETCO. 発がん性物質の分類とその基準. 発がん性評価物質一覧表. 第4版(1999). In: 経済産業省製造業局化学物質管理課. 編集: 財団法人化学物質評価研究機構. 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成. pp 1-15. Available from URL: [http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99\\_19.pdf](http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99_19.pdf)

58) 許容濃度等の勧告. 産業衛生学雑誌. 41, 99-158(1999)日本産業衛生学会. In: 経済産業省製造業局化学物質管理課. 編集: 財団法人化学物質評価研究機構. 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成. pp 1-15. Available from URL: [http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99\\_19.pdf](http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99_19.pdf)

59) Davlivers J. Ecotoxicology and Environmental Safety, 19, 327-354 (1990). In: 経済産業省製造業局化学物質管理課. 編集: 財団法人化学物質評価研究機構. 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成. pp 1-15. Available from URL: [http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99\\_19.pdf](http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99_19.pdf)

60) OECD. Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity (1996). In: 経済産業省製造業局化学物質管理課. 編集: 財団法人化学物質評価研究機構. 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート, ヒドロキノン, 2000年(平成12年4月)作成. pp 1-15. Available from URL: [http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99\\_19.pdf](http://qsar.cer.or.jp/SHEET/F99_19.pdf)

↑ PageTop

トメニュー

和名 ヒマシ油  
 英名 Castor oil

CAS  
 別名  
 収載定書 JP(15) 薬品基-船載規(1999) USP/NF(27/22) EP(4)  
 用途 可塑剤, 可塑剤, 光沢化剤, コーティング剤, 塗衣剤, 軟化剤, 粘着剤, 防曇剤, 溶剤, 溶解剤, 溶解補助剤

最大使用量  
 経口投与 104mg, 筋肉内注射 0.02mL, 一般外用剤 600mg/g, 舌下適用 0.3mL/mL, 歯科外用及び口中用 777mg/g, その他の外用 0.1mL/mL, 医薬品添付書 100mg

JECFAの評価  
 ヒトに少量投与したとき直ちに吸収される。経口投与の量の増加に伴って吸収は減少し、便通が誘引される。ヒマシ油はよい潤滑剤として利用されてきた。便通が起るレベルのヒマシ油は油溶性の栄養素、特にビタミンDの吸収を阻害する。従って、食品にはこれらの吸収を阻害しないレベルで添加してはならない。成人で4gの投与では完全に吸収されるため、副作用量と推定される。しかしながら、適切な長期試験がないため、委員会は安全性の限度を慎重に提示している。ヒトでの無毒性量は70mg/kg bwであり、1日許容摂取量(ADI)は0-0.7mg/kg bwと推定される。<sup>1)</sup>

単回投与毒性  
 ヒマシ油は88-90%のリチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)を含む。このリチノール酸グリセロールのマウスでのLD50は25.0mL/kg以上である。<sup>2)</sup> (Anonymous, 1988)

反復投与毒性  
 ラット及びマウス  
 1群経口投与10匹のF344系ラット及びB6C3F1マウスに、ヒマシ油を0, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0又は10.0%含む飼料を13週間与えた。実験開始5及び21日に採血した。ラットでは高用量群で血液学的検査、臨床生化学検査あるいは臓器重量に多少の変動を認めることがあったが、生物学的に意味あるものと思われなかった。10%遊離群の雄ラット及び5、10%遊離群マウスでは肝重量の増加、雌では腎重量増加が見られた。しかし、形態学的には各臓器に何ら異常は認められなかった。<sup>3)</sup> (Irwin, 1992) NATL TOXICOL PROGR TECH REP 1992 MAR;12:1-25)

遺伝毒性  
 変異原性試験<sup>4)</sup> (Zeiger et al., 1988)

試験項目	試験条件	濃度	結果	文献
Salmonella typhimurium (TA100)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 µg/plate	陰性 <sup>5)</sup>	
Salmonella typhimurium (TA100)	代謝活性化 (ラット又はHAMスター肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 µg/plate	陰性 <sup>5)</sup>	
Salmonella typhimurium (TA1535)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 µg/plate	陰性 <sup>5)</sup>	
Salmonella typhimurium (TA1535)	代謝活性化 (ラット又はHAMスター肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 µg/plate	陰性 <sup>5)</sup>	
Salmonella typhimurium	代謝活性化なし			

つた。<sup>1)</sup> (Stewart & Sinclair, 1945)

胃腸運動及び水分吸収への影響  
 2mMのリチノール酸ナトリウムは単腹ハムスターのjejunumによる水の吸収を48%減少させた。ナトリウム及び塩素の吸収も有意に抑制したが、カリウム吸収は抑制しなかった。<sup>1)</sup> (Stewart et al., 1975a)

胃腸を用いて45mLのヒマシ油を経口投与したイスの実験では、腸の環状平滑筋の活動低下が見られた。<sup>1)</sup> (Stewart et al., 1975a)

リチノール酸は、ラット結腸、ウサギjejunum及びモルモットtaenia coli, ileumから単腹した平滑筋標本での自発及び誘発興奮を抑制した。<sup>1)</sup> (Stewart et al., 1975b)

ヒトでの環流実験では、腹腔内濃度0.5mM以上のリチノール酸はileumによる水分吸収を抑制し、2mMではjejunumでの水分分泌を亢進した。環流実験でリチノール酸の吸収速度はオレイン酸の約半分であった。<sup>1)</sup> (Ammon et al., 1974)

ヒトにおける知見  
 ヒマシ油は潤滑剤として使用されているが、高用量を摂取すると嘔吐、吐き気、疼痛を引き起こし、一人には昏睡を来した。<sup>4)</sup> (BIBRA working group, 1980)

- 引用文献
- WHO Food Additives Series 14 CASTOR OIL (Accessed Mar. 2005) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je05.htm>
  - Irwin R. Toxicity Studies of Castor Oil (CAS No.8001-79-4) in F344 Rats and B6C3F1 Mice(Dosed Feed Studies) National Toxicology Program, U. S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, NTP TOX 12, NTP Publication No. 92-3131, 32 pages, 20 references, 1992
  - ZEIGER, ANDERSON, B, HAWORTH, S, LAWLOR, T AND MORTELMANS, K; SALMONELLA MUTAGENICITY TESTS: IV. RESULTS FROM THE TESTING OF 300 CHEMICALS; ENVIRON. MOL. MUTAGEN. 11(SUPPL.12):1-158, 1988
  - BIBRA working group, Toxicity profiles. The British Industrial Biological Research Association (1980) 4 p
  - Anonymous J. Am. Coll. Toxicol., 1988; 7, pp 721-739

(TA97)	Preincubation	100-10000 µg/plate	陰性 <sup>5)</sup>
Salmonella typhimurium (TA97)	代謝活性化 (ラット又はHAMスター肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 µg/plate	陰性 <sup>5)</sup>
Salmonella typhimurium (TA98)	代謝活性化なし Preincubation	100-10000 µg/plate	陰性 <sup>5)</sup>
Salmonella typhimurium (TA98)	代謝活性化 (ラット又はHAMスター肝 S-9, Aroclor 1254) Preincubation	100-10000 µg/plate	陰性 <sup>5)</sup>

チヤニーズハムスターの腸上皮細胞の染色体異常、13週試験後のマウスの末梢血液赤血球の小核試験は陰性であった。<sup>3)</sup> (Irwin, 1992)

低毒性  
 ヒマシ油の主成分であるリチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)に含まれるリチノール酸(Ricinoleic acid)には発癌性はない。<sup>4)</sup> (Anonymous, 1988)

生殖発生毒性  
 精子の数や運動性を含まない生殖期間のスクリーニングテストにおいて重大な変化はなかった。また、ラット、マウス共に発情期に変化は見られなかった。<sup>2)</sup> (Irwin, 1992)

局所刺激性  
 ヒトではアレルギー反応を引き起こすこともあるが、明らかな皮膚刺激作用はない。ウサギでは、陰に対して緩和作用が、皮膚に対しては緩和刺激作用がある。<sup>4)</sup> (BIBRA working group, 1980)

リチノール酸グリセロール(Glycerol Ricinoleate)はウサギの非洗淨眼に対して緩和刺激性がある。しかし、皮膚刺激剤ではない。ヒトで5.6%のリチノール酸グリセロールを含む二つの製品の閉塞性のパッチテストを行った結果、皮膚刺激性はなかった。<sup>2)</sup> (Anonymous, 1988)

その他の毒性  
 細胞毒性  
 リチノール酸(Ricinoleic acid)はHAMスターから単腹した腸上皮細胞に対して3-O-methylglucose輸送の抑制やトリパンブルー染色不能、in vitroで細胞毒である。細胞毒性は0.1mM以上の濃度で認められる。<sup>1)</sup> (Gaginella et al., 1977)

腸組織への影響  
 ヒマシ油0.3mL/dayを12週間経口投与したマウスの小腸の絨毛構造に組織学的な変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (Gibbins & John, 1970)

5mMのリチノール酸ナトリウム存在下in vivoで環流したHAMスター小腸結腸細胞では実質構造の変化が光顕及び電顕レベルで認められた。知覚、絨毛突起(villus tips)は膨化した刷子縁を伴った空路上皮細胞で覆われていた。tight junctionには変化はなかった。環流液にはDNAの出現が見られるように、結腸細胞の剥脱が増加された。腸の障害はsaccharase活性の上昇及び管腔内の無細胞部分にリン脂質の出現を伴っていた。また、イヌリン及び分子量180000のデキストランのクリアランス増加が見られた。<sup>1)</sup> (Gline et al., 1978)

0.25, 5.0, 7.5及び10.0mMのリチノール酸で環流したウサギ結腸では濃度依存的な上皮細胞障害及び粘膜の透過性が認められた。2.5mMでは時に異状の上皮細胞障害が、7.5mM以上では重篤な障害が見られた。また、尿素及びクレアチニンの血漿から腎空へのクリアランスの増加が見られた。<sup>1)</sup> (Gaginella et al., 1978)

リチノール酸のリン脂質の取り込み  
 成熟ラットに48%ヒマシ油含有飼料を25-40日間与えた。ヒドロキシ含有脂肪酸の不在から判断して、ヒマシ油中のリチノール酸は肝、骨髄及び小腸のリン脂質に取り込まれることはなかった。ラットは実験開始数日間は実験飼料を拒み体重は減少したが、殆どの場合、実験飼料を食べるようになり初期体重も回復した。実験期間中下作用は見られなかつた。

和名 ヒマワリ油  
 英名 Sunflower oil

CAS 8001-21-8  
 別名 サンフラワー油  
 収載定書 薬品基(2003) 外原規(2008) EP(5)  
 用途 賦形剤

最大使用量  
 経口投与 585 mg

JECFAの評価  
 評価は終了していない。

単回投与毒性  
 該当文献なし。

反復投与毒性  
 Sprague-Dawley系ラット雄にヒマワリ油、劣化(酸化)ヒマワリ油を飼料に混入して4週間投与した。4%ヒマワリ油群、4%劣化(酸化)ヒマワリ油群、2%劣化ヒマワリ油及び2%ヒマワリ油群、4%脂肪群、脂肪を飼料に含まない対照群の5群を設けた。その結果、ヒマワリ油投与群では著差はみられなかったが、劣化ヒマワリ油を与えた群では対照群と比較して、体重増加が1/4に抑制された。また、糞の脂質含量の増加、肝臓の脂肪含量、肝臓のリポタンパク質含量の減少、単不飽和脂肪酸の増加がみられた。肝ホモジネート中のシステイン脂肪酸ラシドリン酸が増加し、単不飽和脂肪酸の減少と関連が認められた。アラキドン酸は劣化ヒマワリ油群のリン脂質で増加した。これは、アラキドン酸の合成が促進されたか、エイコサノイドの生合成が停止したことが予想された。<sup>1)</sup> (Blanc et al., 1992)

以下については該当文献なし

- 低毒性
- 低毒性
- 低毒性
- 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

- Blanc P, Revol A, Pacheco H. Chronic ingestion of oxidized oil in the rat: Effect on lipid composition and on cytidylyl transferase activity in various tissues. Nutrition Research 1992; 12: 833-844



和名 フィテン酸 (異性化誘体を含む)

英名 Phytic Acid

CAS 83-98-3

別名 フィテン酸(102417)、イノシットヘキサリン酸、inositol-hexaphosphate、Inositol Hexaphosphoric Acid、Cyclohexanehexyl

Hexaphosphate、IP6、InoP 6、DIP、IPP

収載定書 薬品理(2003)外原理(2008)

用途 賦形剤

最大使用量

経口投与 90mg

単回投与毒性

Table with columns: 動物種, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Includes mouse and rat data for oral administration.

反復投与毒性

ラット
7週齢のF344ラット雄雄、10匹/群を用いた飲料水にフィテン酸 0、0.8、1.25、2.5、5.0、及び10%投与による 12週間の反復投与試験において、10%投与群の雄全例及び雌1例が試験終了時に死亡した。1.25、2.5%投与群では対照の0%群の体重に比して10%以下の増加抑制が認められた。無毒性量は 300mg/kg(0.8%群)と考えられる。 (Hiase et al., 1992)

6週齢のF344ラット雄、10匹/群を用いた飼料(フィテン酸 0及び2%)投与による 32週間の反復投与試験において、2%投与群の全例が生存し、体重増加、肝臓及び腎臓の相対重量、並びに病理組織学的病変の発生は対照の0%群のそれらに比して差は認められなかった。 (Takaba et al., 1997)

6週齢のF344ラット雄、10匹/群を用いた飼料(フィテン酸 0%及び2%)投与による 32週間の反復投与試験において、2%投与群の全例が生存し、最終体重(39g)は対照の0%投与群のそれ(41g)より有意に低下であった。同様に肝臓の相対重量で認められたが、腎臓の相対重量では認められなかった。 (Hirose et al., 1991)

Wistarラット雄(試験開始時 150g前後)を用い、実験群は下記の4群を設定した。第1群には3週齢の5匹に無処理の対照群とし、第2群には3週齢の9匹に4%フィテン酸添加飼料を与え、第3群には3週齢の9匹に4%フィテン酸添加飼料と1%CaCO3を添加した飼料を与え、第4群には5週齢の10匹に10%フィテン酸添加飼料を与え、第5群には5週齢の15匹に10%フィテン酸と2%CaCO3を添加した飼料を与えた。試験開始5週から6週までに給餌制限を実施した。その結果、(1)体毛の至給飼量の低下を第3群、第4群及び第5群で認め、(2)血清至給飼量の低下を第4群及び第5群で、(3)体重増加の抑制は第2群で程度に、第4群で著明に認められた。 (Shigihara et al., 1984)

5週齢のWistarラット雄を用い、実験群は3群を設定した。第1群の5匹には基礎飼料のみを与えた対照群とし8週間後に屠殺した。第2群の5匹には10%フィテン酸添加飼料を与え3及び8週間後にそれぞれ3及び2匹を屠殺し、第3群の10匹には10%フィテン酸と2%CaCO3を添加した飼料を与え8週間後に屠殺した。その結果、(1)体重増加の抑制は試験開始3週間後に第2群で著明に認められた。試験開始3及び8週間後、至給飼量は体毛では低下したが、肝、腎、及び小腸では有意に低下しなかった。第2群の8週間生存存例の腎皮質に、Ca沈着が異性に認められた。 (Yasukata et al., 1985)

高所割毒性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

血中濃度

7人の健康人のボランティアが、フィテン酸の少ない食物とフィテン酸が通常に含まれる食物を食べて、血中のフィテン酸濃度を測定した。フィテン酸の少ない食物の場合にはフィテン酸の血中濃度0.07±0.001mg/Lで、フィテン酸が通常に含まれる食物を食べたときの血中のフィテン酸濃度は0.26±0.03mg/Lであった。フィテン酸の少ない食物を食べる時に、フィテン酸をサプリメントで摂取した場合、血中濃度は4時間後にピークに達した。フィテン酸の少ない食物を食べた後に、フィテン酸が通常に含まれる食物を摂取した場合、18日間のうちにフィテン酸の血中濃度の正常なレベルに戻った。フィテン酸の血中レベルを通常に含めるのに、食物中からフィテン酸を摂取すると長期間かかるが、サプリメントとしてフィテン酸を摂取すると短期間で済む。 (Grasse et al., 2001)

フィテン酸の摂取量
飼育中のフィテン酸量の推定一日摂取量は1678.6 mg/日であった。韓国における至給飼量の必要量は至給飼、カルシウム及びフィテン酸の摂取量、並びにフィテン酸のモル比、フィテン酸濃度、カルシウムのmmol比を利用して推定した。鉄とマグネシウムの摂取量も算出した。推定抽出は、韓国を代表できるように設定した。2日間の食事摂取から栄養物摂取量を算出した。データは1995年国立栄養調査記録を用いた。至給飼、カルシウム、鉄、マグネシウム、及びフィテン酸の摂取量(mg/d)はそれぞれ10.1、426.5、15.2、288.0、及び176.8mgであった。フィテン酸と至給飼の比率は15.9mg/d、フィテン酸濃度、カルシウムと至給飼の比率は168.8mmol/d [91.8 mol/42M(1000Kcal)]であった。至給飼摂取量の43%が肉類、鶏と魚以外の肉類、畜産加工食品であり、18%が穀類と穀物製成品であった。至給飼摂取量の62%は動物由来食品であった。フィテン酸濃度の48%が穀物と穀物生産物であり、つぎに多いのが調味料、果実、マメ科植物、及びそれらの製食品であった。フィテン酸濃度の39%は肉であった。これらの結果から、西洋食と至給飼の摂取に関しての研究が、次の検証的データになると思われる。 (Kim et al., 2000)

アメリカにおける1988年から1994年までのフィテン酸の一日あたりの摂取量の中央値(mg/日)は総量以下では335、6-11歳では473、12-19歳では499、20-59歳では524、60歳以上では488であり、全体では492であった。 (Bialostocky et al., 2002)

鉄と至給飼の吸収

母乳乳食はしばしばフィテン酸を含んでいる。フィテン酸は鉄と至給飼の抑制作用を有し、幼年時代に見られる鉄と至給飼の不足の原因のかもしれない。目的: 母乳乳食から鉄と至給飼濃度を大幅に低減すること、あるいはミルクベースで栄養素を高めた特殊調製粉乳を使用することにより、幼児で鉄と至給飼状態を改善するかどうかを調査した。デザイン: 二重盲目のデザインで、6ヶ月-12ヶ月間の幼児(n=300)を無作為に3つの動物グループに分けた。第1群のCO群にはフィテン酸含有量が市販ミルクベースの動物製粉乳(MCD)とほぼ等し、第2群のPR群にはフィテン酸濃度を低減したMCDとほぼ等、第3群のIF群にはミルクベースの特殊調製粉乳と普通の粉乳をほぼ等しと等した。初産血のサンプルは試験開始時9月目と12ヶ月目に採取した。毎日の摂取量は毎月記録された。試験後の分析対象者は、267人の幼児であった。結果: CO群、PR群及びIF群におけるフィテン酸濃度1日摂取量(micromol/日)は6-8月齢の幼児では124、48及び28であり、また9-11月齢の幼児では189、38及び82であった。Hoが<110g/Lであった幼児の割合は試験開始時と12ヶ月目ではそれぞれ28%と15%と減少し、血清フェリチン濃度が<12nmol/Lであったのは9%と18%と増加し、至給飼濃度が<10.7micromol/Lであったのはそれぞれ22%と27%であった。介入の後に、CO群とPR群との間には鉄と至給飼状態に差は見られなかった。HoにおいてCO群の117g/Lに比してPR群の120g/Lが有意に高く(P=0.012)。貧血はPR群の13%がIF群の23%より低かった(P=0.08)。このことは両群間における毎日の鉄摂取量の差から説明できる。結論: 母乳乳食の鉄と至給飼含有量が大幅に減少しても、スウェーデンの幼児に於いて鉄と至給飼状態に長期の影響を及ぼさなかった。 (Lind et al., 2003)

原性状への影響

結石形成はカルシウムシラロ酸塩結石症者におけるフィテン酸濃度と尿酸濃度を健康人のそれと比較した。フィテン酸濃度と尿酸濃度は有意に低下したが、カルシウム塩の結石を抑制する能力は結石形成に関連する重要な要素であると考えられる。フィテン酸濃度の結石量は低いことはこのタイプの腎結石発生の重要な危険因子であるかもしれない。また、食物からのフィテン酸が尿中のフィテン酸濃度を抑制する。明証に、フィテン酸を含まない食物の維持は約36時間尿中フィテン酸濃度を50%減少させた。これは食事由来の尿中フィテン酸濃度がカルシウム塩の結石形成を抑制すること及び腎結石形成予防に、重要であることを明らかにした。 (Grasse et al., 2000)

トキシ性

Table with columns: 試験薬, 濃度, 結果, 文献. Includes data for acute and subacute toxicity in mice and rats, and genotoxicity tests.

変異性

ラット

F344ラット雄雄にフィテン酸 1.25、2.5%濃度で飲料水に投入して100-108週 間経口投与した結果、体重増加抑制及び尿の溜血反応が両投与群で認められている。病理学的検査で腎盂の過形成が両投与群の雄にみられ、腎盂乳頭腫が投与群の少数例(雄25群 3/57, 雌25群 4/55, 雄125群 3/58)に認められている。この腎盂乳頭腫の発生は、フィテン酸の利尿作用を有する物質を高用量長期投与すると、ラットでは腎盂に石灰沈着が起き、この腎盂による上段の壊死と再生が乳頭腫の発生を促すためであると考えられており、本試験において腎盂の乳頭腫が認められた動物では、腎に石灰沈着あるいは乳頭腫壊死が観察されている。他の臓器には検出投与に起因する病理組織学的変化は認められていない。 (Hiase et al., 1992)

実験1では、7週齢のF344ラット雄、12-14匹/群を用い、発癌イニシエーションのためDED前処置を実施した。DED前処置は、2、2-dihydroxy-10-propylnitrosamine 1000 mg/kg ipを2回/週、次にN-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine 1500mg/kg ipを2回/週、3、2'-dimethyl-4-aminobiphenyl 75 mg/kg s.c.を3回/週で行った。その後、0%及び2%フィテン酸添加飼料を32週間給餌した。フィテン酸投与により膀胱の乳頭腫の発生が軽度上昇したが、肝臓の肝細胞腫瘍の発生が軽度減少した。

実験2では、7週齢のF344ラット雄、12-14匹/群を用い、0.05% N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine を4週間飲料水として給水するBBN前処置を実施した。フィテン酸は実験1と同じ飼料で32週間給餌した。フィテン酸投与により膀胱の腫瘍の発生は上昇も低下もなかった。実験3では7週齢のSDラット雄、15-18匹/群を用い、3、2'-dimethyl-4-aminobiphenyl, 50mg/kgを単回経口投与するDMAB前処置を実施した。その後、フィテン酸は実験1と同様に飼料で32週間給餌した。フィテン酸投与により膀胱腫瘍の大きさが低減を示したが、膀胱腫瘍の腫瘍の発生は変化しなかった。 (Hirose et al., 1999)

6週齢のF344ラット雄、10-14匹/群を用いた。DED前処置をした。その後、フィテン酸0%及び2%添加飼料を 32週間給餌した。2%フィテン酸投与はDED前処置による腫瘍発生に影響しなかった。 (Takaba et al., 1997)

6週齢のF344ラット雄、12-14匹/群を用いた。DED前処置をした。その後、0及び2%フィテン酸飼料を32週間給餌した。2%フィテン酸投与群に膀胱の乳頭腫の発生が軽度上昇した。 (Hirose et al., 1991)

生殖毒性

マウス

JeDDRマウス雄雄、8-13週齢を用いた。妊娠7-15日までの9日間毎日経口投与した。妊娠マウスを4群(1群21-24匹)に分け、フィテン酸の投与量を0.0、1.8、3.1及び6.3%水溶液10mL/kgを経口投与した。妊娠マウスに6.3%の投与量より経口投与した予備試験では母体死亡に至りしめる毒性効果はみられなかったが、本試験では投与3回目から死亡がみられ、15/24(62.5%)が死亡した。LD50は25.5%、LD1は21.5%であった。本試験では体質・骨格畸形ともにフィテン酸投与によると思われる明確な結果は得られなかった。 (Ogata et al., 1987)

ラット

SDラットを用いた妊娠7日-17日間の遅胎(0.625、1.25、2.5%)投与による催奇形性試験において、催奇形性は認められていないが、2.5%投与群で母体に対する影響の二次的な影響によると考えられる骨格変異の頻度の増加が認められた。無毒性量は750mg/kg/dayと考えられる。 (松本信雄ら,1987)

引用文献

- 1) Fujitani T, Yoneyama M, Kabashima J, Hosokawa N, Ichikawa H. Acute toxicity of phytic acid and sodium phytate in mice. Kenkyu Nenpo-Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho 1987; 38: 359-370. (In Japanese)
2) Ichikawa H, Ohishi S, Takahashi O, Kobayashi M, Yuzawa K, Hosokawa N, Hashimoto T. Acute oral toxicities of phytic acid and sodium phytate in rats. Kenkyu Nenpo-Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho 1987; 38: 371-378. (In Japanese)
3) Hiase Y, Kitahori Y, Morimoto J, Konishi N, Nakaoka S, Nishioke H. Carcinogenicity study in rats of phytic acid 'Daichi', a natural food additive. Food Chem. Toxicol. 30(2), 117-125, 1992. PMID: 1555793
4) Takaba K, Hirose M, Yoshida Y, Kimura J, Ito M, Shimizu T. Effects of n-tritricontane-18, 18-dione, curcumin, chlorophyll a, hydrogaurisetic acid, tannic acid and phytic acid on the initiation stage in a rat multi-organ carcinogenesis model. Cancer Lett. 1997; 20:113(1-2):39-48. PMID: 9065799
5) Hirose M, Ozaki K, Takaba K, Fukuhama S, Shirai T, Ito M. Modifying effects of the naturally occurring antioxidants gamma-oryzanol, phytic acid, tannic acid and n-tritricontane-18, 18-dione in a rat wide-spectrum organ carcinogenesis model. Carcinogenesis. 1991; 12(10):1917-21. PMID: 1657429
6) Shigihara S, Hasegawa H, Kobayashi T, Takahashi Y. Time correlation of hair zinc, serum zinc and weight in rats supplied feeding including food additives (polyphosphoric acid and phytic acid). Bioryu Kinzo Taisyu 1984; 12: 95-105. (In Japanese)
7) Yasukata Y, Shigihara S, Ichikawa M, Tomita M. The influence of food additives on zinc concentration in organs of rats. Bioryu Kinzo Taisyu 1985; 13: 13-22. (In Japanese)
8) 林 祐造 報道関係資料 - 既存添加物の安全性評価に関する調査研究(平成8年度調査) 既存添加物の安全性評価に関する調査研究(平成8年度調査) 別添1, 1998年
9) 石窪 兼、祖父江 俊雄、吉川 邦衛 食品添加物の変異原性試験成績(その2)、変異原性と毒性、1981; 4(6)、80-89.

10) Ishikawa M Jr, Sofumi T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol. 1984; 22(8):823-36. PMID: 6381285

11) 石窪 兼、祖父江 俊雄、石窪 隆雄、渡辺 重信、野 正和、竹本和夫 食品添加物の変異原性試験成績(その0)。1988トキシコロジーフォーラム、11(6)、863-869.

12) 石窪 隆雄、上野 清一、小山田 剛孝、久保田 隆彦、野田 正明 食品添加物のDNA損傷(その3)。1985; 26、523-527.

13) Hirose M, Fukushima S, Imada K, Ito N, Shirai T. Modifying effects of phytic acid and gamma-oryzanol on the promotion stage of rat carcinogenesis. Anticancer Res. 1999; 19(5A):3665-70. PMID: 10625936

14) Ogata A, Ando H, Kubo Y, Sasaki M, Hosokawa N. Teratological studies of phytic acid in ICR mice. Tokyo Toritsu Eisei Kenkyusho Nenpo 1987; 38: 377-381. (In Japanese)

15) 松本信雄ら: 1987 昭和 62 年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、フィテン酸の催奇形性に関する研究(厚生委員研究班)、東京慈恵会医科大学。In: 林 祐造 報道関係資料 - 既存添加物の安全性評価に関する調査研究(平成8年度調査) 既存添加物の安全性評価に関する調査研究(平成8年度調査) 別添1.

16) The Physical and Theoretical Chemistry Laboratory Oxford University Chemical and Other Safety Information. MSDS (Material Safety Data Sheet) Information. Safety (MSDS) data for phytic acid 40% aqueous solution. Apoche/1.327 Server at physchem.ox.ac.uk Part 89. Last updated on December 15, 2003.

17) Grasse F, Simonet BM, March JG, Prieto RM. Inositol hexakisphosphate in urine: the relationship between oral intake and urinary excretion. BJU Int 2000; 85:138-142. PMID: 10619982

18) Grasse F, Simonet BM, Vucenik I, Perello J, Prieto RM, Shamsuddin AM. Effects of exogenous inositol hexakisphosphate (InoP6) on the levels of InoP6 and of inositol triphosphate (InoP3) in malignant cells, tissues and biological fluids. Life Sci. 2002; 167:1(13):1535-46. PMID: 12127908

19) Sakamoto K, Vucenik I, Shamsuddin AM. [3H]phytic acid (inositol hexaphosphate) is absorbed and distributed to various tissues in rats. J Nutr. 1993; 123(4):713-20. PMID: 8463873

- 20) Grasses F, Simonet BM, Vucenik I, Prieto RM, Costa-Bauza A, March JG, Shamsuddin AM. Absorption and excretion of orally administered inositol hexaphosphate (IP6) or phytate in humans. *Biofactors*. 2001; 15(1):53-61. PMID: 11673844
- 21) Kwun IS, Kwon CS. Dietary molar ratios of phytate:zinc and millimolar ratios of phytate x calcium:zinc in South Koreans. *Biol Trace Elem Res*. 2000; 75(1-3):29-41. PMID: 11051594
- 22) Bialostosky K, et al. 89. Phytic acid intake in milligrams by sex, age, and race/ethnicity: United States, 1988-94, 90. Phytic acid intake in milligrams by sex, age, and income level: United States, 1988-94. In: *Dietary intake of macronutrients, micronutrients and other dietary constituents: United States 1988-94*. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2002; 11 (245) 96-97.
- 23) Lind T, Lommerdal B, Persson LA, Stenlund H, Tennefors C, Hernell O. Effects of weaning cereals with different phytate contents on hemoglobin, iron stores, and serum zinc: a randomized intervention in infants from 8 to 12 mo of age. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jul;78(1):168-75. PMID: 12816787
- 24) Grasses F, March JG, Prieto RM, Simonet BM, Costa-Bauza A, Garcia-Raja A, Conte A. Urinary phytate in calcium oxalate stone formers and healthy people—dietary effects on phytate excretion. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; 34(3):162-4. PMID: 10981488
- 25) Manary MJ, Hotz C, Krebs NF, Gibson RS, Westcott JE, Broadhead RL, Hambidge KM. Zinc homeostasis in Malawian children consuming a high-phytate, maize-based diet. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun;75(6):1057-61. PMID: 12038813 [PubMed - indexed for MEDLINE]

| PageTop

| 戻る |

和名 フィトステロール
英名 Phytosterol

CAS 19044-06-5, 32345-19-0, 481-18-3, 78250-40-3, 83-48-5, 83-47-8, 83-48-7
別名 植物ステロール, フォステリン
収載定書 薬品類(2003) 外原薬(2008) EP(5)
用途 可塑剤

D. 最大使用量
一般外用剤 10mg/g

E. 単回投与毒性
該当文献なし。

E. 反投与毒性
ラット
ラットにβ-シトステロールを60日間皮下投与したが、肝及び腎臓に肉眼的、顕微鏡的に明白な障害は認められなかった。

Wistar系由来のALPK/AP(β)SDラット1群雌雄各20匹に、フィトステロールエステル0.0, 0.16, 1.8, 3.2又は8.1%を飼料に混入して90日間投与した。投与期間中は臨床症状、体重、摂食・排水量を測定し、投与期間終了時に剖検し、血液検査、臓器重量、臓器の組織学的検査を行った。その結果、投与に起因すると思われる毒性学的に意義ある変化は見られなかった。

1群雌雄のSDラットを用い、植物ステロール0, 1000, 3000又は8000mg/kg/dayを飼料により13週間強制経口投与した。投与終了後、雌雄各10匹を剖検した。また、対照群及び最高投与群の雌雄各8匹については4週間の回復期間の後に再剖検した。体重増加の程度が抑制が見られたが、高用量群でのみであった。

1群雌雄のSDラットを用い、植物ステロール0, 1000, 3000又は8000mg/kg/dayを飼料により13週間強制経口投与した。投与終了後、雌雄各10匹を剖検した。また、対照群及び最高投与群の雌雄各8匹については4週間の回復期間の後に再剖検した。体重増加の程度が抑制が見られたが、高用量群でのみであった。

以下については該当文献なし
F. 遺伝毒性
E. 腐食性

1 Page Top

E. 生殖発生毒性
マウス

主としてβ-シトステロールを含有する食餌性フィトステロール混合物(PS)をマウスに5mg/kg/dayを投与し、

ゲン様作用の可能性について、in vitro 及び in vivo で検討した。In vitro の系では未成熟ラットの子宮のエストロゲン受容体(ER)との複合的結合を指標にPSのERへの結合能を測定した。また、エストロゲン反応性遺伝子の転写活性化についてはエストロゲン誘導経路母スクリーニングで試験した。PSはこれらのin vitro の系では活性を示さなかった。In vivo における子宮に対する作用(Uterotrophic)は、未成熟ラット(n=10)にPS0.5, 5.0又は50.0mg/kg/dayを連続3日間投与した系で試験した。PS及びそのエステル体(紅花油の脂肪酸エステル)は、投与終了時の未成熟ラットの子宮重量を増加させなかった。

血管内皮細胞に対する作用
β-シトステロールを0.7mmol/Lまでのシトステロール濃度で培養し、血管内皮細胞に対する影響をin vitro で検討した。高濃度のシトステロール供給のためにはリポソームを使用した。0.7mmol/L, 72時間では内皮細胞の収縮を来し、細胞内乳酸脱炭素酵素の濃度を増加させた。同、96時間の培養では細胞は部分的に基質から脱落した。この時点で0.35mmol/L濃度では内皮細胞に損傷を生じた。しかし、シトステロールが細胞プラスミノーゲン活性化因子を増強させるという以前の報告を確認することはできなかった。

酸化作用
フィトステロール(PS)は非常に安定であり、その酸化は極端な加熱条件下でしか起こらない可能性がある。酸化条件下にPSを長時間過熱して得たPSのオキシド(Oxide)について、遺伝毒性及び急性毒性試験を行った。その結果、約30%のPSオキシドを含有するPSオキシド混合物は遺伝毒性を示さなかった。また、ラットに90日間連続経口投与しても明らかな毒性を示さなかった。後者の実験で経口投与における最大用量作用量(NOEL)は、雄で120mg/kg/day、雌で144mg/kg/dayと推定された。

ヒトにおける知見

185名の健康成人ボランティア(35-64歳)を用いた二重盲検法にて、植物ステロールを強化したスプレッド(Spread)を長期使用した際の有効性及び安全性について検討した。1.6gの植物ステロールエステルを強化したスプレッド1日20gを1年間摂取させた。その結果、総コレステロールは4%、LDL-コレステロールは5%低下した。α-及びβ-カロテン関連濃度は15-25%低下したが、脂溶性ビタミン濃度は変化しなかった。植物ステロールの血中濃度は、カンベステロールは、2.78から5.31 μmol/mol total cholesterolへ、β-シトステロールは1.88から2.47 μmol/mol total cholesterolへと夫々有意に増加した。赤血球中の植物ステロールの増加(5.29-9.82 μg/g)は赤血球の形状に影響を与えなかった。男性の濃度及び総テストステロン、女性の黄体ホルモン、卵巣刺激ホルモン、β-エストロジオール、プロゲステロンには影響なかった。その他、血液学的、臨床化学的検査にも異常は見られなかった。報告された副作用で、対照のスプレッドと植物ステロール強化スプレッドとの間に相違は見られなかった。以上、植物ステロール強化スプレッドはコレステロールの低下に有効であり、長期間使用しても安全である。

E. 引用文献

- 1) Malini T, Vanithakumari G. Rat toxicity studies with beta-sitosterol. J. Ethnopharmacol. 1990; 28(2): 221-34
2) Hepburn PA, Homer SA, Smith M. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters—a novel functional food. Food Chem. Toxicol., 1999; 37(5): 521-32
3) Kim JC, Kang BH, Shin OC, Kim YB, Lee HS, Kim CY, Han J, Kim KS, Chung DW, Chung MK. Subchronic toxicity of plant sterol esters administered by gavage to Sprague-Dawley rats. Food Chem. Toxicol., 2002; 40(11): 1589-90
4) Ryykkynen A, Kayhko UR, Mustonen AM, Kukkonen JV, Nieminen P. Multigenerational exposure to phytosterol in the mouse. Reprod. Toxicol., 2005; 19(4): 535-40
5) Waalkens-Barendsen DH, Wolterbeek AP, Wijnen MV, Richold M, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 3. Two-generation reproduction study in rats with phytosterol esters—a novel functional food. Food Chem. Toxicol., 1999; 37(7): 883-98
6) Lehtinen KJ, Mattsson K, Tane J, Engstrom C, Lerche O, Hemming J. Effects of wood-related sterols on the reproduction, egg survival, and offspring of born trout(Salmo trutta lacustris L.). Ecotoxicol Environ.

5世代にわたる影響について検討した。一般的な繁殖に際するパラメーター、生後発生分化、成長、生存率、生殖率、性ホルモン濃度をF0-F4の5世代にわたってモニターした。PSの暴露によりF2及びF4世代では、血中テストステロン濃度の増加及び子宮相対重量の低下が見られた。また、F3の雌では血中エストロジールの増加が、F2の雄では精液中のテストステロンの増加が認められた。これらの一過性の変化にもかかわらず、PSの暴露はマウスの繁殖能に影響を与えないと結論された。

ラット
雌雄のWistar系ラットにフィトステロールエステル0.18, 3.2又は8.1%含有食を2世代にわたって投与し、性成熟パラメーター、発情期を含む繁殖能及び発生に対する影響を検討した。肉眼的、顕微鏡的検査はF1、F2の雌乳したばかりの生存及びF0、F1の胎動数から得たデータについて行った。臨床所見には異常は見られなかった。いずれの世代においても両性群で死亡した仔の死亡率にも異常は見られなかった。また、交尾まで要する期間(Precocial time)、交尾指数(Mating index)、繁殖能、妊娠数、妊娠期間、産産する雌胎の数、着床後のロス、生存の発生率に影響は見られなかった。更に性成熟に関するパラメーター、発情期の長さにも異常は見られなかった。以上、食餌に混入したフィトステロールエステル8.1%(1.1-6.1μg/bw/day)まで、2世代にわたってラットに与えても、F0、F1の繁殖能、F1、F2の発生及びF1の性成熟に影響は見られなかった。本研究における最大用量作用量(MOAE)は雄0.1%と推定される。これはフィトステロールエステルとして2.5-9.1μg/bw/day、フィトステロールとしては1.54-5.02μg/bw/dayに相当する。

その他
成熟した雌雄の産産マスをを用い、産卵前に45ヶ月間、主としてシトステロールから成るフィトステロール(PS)の10及び20 μg/Lに曝露した。PS曝露群から得た卵を、PS曝露群の精子と清水中で人工的に受精させた。その後、受精卵を清水中で孵化するまでインキュベートした。卵質を有する幼虫を遊泳できるようになるまで観察し、死亡卵及び奇形の有無を記録すると共に、胆汁中及び生殖腺中のPSの出現有無、殻のサイズの生理状態を観察した。更にPS曝露群の卵を非曝露群の精子と受精させた際の相違による影響をも検討した。その結果、PS曝露により用量依存性の死亡率の上昇、卵サイズの低下及び卵質を有する幼虫の平均重量の低下が見られた。一般的に産卵時には有数の幼虫が多く、特に高用量群で顕著であった。しかし、非曝露群の卵と受精させた群でも同様な異常が見られ、量依存性のメカニズムが推定された。卵中及び胚のPS曝露の潜在的な原因は卵中のPSの用量依存的な上昇にある。魚中の生理的パラメーター(血中の高エストロジオール、高7-エトキシシテロール-7-エトキシラゼ活性(7-ethoxy resorufin O-deethylase))は曝露群の成熟度を遅延させることを意味している。しかし、両群の雄では成熟度は促進している。以上の結果は、卵のバルブ質物における天然の木材由来の化合物は、実験室及び卵のバルブ質物を含む水中と同じく、マスの繁殖に影響を与えることを示している。資料所から無菌のまま遊泳する魚の世話にも注意を払うべきである。

ゼブラフィッシュを用い、3世代にわたって、シトステロールを含む2種類のフィトステロール(PS)に曝露し、その影響を検討した。ひとつは木材由来のものであり、他方は大豆由来のフィトステロールである。血中のドテラゲニン(Dotterogonin)量及び性比の低下は曝露群の指標とした。いずれのPSもZebrafishにゼブラゲニンの産生を抑制した。木材由来PSは性比を低下させた。即ち、第一世代(F1)では雄が、F2では雄が優位であった。大豆PSは使用した濃度範囲ではF1では雄が優位であった。この多世代にわたる曝露試験でゼブラゲニンを含有するPSは、性比の低下及びドテラゲニン産生を抑制することにより魚の繁殖システムに異常を来す。

フィトステロールの混合物であるウルトラシトステロール(Ultra-sitosterol)、主としてβ-シトステロール75.7%及びβ-シトステロール13%から成る)のGrayling(Thymallus thymallus)に対する作用を検討した。卵を1, 10又は50 μg/Lのウルトラシトステロール(US)に4週間曝露した。胚及びその後孵化したハエ(Fy)は、曝露の7, 14, 21, 28日後に組織病理学的な解析を行った。曝露開始1週間後に卵の殆ど(95%以上)が孵化した。USはいずれの濃度域においても孵化時間を有意に短縮した。胚抽出物中のT3(Triiodothyronine), T4(Thyroxine)レベルには有意な影響は見られなかったが、興味あることに対照群を含め孵化が近づくにつれてT4レベルは上昇した。結論的には、USはハエ胚の発生に影響を有することを示した。これらの変化を詳細に検討するには長期間の曝露試験が必要である。

1 Page Top

E. 局所刺激性
該当文献なし

E. その他の毒性
ホルモンに対する作用
β-シトステロール、カンベステロール、ステグマステロールの混合物であるフィトステロール(PS)のエストロ

Saf. 1999; 42(1): 40-9

7) Nakari T, Erkomas K. Effects of phytosterols on zebrafish reproduction in multi-generation test. Environ. Pollut., 2003; 123(2): 287-73

8) Honkanen JO, Kostamo A, Kukkonen JV. Toxicity of a phytosterol mixture to grayling (Thymallus thymallus) during early developmental stages. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 2005; 48(3): 391-8

9) Baker VA, Hepburn PA, Kennedy SJ, Jones PA, Lee LJ, Lumjeter JP, Ashby J. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vitro and in vivo assays. Food Chem. Toxicol., 1999; 37(1): 13-22

10) Bobarg KM, Patterson KS, Prydz H. Toxicity of sitosterol to human umbilical vein endothelial cells in vitro. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1991; 51(6): 509-16

11) Lee LJ, Hepburn PA, Wolffers AP, Beldrick P. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 6. Lack of genotoxicity and subchronic toxicity with phytosterol oxides. Food Chem. Toxicol., 2004; 42(5): 771-83

12) Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanos FY. Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. Eur. J. Clin. Nutr., 2003; 57(5): 681-92

1 Page Top

メニューへ

和名 フェニルエチルアルコール  
英名 Phenylethyl Alcohol

CAS 60-12-8  
別名 フェネチルアルコール、β-フェニルエチルアルコール、Benzyl carbinol, Benzylmethanol, 1-Phenyl-2-ethanol, β-phenethyl alcohol, β-P.E.A., 2-Phenethyl alcohol, 2-Phenylethanol  
収載定章 薬品規(2003) 外産規(2006) USP/NF(28,23)  
用途 防腐剤

最大使用量  
眼科剤 0.5mg/kg

JECFAの評価  
評価は終了していない

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	≥800 mg/kg	Fessett, 1963 <sup>1)</sup>
マウス	経口	≥2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhmanina, 1974 <sup>1)</sup>
ラット	経口	≥1800 mg/kg	Rumyantsev et al., 1987 <sup>1)</sup>
ラット	経口	≥1500 mg/kg	Moreno, 1982 <sup>1)</sup>
ラット	経口	≥1800 mg/kg	Jenner et al., 1984 <sup>1)</sup>
ラット	経口	≥2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhmanina, 1974 <sup>1)</sup>
ラット	経口	≥1700 mg/kg	Mallory et al., 1982 <sup>1)</sup>
モルモット	経口	≥400 mg/kg	Fessett, 1963 <sup>1)</sup>
モルモット	経口	≥2500 mg/kg	Zaitsev & Rakhmanina, 1974 <sup>1)</sup>

反復投与毒性

ラット Wistar系ラット 1群経口投与フェニルエチルアルコール120 mg/kg(0.12%)、エチルアルコール8000 mg/kg(8%)、酢酸エチル4 mg/kg(0.004%)、イソミルアルコール120 mg/kg(0.12%)、イソブチルアルコール200 mg/kg(0.2%)及び酢酸200 mg/kg(0.2%)を飲料水に混入して56週間経口投与した。対照群には飲料水を投与した。体重は週1回測定した。アルコール脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、肝臓蛋白質は2-4週に1回測定した。試験終了時に病理組織学検査(肝臓、腎臓、心臓、脾臓、膵臓)を実施した。28-29週目の体重は53-56週目の体重と比較して、統計学的に有意な減少が認められた。肝臓重量は絶対重量、相対重量ともに対照群と差はなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの軽微な増加が28, 56週目に認められた。臓器重量には変化は認められなかった。肺炎の認められた6例は偶発した。いずれの群にも肺炎は認められた。被験液は いずれの検査項目にも影響はなかったとみなした<sup>1)</sup>(Johannsen & Purchase et al., 1969)

与群に母体毒性(死亡率、産数、体重増加の抑制)及び胎児毒性(胚吸収、流産、一胎胎児数の減少、胎児体重の低下、外形及び骨格の奇形、化骨遅延)が認められ、中間用量の近物に母体毒性の閾値があると考えられた。投与と群では一胎胎児数に異常は認められなかったが、胎児の形態学的変化(胎動、胎骨不整)の発生率が対照群よりわずかに高値であり、ラットにおける発生毒性の閾値を140 mg/kgとみなした。<sup>1)</sup>(Palmer et al., 1986)

局所刺激性  
該当文献なし

その他の毒性

雄ラットにフェニルエチルアルコール51mg/kgを4ヶ月間強制経口投与した。投与40日後にコリンエステラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの活性上昇、チオール基含量増加、血清蛋白量低下(7.2g/100mL)が認められた。チオール基含量及びコリンエステラーゼ活性への影響は投与後140日まで認められた。<sup>1)</sup>(Zaitsev & Rakhmanina, 1974)

ヒトにおける知見  
該当文献なし

引用文献

1) WHO Food Additives Series No.50 Phenylethyl Alcohol, Aldehyde, Acid and Related Acetals and Esters and Related Substances. (accessed; Feb. 2005, )

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 TA98, TA100, TA1535, TA1537	3 mmol/plate	陰性	Florin et al., 1980 <sup>1)</sup>
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ球	詳細不明	陰性	Norppa & Vainio, 1983 <sup>1)</sup>

低毒性

該当文献なし

生殖発生毒性  
ラット

CD-1マウス雌雄にフェニルエチルアルコール由来の加水分解生成物をフェニルエチルアルコールとして0.25, 1.2, 2.5%飼料に混入して18週間経口投与した。このときの投与量は380, 1900, 3700 mg/kg/日に相当した。一胎の産生、生存出生児の性別などの生殖には影響は認められなかった。一胎あたりの産数、生存出生児数の減少が対照群及び低用量2群と比較して高用量群でみられ、投与量に応じた生存出生児体重の減少が高用量群2群で認められた。生存出生児数(F1)の体重減少が、低用量群18週目の投与量の減少(F0)に応じてみられた。対照群と高用量群F0マウスの間で、投与群では体重減少(6%以下)、肝臓絶対重量の増加(14%以上)、投与群間で肝臓の絶対重量の増加が認められた。その他の臓器、精巣インデックスに影響はなかったと報告されている。本試験のF0親動物と同用量のフェニルエチルアルコールをF1マウスに哺乳後から与えた。F1世代の投与量に応じた体重減少は高用量群2群で生時から生後74日まで認められた。また、同時期には死亡率の増加も高用量群2群でみられ、最高用量群では交配までに6/56が生存したため、この群は試験を終了とした。F1世代の交配後は、F2一胎あたりの産数、性比には投与に関連した変化は認められなかった。中間用量群のF2出生児体重は7%減少した。対照群と投与群の対比では、投与群で体重減少(13%以下)、精巣絶対重量の減少(16%以下)、精巣相対重量の減少(14%以下)、雄で体重減少(7%)がみられた。精巣上体の精子濃度、運動性、形態には差はなかった。低用量群両親から生まれたF1雄の体重減少が統計学的に有意なわずかな差が認められたが、雄の出生児のみの変化であり、その生物学的意義は疑わしい。無影響量(NOEL)は0.25%濃度の380mg/kg/日と見込まれた。<sup>1)</sup>(National Toxicology Program, 1984)

Long-Evans系ラットにフェニルエチルアルコールを4.2, 43, 430mg/kgを妊娠8-15日に強制経口投与した。いずれの投与群も出生児の平均体重及び出生児数は対照群より有意に減少したが、用量の依存した変化はなかった。単発、中間用量群の出生児の平均体重は対照群より高かった。高用量群の一胎の平均出生児数は胎前より増加した。胎児死亡率は中間用量群18%、低用量群10%であったが、高投与群には胎児死亡は認められなかった。奇形発生率には、明らかな用量依存性(高投与群100%、中間投与群83%、低投与群50%)が認められた。奇形は主に四肢の欠損、神経管欠損、水腎症及び四肢欠損であった(Mankes et al., 1983)。<sup>1)</sup> Long-Evans系妊娠ラットに0.02%LD50(0.24%)のフェニルエチルアルコールを経口投与したとき著者の観察(Mankes et al., 1984, 1985)<sup>1)</sup>において、胎児体重の低下及び胎児死亡が全用量群に認められており、これを報告と一致しなかった。ラットを用いて、ヒトの常用濃度の8000ppmを超えるフェニルエチルアルコールを投与したが、奇形発生率は認められなかった。即ち、Sprague-Dawley系ラットにフェニルエチルアルコールをマイクロカプセル化した後、1000, 3000, 10000 ppmを飼料に混入して、1日投与量が50, 150又は500mg/kgとなる様に妊娠8-15日に経口投与した。母体への影響は少なく、胎児数の減少が一過性にみられ、結果として高用量群で投与前2日間にわずかな体重減少が認められた。胎児への影響は少なく、対照群3胎児、中間用量群2胎児に奇形が認められ、外発奇形の複数は対照群と投与群で差はなかった。高用量群の胎児においてのみ化骨不全が認められたが、初期の母体の体重増加障害による可能性が考えられた。骨格発育、早期産産、胎児死亡率、着床後、一度当りの胎児重量、胎児の平均体重及び性比に対照群と被験動物投与群の間に差はなかった。<sup>1)</sup>(Bottomley et al., 1987)

Sprague-Dawley系ラットにマイクロカプセルに封入したフェニルエチルアルコール 0, 1000, 3000, 10000 ppmを飼料に混入して妊娠8-15日に経口投与した。フェニルエチルアルコール投与量は83, 270, 800 mg/kgであった。妊娠20日に屠殺し、抽出胎児を検査した。最高用量群では子宮の発育の有害な影響は無視できるものであった。投与初期に母体体重増加に明らかな阻害が認められたが、胎児に及ぼす影響は化骨遅延が認められたが以外に用となかった。この化骨遅延も生後の発育過程で自己回復できる一過性の遅延と考えられた。低用量の2群では、母体にフェニルエチルアルコールによる位相は認められず、胎児の発育及び胎前影響は観察されなかった。<sup>1)</sup>(Bottomley et al., 1987)

Sprague-Dawley系ラットに、フェニルエチルアルコール 0, 0.14, 0.43, 1.4 mL/kgを妊娠6日から15日まで皮膚塗布した。これは140, 440, 1400mg/kgに相当する。ラットを妊娠20日に屠殺し、抽出胎児を検査した。高投

和名 フェノール
英名 Phenol

CAS 108-95-2
別名 石炭酸
収容定容書 JP(15)外原規(2008) USP/NF(28/23) EP(5.2)
用途 防腐剤, 保存剤

最大使用量
静脈内注射64 mg, 筋肉内注射 50 mg, 皮下注射 1 mg, その他の注射 97 mg, 一般外用剤 5 mg, 経皮 0.05 mg, 鼻科外用及び口中用 10 mg, 耳鼻科用剤 5 mg/mL, 吸入剤 3.33 mg

OECDFAの評価
ADI(1日当たりの許容摂取量): Acceptable

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. Lists toxicity data for various species and routes.

↑ PageTop

E 反復投与毒性

マウス
マウス100例, ラット50例, サル10例に19 mg/m3を1日8時間, 週5日間で90日間吸入曝露した。対照群は新鮮な空気を与えた。いずれの投与群にも死亡はみられず, 体重増加抑制は認められなかった。水泳などのストレス試験を実施しているときでも, 有害な影響は統計学的にみられなかった。臨床化学検査, 血液学的検査, 尿検査項目にフェノール曝露による影響は認められなかった。ルーチンの組織学的検査は肝臓, 肺, 腎臓, 脳, 心臓について実施した。病理学的に変化のある動物は投与群にみられ, 肝臓, 腎臓であった。しかし, 著者は毒性的に有意な変化を病理組織学的検査所見, 臨床検査所見は認められなかったと判断している。刺激性を調べるために上部気道系を検査したかどうかは不明である。(Sandage, 1981)

マウス, ラットにフェノール10000, 3000, 1000, 300, 100, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して13週間与えた。がん原性試験の用量設定試験として実施した結果, マウス, ラット共に10000 mg/L投与群では平均体重増加抑制が認められた。最高用量群のフェノール摂取量は

マウスで2000 mg/kg, ラットで1000 mg/kgと見積もられた。(NCL 1980)

CD-1マウス群5例に95.2, 19.5, 4.7, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して4週間与えた。最終日に腎の各部分について神経伝達物質及び代謝物の検査を行った。ノルアドレナリン濃度に最も影響を及ぼした部位は視床下部(高用量, 中用量で, それぞれ40%, 28%の有意な減少)で, ドパミンでは, 線条体(高用量, 中用量, 低用量で, それぞれ35%, 28%, 21%の有意な減少)であった。視床下部の神経化学物質(ノルアドレナリン, ドパミン, ニルマンデル酸(VMA), 3,4-ジヒドロキシ酢酸(dopaic), ホモバニリン酸(HVA), 視床下部の5-HT), 5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA))の減少が用量に応じてみられたが, 統計学的には有意な減少は認められなかった。VMAの有意な減少が中用量, 線条体, 大皮質でみられ, 5-HTの減少は中脳, 線条体, 延髄, dopaicの減少は高用量群のみで小脳に認められた。視床下部における5-HT及び5-HIAAの有意な減少が高用量, 中用量群でみられた。(Steinh et al., 1992)

ラット

ラットにフェノール2400, 2000, 1600, 1200, 800, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して12週間投与した結果, 2000 mg/L以上の投与群で体重増加抑制が認められた。この濃度は200 mg/kg以上の連日投与と見積もられた。(Deichmann et al., 1940)

ラット, ウサギ, モルモットにフェノール100-200 mg/m3の濃度で1日7時間, 週5日間吸入曝露した。ラットに74日間の投与では剖検, 病理組織学的検査で異常を示唆する所見は認められなかった。ウサギは3か月間投与で生存したが, 剖検では肺, 心臓に障害がみられ, 肝臓, 腎臓障害の徴候が認められた。モルモットは最も感受性の高い動物種であった。12例中5例が12日目の曝露後に死亡したため, 残り7例を29日目の曝露後に用いた。死亡前に, モルモットは体重減少, 呼吸困難, 麻痺を示した。剖検では, 急性の小葉性肺炎, 肺管炎, 肝腎障害が認められ, 血中フェノール(非結合型, 結合型)濃度は14 mg/Lであった。ウサギも同様であったが, その後の程度は軽度より軽かった。(Deichmann et al., 1944)

マウス100例, ラット50例, サル10例に19 mg/m3を1日8時間, 週5日間で90日間吸入曝露した。(Sandage, 1981)

ラットにフェノール5.3, 0.12, 0.012 mg/m3を81日間持続的に吸入させた。その結果, 0.012 mg/m3群では神経伝達物質の短縮, 血中コリンエステラーゼ活性の増加が認められた。(Makhtov, 1984)

Fisher 344系ラット1群8例にフェノールを飲水で希釈して120, 40, 12, 4, 0 mg/kgを14日間連日経口投与した結果, 最高用量群では初回投与後に振盪が明らかとなった。120mg/kg群では投与11日までに全例が死亡した。瞳孔反射(縮瞳)の低下がいずれの投与群も最終投与後に認められ, 縮瞳の発症は40, 12, 4, 0 mg/kg群でそれぞれ78%, 82%, 50%, 100%を示した。自発運動への影響を投与4, 9, 14日目に調べたが, 変化はみられなかった。40 mg/kg群では肝臓に変化は認められなかったが, 8例中3例に腎臓血管の脂肪変性が認められた。12 mg/kg群では組織学的に変化は認められなかった。40 mg/kg群では, 腎臓の病理組織学的変化として2例で腎臓に尿細管変性がみられ, 1例では尿細管にタンパク尿性が認められた。病理学的報告では, 血管流量の減少に付随した所見と記載されていた。(MacPhail, IPCSへの私信)

ラットにフェノール100 mg/m3を15日間連続的に吸入曝露した結果, 傾斜面テストで中枢神経系に影響が認められた。血漿中カリウム, マグネシウム, 乳酸脱水素酵素, アスパラギン酸トランスフェラーゼ, アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸脱水素酵素が上昇した。ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血漿ナトリウム, カルシウム, クロライドには変化が認められなかった。(Dalin et al., 1974)

ラットにフェノール100, 50, 10 mg/kgを20日間連日強制経口投与した結果, 100 mg/kg群で肝臓に軽度の変化がみられた。(Dow chemical company, 1976)

マウス, ラットにフェノール10000, 3000, 1000, 300, 100, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して13週間与えた。(NCL 1980)

モルモット

ラット, ウサギ, モルモットにフェノール100-200 mg/m3の濃度で1日7時間, 週5日間吸入曝露した。結果については, 2.2.2を参照。(Deichmann et al., 1944)

ウサギ

ウサギにフェノールを1.18-7.12%濃度で水で希釈して1日5時間, 週5日間で18日間経皮投与(64-380 mg/kg相当)した結果, 投与用量に応じた全身性の変化(振盪, 死亡)が237%以上の群(190 mg/kg以上)で認められた。皮膚刺激性(充血, 電死)が35.6%以上の群(190 mg/kg以上)でみられた。この変化は投与局所を包帯で覆うと特に関与しなかった。(Deichmann et al., 1940)

ラット, ウサギ, モルモットにフェノール100-200 mg/m3の濃度で1日7時間, 週5日間吸入曝露した。(Deichmann et al., 1944)

サル

マウス100例, ラット50例, サル10例に19 mg/m3を1日8時間, 週5日間で90日間吸入曝露した。(Sandage, 1981)

↑ PageTop

E 遺伝毒性

Table with 5 columns: 動物種, マウス骨髄細胞, 濃度, 結果, 文献. Lists genetic toxicity data for various cell types and species.

↑ PageTop

E 癌原性

以下に示すフェノールのがん原性試験成績からは, IARC(1989)はがん原性を評価するには適切ではないと考へていた。また, US EPAではフェノールはグループD(がん原性を評価するには充分な資料がない)に分類されている。

B6C3F1マウス1群雄雄各50例にフェノールを5000, 2500, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して103週間与えた。対照群雄雄各50例には市水を与えた。いずれの投与群も体重増加, 飲水量の減少が用量に応じて減少した。5000 mg/L群では, 子宮内閣間質ポリープの増加(48例中5例)が認められた(対照群は50例中1例)。高用量群の増加は認められなかった。その他の腫瘍はこの種の年齢では通常認められる腫瘍, 腫瘍のものであった。(NCL 1980)

Fisher 344系ラット1群雄雄各50例にフェノールを5000, 2500, 0 mg/Lの濃度で飲水に混入して103週間与えた。対照群雄雄各50例には市水を与えた。5000 mg/L群では, 投与20週目から平均体重の減少がみられた。低用量群雄では, 褐色細胞腫, 白血病, リンパ腫, C細胞甲状線癌の有意な増加が認められた。(NCL 1980)

NTPは, 腫瘍の用量相関性がないこと, 雌で同様の腫瘍増加が認められないことから, がん原性は陰性と判断した。

ICR/He Swissマウスにフェノール3 mgをアセトンに溶解して週3回, 52週間吸入投与した。なお, 誘発はDMBA150 µgで実施後, 投与を行った。その結果, 乳癌腫がDMBA単独群と比較してフェノール群では増加した。(Van Duuren et al., 1988; Van Duuren et al., 1976)
上記成績はフェノールの誘発性報告した以前の報告とも一致する。(Boutwell et al., 1955, 1956; Salamon et al., 1957; Boutwell et al., 1959; Wynder et al., 1961)

ICR/He Swissマウスにフェノール3 mgをアセトンに溶解して週3回, 480日間吸入投与した。なお, 誘発は発症プロモーターbenzo[a]pyrene 5 µgで実施後に投与を行った。benzo[a]pyrene単独群と比較してフェノールとの同時投与群では腫瘍の一部では発現が減少した。(Van Duuren et al., 1971, 1973; Van Duuren et al., 1976)

E 生殖発生毒性

該当文献なし

E 局所刺激性

マウスを用いて感覚刺激性をAleric assay法で行った結果, 呼吸数50%減少値(RD50)は638 mg/m3であった。(Da Coeuriz et al., 1981)

ラットを用いて眼結膜及び鼻粘膜刺激性を調べた結果, 908mg/m3を8時間吸入により振盪, 鼻涙分泌障害が認められた。(Flickinger, 1976)

E その他の毒性

抗原性

CD-1マウスにフェノール19 mg/m3(5 ppm)を単回3時間及び連日5日間吸入する群を設けた。その結果, ストレプトコッカスエアゾール感染症, 肺の細菌感染への感受性には影響はなかった。(Aranyi et al., 1988)

CD-1マウスにフェノール95.2, 19.5, 4.7, 0 mg/Lを飲水に混入して4週間投与した。血液学的, 免疫学的検査を試験終了後に実施した。その結果, 対照群と比較して, 赤血球数の減少が投与用量に応じて, いずれの群でも認められたが, 白血球数, 白血球分類には影響はみられなかった。脾臓の細胞密度の減少が用量に応じてみられたが, 統計学的には有意な減少はなかった。高用量群では, B細胞, T細胞分裂促進剤, B細胞及びT細胞分裂促進剤マヤゴボウによる培養脾臓リンパ球増殖を抑制したが, コンカバチンでは認められな

Large table with 5 columns: 試験, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Contains detailed genetic toxicity data for various cell types and species.



かった。高用量、中用量群では、T細胞依存抗原(ヒツジ赤血球など)に対する抗体産生を抑制した。<sup>1)</sup>(Hsieh et al, 1992)

#### ヒトにおける知見

誤用  
フェノール4.8 gを誤飲して10分以内に死亡した。<sup>1)</sup>(Andersen, 1989)

フェノール生理食塩液希釈液56.7 gを誤飲しても特に問題はなかった。<sup>1)</sup>(Leider et al, 1981)

フェノール(88%)57 g過剰投与例では生存したが、重度な胃腸障害(刺激性)がみられ、同様に予想される心血管機能、呼吸機能への影響が認められた。<sup>1)</sup>(Bennett et al, 1950)

米国1974年ウィスコンシンで起きたフェノールの重度な流出事故では、地下水に流入し、飲料水に影響を与えた。約1ヵ月後、流出事故現場近くの住民が重度な健康被害を訴えた。流出事故8ヵ月後、フェノール汚染飲料水を飲んだ100名から治療記録を収集した(患者は一人あたりフェノール10-240 mgを連日摂取したものと推定した)。統計学的に有意な増加としては、下痢、口のびらん、暗色尿、口の焼けが認められ、平均2ヵ月続いた。最初の被曝後8ヵ月目には理学検査、臨床検査で意義ある異常は認められなかった。尿中のフェノール濃度は上昇なかった。<sup>1)</sup>(Delfino et al, 1978; Baker et al, 1978)

英国ノースウェールズの川でフェノール汚染が起こり、飲料水に影響を及ぼした。飲料水は塩素処理をされた際、種々のクロロフェノールが生成した。汚染された飲料水を飲用した344家族及び250別居家族に郵便によるアンケートを行った。その結果、汚染していない地域に比べて汚染された地域では胃腸障害などの障害が有意に増加した。フェノール濃度は数日間少く見られもって4.7-10.3  $\mu$ g/Lであったと推察された。<sup>1)</sup>(Jarvis et al, 1985)

重度な特異性新生児溶血型高ビリルビン血症が病段で発生し、育児器具、床、尿の消毒のためフェノールを含む消毒薬を用いたためと判明した。消毒薬を使用しないときには、発生は治まった。<sup>1)</sup>(Daum et al, 1978; Wysowski et al, 1978; Doan et al, 1979)

#### その他

被験者24名を用いてフェノールのKingmanマキシメーション試験を実施した結果、感作性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Kingman, 1986)

化学物質に感受性の高い患者134名(血中に揮発性有機化学物質が検出)にフェノール0.008 mg/m<sup>3</sup>を曝露させた結果、107名(80%)に悪影響がみられた。「感受性の高い患者」、「有害事象」という分類に入るものではなかった。この所見毒性学的な意義はあきらかではない。<sup>1)</sup>(Rea et al, 1987)

確立した被験者3名にフェノール0.015mg/m<sup>3</sup>を5分間8回吸入曝露させた結果、光に対する感受性が増加した。<sup>1)</sup>(Mukhitov, 1984)

#### 引用文献

1) IPCS Environmental Health Criteria 181 Phenol (Accessed: Feb, 2006)

↑ Page Top

メニューへ

日本医薬品添加剤協会  
Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 フェロシアン化ナトリウム  
英名 Potassium Ferrocyanide

CAS 13943-58-3  
別名 ヘキサシアノ(Ⅱ)酸カリウム三水合物、黄血塩  
収載公定書  
用途 安定(化)剤

最大使用量  
一般外用剤 0.5mg/g

急性毒性試験  
ADI(1日許容摂取量): 0-0.025 mg/kg bw (フェロシアン化ナトリウムとして)(1974年, 第18回) 1) 無影響量(NoE L): ラット 0.05%濃度(25mg/kgに相当)(フェロシアン化ナトリウム) 1)

以下のデータには、フェロシアン化ナトリウムをも含む。

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	口投	1800~3200 mg/kg bw	Fesset, 1958 <sup>1)</sup>

反復投与毒性

ラット  
1群雌雄各10匹のラットからなる4群に、13週間、フェロシアン化ナトリウムをそれぞれ0.05、0.05、0.5及び5.0%濃度投与した。体重増加率、投与量は5.0%投与群を除き正常であったが、5.0%投与群では僅かな減少が観察された。また、5.0%投与群においては、ヘマトクリット値及びヘモグロビン値が低かった。5.0%投与群の雌雄及び0.5%投与群の雄ラットにおいては腎重量の増加が認められ、5.0%投与群の雄ラットでは副腎、雌ラットでは下腎重量がそれぞれ増加しているのが観察された。0.5%投与群では腎臓に僅かな尿細管損傷が認められた。5%群においては、この傾向は更に明瞭に認められ、併せて尿酸化及び石灰化も観察された。 1) (Oser, 1959)

イヌ  
1群雌雄各4匹のビーグル犬からなる4群に、フェロシアン化ナトリウムを0、10、100、1000 ppmを13週間経口投与した。外観、行動、体重変化、体積、血液学的検査、生化学的検査、尿検査並びに病理組織学的検査結果は、全く異常が認められなかった。フェロシアン化ナトリウムに起因すると思われる影響は認められない。 1) (Morganridge, 1981)

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1537, TA1538	直接法及び代謝活性化法: フェロシアン化ナトリウム 2.5 mg/plate	陰性	JAFAN, 2002 <sup>2)</sup>
SOS chromotest	<i>E. coli</i> PQ35, PQ37	直接法及び代謝活性化法: フェロシアン化ナトリウム 3 mM	陰性	JAFAN, 2002 <sup>2)</sup>
Rec assay	-	フェロシアン化ナトリウム 0.05M	陰性	JAFAN, 2002 <sup>2)</sup>

生殖毒性

Wistar系ラットにフェロシアン化ナトリウムを0.005、0.05、0.5%の用量で、104~107週間経口投与した試験において、0.5%投与群の雌で僅かではあるが有意な体重減少が認められた。また、0.5%投与群の雌雄で、投与開始から9ヶ月間、尿水量の増加が観察された。尿検査においては本剤投与群においては進行性のタンパク尿が認められたが、対照群においても同様の増加が観察された。病理組織学的検査においては、0.5%投与群で子宮内ポリープ、精巣の繊維索形成及び皮質肥大が対照群に比較し高頻度に認められた。その他、生存率、血球学的検査及び臓器重量等においては、本剤投与に起因する変化は観察されなかった。発がん性は認められなかった。

生殖発生毒性

妊娠ラットに、フェロシアン化ナトリウムエアロゾルを0.038、0.14、0.53 mg/m<sup>3</sup>の用量で妊娠期間中継続的に吸入投与した試験において、0.53 mg/m<sup>3</sup>投与群の母体で体重増加抑制(27.5%)が観察され、明らかな病理組織学的変化が、胎、子宮及び胎盤で認められた。0.14 mg/m<sup>3</sup>投与群の母体では、これらの影響は高投与群に比べ軽度であった。胎児においては、体重減少、体長(脚長)の短縮が観察された。0.038 mg/m<sup>3</sup>投与群では、フェロシアン化ナトリウム投与に起因する変化は認められなかった。

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

ヒトにフェロシアン化ナトリウムを0.55-4.2gの用量で静脈内投与したところ、フェロシアン化物は尿系同様、約40%の再吸収率で排泄された。過剰のフェロシアン化物を投与された被験者では、多数の腸管内容、白血球、上皮細胞、まれでは赤血球を伴った重篤のアルブミン尿が認められたが、これらの変化は2週間以内に消失した。9日から14ヶ月の乳児に、0.1%フェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した試験では、フェロシアン化ナトリウムは乳児の尿細管で再吸収されることが示唆された。フェロシアン化ナトリウム投与による乳児の腎臓への影響は認められなかった。 1) (Calcagno et al, 1955)

健康人45名、赤球体腎炎、高血圧、アミロイド症患者70名を含む115名を対象に5%フェロシアン化ナトリウム溶液10 mlを投与した結果、成人においては毒性所見は認められず、乳児では0.0077 g/kg が許容された。投与量の25%が80分以内に排泄され、残りはその後90分以内に赤球体ろ過され排泄された。患者は健康人に比較し、排泄速度が遅延が認められた。 1) (Forero & Koch, 1942)

F59-ラベルフェロシアン化物を、肝臓及び腎臓障害を持つ患者を含む9名の被験者に、30-50 mgの用量で静脈内投与した。健康人では投与量の約80%(68-87%)の放射能が24-48時間に回収された。回収された尿、唾液、胃液に有意な放射能は検出されなかった。健康人における半減期(T<sub>1/2</sub>)は135分であり、腎障害患者では消失速度が遅延した。血漿アルブミンとフェロシアン化物の結合がin vivoで認められた。 1) (Kleeman & Epstein, 1956)

引用文献

- WHO Food Additive Series 8 (Calcium, Potassium and Sodium Ferrocyanide)(1974)
- 厚生省食品衛生審議会食品衛生分科会毒性-添加物合同報告(厚生審議0725001号、平成14年7月25日) JAFAN 22(3)、122-131

1 PageTop

|メニューへ|

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 フェノールレッド  
英名 Phenol Red

CAS 143-74-8  
別名  
収載公定書  
用途 着色剤

最大使用量  
皮下注射 0.02mg

以下については該当文献なし

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
マウス	口投	368	日本医薬品集, 1990 <sup>1)</sup>
ラット	皮下	800	Masson et al., 1971 <sup>2)</sup>
ラット	静脈内	752	日本医薬品集, 1990 <sup>1)</sup>

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	<i>S. Typhimurium</i>	1 mg/plate	陰性	Chung et al. 1981 <sup>2)</sup>

以下については該当文献なし

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

引用文献

- 日本医薬品集, フェノールレッド, 1990; p930
- Masson MM, Cate CC, Baker J. Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines. Clin. Toxicol., 1971; 4: 185-204
- Chung KT, Fulk GE, Andrews AW. Mutagenicity testing of some commonly used dyes. Appl. Environ. Microbiol., 1981; 42: 641-648

日本医薬品添加剤協会  
Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 フェンプロバメート  
英名 Phenprobamate

CAS 673-31-4  
別名  
収載公定書 局外規(2002)  
用途 可溶性(化)剤

最大使用量  
経口投与 130 mg

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
マウス	口投	840 mg/kg	Stille, 1962 <sup>1)</sup>
	静脈内	320 mg/kg	RTECS, 1983
	腹腔内	150 mg/kg	RTECS, NTIS
ラット	口投	1110 mg/kg	Stille, 1962 <sup>1)</sup>
	腹腔内	275 mg/kg	Bu'ch, 1959 <sup>2)</sup>
ウサギ	口投	1125 mg/kg	RTECS, 1972
	腹腔内	285 mg/kg 150 mg/kg	RTECS, 1972
モルモット	口投	830 mg/kg	Surber, 1959 <sup>4)</sup>
	腹腔内	510 mg/kg	Surber, 1959 <sup>4)</sup>

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 生殖毒性
- 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

- von G. Stille Zentrale Muskelrelaxantien Arzneimittel-Forschun. 1962; 12: 340-347
- von G. Stille Zentrale Muskelrelaxantien Arzneimittel-Forschun. 1963; 13: 858-859
- von O. Bu'ch Zur Antiplogistische Wirkung von  $\gamma$ -Phenylpropylcarbammat (MH 532). Einem Neuen Zentralen Muskelrelaxans mit Tranquillizer-Eigenschaften. Arch. Int. Pharmacodyn. 1959; 123: 140-147
- Surber VW, Wagner-Jauregg T, Haring M  $\gamma$ -Phenylpropylcarbammat, eine neue Substanz mit muskelrelaxierenden und tranquillierenden Eigenschaften. Arzneimittel-Forschun. 1959; 9: 143-148

和名 フタル酸ジエチル  
英名 Diethyl Phthalate

CAS 84-66-2  
別名 DEP, ethyl benzene-1,2-dicarboxylate; ethyl phthalate; phthalic acid ethyl ester  
収載定章 薬品類(2003) 医薬品-総記(1989) USP/NF(28/23) EP(5)  
用途 可塑剤、コーティング剤

最大使用量  
経口投与 8mg

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	8172 mg/kg	1) (S.NTP, 1993)
ラット	経口	8600 mg/kg	1) (S.NTP, 1993)
モルモット	経口	8600 mg/kg	1) (S.NTP, 1993)
ウサギ	経口	1000 mg/kg	1) (S.NTP, 1993)

反復投与毒性

マウス  
雌雄のB6C3F1 マウス(6週齢)に、フタル酸ジエチル(DEP)の0、12.5、25、50、100 μL/day/匹(0、488、935、1,870、3,740 mg/kg/day 相当)を4週間経口投与した実験で、雌の25、100 μL/day群に肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられている。<sup>19)</sup> (U.S.NTP, 1993)

また、雌雄のB6C3F1 マウス(6週齢)にDEP 0、7.5、15、30 μL/day/匹(0、193、386、772 mg/kg/day 相当)を10週間経口投与した実験で、雌の15 μL/day以上の群に腎臓重量の増加がみられている。<sup>20)</sup> (U.S.NTP, 1993)

ラット

ラット(系統、遺育、性別記載なし)にフタル酸ジエチル(DEP) 40 mgを、2、3日間隔をあけながら20 mgを2回、10 mgを4回、又は5 mgを8回、経口投与した実験で、いずれの群でも肝臓において肉色及び病理組織学的な異常はみられていない。<sup>18)</sup> (Neergaard et al, 1975)

雌雄のSD ラット(遺育記載なし)にDEP 0、0.2、1.0、5.0% (雄:0、150、770、3,160 mg/kg/day 相当、雌:0、150、750、3,710 mg/kg/day 相当)を16週間経口投与した実験で、雌の0.2%群で肝臓、腎臓、小腸、盲腸の相対重量の増加、雄の1%群に体重増加抑制と赤血球数の減少(第1日目のみ)、肝臓及び小腸の相対重量の増加がみられている。また、雄の5%群に甲状腺、副腎、下生殖器、心臓相対重量の増加、雌雄の1%群に胃の相対重量の増加、雌雄の5%群に体重増加抑制、脳、肝臓、腎臓、小腸、盲腸相対重量の増加がみられている。<sup>6)</sup> (Brown et al, 1978)

雄のF344 ラット(遺育記載なし)にDEPの0又は2% (0又は2,000 mg/kg/day 相当)を3週間経口投与した実験で、投与前で肝臓重量の増加、血清中トリグリセリド量の減少、肝臓中カテラーゼ活性とカルニチンアセチルコリンアセチルコリン活性の増加、ミトコンドリアに対するペロキシソームの割合の上昇がみられている。<sup>18)</sup> (Moody & Reddy, 1978, 1982)

雌雄のF344 ラット(6週齢)に、DEP 0、37.5、75、150、300 μL/day/匹(0、214、428、858、1,715 mg/kg/day

相当)を4週間経口投与した実験で、雌の150 μL/day以上の群及び雄の300 μL/day群に肝臓重量の増加、雌の150 μL/day群及び雄の150 μL/day以上の群に腎臓重量の増加がみられている。<sup>20)</sup> (U.S.NTP, 1993)

また、雌雄のF344 ラット(6週齢)に、DEP 0、100、300 μL/day/匹(0、285、855 mg/kg/day 相当)を104週間経口投与した実験で、雄の100 μL/day以上の群に死亡数の増加、雌の300 μL/day群にヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の増加、雄の300 μL/day群に平均体重の値が減少がみられている。また雌雄の投与前に胆脂肪の減少が用量相関的にみられている。<sup>20)</sup> (U.S.NTP, 1993)

雌雄のラット(系統、遺育記載なし)にDEP 0、0.5、2.5、5.0%を2年間経口投与した実験でも5%群で体重増加抑制がみられている。<sup>8)</sup> (German Chemical Society, 1994)

雌雄のSD ラット(6週齢)にDEP 0、40、200、1,000 mg/kg/dayを4週間経口投与した実験(改良28日間反復投与毒性試験)で、1,000 mg/kg/day群で体重増加抑制、赤血球数の増加、血清中エストロゲン濃度の減少、血清中エストロジオールの減少、雄で腎臓の相対重量増加がみられている。NOEL (無影響量は200 mg/kg/dayと推定されている)。<sup>21)</sup> (CERL, 2003)

ネコ

ネコ(系統、遺育、性別記載なし)をDEP 356 ppm (3,289 mg/kg/day 相当)に1日8時間、7日間隔入浴させた実験で、行動低下、嘔吐、中樞神経系の抑制、渴き、食欲減退がみられている。<sup>4)</sup> (BIRA, 1994)

遺伝毒性

ネズミテスラ(TA100, TA1535)を用いた復帰変異試験で代謝活性化酵素を含まない系で弱い陽性の報告がある(Agarwal et al, 1985; Kozumbo et al,<sup>12)</sup> 1982; Rubin et al,<sup>22)</sup> 1978)が、高純度のDEP (99.7%)では陰性の結果が得られている。<sup>10)</sup> (German Chemical Society 1998)

染色体異常試験では陰性と報告されている。<sup>12)</sup> (Ishidate & Odashima, 1977),<sup>23)</sup> (Omori, 1978),<sup>24)</sup> (Tsuchiya & Hattori, 1978) DEPの in vivo 試験の報告はない。

生殖毒性

マウス  
雌雄のB6C3F1 マウス(6週齢)にフタル酸ジエチル(DEP)の0、7.5、15、30 μL/day (0、193、386、772 mg/kg/day 相当)を10週間経口投与した実験で、雌では、7.5、15 μL/day 群で肝臓腫瘍及び肝細胞腫瘍、肝細胞癌合計の発生頻度が増加しているが、用量相関性がない(対照群、7.5、15、30 μL/day 群で各々7/50、18/50、18/50、12/50)。一方、雄では、15 μL/day 群で好塩基性型変異肝細胞腫瘍が増加しているが、用量相関性がない。また、用量の30 μL/day 群で肝細胞腫瘍、肝細胞癌合計の発生頻度の増加に用量相関性がみられているが、対照群の値が若干低いため、この結果の有意性については疑問がある(対照群、7.5、15、30 μL/day 群で、各々8/50、14/50、14/50、18/50)。<sup>20)</sup> (U.S.NTP, 1993)

ラット

雌雄のF344 ラット(6週齢)にDEP 0、100、300 μL/day (0、285、855 mg/kg/day 相当)を104週間経口投与した実験で、100、300 μL/dayの群では乳癌腫瘍発生頻度の低下に用量相関がみられ、100 μL/dayの雌及び300 μL/dayの雄では皮膚の乳癌腫瘍に腫瘍性疾患(scanthosis)の発生がみられている。<sup>20)</sup> (U.S.NTP, 1993) ヒトでの発がん性に関する報告はない。

生殖発生毒性

マウス  
雌雄のB6C3F1 マウスにフタル酸ジエチル(DEP)の0、500、1,850、5,800 mg/kg/dayを妊娠0日から17日まで経口投与した毒性試験で、胎動後の影響として500 mg/kg/day以上の群で胎動及び胎児重量の減少、5,800 mg/kg/day群で下生殖器重量の減少、副腎及び腎臓重量の増加がみられている。また胎仔への影響として5,800 mg/kg/day群で胎仔重量の減少、胎動、胎動の発生率の上昇がみられている。<sup>25)</sup> (Tanaka et al, 1987)

雌雄のB6C3F1 マウス(7週齢) (投与前20匹/性別/群、対照群40匹/性別)に交配前7日間から交配期間を通じて最終分娩までの分岐までDEP 0、0.25、1.25、2.5、5、10、30、100、300 mg/kg/day 相当を経口投与した連続交配による生殖試験(F0世代)で、DEP投与前で胎動数に死亡がみられている(1.25%投与前1例死亡、2.5%群で2例及び5例死亡)が、いずれの群でも受胎率は100%であり、分娩回数、出生時体重、性

出にも影響はみられていない。<sup>14)</sup> (Lamb et al, 1987)

上記の連続交配試験における対照群及び2.5%群の最終分娩産仔(哺育期間の投与を中断)(F1世代)を生後7(±10)日目から群内(20匹/性別)で交配させた生殖試験で、受胎率に差はないが、2.5%群で出生時生存仔(F2世代)数の減少がみられている。なお、2.5%群のF1世代への影響として雌雄で副腎体重の低下、雄で前立腺重量の増加、精子濃度の低下、雌で腎臓重量の増加、下生殖器重量の減少がみられている。<sup>14)</sup> (Lamb et al, 1987)

ラット

雌のSDラットにフタル酸ジエチル(DEP) 0、570、1,130、1,880 mg/kgを妊娠5、10及び15日に腹腔内に3回投与した実験では、すべての投与前で受胎能に差はないが、570 mg/kg以上の群で胎仔体重の減少がみられ、骨髄異質、骨化遅延の発生率が増加している。<sup>22)</sup> (Singh et al, 1972)

雌のSDラットにDEP 0、0.25、2.5、5% (0、188、1,909、3,215 mg/kg/day 相当)を妊娠0日から15日まで経口投与した毒性試験で、いずれの群でも子宮重量、胎動あたりの黄体数、増床数、胚仔死亡数と生存胎仔数、胎仔体重、性別に影響がみられないのに対し、胎仔への影響として5%投与前で過剰胎仔の発生率の上昇(対照群8.8%に対し、21%)がみられている。<sup>6)</sup> (Field et al, 1993)

雌雄のSD ラットにDEP 0、600、3,000、15,000 ppm (雄:0、43、210、1,083 mg/kg/day、雌:0、54、261、1,336 mg/kg/day 相当)を16週間経口投与した2世代生殖毒性試験で、投与前で3,000 ppm以上の雄で精子数と精子濃度の減少、15,000 ppmの雌雄で肝臓重量の増加、雄で肝臓ミクロソーム中CYP1A1、CYP2A2含量の増加がみられたが、生殖能に対する影響はみられていない。仔動物への影響として、3,000 ppmで哺乳時に雌の副腎及び子宮重量の減少が認められるが、その後の成長や生殖能に影響はみられていない。また、15,000 ppmで哺育期間中の仔動物の体重増加抑制、哺乳時に雄または雌の肝臓重量の増加、胸腺、脾臓、副腎、前立腺及び子宮重量の減少が認められている。<sup>20)</sup> (経済産業省, 2003)

局所刺激性

該当文章なし

その他の毒性

性腺及び性ホルモンに対する作用  
雌のSD ラット(5週齢)にフタル酸ジエチル(DEP)の0又は1,800 mg/kg/dayを4日間強制経口投与した実験で、精巣毒性を誘発するミクロソーム様とプロゲステロンとの結合に対する影響やプロゲステロン-エストロゲン代謝に関与する酵素(17-α-ヒドロキシラーゼ、17-20-リナーゼ、17-β-ヒドロゲナーゼ)の活性に対する影響はみられていない。<sup>7)</sup> (Foster et al, 1980, 1983)

一方、雄のWistar ラット(5週齢)にDEPの0又は2% (0又は2,000 mg/kg/day 相当)を7日間経口投与した実験で、投与前に血清及び精巣中のテストステロン濃度の減少がみられているが、精巣重量及び血清中ジヒドロテストステロン濃度に影響はみられていない。<sup>10)</sup> (Oishi & Hiraga, 1980a, 1980b)

Wistar ラットの雄(4週齢)にDEPの0又は1,598 mg/kg/dayを10日間強制経口投与した実験では、精巣萎縮及び副生精器重量に対する影響はみられていない。<sup>11)</sup> (Gray & Butterworth, 1980)

エストロゲン作用あるいは抗エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ(OECD ガイドライン案に準拠)において、エストロゲン作用を検出するため、雌の胎鼠抽出SD ラット(8週齢)にDEPの0、200、600、2,000 mg/匹を7日間皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない。さらにエストロゲン作用を検討するため、雌の胎鼠抽出SD ラット(8週齢)にDEP 0、200、600、2,000 mg/匹を7日間皮下投与し、同時に17-α-エチニルエストロジオール0.5g/kg/dayを7日間皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない。<sup>20)</sup> (CERL, 2001)

アンドロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用を検出するスクリーニング手法であるハーシュバークアッセイ(OECD ガイドライン案に準拠)において、アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢SD ラット(8週齢)にDEP 0、200、600、2,000 mg/kg/dayを10日間強制経口投与した実験で、いずれの群でも副生精器重量の増加に影響は認められていない。さらに抗アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢SD ラット(8週齢)にDEP 0、200、600、2,000 mg/kg/dayを10日間強制経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン4 mg/kg/dayを10日間皮下投与した実験で、いずれの群でも副生精器重量に影響は認められていない。<sup>20)</sup> (CERL, 2001)

雌雄のSD ラット(6週齢)にDEP 0、40、200、1,000 mg/kg/dayを4週間強制経口投与した試験(改良28日間反復投与毒性試験)で、1,000 mg/kg/day 群で血清中エストロジオールの減少、雌で副腎の相対重量増加がみられているが、精巣毒性は認められなかった。また、内分泌系への影響を捉えるために追加したLH、Testosterone、FSH、甲状腺ホルモン濃度、性周期検査および精子検査のほか下生殖器、甲状腺の病理学的検査では異常はみられていない。<sup>21)</sup> (CERL, 2003)

ヒトにおける知見

フタル酸ジエチル(DEP)の製造に従事する作業者が油状のDEPに何度も手や体に付着しても、刺激がみられないが、アルコールとの混合溶液によって口腔内の粘液中で中程度の一時的な刺激がみられることが報告されている。<sup>26)</sup> (Smith, 1924)

PVC 製チューブを使用した透析装置を使用した腎臓患者の血液透析患者(28人)間で2件の肝炎が発生し、その内、1例は非特異的肝炎、他の1例は薬物性肝炎と診断された。ポリ塩化ビニル製チューブを生涯治療場によって廃棄したところ、廃液液1リットルあたり10-20 mg (UV 測定値)及び20-50 mg (IR 測定値)のDEPが検出され、DEPによる影響が疑われた。<sup>13)</sup> (Neergaard et al, 1971)

フタル酸ジエチル含有ポリ塩化ビニル(PVC)ペレットを原料とする製薬製造工場で、接触性皮膚炎に罹患している30人に対して行ったパッチテストでは、1人がDEPに陽性を示し(作業に従事していない対照群では陰性を示す若し)、交感感作性(cross-sensitivity)が示された。また、皮膚炎治療のために追加したLH、Testosterone、FSH、甲状腺ホルモン濃度、性周期検査および精子検査の結果からは、皮膚炎治療の患者においても、30名中1名でDEPに対する陽性を示している。<sup>20)</sup> (Vidovic & Kanskiy, 1985)

引用文献

- 1) ACGIH (1991) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Fifth Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- 2) Agarwal, D.K., Lawrence, W.H., Nunez, L.J., and Autian, J. (1985) Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella typhimurium* cultures. *J. Toxicol. Environ. Health*, 18, 61-65.
- 3) Autian, J. (1973) Toxicology and health threat of phthalate esters: review of the literature. *Environ. Health Perspect.*, 4, 3-26.
- 4) BIRA (1994) Toxicity Profile in diethyl phthalate.
- 5) Brown, D., Butterworth, K.R., Gaunt, I.F., Graso, P., and Gangolli, S.D. (1978) Short-term oral toxicology study of diethyl phthalate in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.*, 16, 415-422.
- 6) Field, E.A., Price, C.J., and Sleet, R.B. (1993) Development toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalates in rats. *Teratology*, 48, 33-44.
- 7) Foster, P.M.D., Thomas, L.V., Cook, M.W., and Gangolli, S.D. (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 54, 392-398.
- 8) Foster, P.M.D., Thomas, L.V., Cook, M.W., and Walters, D.G. (1983) Effect of di-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicol. Lett.*, 15, 285-271.
- 9) German Chemical Society (1994) Diethyl phthalate. BUA Report 104.
- 10) German Chemical Society (1998) BUA Report 193.
- 11) Gray, T.J.B. and Butterworth, K.R. (1980) Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch. Toxicol. Suppl.*, 4, 452-455.
- 12) Ishidate, M., Jr. and Odashima, S. (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro - a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.*, 48, 337-353
- 13) Kozumbo, W.J., Kroll, R.L. and Rubin, R.J. (1982) Assessment of the mutagenicity of phthalate esters.

- 14) Lamb, J.C., Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D., and Reel, J.R. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 255-269.
- 15) Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1978) Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 497-504.
- 16) Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1982) Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol. *Toxicol. Lett.* 10, 379-383.
- 17) Neergaard, J., Nielsen, B., Fairby, V., Christensen, D.H., and Nielsen, O.F. (1971) Plasticizers in P.V.C. and the occurrence of hepatitis in a haemodialysis unit. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 5, 141-145.
- 18) Neergaard, J., Nielsen, B., Fairby, V., Christensen, D.H., and Nielsen, O.F. (1975) On the exudation of plasticizers from PVC haemodialysis tubings. *Nephron*, 14, 263-274.
- 19) Oishi, S. and Hiraga, K. (1980a) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters. *Jpn. J. Pharmacol. Suppl.* 30, 239.
- 20) Oishi, S. and Hiraga, K. (1980b) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 35-41.
- 21) Omori, Y. (1976) Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastic and their controlled use in Japan. *Environ. Health Perspect.*, 17, 203-209.
- 22) Rubin, R.J., Kozumbo, W., and Keoll, R. (1979) Ames mutagenic assay of a series of phthalic acid esters: positive response of the dimethyl and diethyl esters in TA100. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48, A133.
- 23) Singh, A.R., Lawrence, W.H., and Aurtian, J. (1972) Teratogenicity of phthalate Esters in Rats. *J. Pharm. Sci.* 61, 51-55.
- 24) Smith, O. M. (1924) Toxic properties of diethylphthalate. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 13, 812.
- 25) Tanaka, C., Siretori, K., Ikegami, K., and Wakisaka, Y. (1987) A teratological evaluation following dermal application of diethyl phthalate to pregnant mice. *Oyo Yakuri*, 33, 387-392.
- 26) Tauchiya, K. and Hattori, K. (1978) Chromosomal study on human leucocytes cultures treated with phthalate acid ester. *Rep. Hokkaido Inst. Public Health*, 28, 114.
- 27) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 28) U.S.NTP (1985) NTP Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate in F344/N rats and B6C3F1 mice (dermal studies) with dermal initiation/promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate in male Swiss(CD-1) mice. NTR TR 428. US Department of Health and Human Services, 1993.
- 29) Vidovic, R. and Kinsky, A. (1985) Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. *Dermatosen*, 33, 104-105.
- 30) CERF(化学物質評価研究機構) (2001b) 平成11年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託業務化学物質の内分泌乱効果に関する評価及び試験法の開発報告書。
- 31) CERF(化学物質評価研究機構) (2003) 平成14年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究。環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書。
- 32) 経済産業省(2003)「二世代繁殖毒性試験報告書」。



ハムスター  
GrayらはDBP 0.2, 0.002 mg/kg/dayを7-9日間経口投与した実験で、2,000mg/kg/day投与群で精巣重量の減少、精細管の毒性をTOマウス、SDラット、Dunkin-Hartleyモルモットに認め、シリアンハムスターでは異常がないことを報告している。<sup>17)</sup>(Gray et al., 1982)

#### Bヒトにおける知見

胎児  
23歳の男性労働者が約10gを誤飲して、嘔吐、めまい、目の痛み、流涙、紅腫がみられ、尿は暗褐色を示し、尿沈渣中には多量の赤血球と白血球が確認されたが、1ヵ月後に完全に回復した。<sup>20)</sup>(PCPS, 1997)

その他  
フタル酸ジ-n-ブチル (DBP)を含む制汗剤を使用した30歳の女性では皮膚炎が、DBPを含む消臭スプレーを使用した32歳の女性でかゆみと発赤がみられ、いずれもパッチテストでDBPに対して陽性を示している。また、DBPを5%含む肩刺のベルトを使用した44歳の人で湿疹がみられている。フタル酸エステルの生産に従事した労働者38人に対する調査では、DBPを含むフタル酸エステル類に暴露された群では、作業時間の増加に伴って四肢の感覚異常が多く報告されている。また手足の異常発汗、自律神経系障害による血管運動の異常がみられた例もある。多発性神経炎は57%にみられ、痛風の低下、手足の感覚の低下がみられた例もある。しかしながら、本報告に記載された多発性神経炎等の所見は関連人数が少ないため、DBPによる影響かどうか結論できなかったと報告されている。なお、生殖系への影響として、DBPの職業暴露を受けた女性労働者189人について調査した報告があるが、暴露量が不明であり、また他の不特定物質にも暴露されているため、結論できなかったと報告されている。<sup>20)</sup>(PCPS, 1997)

フェルトリコ在性の女児の間で乳房発育開始年齢の低下がみられ、症状がみられた女児(8か月-8才)の血清サンプル41件中28件からDBP及びDEHP(フタル酸ジ-n-ブチル-2-エチルヘキシル)を主としたフタル酸エステルが検出され、28サンプル中DBPは13件(15-276 μg/L)、DEHPは25件(187-2,098 μg/L)検出されている。血清DBP及びDEHPの濃度は、同年齢の健康女児の血清サンプル35件の値に比して有意に高く、性成熟前乳房発育症の発生にDBP、DEHPを主とした含むフタル酸エステル類の影響を及ぼした可能性が考えられるもの、著者は本症の発生がフタル酸エステルの内分泌かく乱作用による影響と結論するには、さらにヒトでの疫学研究、動物実験での実証が必要であると報告している。<sup>7)</sup>(Colon et al., 2000)

1 PageTop

#### 参考文献

- 1) ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- 2) ATSDR (1990) Toxicological profile for di-n-butyl phthalate. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Public Health Service.
- 3) Barber, E.D., Cifone, M., Rundell, J., Przygoda, R., Astill, B.D., Moran, E., Mutholland, A., Robinson, E., and Schneider, B. (2000) Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Bab/3T3 cell in vitro transformation assay for eight phthalate esters. *J. Appl. Toxicol.*, 20, 69 - 80.
- 4) BASF (1992) Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in wistar rats. Administration via the diet over 3 months. 31S0449/80020; Eastman Kodak Company, 5) Bell, F.P. (1982) Effects of phthalate esters on lipid metabolism in various tissues, cells and organelles in mammals. *Environ. Health Perspect.*, 45, 41-50.
- 6) CERHR (2000) NTP-CERHR Expert Panel Report on di-n-butyl phthalate. Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction, USA.
- 7) Colon, I., Caro, D., Bourdony, C.J., and Rosario, O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ. Health Perspect.*, 108, 895-900.
- 8) Ema, M., Amano, H., and Ogawa, Y. (1994) Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicology*, 88, 163 - 174.
- 9) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H., Harazono, A., and Ogawa, Y. (1995a) Comparative developmental

- 29) Murakami, K., Nishiyama, K., and Higuti, T. (1988a) Toxicity of dibutyl phthalate and its metabolites in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)*, 41, 775-780.
- 30) Murakami, K., Nishiyama, K., and Higuti, T. (1988b) Mitochondrial effect of orally administered dibutyl phthalate in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)*, 41, 769-774.
- 31) Oishi, S., and Hiraga, K. (1980a) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53, 35 - 41.
- 32) Oishi, S., and Hiraga, K. (1980b) Effect of phthalic acid esters on mouse testes. *Toxicol. Lett.* 5, 413-418.
- 33) Reel, J.R., Lawton, A.D., and Lamb, J.C. (1984) Di(n-butyl) phthalate: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. NTP-84-411: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences.
- 34) Shiota, K., and Nishimura, H. (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ. Health Perspect.*, 45, 65 - 70.
- 35) Srivastava, S.P., Srivastava, S., Saxena, D.K., Chandra, S.V., and Seth, P.K. (1980) Testicular effects of di-n-butyl phthalate (DBP): biochemical and histopathological alterations. *Arch. Toxicol.* 84, 148 - 152.
- 36) Waiseth, F., and Nilsen, O.G. (1984) Phthalate esters: II. Effects of inhaled dibutyl phthalate on cytochrome P-450 mediated metabolism in rat liver and lung. *Arch. Toxicol.* 55, 132-136.
- 37) Wine, R.N., Li, L.H., Barnes, L.H., Gullet, D.K., and Chapin, R.E. (1997) Reproductive toxicity di-n-butyl phthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.*, 105, 102 - 107.
- 38) Lamb, J.C., IV, Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D., and Reel, J.R. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 255 - 269.
- 39) 後編(1994)産薬中毒復元(増補版), 医歯薬出版.

1 PageTop

|メニューへ|

toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 28, 223 - 228. 10) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H., Harazono, A., and Ogawa, Y. (1995b) Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol. Lett.* 78 101-108.

- 11) Ema, M., Kurosaka, R., Harazono, A., Amano, H., and Ogawa, Y. (1996) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 31, 170 - 176.
- 12) Ema, M., Harazono, A., Miyawaki, E., and Ogawa, Y. (1997) Developmental effects of di-n-butyl phthalate after a single administration in rats. *J. Appl. Toxicol.* 17, 223 - 229.
- 13) Ema, M., Miyawaki, E., and Kawashima, K. (1998) Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol. Lett.* 88, 87 - 93.
- 14) Ema, M., Miyawaki, E., and Kawashima, K. (2000) Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicol. Lett.* 111, 271 - 278.
- 15) Gangoli, S.D. (1982) Testicular effects of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.* 45, 77 - 84.
- 16) German Chemical Society (1987) BUA Report No. 22, Dibutyl phthalate.
- 17) Gray, T.J.B., Rowland, J., Foster, P.M.D., and Gangoli, S.D. (1982) Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol. Lett.* 11, 141 - 147.
- 18) Gray, L.E. Jr., Wolf, C., Lambricht, C., Mann, P., Price, M., Cooper, R.L., and Ostby, J. (1998) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlorzoxonate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dinitrathane sulfonamide) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health* 15, 94 - 118.
- 19) Imajima, T., Shono, T., Zakaria, O., and Suta, S. (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J. Pediatr. Surg.* 32, 18 - 21.
- 20) PCPS (1997) Environmental Health Criteria, No. 189. 21) Kawano, M. (1980a) Toxicological studies on phthalate esters. I. Inhalation effects of dibutyl phthalate (DBP) on rat. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)* 35, 684-692 (in Japanese).
- 22) Kawano, M. (1980b) Toxicological studies on phthalate esters. II. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)* 35, 693-701 (in Japanese).
- 23) Kilinger, J.M., Basaran, A.H., and Mezza, L.E. (1988a) Prechronic dosed feed study of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) in B6C3F1 mice (phase I-Maximum perinatal dose). Report to National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA.
- 24) Kleinsasser, N.H., Kastenbauer, E.R., Weissacher, H., Muenzenrieder, R.K., and Harreus, U.A. (2000) Phthalates demonstrate genotoxicity on human mucosa of the upper aerodigestive tract. *Environ. Mol. Mutagen.* 35, 9 - 12.
- 25) Lehman, A.J. (1955) Insect repellents. *Quarterly Bulletin* 18, 87-99.
- 26) Mersman, D.S. (1995) NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice. NIH Publication 95-3353. Research Triangle Park, National Toxicology Program.
- 27) Mychreest, E., Sar, M., Cattley, R.C., and Foster, P.M. (1989) Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 156, 81 - 95.
- 28) Mychreest, E., Wallace, D.G., Cattley, R.C., and Foster, P.M. (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl)phthalate during late gestation. *Toxicol. Sci.* 55, 143 - 151.

和名 ブチルフタルブチルグリコレート  
英名 Butylphthalylbutylglycolate

CAS 85-70-1

別名 Butyl carbobutoxymethyl phthalate, Butyl glycolyl butyl phthalate, Butyl phthalate butyl glycolate, Butyl phthalyl butyl glycolate, Dibutyl O-(o-carboxybenzoyl) glycolate, Dibutyl o-carboxybenzoyloxyacetate, Glycolic acid, butyl ester, butyl phthalate, Glycolic acid, phthalate, dibutyl ester, Phthalic acid, butoxycarbonylmethyl butyl ester, Phthalic acid, butyl ester, butyl glycolate, Santicizer B-18, Morflex 190  
収載公定書 薬協規(2003) FDA  
用途 可塑剤, コーディング剤

最大使用量  
経口投与 30mg

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	7 g/kg	Shibko & Blumenthal, 1973 <sup>1)</sup>
ラット	□経口	8,882 ml/kg	Singh et al., 1972 <sup>2)</sup>
ラット	□経口	7000 mg/kg	Morflex Inc., 2003 <sup>3)</sup>
マウス	□経口	12587 mg/kg	Morflex Inc., 2003 <sup>3)</sup>
ウサギ	□経口	>2100 mg/kg	Morflex Inc., 2003 <sup>3)</sup>
ラット	□腹腔内	7578 mg/kg	Morflex Inc., 2003 <sup>3)</sup>
マウス	□腹腔内	8880 mg/kg	Morflex Inc., 2003 <sup>3)</sup>

動物種	投与経路	RD <sub>01</sub>	文献
ラット	□経口	3.2-4.7g/kg	U.S. EPA, 1988 <sup>4)</sup>
ウサギ	□経口	3.1-3.2 ml/kg	U.S. EPA, 1988 <sup>4)</sup>

反復投与毒性

ラット  
ラットに200, 2000, および20000ppmの用量で2年間経口投与を行った結果, 5-15週において一過性の免疫抑制が見られた。<sup>5)</sup> (Goodrich Company, 1950)

ラットに20, 200, および2000ppmの用量で1年間経口投与を行った結果, 死亡はなく, 行動, 体重, 腫瘍発生性, 血液学検査, 肉眼検査において毒害は認められなかった。<sup>6)</sup> (Goodrich Co., 1950)

若齢ラットに0.02, 0.2, および2%の用量で1年間経口投与した結果, 2%の群において免疫遅延が見られた。病理学検査において変化は認められなかった。<sup>7)</sup> (Lefaux, 1988)

450 mg/kg/dayの用量でラットに104週反復経口投与した結果, 変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (Shibko &

Blumenthal, 1973)

0.02, 0.2, および2%の用量でラットに2年間経口投与した結果, いずれの群においても毒性学的変化は認められなかった。<sup>2)</sup> (U.S.EPA, 1980)

ラットに30日間反復経口投与を行った結果, 0.45g/kg/dayでは変化は認められなかったが, 1.5g/kg/dayでは成長抑制および組織学検査における変化(詳細不明)が認められた。<sup>8)</sup> (Clayton, 1993-1994)

イヌ

140mg/dayの用量で2例に2年間反復経口投与した結果, 毒性学的変化は認められなかった。<sup>9)</sup> (Goodrich Company, 1950)

140mg/kg/dayの用量で104週反復経口投与した結果, 変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (Shibko & Blumenthal, 1973)

| PageTop

遺伝毒性

ハムスター腸管細胞を用いた染色体異常試験では, 125 mg/Lの24時間暴露で陽性であった。<sup>10)</sup> (Morflex Inc., 2003)

癌原性

200, 2000, および20000mg/kgの用量で, ラット(各群20例, 対照群のみ40例)に2年間経口投与したところ, 腫瘍発生は見られなかった。ただし, 80例以上のラットが観察期間終了前に死亡したため, 生存動物数および腫瘍発生率の算定は不可能であった。<sup>11)</sup> (Anonymous, 1976)

生殖発生毒性

生育毒性

5例のSDラットを用いて, 妊娠5, 10, 15日に0.889, 1.398, および2.296ml/kgの3用量(それぞれLD50の1/10, 1/5, 1/3に相当)で腹腔内投与し, 妊娠20日にコーテル過半数により屠殺した。2.296ml/kg群では, 吸収量の増加(24.1%)がみられ, 外生殖器・骨格異常の出現率がそれぞれ2.4%, 21.7%した。1.398ml/kg群では, 吸収量の増加がみられ(14.8%), 外生殖器・骨格異常の出現率がそれぞれ2.1%, 18.0%した。これらの2群では胎仔体重の減少も見られた。0.889ml/kg群では, 妊娠期の延長増加(7.8%)がみられたが, 外生殖器は見られず, 骨格異常の出現率は13.8%であった。発現した外生殖器は主に陰莖, 無肛, 内あるいは外反足, 皮下出血であった。さらに, 全投与群において胎骨の融合が見られた。<sup>12)</sup> (Singh et al., 1972)

局所刺激性

眼刺激試験

albino rabbitに0.5mlを点眼したところ, 刺激性は無いあるいはあってもかなり弱いものであった。<sup>13)</sup> (Carpenter and Smyth, 1978)

ウサギを用いた眼刺激性試験(Draize法)では, 500mgにおいて中程度の刺激性が見られた。<sup>3)</sup> (Morflex Inc., 2003)

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) S. I. Shibko and H. Blumenthal. Toxicology of Phthalic Acid Esters used in food-packaging material. Env. Health Pers. 1973 131-137.

2) A. R. Singh, W. H. Lawrence, J. sutian., Teratogenicity of Phthalate Esters in Rats, J. Pharm. Sci. 1972 61 (1) 51-55.

3) Material Safety Data Sheet by Morflex Inc. 2003.

4) United States Environmental Protection Agents (EPA). Integrated risks information system (IRIS)

5) B.F. Goodrich Company. A study on the toxicity of butylphthalyl butylglycolate (Santicizer B-18). Report to Monsanto, St. Louis, MO, 1950.

6) R. Lefaux. Practical toxicology of plastics. Cleveland: CRC Press Inc. 1988 377

7) United States Environmental Protection Agents (EPA). Ambient Water Quality Criteria Doc. Phthalate Esters.p-29 1980 EPA 440/5-80-067

8) G. D. Clayton and 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 and Sons Inc. 1993-1994. 3056.

9) Anonymous. A study of the toxicity of butyl phthalyl butyl glycolate (Santicizer B-18). Submitted to the Environmental Protection Agency under section 8(d) of the Toxic Substances Control Act of 1976, 8D HQ-1078-0250, 1950.

10) C. P. Carpenter and H. F. Smyth Jr. Chemical burns of the rabbit cornea. Amer J Ophthal 1946 29 1363-1372

| PageTop

| メニューへ |

和名 部分アルファー化デンプン
英文名 partly pregelatinized starch

CAS
別名 アルファー化デンプン、加工デンプン、PCS
収載公定書 薬品収載(2003)
用途 結合剤、コーティング剤、賦形剤、崩壊剤

最大使用量
錠剤投与 1500mg、一般外用剤 5.0mg

以下については該当文献なし
急性毒性
慢性毒性
反復投与毒性
遺伝毒性
皮膚刺激性
生殖毒性
発がん性
環境毒性

その他の毒性
依存性
抗原性
その他

ヒトにおける知見
試験用
その他

※参考: トウモロコシデンプンとして誤食
デンプン粉末は、呼吸器への危険性がより低いと考えられることから、幼児のスキンケアにタルク粉末の代
用として広く用いられている。我々は、トウモロコシデンプン粉末の吸引により呼吸不全及び重篤な肺炎によ
り数週間後に搬送された生後1ヶ月の子供について報告する。患者は、人工呼吸器治療開始5日後に回復した。
幼児のスキンケアにトウモロコシデンプン粉末を使用する際に十分に注意しないと、このような呼吸器系
の事故や重篤な呼吸器疾患を引き起こすことになるであろう。(Silver et al., 1998)

手術用手袋の使用に関連して出現した皮膚炎のいくつかの症例についてレビューする。トウモロコシデ
ンプン(9005258)を含む手術用手袋はアモロース、アミノピロキチン、酸化マグネシウム、リン酸カルシウムから作られて
いる。28歳のアトピーの既往のない男性看護士、4人の皮膚科医、皮膚科の専門士の症例がある。すべてのケ
ースが、洗浄されていない高圧洗浄機の手術用手袋に接触した後に発生し、発赤を訴えた。洗浄後の手
袋のパッチテストは陰性であったが、洗浄されていない手術用手袋のパッチテストでは、即時型アレルギー反応が出現
した。掻痒感、腫脹、手の刺激感を発現した医師からの報告もある。医師は、研修医期間中症状が持
続した。弱い局所ステロイドと経口抗ヒスタミン剤でいくつかの症状は消失したが、うつ、不眠、過興奮性、痛
症状等の神経系反応が持続した。医師は手術用手袋使用後に手に付いた微量の粉もすべて注意深くし
て完全に洗い落とすことにより症状は消失した。この患者は、コーンシロップやトウモロコシ等すべてのトウ
モロコシ製品にアレルギーを示した。(Fisher, 1987)

手術用手袋用トウモロコシデンプン粉末による生命に危険を及ぼすアレルギー反応 (abstなし) (Nordstrand et al., 1988)

トウモロコシデンプンによる過敏性肺炎 (abstなし) (Rabe et al., 1991)

職業上のトウモロコシデンプン暴露により引き起こされた喘息とは異なる喘息 (abstなし) (Jackson et al., 1994)

石灰とコーンスターチ含有による特異的なアレルギー性皮膚炎が薬剤師常用者17例において異常作用を得るため
に、methylphenidate hydrochloride(Ritalin)錠を粉砕して静脈内注射した後に出現。後疫学調査では、異種
付着の瓶管に集中して小さなきらきら光るクリスタルがみられた。これらの微粒子の数は、薬剤の使用
量、使用期間は、20mgの錠剤を1日1錠から100錠を2ヶ月から3年とさまざまであり、これらの微粒子の数は
、薬剤の使用量、試用期間に相関していた。組織学的検査では、肺及び肺動脈と向いて、網膜と脈絡網
(chorioid)においても石灰とコーンスターチ微粒子がみられた。目におけるこれらの微粒子の存在は、肺におい
ても身体的ダメージが起こっている可能性を示唆している。(AtLee, 1972)

手術用手袋のトウモロコシデンプン粉末による接触性皮膚炎及びアナフィラキシー反応? (Assalve et al., 1988)

部分トウモロコシデンプンを取り除いた女性及びその子供への影響? (Edwards et al., 1964)

トウモロコシデンプンへの過敏症のケースレポート? (Spielman, 1953)

引用文献

- 1) Silver P, Sagy M, Rubin L. Respiratory failure from corn starch aspiration: a hazard of diaper changing. Pediatr Emerg Care. 1998 Apr;12(2):108-10.
2) Fisher AA. Contact urticaria and anaphylactoid reaction due to corn starch surgical gloves. Contact Dermatitis. 1987 Apr;16(4):224-6.
3) Nordstrand K, Giercksky KE, Melhus O, Eide TJ, Flaegstad T. Corn starch glove powder. A life-threatening peritoneal reaction. Tidsskr Nor Lægeforen. 1988 Feb 28;108(6):494-5.
4) Rabe K, Fasske E, Magnusson H. Hypersensitivity pneumonitis due to corn starch presentation of a case and experimental approach. International conference of the American Lung Association and the American Thoracic Society, Anaheim, California, USA, May 12-15, 1991. Am Rev Respir Dis 143 (4 PART 2), 1991, A103. [BIOSIS]
5) Jackson KA, Zeitz HJ. Cough variant asthma induced by occupational exposure to corn starch. Fiftieth annual meeting of the American Academy of Allergy and Immunology, Anaheim, California, USA, Mar 4-9, 1994. J Allergy Clin Immun 93 (1 PART 2), 1994, 300. [BIOSIS]
6) AtLee WE Jr. Talc and corn starch emboli in eyes of drug abusers. J. Am. Med. Assoc. 219 ISS Jan 3, P49-51, (REF 4), 1972.
7) Assalve D, Cicioni C, Perno P, Lisi P. Contact urticaria and anaphylactoid reaction from comstarch surgical glove powder. Contact Dermatitis. 1988 Jul;19(1):81.
8) Edwards CH, McDonald S, Mitchell JR, Jones L, Trigg L. Effect of clay and comstarch in take on women and their infants. J Am Diet Assoc. 1984 Feb;44:109-15.
9) Spielman AD. Sensitivity to comstarch: a case report. J Allergy Nov;24(8):522-4, 1953

メニュー

和名 フマル酸
英文名 Fumaric Acid

CAS 110-17-8
別名 Trans-butenedioic acid, Trans-1,2-ethylenedicarboxylic acid
収載公定書 薬品収載(2003) 外原規(1997)USP/NF(27/22) EP(4) FDA
用途 安定(化)剤、増粘剤、調味剤、結合剤

最大使用量
錠剤投与 50mg、殺虫剤

JECFAの評価
評価に際し、イヌを用いた2年間試験、ラットを用いた試験の1.2,1.38%含有食(600,690mg/kg相当)及びヒトの
報告の500mg(10mg/kg)における毒性発現を考慮する必要がある。1日の許容摂取量(ADI)は0-6mg/kg、暫
定的な許容上限摂取量は8-10mg/kgと推定される。

以下のデータには、フマル酸ナトリウム及びフマル酸二ナトリウムを含む。

急性毒性

Table with 4 columns: Species, Dose, LD50 (mg/kg body weight), Reference. Rows include Rat and Rabbit.

反復投与毒性

ラット
1群14匹の雌ラットに0.01又は1.0%のフマル酸含有食及び1.38%フマル酸ナトリウム含有食又は2年間
与えた。体重、ヘモグロビン、血液像に異常は認められなかった。組織レベルでの腎臓パラメータなら
びに肝臓、腎臓、脾臓及び胃の組織学的検査においても異常は見られなかった。(Levey et al., 1946)

ウサギ

1群5匹のウサギに50-500mg/kgのフマル酸ナトリウムを10-32日間、2-3日毎に静脈内投与した。血中非
タンパク性窒素、クレアチニンに異常は認められなかった。フェノールスルホンフタレイン排泄試験、腎臓及び
肝臓の組織学的検査にも異常は見られなかった。(Bodensky et al., 1942)

14匹のウサギに体重1kg当たり320-2080mgのフマル酸二ナトリウムを含有する飼料を28日間与えた。別の8
匹のウサギに体重1kg当たり2880-3680mg含有する飼料を14日間与えた。前者の試験では死亡例は認められ
なかったが、後者の試験では3例死亡した。2匹のウサギに体重1kg当たり840 mg含有する飼料を36日間
与えた。体重、血液、血中非タンパク性窒素、クレアチニン及び組織学的検査に異常は認められなかった。(
Locke et al., 1942)

6匹のウサギに80mg/kgのフマル酸ナトリウムを17-29日間、週2回腹腔内投与した。ヒアルロンダーゼ濃度
の低下に伴う甲狀腺腫及びうつ血、精巣萎縮が認められた。(Arni & Suchiro, 1953)

9匹の雌ウサギにフマル酸ナトリウム80mg/kgを150日間、隔日に腹腔内投与した。血清中のエストロゲン及

び性腺刺激ホルモンの活性上昇が認められた。組織学的検査では全例に進行性の精巣萎縮、下胚体線維
素性細胞の増加が見られた。(Arni et al., 1955)

15匹のウサギに0又は4.9%フマル酸ナトリウム(5%フマル酸相当)含有食を15日間与えた。体重、摂食量、
死亡率、血液、血腫、血中非タンパク性窒素、尿、臓器重量及び精巣を含む臓器の組織学的検査に異常は
認められなかった。(Packman et al., 1963)

イヌ

1群8匹の若齢イヌに0, 1, 3又は5%のフマル酸ナトリウム含有食を2年間与えた。体重、発育、血液、血
液尿素、臓器重量、肉眼的検査及び主要臓器組織の組織学的検査に異常は認められなかった。(
Harrison & Abbott, 1962)

Page Top

遺伝毒性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

生殖発生毒性

1群8匹のモルモットに0, 1又は10%のフマル酸含有食を与える次世代試験を実施した。1年間投与した親世
代動物の体重には異常は認められなかった。4匹の交配動物から得た第2世代出産仔に親世代動物と同様
濃度のフマル酸含有食を与えた。妊娠率、保育率、出産仔の体重に異常は認められなかった。(Levey et
al., 1946)

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

29-91歳の成人75人にフマル酸500mgを1年間投与した。ヘモグロビン、赤血球、白血球、血中非タン
パク性窒素、クレアチニンに異常は認められなかった。プロモスルホンフタレイン及びフェノールスルホンフタレイ
ンの排泄試験にも異常は認められなかった。(Levey et al., 1946)

フマル酸は乾癬治療薬として使用されているが、消化管、皮膚及び血液に対する副作用以外に一過性の腎
臓管を示すことがある。フマル酸(420mg、1日2回)乾癬治療の目的で75年間投与されている38歳の女性患
者が倦怠-疲労感を訴えた。臨床検査で重篤な近位尿管障害が確認された。直ちに服用を中止したが、
低リン血症、糖尿及び蛋白尿の持続が認められた。(Raschka et al. 1999)

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.40A,B,C Fumaric acid. 1989 (accessed ; Aug. 2004 ) 2) Raschka C, Koch HJ. Longterm treatment of psoriasis using fumaric acid preparations can be associated with severe proximal tubular damage. Hum Exp Toxicol. 1999; 18:738-9

Page Top



和名 フマル酸ナトリウム  
 英名 Monosodium Fumarate

CAS 141-53-7  
 別名 フマル酸ナトリウム  
 収載定書 局外投(2002)  
 用途 安定(化)剤、調味料、pH調整剤、崩壊剤

最大使用量  
 経口投与 600mg

E JECFAの評価  
 ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。<sup>1)</sup>(第35回会議, 1989年)

以下のデータにはフマル酸ナトリウムを含む。

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	経口 (フマル酸ナトリウム)	約 6000mg/kg	Levey et al., 1946 <sup>1)</sup>
ウサギ	経口 (フマル酸ナトリウム)	約 3800mg/kg □=4800mg/kg	Locke et al., 1942 <sup>1)</sup> Weiss et al., 1923 <sup>1)</sup>

反復投与毒性

ラット  
 1群14匹の雄乳ラットに0.01又は1.0%のフマル酸含有食及び1.38%フマル酸ナトリウム含有食を1又は2年間与えた。体重、ヘモグロビン、血液値に異常は認められなかった。組織レベルでの骨カルシウムバランスならびに肝臓、腎臓、脾臓及び胃の組織学的検査においても異常は見られなかった。<sup>1)</sup>(Levey et al., 1946)

ウサギ  
 1群5匹のウサギに50-500mg/kgのフマル酸ナトリウムを2-3日毎に静脈内投与し、10-32日間反復投与試験を実施した。血中非タンパク性窒素、クレアチニンに異常は認められなかった。フェノールスルホンフタレイン排泄試験、腎臓及び肝臓の組織学的検査にも異常は見られなかった<sup>1)</sup>(Bodansky et al., 1942)

14匹のウサギに体重1kg当たり320-2080mgのフマル酸ナトリウムを含有する食料を28日間与えた。別の6匹のウサギに体重1kg当たり2880-3680mg含有する食料を14日間与えた。前者の試験では死亡例は認められなかったが、後者の試験では3例死亡した。2匹のウサギに体重1kg当たり640 mg含有する食料を36日間与えた。体重、血液、血中非タンパク性窒素、クレアチニン及び組織学的検査に異常は認められなかった。<sup>1)</sup>(Locke et al., 1942)

9匹の雄ウサギにフマル酸ナトリウム80mg/kgを隔日に腹腔内投与し、150日間反復投与試験を実施した。血清中のエストロゲン及び性腺刺激ホルモンの活性上昇が認められた。組織学的検査では全例に進行性の精巣萎縮、下生体染色性細胞の増加が見られた<sup>1)</sup>(Arai & Sushiro, 1953)

6匹のウサギに60mg/kgのフマル酸ナトリウムを週2回腹腔内投与し、17-29週間反復投与試験を実施した。ヒアルロニダーゼ濃度の低下を伴う甲状腺の腫脹及びうつ血、精巣萎縮が認められた<sup>1)</sup>(Arai et al., 1955)

1群15匹のウサギに0又は0.9%フマル酸ナトリウム(5%フマル酸相当)含有食を与え、15日間反復投与試験を実施した。体重、摂食量、死亡率、血液、血球、血中非タンパク性窒素、尿、臓器重量及び精巣を含む臓器の組織学的検査に異常は認められなかった<sup>1)</sup>(Packman et al., 1963)

イヌ

1群6匹の若齢イヌに0.1, 3又は5%のフマル酸ナトリウム含有食を与え、2年間反復投与試験を実施した。体重、発育、血液、血球、血液尿素、臓器重量、肉眼的検査及び主要臓器組織の組織学的検査に異常は認められなかった<sup>1)</sup>(Harrison & Abbott, 1962)

以下については該当文献なし

- 急性毒性
- 慢性毒性
- 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) WHO Food Additive No.40A,B,C Fumaric acid, 1989 (accessed ; Aug. 2004)

和名 フマル酸ステアリン酸ナトリウム  
 英名 Sodium Stearyl Fumarate

CAS 4070-80-8  
 別名 2-butenedioic, monooctadecyl ester, sodium salt fumaric acid, octadecyl ester, sodium salt sodium monoostearyl fumarate  
 収載定書 薬品類(2003) USP/NF(28/23) EP(5)  
 用途 滑沢剤

最大使用量  
 経口投与 84mg  
 E GRAS(172.826)

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
- 慢性毒性
- 急性毒性
- 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

和名 ブドウ糖  
 英名 Glucose

CAS 77029-81-9 (monohydrate)  
 別名 Dextrose  
 収載定書 JP(15) EP(5)  
 用途 安定(化)剤、緩衝剤、甘味剤、調味料、結合剤、コーティング剤、増強剤、賦形剤、無痛化剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤

最大使用量  
 経口投与 27.5g、静脈内注射 8g、筋肉内注射 380mg、皮下注射 300mg、皮内注射 0.18mg、眼科注射 0.5mg、局所麻酔注射 2.25g、経皮 1.36g、直腸腔尿道適用 224mg、眼科用剤 2mg/g、眼科外用及びびこ中 4.8mg

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
- 慢性毒性
- 急性毒性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 プロピオン酸ナトリウム  
英名 Sodium Propionate

CAS 137-40-6  
別名  
収載定規書 USP/NF(27/22) FDA  
用途 安定(化)剤, pH調整剤

最大使用量  
耳鼻科用剤 50mg/g  
E GRAS(184,1784)

JECFAの評価  
ADI(1日許容摂取量)は「制限しない(1973)」と評価されている。<sup>1)</sup>(1997年)

### 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
ラット	経口(経腸管)	2800mg/kg	U.S. Food & Drug <sup>1)</sup>

### 反復投与毒性

ラット  
プロチン、葉酸及びビタミンB12欠乏食にプロピオン酸ナトリウム5%を追加し、39日間ラットに与えた。プロピオン酸ナトリウム添加により成長率及び摂取量の低下が認められた。更にプロピオン酸ナトリウム3及び8%添加剤を設定し、21日間投与したが、初回試験と同様の結果を得た。<sup>1)</sup>(Hogue & Elliot, 1964)

離乳期ラットにプロピオン酸ナトリウム0.1、3%又はプロピオン酸カルシウム1、3%含有食を同じ摂取量になるようにして、4-5週間与えた。成長に両群との間に差は認められなかった。<sup>1)</sup>(Harshbarger, 1942)

1群15匹の雄ラットにプロピオン酸ナトリウム0.075又は3.75%と幾つかの市販添加物を含有する飼料を16週間与えた。プロピオン酸ナトリウムを混合した全群に摂取量の低下、3.75%混合群に一過性の成長抑制及び体重増加の遅延が見られた。死亡率、血液検査、臓器重量及び病理組織学的検査にプロピオン酸ナトリウムに起因する変化は認められなかった。<sup>1)</sup>(Graham & Grice, 1955)

1群雌雄各15匹の離乳期ラットにプロピオン酸ナトリウム0.075又は3.75%と幾つかの市販添加物を含有する飼料を1年間与えた。プロピオン酸ナトリウムを混合した全群に摂取量の軽度低下が見られたが、死亡率、臓器重量及び病理組織学的検査にプロピオン酸ナトリウムに起因する変化は認められなかった。<sup>1)</sup>(Graham et al., 1954)

### ウサギ

正常又はアロキサン糖尿病モデルウサギに体重1kg当たりプロピオン酸ナトリウム1000mgを経口投与した。正常動物に異常は見られず、糖尿病ウサギの尿中のケトン体、揮発性脂肪酸及び糖の各濃度はプロピオン酸ナトリウム投与前と同等であった。プロピオン酸の尿中排泄は両群ともに認められなかった。<sup>1)</sup>(Maurer & Lang, 1956)

以下については該当文献なし  
E 遺伝毒性

E 腐食性  
E 生殖発生毒性  
E 局所刺激性  
E その他の毒性

### E ヒトにおける知見

1名の成人男性に6000mgのプロピオン酸ナトリウムを経口投与した。尿を弱アルカリ性にした以外に異常は認められなかった。<sup>1)</sup>(Bassler, 1959)

男女各2名の健康人を用い、リン酸ヒスタミン0.05又は0.1%液の皮内注射誘発皮膚反応に対するプロピオン酸ナトリウム7.5又は15%液の塗布効果を検討した。プロピオン酸ナトリウムはジフェンヒドラミンの約1/7.5の効果を示した。<sup>1)</sup>(Hesseltine, 1952a)

### E 引用文献

1) 1) WHO Food Additive No.5 Propionic Acid, 1973 (accessed ; Oct, 2004)

1 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

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 プロピオン酸  
英名 Propionic Acid

CAS 79-09-4  
別名  
収載定規書 薬品規(2003) USP/NF(27/22)  
用途 溶剤, 溶解補助剤

最大使用量  
歯科外用及び口中用 0.15mL  
E GRAS(184,1081)

JECFAの評価  
ADI(1日許容摂取量)は「制限しない」と評価されている。<sup>1)</sup>(1997年)

### 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
ラット	経口(経腸管)	2800mg/kg	U.S. Food & Drug <sup>1)</sup>

E 反復投与毒性  
該当文献なし

### E 遺伝毒性

大腸菌を用いるDNA修復試験、SOS試験、サルモネラ菌/ミクロソーム復帰突然変異試験(Ames試験)、培養細胞を用いる姉妹染色分体交換試験、in vivo小核試験を実施した。大腸菌を用いるDNA修復試験以外は陽性で、プロピオン酸は変異原性を示さないことが示された。<sup>2)</sup>(Basler et al., 1987)

### E 腐食性

該当文献なし

### E 生殖発生毒性

該当文献なし

### E 局所刺激性

ウサギにプロピオン酸溶液濃度を20%まで漸増して点眼したが、局所刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Theodore, 1950)

### E その他の毒性

該当文献なし

### E ヒトにおける知見

プロピオン酸溶液濃度を15%まで漸増して点眼したが、局所刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Theodore, 1950)

プロピオン酸の軽度皮膚刺激性による刺痛及び過色黒沈着が観察されている。<sup>1)</sup>(Oestel, 1938)

プロピオン酸塗布試験において、皮膚刺激性及び抗凝血性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Hesseltine, 1952a)

### E 引用文献

1) 1) WHO Food Additive No.5 Propionic Acid, 1973 (accessed ; Oct, 2004)

2) Basler A, von der Hude W, Scheutwinkel M. Screening of the food additive propionic acid for genotoxic properties. Food Chem Toxicol. 1987 Apr;25(4):287-90.

1 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 ヘスベリジン  
英名 Hesperidin

CAS 520-26-3  
別名 収斂定香 局外環(2002)  
用途 着色剤・香料

最大使用量  
畜料外用及び口中用 微量

単回投与毒性  
該当文献なし

マウス  
1群雌雄10匹のB6C3F1マウスに、メチルヘスベリジンの0, 0.0, 0.8, 1.25, 2.5又は5.0%含有食を13週間与えた。体重、摂食量、尿量、血液学的及び臨床化学的検査、臓器重量等には投与に起因する有意な変化は見られなかった。主要臓器の内臓的、顕微鏡的観察においても影響は見られなかった。以上の結果、メチルヘスベリジンは食餌に混入して5.0%の高濃度を投与しても明らかな毒性を示さなかった。<sup>1)</sup>(Kawabe et al, 1993)

ラット  
1群雌雄20匹のWistarラットに、ネオヘスベリジンジドロカルコンの0, 0.2, 1.0又は5.0%含有食を91日間与えた。投与に起因する肉眼的、血液学的及び病理組織学的な変化は見られなかった。雌雄共に高用量の5.0%群では投与初期に軟便が見られ、膀胱に著しい盲腫の肥大が見られた。この群では軽度ながら血尿中の尿高濃度の低下、ALP(アルカリホスファターゼ)の上昇、尿pHの低下が見られた。更に、雄では全期間を通じて体重の相対的低下傾向及び血清総蛋白量の低下が、雌ではビリルビンの上昇が見られた。高用量で認められたこれらの変化は、明らかな毒性所見であるというよりは適応性的な変化若しくは偶発的なものと思われる。以上の結果から、1.0%の濃度、即ち、約750mg/kg/dayが無影響量である。<sup>2)</sup>(Lina et al, 1990)

遺伝毒性  
Toxinet 資料

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	0.033-10mg/plate in DMSO standard plate	陰性	Privat et al, 1991 <sup>3)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100 TA1535, TA1537, TA1538 代謝活性化 (ラット肝, S-9, Aroclor 1254)	0.033-10mg/plate in DMSO standard plate	陰性	Privat et al, 1991 <sup>3)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2	0.033-10mg/plate in DMSO standard plate	陰性	Privat et al, 1991 <sup>3)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2 代謝活性化 (ラット肝, S-9, Aroclor 1254)	0.033-10mg/plate in DMSO standard plate	陰性	Privat et al, 1991 <sup>3)</sup>

[ PageTop ]

遺伝毒性  
遺伝性

B6C3F1マウスに、メチルヘスベリジン(ビタミンPグループの一つ)の0, 1.25又は5%含有食を96週間投与し、その後、B6C3F1マウスに、メチルヘスベリジン(ビタミンPグループの一つ)の0, 1.25又は5%含有食を96週間投与し、その後、正常食に戻し8週間飼育した。5%群の雌雄及び1.25%群の雄では成長遅延が見られ、それに伴った変化が臓器重量にも見られた。しかし、死亡率、一般症状には変化なかった。更に、血液学的、臨床化学的及び尿検査には異常は見られなかった。組織形態学的な検査では、悪性新生物、新生物発生頻度にも有意な変化は見られなかった。以上の結果は、メチルヘスベリジンにはB6C3F1マウスに対し発癌性がないことを示唆している。<sup>4)</sup>(Kurata et al, 1990)

生殖発生毒性

1群20匹のWistar Crj(W1)WU BR近交ラットを用い、ネオヘスベリジンジドロカルコン(NHDC)の0, 1.25, 2.5又は5%含有食を妊娠0-21日まで与えた。帝王切開時の胎数数は夫々25, 22, 23, 23匹であった。NHDCの摂取量は夫々0, 0.9-0.9, 1.8-1.7, 3.1-3.4g/kg/dayであった。母鼠の体重には影響は見られなかった。剖検時の観察では盲腸の肥大を除き、NHDCに起因する変化は見られなかった。家数率、妊娠率、黄体数、着床数、生存数、死産数、初期及び後期吸収胎数、性比にも異常は認められなかった。胚嚢子宮、胎仔排出後の子宮、胎膜、胎盤等の平均重量にも変化なかった。胎仔の検査においても、外形、内臓及び骨格の異常は観察されなかった。以上、NHDCは5%濃度投与、即ち、約2.5g/kg/dayの投与で有害作用はない、盲腸の肥大は、低消化性物質の大量投与に伴う生理的な適応現象であり、毒性所見ではないことが一般的に知られている。<sup>5)</sup>(Waalkens-Berendsen et al, 2004)

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

引用文献

- 1) Kawabe M, Tamano S, Shizeta MA, Hirose M, Fukushima S, Ito N. Subchronic toxicity study of methyl hesperidin in mice. Toxicol. Lett. 1993; 69(1): 37-44
- 2) Lina BA, Dreef-van der Meulen HC, Leegwater DC. Subchronic(13-week) oral toxicity of neohesperidin dihydrochalcone in rats. Food Chem. Toxicol. 1990; 28(7): 507-13
- 3) Privat MJ, Simmon VF, Mortelmans KE. Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat. Res. 1991; 260(4): 321-329
- 4) Kurata Y, Fukushima S, Hagiwara A, Ito H, Ogawa K, Ito N. Carcinogenicity study of methyl hesperidin in B6C3F1 mice. Food Chem. Toxicol. 1990; 28(9): 813-9
- 5) Waalkens-Berendsen DH, Kullman-Wahle NE, Bar A. Embryotoxicity and teratogenicity study with neohesperidin dihydrochalcone in rats. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2004; 40(1): 74-9

[ PageTop ]

[メニューへ]

和名 ヘキシルデカノール  
英名 2-Hexyldecanol

CAS 2425-77-6  
別名 ヘキサデシルアルコール  
収斂定香 薬添環(2003) 外原環(2006)  
用途 基剤

最大使用量  
一般外用剤 200 mg/g、直腸・腔・尿道適用 720 mg/g  
GRAS ( )

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  
発癌性  
生殖発生毒性  
局所刺激性  
その他の毒性  
ヒトにおける知見  
引用文献

[メニューへ]

和名 プルラン  
英名 Pukulan

CAS 9057-02-7  
別名 プルランPI-20  
収斂定香 薬添環(2003)  
用途 基剤、結合剤、コーティング剤、塗衣剤、賦形剤

最大使用量  
錠口投与 500mg、一般外用剤 2mg/g、畜料外用及び口中用剤 99.7mg  
GRAS (99)

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  
発癌性  
生殖発生毒性  
局所刺激性  
その他の毒性  
ヒトにおける知見  
引用文献

[メニューへ]

## 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ベーバーミントエッセンス  
英文名 Peppermint EssenceCAS  
別名  
収載公定書  
用途 増香剤・香料E 最大使用量  
歯科外用及び口中用 0.002mL/mLE 単回投与毒性  
該当文献なしE 反復投与毒性  
ラット

1群雄雄各10匹のラットにペパーミントオイルの0, 10, 40又は100mg/kg/dayを28日間経口投与した。その結果、40及び100mg/kg群では特に小脳白質部に濃染様肉腫の散在が病理組織学的に認められたが、脳症による臨床的徴候は見られなかった。<sup>1)</sup> (Thorup et al., 1983)

1群雌雄各14匹のラットにペパーミントオイルの0, 10, 40又は100mg/kg/dayを90日間経口投与した。その結果、最高用量の100mg/kg群では小脳白質部に濃染様肉腫の散在が見られたが、他に脳症を示す臨床的徴候は見られなかった。最大無作用量(NOEL)は40mg/kgである。<sup>2)</sup> (Spindler and Madsen, 1992)

その他  
げっ歯類及びイヌにおけるペパーミントオイルの毒性評価についてMenge and Stotzemの文献あり。ラットの胃管による経口投与(1群12匹、3群)5週間の実験で最大無作用量は500mg/kg、イヌの胃管による経口投与(1群6匹、2群)5週間の実験での最大無作用量は125mg/kgである。<sup>3)</sup> (Spindler and Madsen, 1992)

E 遺伝毒性  
ペパーミントオイルの変異原性に関するAndersen and Jensenの文献参照。<sup>4)</sup> (Andersen and Jensen, 1984)

以下については該当文献なし

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

E 引用文献

- 1) Thorup I, Wurtzen G, Gerstensen J, Olsen P. Short term toxicity study in rats dosed with peppermint oil. Toxicol. Lett. 1983; 19(3): 211-5
- 2) Spindler P, Madsen C. Subchronic toxicity study of peppermint oil in rats. Toxicol. Lett. 1992; 62(2-3): 215-20
- 3) Menge U, Stotzem CD. Toxicological evaluation of peppermint oil in rodents and dogs. Med. Sci. Res., 1989; 17: 499-500
- 4) Andersen PH, Jensen NJ. Mutagenic investigation of peppermint oil in the Salmonella/ mammalian

| 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 ベーバーミントパウダー  
英文名 Peppermint PowderCAS  
別名  
収載公定書  
用途 香料E 最大使用量  
経口投与 20mg

ペパーミントパウダーは、ペパーミント油、アラビアゴム末及びメントールの均等混和物である。  
【ペパーミントエッセンス】、【アラビアゴム】及び【メントール】の夫々の項を参照。  
ペパーミントパウダーとしての下記についての該当文献はない。

以下については該当文献なし

E 単回投与毒性  
E 反復投与毒性  
E 遺伝毒性  
E 癌原性  
E 生殖発生毒性  
E 局所刺激性  
E その他の毒性  
E ヒトにおける知見  
E 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 ベヘン酸  
英文名 Behenic AcidCAS 112-85-8  
別名 Docosanoic acid, ベヘニン酸(100782)  
収載公定書 薬品類(2003) 外原規(2006)(ベヘニン酸)  
用途 香料E 最大使用量  
一般外用剤 105mg/gE JECFAの評価  
記載なし

以下については該当文献なし

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