

追加関連論文
(イソプロパノール)
その 1

1. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 233 号），官報（号外第 95 号），平成 17 年 4 月 28 日；61.
2. 食品安全委員会，第 24 回会合議事録（平成 15 年 12 月 18 日），2003；2-4
3. 食品安全委員会添加物専門調査会，第 6 回会合議事録（平成 16 年 3 月 24 日），2004；17-24
4. 食品安全委員会添加物専門調査会，第 7 回会合議事録（平成 16 年 4 月 9 日），2004；23-31
5. 食品安全委員会添加物専門調査会，第 12 回会合議事録（平成 16 年 9 月 8 日），2004；22-30
6. 食品安全委員会添加物専門調査会，第 13 回会合議事録（平成 16 年 10 月 5 日），2004；2-10
7. 食品安全委員会，第 73 回会合議事録（平成 16 年 12 月 9 日），2004；16-8
8. 食品安全委員会，イソプロパノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果（平成 16 年 12 月 9 日府食第 1235 号食品安全委員会委員長通知「食品健康影響評価の結果の通知について」）
9. Monaghan MS, Olsen KM, Ackerman BH, Fuller GL, Porter WH and Pappas AA: Measurement of serum isopropanol and the acetone metabolite by proton nuclear magnetic resonance: application to pharmacokinetic evaluation in a simulated overdose model. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(2): 141-9

米国において、1 週間以上飲酒を控え、8 時間以上絶食させた 25~45 歳の健康な非喫煙男性 3 例に、70%イソプロパノール（0.6 mL/kg 体重；イソプロパノールとして 420 mg/kg 体重）を 240 mL 水溶液として単回経口摂取させる試験が実施されている。その結果、血清中イソプロパノール濃度に係る $AUC_{0-\infty}$ は 106~119 $mg \cdot hr \cdot dL^{-1}$ と算出されている。3 例のうち 1 例の血清中イソプロパノール濃度は摂取後 30 分間以内に最高（約 700 mg/L）に達したとされている。血清中イソプロパノール濃度に係る分布容積（Vc）は 0.472~0.549 L/kg 体重と算出されている。血清中アセトン濃度に係る $AUC_{0-\infty}$ は 1,316~1,486 $mg \cdot hr \cdot dL^{-1}$ と算出されている。血清中イソプロパノール濃度に係る排泄速度定数は 0.715~0.746

hr⁻¹と算出されている。また、血清中アセトン濃度に係る排泄速度定数は0.0365~0.0445 hr⁻¹と算出されている。

- 1 0. Lehman AJ, Schwerma H and Rickards E: Isopropyl alcohol: rate of disappearance from the blood stream of dogs after intravenous and oral administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1944; 82: 196-201

イヌ(性別不詳)(各群3匹)にイソプロパノール(0.93、1.86、3.75 mL/kg 体重; 730、1,460、2,940 mg/kg 体重)を単回強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結果、個体間のバラツキがきわめて大きい、血中イソプロパノール濃度は、2,940 mg/kg 体重投与群の1匹で投与2時間後に約3,000 mg/Lに達し、同群の全動物で投与24時間後までにほぼ消失したとされている。

また、イヌ(性別不詳)(各群3匹)にイソプロパノール(0.64、1.28、2.56、3.84 mL/kg 体重; 500、1,000、2,000、3,000 mg/kg 体重)を単回静脈内投与する試験が実施されている。その結果、3.84 mL/kg 体重投与群で、投与1、6及び7時間後の尿中イソプロパノール濃度が3,280、2,130及び2,390 mg/Lであったのに対し、投与3時間後の吐瀉物中濃度が3,110 mg/kg、唾液中濃度が最高で3,560 mg/Lであったことから、Lehmanらはイソプロパノールが尿以外の経路(胃液及び唾液)からも排泄されることを指摘している。

- 1 1. Nordmann R, Ribiere C, Rouach H, Beauge F, Giudicelli Y and Nordmann J: Metabolic pathways involved in the oxidation of isopropanol into acetone by the intact rat. *Life Sci* 1973; 13(7): 919-32

一夜絶食させた体重150±10 gのWistarラット(各群雌10匹)にイソプロパノール(0、3,000 mg/kg 体重)(50%(w/v)水溶液として)を単回強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結果、投与群の血中イソプロパノール濃度は投与8時間後で最高(4,800~6,000 mg/L)に達したとされている。

- 1 2. 井戸田佐智子: イソプロパノール中毒に関する研究. *日大医学雑誌* 1985; 44(1): 39-47

18時間絶食させた10週齢のWistarラット(各群雄5匹)にイソプロパノール(200、400 mg/kg 体重)(20%(w/v)水溶液として)を単回経口投与し、投与0、1、2及び3時間後の血中イソプロパノール濃度を測定する試験が実施されている。その結果、血中イソプロパノール濃度は、いずれの投与群でも投与1時間後に最高(400 mg/kg 体重投与群で18.83 mmol/kg (1,132 mg/kg))に達し、その後徐々に減少して投与3時間後に400 mg/kg 体重投与群で16.74 mmol/kg (1,006 mg/kg)、200 mg/kg 体重投与群では400 mg/kg 体重投与群での値の約1/2になったとされて

いる。投与 3 時間後の血中並びに肝臓、腎臓及び脳中イソプロパノール濃度は、いずれも 10 mmol/kg (600 mg/kg) をやや超える程度であり、組織・器官間で大差はなかったとされている。

18 時間絶食させた 10 週齢の Wistar ラット (各群雄 5 匹) に、ADH 阻害剤である 4-メチルピラゾール (0、300 mg/kg 体重) を単回経口投与し、その 1 時間後にイソプロパノール (400 mg/kg 体重) (20%(w/v)水溶液として) を単回経口投与し、投与 0、1、2 及び 3 時間後の血中並びに投与 3 時間後の肝臓、腎臓及び脳中のイソプロパノール濃度を測定する試験が実施されている。その結果、4-メチルピラゾール無処置投与群では、血中イソプロパノール濃度は投与 1 時間後に最高 (18.83 mmol/kg; 1,132 mg/kg) に達し、その後徐々に減少して投与 3 時間後に 16.74 mmol/kg (1,006 mg/kg) になったとされている。一方、4-メチルピラゾール処置投与群では、血中イソプロパノール濃度は投与後 3 時間上昇し続け、投与 3 時間後に 27.85 mmol/kg (1,674 mg/kg) になったとされている。血中アセトン濃度は投与 3 時後まで直線的に上昇し、4-メチルピラゾール無処置投与群では 9.35 mmol/kg (562 mg/kg) に増加したのに対し、4-メチルピラゾール処置投与群ではその約 1/2 の 4.49 mmol/kg (267 mg/kg) への増加にとどまったとされている。投与 3 時間後の血中並びに肝臓、腎臓及び脳中イソプロパノール濃度は、いずれも 4-メチルピラゾール処置投与群で無処置投与群の約 2 倍に増加したとされている。一方、投与 3 時間後の血中並びに肝臓、腎臓及び脳中イソプロパノール濃度は 4-メチルピラゾール処置投与群で無処置投与群の約 1/2 に減少したとされている。以上より井戸田は、イソプロパノールの生体内変換に ADH が関与していることが認められたとしている。また、別途イソプロパノールとエタノールを同時投与する試験が実施されており、イソプロパノールの生体内変換が抑制されたことから、井戸田は ADH のイソプロパノールに対する基質特異性はエタノールに比べて低いとしている。

ヒト男性事故死例並びに 18 時間絶食させた 10 週齢の雄 Wistar ラット及び 10 週齢の雄 ICR マウスから採取した肝臓のサイトゾル画分 (60,000 g 上清) とイソプロパノール又はエタノールとを pH9.6 で NAD⁺の存在下でインキュベートし、1 分間当たりの NADH₂ 生成量で肝 ADH 活性を測定する *in vitro* 試験が実施されている。その結果、ヒト、ラット及びマウスにおけるイソプロパノールを基質としたときの肝 ADH 活性は、エタノールを基質としたときの同活性を 100%とすると、それぞれ 9~10%、30~40%及び 30~45%であったとされている。

1 3. Wax J, Ellis FW and Lehman AJ: Absorption and distribution of isopropyl alcohol. J Pharmacol Exp Ther 1949; 97(2): 229-37

ペントバルビタールナトリウム静注で麻酔したイヌの消化管をイソプロパノール (1.25 mL/kg 体重; 980 mg/kg 体重) (10%含有生理食塩水溶液として) で 30 分間灌流する試験が実施されている。その結果、測定対

象とした血液、脊髄液、肝臓、腎臓、脳及び骨格筋の全てにイソプロパノールが分布しており、血液及び脊髄液には同程度の濃度で分布していたとされている。

- 1 4. Chen W and Plapp BV: Kinetics and control of alcohol oxidation in rats. *Adv Exp Med Biol* 1980; 132: 543-9

イソプロパノール、[U-²H]イソプロパノール及びエタノールについて、ラットへの単回経口投与 (*in vivo*) 又は精製ラット肝 ADH への添加 (*in vitro*) を行い、それらの酸化速度を比較する試験が実施されている。その結果、イソプロパノール、[U-²H]イソプロパノール及びエタノールの酸化速度は、*in vivo* で 1.0 : 2.4 : 4.1、*in vitro* で 1.0 : 2.3 : 9.6 であったとされている。Chen & Plapp は、イソプロパノールと [U-²H]イソプロパノールとの酸化速度相対比が *in vivo* 及び *in vitro* でほぼ同じであったことから、ラット生体内でのイソプロパノール酸化速度はほぼ ADH のみによって決定されると結論している。

- 1 5. Slauter RW, Coleman DP, Gaudette NF, McKee RH, Masten LW, Gardiner TH et al.: Disposition and pharmacokinetics of isopropanol in F-344 rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 23(3): 407-20

7~9 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 4 匹) に [2-¹⁴C]イソプロパノールの単回強制経口投与 (300 若しくは 3,000 mg/kg 体重) 又は 8 日間反復強制経口投与 (300 mg/kg 体重/日) を行う試験が実施されている。その結果、300 mg/kg 体重単回投与群の投与後 72 時間の呼気 (未変化体又はアセトンとして)、呼気 (CO₂ として)、尿及び糞便中排泄率は雄で投与量の 56.6%、24.6%、5.9% 及び 0.7%、雌で 54.7%、27.4%、4.8% 及び 0.6% であったとされている。3,000 mg/kg 体重単回投与群の雄で 68.2%、15.8%、8.3% 及び 0.8%、雌で 70.9%、15.4%、6.8% 及び 0.5% であったとされている。また、300 mg/kg 体重反復投与群の雄で 52.8%、28.6%、5.4% 及び 0.9%、雌で 55.3%、27.3%、4.5% 及び 1.0% であったとされている。

- 1 6. von der Hude W, Behm C, Gürtler R and Basler A: Evaluation of the SOS chromotest. *Mutat Res* 1988; 203(2): 81-94

イソプロパノールについての *Escherichia coli* PQ37 を用いた SOS クロモ試験 (用量不詳) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。

- 1 7. Wills JH, Jameson EM and Coulston F: Effects on man of daily ingestion of small doses of isopropyl alcohol. *Toxicol Appl Pharmacol*

1969; 15: 560-5

1966年、米国ニューヨーク州において、24～57歳（平均36歳）の成人男性（各群8例）について、プラセボ摂取群又はイソプロパノール（2.6若しくは6.4 mg/kg 体重/日）摂取群へ二重盲検法により無作為に割り付け、1日1回朝食時に着香シロップ水として6週間反復経口摂取させる無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血中スルホブロモフタレイン排出能検査及び視力検査において被験物質の投与に関連した有意な変化は認められなかったとされている。

18. Stoffberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56

米国では食品中にもともと存在する成分としてのイソプロパノールの摂取量は、意図的に添加された本物質の0.7倍程度との報告。

19. 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課，新たに指定された国際汎用香料の推定摂取量について，食品安全委員会添加物専門調査会第70回会合（平成21年4月20日）参考資料6，2009.

2009年4月、厚生労働省は、2008年1月1日から12月31日までの1年間の使用量を調査し、使用量が1,254.27 kgであったことから、報告率を60%として、PCTT法により添加物（香料）「イソプロパノール」の一日摂取量を455 µg/人/日と推定している。

20. FAO (ed.), FAO Nutrition Meetings Report Series No.48A, WHO/Food ADD/70.39, Toxicological evaluation of some extraction solvents and certain other substances, The result of the deliberations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives which met in Geneva, 24 June – 2 July 1970, FAO and WHO.

1970年の第14回会合において、JECFAは、食品産業において使用される抽出溶媒類（extraction solvents）について評価を行っている。その中で、イソプロパノールについては、Willsら（1969）の無作為割付臨床試験で成人が約350 mg/人/日の6週間反復経口摂取に耐えたとの試験成績が得られているが、英国において実施中のラットを用いた長期動物試験の結果をまけてADI設定について検討すべきであるとされた。JECFAは、イソプロパノールについては当面毒性学的に意義のない残存量にとどまるようなGMPの下での使用に限定されるべきであるとしている。

21. WHO (ed.), Technical Report Series 669, Evaluation of certain food additives, Twenty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert

Committee of Food Additives, Geneva, 23 March – 1 April 1981, WHO, Geneva, 1981; p.30.

同上。

2 2. Palermo AM and Mudry MD: Genotoxic damage induced by isopropanol in germinal and somatic cells of *Drosophila melanogaster*. Mutat Res 2011; 726: 215-21

ショウジョウバエにイソプロパノール (0、50、75%) を吸入暴露させる眼色スポットテストが実施されている。その結果、100 個眼当たりスポット数の対照群に対する増加に用量相関性は認められなかったとされている。

また、別途 7 日齢未交配ショウジョウバエ雄にイソプロパノール (0、75%) を吸入暴露させ、24 時間ごとに 4~6 日齢の未交配雌 (*Basc*) 5 匹との交配を 5 回連続で繰り返し、ブルード (同時産児群) A~E を得る伴性劣性致死試験が実施されている。その結果、いずれのブルードにおいても対照群に比べて伴性劣性致死率の有意な増加は認められなかったとされている。

0~2 時間齢、24~29 時間齢又は 4 日齢の未交配ショウジョウバエ雌にイソプロパノール (0、75%) を吸入暴露させ、24 時間ごとに 7 日齢の雄と雌雄=10:15 での交配を 5 回連続で繰り返し、ブルード I~V を得る性染色体不分離誘発性試験が実施されている。その結果、初回の交配で得られたブルード I のみにおいて、24~29 時間齢暴露群で対照群の約 50 倍、4 日齢暴露群で対照群の約 6 倍の性染色体不分離の増加 ($p<0.00001$) が認められたとされている。

別途、ブルード I の雌について、(i) ふ化 24 時間後にイソプロパノールを吸入暴露させ交配 (吸入交配群) 又は(ii)ふ化 0~2 時間後にイソプロパノールを吸入暴露させて 22 時間後に交配 (回復後交配群) を行い、それぞれの児を観察する試験が実施されている。その結果、児の染色体不分離率は、対照群で 0.036%であったのに対し、吸入交配群で 1.683%と有意に増加した ($p<0.00001$) が、回復後交配群では 0%であったとされている。

2 3. Blanchet B, Charachon A, Lukat S, Huet E, Hulin A and Astier A: A case of mixed intoxication with isopropyl alcohol and propanol-1 after ingestion of a topical antiseptic solution. Clin Toxicol 2007; 45(6): 701-4

3 日間に局所消毒剤 (1 本当たり 100 mL : イソプロパノール 40 g 及びプロパノール溶液 27 g 含有) を 1 回 2 本、計 2 回飲用し、急性中毒を発症した 38 歳女性症例 (入院患者) 1 例が紹介されている。2 回目の飲用の 8 時間後の血漿中イソプロパノール及びアセトン濃度は 370 mg/L 及び

2,270 mg/L であったとされている。

- 2 4. Martz W: A lethal ingestion of a household cleaner containing pine oil and isopropanol. J Anal Toxicol 2010; 34(1): 49-52

居宅にて松根油含有製品を飲用（量不詳）して死亡していたところを発見された、統合失調症の既往歴のある 58 歳女性症例について紹介されている。剖検において心臓血中、尿中、硝子体液及び胃内容物中イソプロパノール濃度は 7,300 mg/L、200 mg/L、1,500 mg/L 及び 10,000 mg/L であったとされている。同様の検体からアセトンは検出されていない。

- 2 5. Gaulier JM, Lamballais F, Yazdani F and Lachâtre G: Isopropyl alcohol concentrations in postmortem tissues to document fatal intoxication. J Anal Toxicol 2011; 35(4): 254-5

パーティーにおいて何らかの物質を乱用し、その後頭痛、腹痛及び吐き気を訴え救急搬送され、パーティーから約 1.5 日後に死亡した 12 歳女性症例について紹介されている。剖検において尿、胃内容物、肝臓及び脳中イソプロパノール濃度は 8.3 mg/L、21.7 mg/L、52.6 mg/kg 及び 4.8 mg/kg、アセトン濃度は 631 mg/L、37.9 mg/L、13.2 mg/kg 及び 36.3 mg/kg であったとされている。

- 2 6. Lee S, Shih H, Chi Y, Li Y and Yin S: Oxidation of methanol, ethylene glycol, and isopropanol with human alcohol dehydrogenases and the inhibition by ethanol and 4-methylpyrazole. Chem Biol Interact 2011; 191(1-3): 26-31

大腸菌を宿主として発現させ精製したヒトのクラス I ADH1A、1B1、1B2、1B3、1C1 若しくは 1C2、クラス II ADH2 又はクラス IV ADH4 とイソプロパノール又はエタノールとを 25°C、pH7.5 リン酸バッファー中で NAD⁺の存在下でインキュベートする *in vitro* 試験が実施されている。その結果、触媒効率を表す V_{max}/K_m は、エタノールを基質としたときを 100%とすると、イソプロパノールを基質としたときのクラス I ADH1A で 590%、1B1 で 2.3%、1B2 で 0.25%、1B3 で 0.99%、1C1 で 0.36%、1C2 で 0.58%、クラス II ADH2 で 0.72%、クラス IV ADH4 で 0.36%と、ADH1A を除き、イソプロパノールの酸化はエタノールよりも非効率であることが明らかにされている。

- 2 7. Rajabally YA and Mortimer NJ: Acute neuropathy and erythromelalgia following topical exposure to isopropanol. Vet Hum Toxicol 2004; 46(1): 24-5

イソプロパノール含有消毒剤で洗浄したカーペットの上を素足で数時

間歩行した後に急性多発神経炎を発症した 38 歳の女性症例 1 例について紹介されている。当該症状は、その持続性及び程度から 1 か月前に接種を受けたワクチンに一部関連した神経炎である可能性も指摘されているが、接触後直ちに発症したことからイソプロパノールへの経皮暴露による可能性も指摘されている。

28. Jammalamadaka D and Raissi S: Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. *Am J Med Sci* 2010; 339(3): 276-81

イソプロパノールによる急性中毒は、メタノールやエチレングリコールとは異なり、代謝物（アセトン）よりもイソプロパノールそのものの作用によるものと考えられている。

29. Gentry PR, Covington TR, Andersen ME and Clewell HJ 3rd: Application of a physiologically based pharmacokinetic model for isopropanol in the derivation of a reference dose and reference concentration. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 36(1): 51-68

Burleigh-Flayer ら（1997）の吸入毒性試験、Nelson ら（1988）の吸入発生毒性試験、Tyl ら（1994）の経口発生毒性試験、Bevan ら（1995）の経口生殖発生毒性試験及び Burleigh-Flayer ら（1994、1998）の神経発生毒性試験のデータについて、PBPK モデルを用いて解析が行われている。その結果、Tyl ら（1994）の経口発生毒性試験における胎児体重に係る影響をエンドポイントとして、RfD は 11 mg/kg 体重/日であるとされている。

30. Lehman AJ and Chase HF: The acute and chronic toxicity of isopropyl alcohol. *J Lab Clin Med* 1944; 29: 561-7

急性毒性試験成績が紹介されている。

また、ラット（各群雌雄各 5 匹）にイソプロパノール（雄 0、0.5、2.5、10.0%、雌 0、1.0、5.0%；雄 0、600、2,300、9,200、雌 0、1,000、3,900 mg/kg 体重/日相当）を 27 週間飲水投与する試験が実施されている。その結果、10%投与群（雄）で全動物が飲水忌避により投与 7~28 日に死亡したほか、0.5%投与群（雄）で 2/5 匹、2.5%投与群（雄）で 3/5 匹の死亡が認められたが、後二者の死因を確認することはできなかつたとされている。体重については、雌の 1.0%以上の投与群で試験期間全般にわたり増加抑制が見られ、その投与終了時体重は対照群に比べて 1.0%投与群で 12%、5.0%投与群で 10%低かつたとされている。一方、雄の 0.5%以上の投与群で投与開始後 13 週間わずかな増加抑制が見られたが、その後投与終了時までには回復したとされている。摂水量については、用量相関性の減少が見られたが、これについて Lehman & Chase は、忌避又は被験物質による抑制作用によるものであるとしている。そのほか、一

般状態、摂餌量並びに剖検及び病理組織学的検査（脳、下垂体、肺、心臓、脾臓、腎臓及び副腎）において被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかったとされている。

以上