

イソプロパノールに関する追加資料 (2)

(体内動態に関する情報)

1 追加関連論文

- (1) Ernstgard L, Sjogren B, Warholm M, Johanson G Sex differences in the toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans 2. 2-propanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (2003) 193: 158-167.

2-プロパノールの吸入によるヒトの体内動態における性差に関する 9 名の女性、8 名の男性の暴露データに基づく研究。2-プロパノールの体内動態について、暴露前の血液、唾液、尿及び呼気のサンプルから、それぞれ 1.95 μM 以下、24.6 μM 以下、2.5 μM 以下及び 0.06 μM 以下の 2-プロパノールが検出された。2-プロパノール (350 mg/m^3) の吸入暴露の結果、血中半減期として 22.8 分 (21.3-24.5) 及び 26.7 分 (22.9-31.1)、最大血中濃度 58.2 μM (54.1-62.5) 及び 58.4 μM (50.5-68.7)、分布容積として 0.45 L/kg 等の体内動態に関するパラメータが得られた。

結果として、2-プロパノールの吸入後の体内動態におけるいくつかの性差が示され、これらのほとんどは男女の体重や体脂肪量といった解剖学的な違いと一致するものであった。

- (2) Zuba D, Piekoszewski W, Pach J, Winnik L, Parczewski A. Concentration of ethanol and other volatile compounds in the blood of acutely poisoned alcoholics. *Alcohol.* (2002) 26: 17-22.

アセトン、アセトアルデヒド、メタノール、エタノール、イソプロパノール及び n-プロパノールのような揮発性物質を 169 名の急性アルコール中毒患者の血中から検出した。患者の血中のエタノール濃度は、 $3.14 \pm 1.10 \text{ g/L}$ (0.76-6.6) であった。また、アルコール中毒患者の血中には、他の揮発性物質が一般的に存在する。血中のエタノール濃度と相関しないものの、エタノールの大量投与により、他の揮発性物質の排泄が促進される。さらに、メタノール濃度が 10 mg/l 以下の血液サンプルでは、アセトンの測定濃度は 7 mg/l 以下、イソプロパノールは 2 mg/l 以下であった。

- (3) Kamil IA, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication. XLVI. The metabolism of aliphatic alcohols; the glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols. *Biochem. J.* (1953) 53: 129-36.

グルクロン酸抱合体は尿中に排出されるが、ウサギにおいては 3,005 mg/kg 体重投与時において平均 10%がグルクロナイドとして排出された。

- (4) Daniel DR, McAnalley BH, Garrlott JC. Isopropyl alcohol metabolism after acute intoxication in humans. *J. Anal. Toxicol.* (1981) 5: 110-112.

2 名のイソプロパノール急性中毒患者において、イソプロパノールの血中半減期は、155 分及び 187 分であった。

- (5) Papps AA, Ackerman BH, Olsen KM, Taylor EH. Isopropanol ingestion: a report of six episodes with isopropanol and acetone serum concentration time data. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* (1991) 29: 11-21.

成人の血中半減期は 2.9 時間から 16.2 時間の間 (平均 4.2 時間) であった。

- (6) Monaghan MS, Olsen KM, Ackerman BH, Fuller GL, Porter WH, 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: 141-149.

3名の健常人における0.6 mL/kgの70%イソプロパノール摂取後の血漿中のイソプロパノール及びアセトン濃度を¹H-NMR及びGC-MSを用いて分析し、両手法から得られた薬物動態学パラメータを比較した結果、統計学的に類似していた。薬物動態学的な解析を行った結果、血漿中濃度から算出したイソプロパノールの分布容積 (V_c) は、0.448 ~ 0.472 L/kgであった。

- (7) International Program on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 103 2-Propanol. (抜粋)

2-プロパノールは、吸入又は経口による摂取後に速やかに吸収され、体内に分布する。2-プロパノール又は代謝物であるアセトンの血中濃度は、暴露濃度に相関する。2-プロパノールは、未変化体及びアセトンとして、主として肺から、また唾液や胃液に排泄される。2-プロパノールに対するアルコール脱水素酵素 (ADH) の親和性はエタノールより比較的低いことから、ADHによる2-プロパノールのアセトンへの代謝はエタノールより遅い。2-プロパノールの半減期は、2.5 ~ 6.4 時間である。

2 イソプロパノール摂取後の血中濃度に関する事務局試算

(1) ヒトにおける体内動態データ

通常血中濃度

血中濃度 = 1.95 μM 以下 [出典 : Ernstgard et al, 2003 (追加論文 1)]

体内への吸収

15 ~ 30 分以内にすみやかに吸収される。

[出典 : Papps et al, 1991 (追加論文 5)]

分布容積 (Vc)

$V_c = 0.45 \text{ L/kg}$ [出典 : Ernstgard et al, 2003 (追加論文 1)]

$V_c = 0.472 \text{ L/kg}$ (GC-HS)、 0.448 L/kg ($^1\text{H-NMR}$)Subject 2 のデータ

[出典 : Monaghan et al, 1995 (追加論文 6)]

吸収・排泄速度定数 (Ka、Ke)

$K_a = 6.06, 5.73 \text{ min}^{-1}$

$K_e = 0.746, 0.854 \text{ hr}^{-1}$

[出典 : Monaghan et al, 1995 (追加論文 6)]

血中半減期

$t_{1/2} = 22.8 \sim 26.7 \text{ 分}$ (吸入) [出典 : Ernstgard et al, 2003 (追加論文 1)]

$t_{1/2} = 4.8 \pm 2.4 \text{ 時間}$ (経口) [出典 : Zuba et al, 2002 (追加論文 2)]

$t_{1/2} = 155 \text{ 分}, 187 \text{ 分}$ (経口) [出典 : Daniel et al, 1981 (追加論文 4)]

$t_{1/2} = \text{平均 } 4.2 \text{ 時間}$ (2.9 ~ 16.2 時間) (経口)

[出典 : Papps et al, 1991 (追加論文 5)]

$t_{1/2} = 2.5 \sim 6.4 \text{ 時間}$ (経口) [出典 : EHC103,1990 (追加論文 7)]

(2) 血中濃度に関する試算 (案)

上記のデータより、体重 50 kg のヒトの場合、Ernstgard らの報告に基づき、分布容積 (V_c) = 22.5 L と算出される。

仮に我が国における認可後の推定摂取量を米国レベル (10,968 μg /ヒト/日 11 mg/ヒト/日) とし、香料として一日当たりの推定摂取量のイソプロパノールを一度に摂取した後の体内 (血中) 濃度を試算すると、

$$11 \text{ mg イソプロパノール} / 22.5 \text{ L} = 0.49 \text{ mg/L} = 8.1 \mu\text{M}$$

経口摂取したイソプロパノールが 100% 吸収され、また代謝されずに体内に分布したと仮定した場合

血中半減期 ($t_{1/2}$) を Zuba らの報告に基づき 4.8 時間とすると、摂取後 9.8 時間後には、通常血中濃度 (1.95 μM 以下) に達すると考えられる。