

- 6.5 アジピン酸ジイソプロピルを1.1%含有する香水を用いて皮膚一次光刺激性試験を実施した。NewZealand whiteウサギの背部を剃毛し、香水原液200 mgをガーゼパッチに含ませ貼付した。陽性対照群含めて貼付2時間後に一側のパッチを開放して、波長320-420 nmに15分間曝露した。その後、パッチを閉塞貼付した。最初の貼付より48時間後にパッチは除去した。除去後1時間目からDraize法に基づいて、刺激性を評価した。96時間目まで観察したが、評点は0で、光刺激性は認められなかった。FDRL 1980¹⁾

7 その他の毒性

7.1 依存性 報告なし。

7.2 抗原性

- 7.2.1 0.7%アジピン酸ジイソプロピルを含む顔用クリームとの接触感作能について、マキシミゼーション法を用いて調べた。被験物質は掌側前腕あるいは背部皮膚に48時間閉塞パッチを行った。惹起のため、2.5%ラウリル硫酸ナトリウムで処理した試料を24時間目閉塞パッチした。皮膚反応の評価は惹起パッチを除去直後と24時間後に実施した。その結果、接触感作能はないとみなされた。IRL 1976¹⁾

7.3 その他 報告なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用 報告なし。

8.2 その他

- 8.2.1 アジピン酸ジイソプロピル原液及び顔用クリームについて、21日間累積刺激試験を男女16名を用いて実施した。原液では6回(6日目)までは、刺激性はいずれにも認められなかった。その後は、紅斑、丘疹を伴う刺激性が観察された。その結果、中等度の刺激性(moderately irritating)と判断された。一方、クリームは非刺激性(nonirritating)とみなされた。HTR 1976¹⁾
- 8.2.2 アジピン酸ジイソプロピルを0.7%含有する顔用クリームについてSchwartz-Peck光パッチ試験を98名について実施した。UV光照射48時間後の局所には反応は認められず、クリームは一次刺激性もなく、光感作能もなかった。RTL 1976¹⁾
- 8.2.3 アジピン酸ジイソプロピルを3%含有する日焼クリームについて、光アレルギー試験を50名を用いて実施した。その結果、皮膚に反応は認められず、光アレルギー感作はないと判断された。CTFA 1975¹⁾

引用文献

- 1) Anonymous Final Report on the Safety Assessment of Dioctyl Adipate and Diisopropyl Adipate. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 101-130

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

和名:	アジピン酸ジオクチル	No.:	15
英名:	Diocetyl Adipate	コード:	101915
CAS登録番号: 103-23-1			
別名: ビス(2-エチルヘキシル)アジペート、アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)			
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP() <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規() <input type="checkbox"/> 食添() <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input checked="" type="checkbox"/> 外原規(1993) <input type="checkbox"/> USP/NF() <input type="checkbox"/> EP() <input type="checkbox"/> FDA			
最大投与量: 殺虫剤 <input type="checkbox"/> GRAS			
1 単回投与毒性			
1.1 LD ₅₀			
マウス 経口	: 雄 15.0 g/kg : 雌 24.6 g/kg	NTP, 1982 ¹⁾	
マウス 腹腔内	: 5000 mg/kg	RTECS 2)	
マウス 腹腔内	: >100 mL/kg	Singh AR, 1975 ³⁾	
ラット 経口	: 雄 45.0 g/kg : 雌 26.0 g/kg	NTP, 1982 ¹⁾	
ラット 経口	: > 6 g/kg	Andreeva GA, 1971 ¹⁾	
ラット 経口	: > 7.4 g/kg	CTFA, 1967 ¹⁾	
ラット 経口	: 9.11 g/kg	Smyth HF, 1951 ¹⁾	
ラット 経口	: 7392 mg/kg	RTECS 2)	
ラット 腹腔内	: 46000 mg/kg	RTECS 2)	
ラット 腹腔内	: >50 mL/kg	RTECS 2)	
ラット 静脈内	: 900 mg/kg	NTP, 1977 ¹⁾	
ウサギ 腹腔内	: 38000 mg/kg	RTECS 2)	
ウサギ 静脈内	: 540 mg/kg	NIOSH, 1977 ¹⁾	
ウサギ 経皮	: > 8.7 g/kg/24h	CTFA, 1967 ¹⁾	
ウサギ 経皮	: 16 mL/kg	RTECS 4)	
ウサギ 経皮	: 8410 mg/kg/24h	RTECS 2)	
モルモット 経口	: 12900 mg/kg	RTECS 2)	
2 反復投与毒性			
2.1	B6C3F1マウス及びF344系ラットそれぞれに1群雌雄5匹ずつアジピン酸ジオクチルを飼料に混入して14日間投与した。用量は雄では0, 3100, 6300, 12500, 25000, 50000 ppm, 雌では0, 6300, 12500, 25000, 50000, 100000 ppmとした。体重増加抑制が雄性ラットでは50000 ppm群で、雌性ラットでは25000 ppm以上の用量群で認められた。100000 ppm群雌性ラットでは死亡例1例、体重減少がみられた。雌性マウス 100000 ppm群では全例死亡した。雄性マウス50000 ppm群, 雌性マウス25000 ppm以上の用量群では体重減少が認められた。NTP, 1982 ¹⁾		
2.2	B6C3F1マウス及びF344系ラットそれぞれに1群雌雄10匹ずつアジピン酸ジオクチルを0, 1600, 3100, 6300, 12500, 25000 ppm 飼料に混入して13週間投与した。その結果、ラット高用量2群雄では体重増加抑制が認められたが、その他、被験物質投与に起因した変化はみられなかった。		

マウスでは3100 ppm以上の用量群雄で体重増加抑制が認められた。その他、被験物質に起因した変化はみられなかった。NTP, 1982¹⁾

- 2.3 ラットにアジピン酸ジオクチル 0.4, 1.0, 2.0 g/kgを6か月間強制経口投与した結果、血中酵素に変化は認められなかったが、スルフヒドリル化合物濃度が上昇した。投与開始初期には肝代謝能は抑制されたが、6か月後には亢進していた。NTP, 1982¹⁾
- 2.4 ラットにアジピン酸ジオクチル 0.1 g/kgを10か月間強制経口投与した結果、中枢興奮性が抑制された。Andreena GA, 1972¹⁾

3 遺伝毒性

3.1	試験	使用細胞	被検物濃度	結果	
	復帰変異原性	サルモネラ菌 TA100, TA1535, TA1537, TA98,	直接法, 代謝活性化法: 100-10000 μ g/plate	陰性	Zeiger E. et al. 1985 ⁴⁾
	優性致死	Swiss白色マウス 腹腔内投与	0, 0, 0.47, 0.93, 4.7, 9.3 g/kg	陽性	Singh AR et al., 1975 ^{1,3)}
	優性致死	Swiss白色マウス 腹腔内投与	1000mg/kg	陽性	Singh AR et al., 1975 ⁵⁾
	DNA Synthesis	F344系ラット肝細胞	378 μ mol/kg	陰性	Busser MT et al., 1987 ⁶⁾
	染色体異常	ハムスター 卵巣細胞由来	400mg/L		RTECS 7)
	Phage inhibition	大腸菌	25 μ g/well	陰性	Rossman TG et al., 1991 ⁸⁾
	in vivo-in vitro Replicative DNA synthesis	B6C3F1マウス 経口	1000, 200 mg/kg	陽性	Miyagawa M et al., 1995 ⁹⁾

4 癌原性

- 4.1 1群雌雄50匹ずつのB6C3F1マウス及びF344系ラットそれぞれにアジピン酸ジオクチルを0, 12000, 25000 ppm 飼料に混入して103週間投与した。その結果、ラット25000 ppm群では体重増加抑制が認められた。生存率は対照群, 12000, 25000 ppm群ラットそれぞれ、雄では68%, 68%, 80%で、雌では58%, 78%, 88%であった。腫瘍性・非腫瘍性病変の発生頻度は対照群、投与群で差は認められなかった。従って、ラットではアジピン酸ジオクチルに催腫瘍性はないとみなした。マウスでは、投与群の平均体重は対照群のそれと比較して低下がみられた。生存率は対照群, 12000, 25000 ppm群マウスそれぞれ、雄では72%, 64%, 82%で、雌では84%, 78%, 73%であった。肝細胞腺腫の発生頻度は雄では投与量に応じて増加し、高用量群では統計学的に有意差が認められた。しかし、肝細胞癌の発生頻度は投与群雄で増加がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。雌では、肝細胞腺腫及び肝細胞癌ともに投与量に応じて増加し、統計学的有意差を伴っていた。従って、B6C3F1マウスではアジピン酸ジオクチルの催腫瘍性は陽性とみなした。NTP, 1982¹⁾
- 4.2 ラットにアジピン酸ジオクチルを0, 0.1, 0.5, 2.5%飼料に混入して2年間投与した。その結果、合計33種類の腫瘍が観察され、リンパ腫、腺腫が主なものであったが、1例で線維腫が認められた。また、2例で乳腺癌、1例で腎臓の癌腫がみられたが、これらの腫瘍の発生頻度は対照群と投与群で差はなく、混餌投与による影響も認められなかった。これらのことから、ラットにアジピン酸ジオクチルの催腫瘍性はないとみなされた。Hodges HC et al. 1976¹⁾

- 4.3 イヌにアジピン酸ジオクチルを0, 0.07, 0.15, 0.2%飼料に混入して1年間投与した。その結果、腫瘍は認められなかった。Hodges HC et al. 1976¹⁾
- 4.4 C3H/AnFマウスにアジピン酸ジオクチルを含めて6種類の化合物を皮下及び経皮投与してがん原性を調べた。3種類はがん原性陽性物質を選択した。アジピン酸ジオクチルは1群雌雄50匹に10 mgを皮下投与し、0.1, 10 mgを剃毛した背部皮膚に貼付した。いずれの動物も寿命まで観察した。その結果、投与に起因した毒性所見はみられず、薬物に起因した催腫瘍性も認められなかった。Hodges HC et al. 1976¹⁾
- 4.1 B6C3F1マウス雌雄にアジピン酸ジオクチルを飼料に25000, 12000 ppm混入して雄では102-104週間、雌では105-106週間投与した。その結果、肝細胞腺腫、肝細胞癌の頻度増加が認められ、催腫瘍性は陽性と判断された。Kluwe WM et al., 1982¹⁰⁾
- 4.2 F344系ラット雌雄にアジピン酸ジオクチルを飼料に25000, 12000 ppm混入して102-104週間投与した。その結果、催腫瘍性は認められなかった。Kluwe WM et al., 1982¹⁰⁾

5 生殖発生毒性

- 5.1 妊娠ラットにアジピン酸ジオクチルを妊娠5, 10, 15日に0, 0.93, 4.7, 9.3 g/kg 腹腔内に投与した。妊娠20日目に屠殺して、胚・胎児毒性、催奇形性を調べた。投与群の胚吸収率は低用量から5.3, 3.1, 7.0%で対照群とほぼ同等か、わずかに高い値であった。胎児奇形が対照群1例、4.7g/kg群1例、9.3g/kg群2例に認められた。骨格異常が対照群6.3%, 低用量群より3.6%, 9.4%, 7.1%であった。内臓異常は低用量群より0%, 3.2%, 4.0%であった。対照群には内臓異常は認められなかった。アジピン酸ジオクチルでは胎児体重の増加抑制がみられた。これらのことから、催奇形性はないとみなした。Singh AR et al., 1975¹³⁾
- 5.1 ラットにアジピン酸ジオクチルを妊娠5～15日に腹腔内投与した試験では、30 g/kg群で特定の発育異常が認められ、15 g/kg群では胎児・胚への影響がみられた。7)?????

6 局所刺激性

- 6.1 白色ウサギ6匹にアジピン酸ジオクチル原液 0.1 mLを片側の眼に点眼して24, 48, 72時間目に刺激性をDraize法で評価した。その結果、いずれの時点でも刺激性は認められなかった。CTFA 1967¹⁾
- 6.2 白色ウサギ6匹にアジピン酸ジオクチル原液 0.5 mLを健常皮膚、損傷皮膚に貼付して24時間閉塞した。24及び48時間目に皮膚の状態をDraize法で評価した結果、24時間目で軽微で僅かに認識できる紅斑が全例に認められた。これらの変化は72時間目には完全に消失または減弱がみられた。一次刺激性評点は0.83で極めてわずかな刺激性(very mild irritant)とみなされた。CTFA 1967¹⁾
- 6.3 白色ウサギ雌6匹を用いて、アジピン酸ジオクチルを0.175%含有する製剤の粘膜刺激性を調べた。製剤0.1 mLを性器粘膜に単回投与した。7日間観察したが、刺激性は認められなかった。CTFA, 1982¹⁾

7 その他の毒性

7.1 依存性

7.2 抗原性

- 7.2.1 アジピン酸ジオクチルをオリーブ油に0.1%に希釈して、白色モルモット10匹の皮内に投与して、感作能を調べた。投与は隔日、週3回、合計10回実施した。初回投与は0.05 mL、以後は0.1 mLとした。最終投与後2週目に0.05 mLを感作した。観察はいずれも投与24時間後に行い、評点をつけた。その結果、アジピン酸ジオクチルの感作能はないとみなされた。CTFA, 1967¹⁾

8 ヒトにおける知見

- 8.1 誤用 報告なし。

8.2 その他

- 8.2.1 アジピン酸ジオクチルを0.01%含有する口紅の感作能及び刺激性についてSchwartz-Peckパッチ法を用いて調べた。100名の清浄した背部に24時間パッチを閉塞貼付した。同時に開放パッチも48時間貼付した。14日間の休薬後、第2回目の閉塞及び開放パッチを施した。48時間後に評価を行った。また、360nmの紫外光を12インチの距離から1分間照射した。この部位は照射後48時間目に評価した。100名中2名では、初回の開放パッチで軽度な紅斑が認められ、1例では第2回の開放パッチで重篤な紅斑、水疱がみられた。紫外線照射では変化は認められなかった。これらのことから、刺激性はなく、感作能及び光刺激性はないとみなされた。CTFA, 1977¹⁾
- 8.2.2 アジピン酸ジオクチルを0.01%含有する口紅についてSchelanski and Shelanski Human Repeated Insult Patch Test法を用いて光刺激性を調べた。49名の皮膚に24時間開放及び閉塞パッチを10回貼付した。2-3週間の休薬後、11回目の感作パッチを48時間貼付し、パッチを剥離後評価した。また、360nmの紫外光を12インチの距離から1分間照射した。本試験では光刺激性は認められなかったが、3名では軽度な反応がみられた。重度な反応は第6回目の開放パッチ後1例、第11回目の感作開放パッチで1例に認められた。CTFA, 1977¹⁾
- 8.2.3 アジピン酸ジオクチルを9.0%含有する化粧水についてDraize-Shelanski patch test変法で209名の男女を用いて感作能及び刺激性を調べた。化粧水は希釈することなく、週3回3週間背部皮膚に貼付した。パッチは除去後、次のパッチ貼付前に評価した。2週間の休薬後、48時間感作パッチを2回貼付し、貼付後48、96時間目の反応を評価した。その結果、中等度ないし重度な紅斑が認められ、1例では、第2回目の感作後、貼付部分の25%以上に斑点を伴う紅斑がみられた。CTFA, 1978¹⁾
- 8.2.4 アジピン酸ジオクチルを9.0%含有する化粧水についてDraize-Shelanski patch test変法を用いて151名の男女を用いて感作能及び刺激性を調べた。その結果、2例で刺激性が認められたが、意義ある感作能、一次刺激性とはみなさなかった。CTFA, 1976¹⁾
- 8.2.5 アジピン酸ジオクチルを0.175%含有する化粧水について21日間の累積刺激性を調べた。化粧水0.2 mLをコットンパッチに含ませ11名の女性の背部に貼付した。貼付後23時間目に除去し、1時間後に評価した。その結果、評点は72/630であった。そのため、軽度な刺激性(lightly irritating)とみなされた。HTR, 1978¹⁾
- 8.2.6 アジピン酸ジオクチルを9.0%含有する製剤を用いて光パッチテストをヒトで実施した。25名に製剤0.1 mLのパッチを施した。24時間後にパッチを除去して150WキセノンランプでUVA及びUVB(290-400 nm)を照射した。48時間後に照射部位の刺激性を評価した。これを週2回繰り返して、合計6回の光照射を行った。10日間後に感作パッチを24時間貼付して、その後に光照射を3分を行った。この時の評点は照射後0.25, 24, 48, 72時間後に実施した。その結果、25名全員、光毒性、光アレルギー性を認めなかった。Hodge HC, et al., 1966¹⁾

引用文献

- 1) Anonymous Final Report on the Safety Assessment of Dioctyl Adipate and Diisopropyl Adipate. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 101-130
- 2) Anonymous Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA. Gesellschaft Deutscher Chemiker. Weinheim ; New York : VCH) 1997: -: 153-
- 3) Singh AR, Lawrence WH, Autian J. Dominant Lethal Mutations and Antifertility Effects of Di-2-Ethylhexyl Adipate and Diethyl Adipate in Male Mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1975;32:566-575
- 4) AMA Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine. (Chicago, IL) V.2-10, 1950-54. For publisher information, see AEHLAU. CODEN Reference: 4,119,1951
- 5) Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of Di(2-ethylehexyl) phthalate and related chemicals in Salmonella. Environ. Mutagen. 1985; 7: 213-232

- 6) Busser MT, Lute WK Stimulation of DNA synthesis in rat and mouse liver by various tumor promoters. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1433-1437
- 7) : Environmental and Molecular Mutagenesis. (Alan R. Liss, Inc., 41 E. 11th St., New York, NY 10003) V.10- 1987-
CODEN Reference: 10(Suppl
- 8) Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boone P, Klein CB, Wang Z et al. Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the Microscreen assay and a comparison with *S. typhimurium* mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. *Mutation Research*. 1991; 260: 349-367
- 9) Miyagawa M, Takawawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, et al. The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens *Mutation Research* 1995; 343: 157-183
- 10) Kluwe WM, Huff JE, Matthers HB, Irwin RI, Haseman JK Comparative chronic toxicities and carcinogenic potentials of 2-ethylhexyl-conataiing compounds in rats and mice. *Carcinogenesis* 1985; 6: 1577-1583

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

和名: アジピン酸ポリエステル	No.: 16
英名:	コード: 105282
CAS登録番号:	
別名:	
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP() <input type="checkbox"/> 薬添規() <input type="checkbox"/> 局外規() <input type="checkbox"/> 食添() <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input type="checkbox"/> 外原規() <input type="checkbox"/> USP/NF() <input type="checkbox"/> EP() <input type="checkbox"/> FDA	
最大投与量: 一般外用剤 235 mg/g <input type="checkbox"/> GRAS	
該当文献なし。 1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 7.1 依存性 7.2 抗原性 8 ヒトにおける知見 8.1 誤用 8.2 その他	
引用文献	

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

和名:	アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS	No.:	38
英名:	Aminoalkyl Methacrylate Copolymer RS	コード:	109100
CAS登録番号: 33434-24-1			
別名:	オイドラギットRS、オイドラギットリタードS(104813)、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、Polyethylacrylate・methylemethacrylate・trimethylammonioethylmethacrylatechlorid		
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP() <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規() <input type="checkbox"/> 食添() <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input type="checkbox"/> 外原規() <input type="checkbox"/> USP/NF() <input type="checkbox"/> EP() <input checked="" type="checkbox"/> FDA		
最大使用量:	経口投与 97.6mg、歯科外用及び口中用 20mg/g <input type="checkbox"/> GRAS()		
JECFAの評価:			
1 単回投与毒性			
2 反復投与毒性			
3 遺伝毒性			
4 癌原性			
5 生殖発生毒性			
6 局所刺激性	6.1 雌性New Zealand白色ウサギの眼粘膜にオイドラギッドRSまたはRLを投与したとき、24時間までの角膜、虹彩、および結膜にて刺激症状はみられなかった。これよりRSおよびRLは眼科用製剤のデリバリー用の無刺激性の溶媒として適していると思われた。 ¹⁾ (Pignatello et al., 2002)		
7 その他の毒性			
8 ヒトにおける知見			
引用文献	1) Pignatello R, Bucolo C, Puglisi G. J Pharm Sci. 2002; 91;2636-41		

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月19日	新規作成

和名:	DL-アラニン	No.:	43
英名:	DL-Alanine	コード:	101962
CAS登録番号: 302-72-7			
別名: α -アミノプロピオン酸、dl- α -aminopropanoic acid, dl- α -aminopropanoic acid			
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003年) <input type="checkbox"/> 局外規 <input checked="" type="checkbox"/> 食添 <input type="checkbox"/> 粧原規・粧配規 <input type="checkbox"/> 外原規 <input type="checkbox"/> USP/NF <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input type="checkbox"/> FDA			
最大投与量: 経口投与 600mg、一般外用剤 30mg/g <input type="checkbox"/> GRAS			
JECFAの評価: 非収載			
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 7.1 依存性 7.2 抗原性 7.3 その他 7.3.1 アミノ酸の、腎臓に対する影響を調べるために、SDラットに各アミノ酸を80分間点滴した。コントロールにはウレアあるいはデキストリン等張液を用いた。GFR(糸球体濾過率)を測定したところ、カチオンアミノ酸(リジン、アルギニン)以外の全てのアミノ酸を点滴したものはコントロールに比べてGFRが減少していた。また、アミノ酸を点滴したものはコントロールに比べGFRが減少していた。また、アミノ酸を点滴した全てのラットに僅かな尿細管の損傷が見られた。これらの結果により、アミノ酸は腎臓毒性を持つ可能性があり、これらの腎臓毒性はアミノ酸の不変部分、すなわちグリシンによるものである可能性がある。1) 7.3.2 以前の臨床的、実験的データは分子に特徴を有する特殊アミノ酸は腎機能に影響を与えることを示唆している。本研究では腎毒性についてのアミノ酸の分子基礎及び範囲を明確にするために行った。31匹のSD系ラットを用い、80分間アミノ酸を125 μ mole/kg/minで点滴注入した。実験には陽イオン型アミノ酸としてリジン、アルギニンを、陰イオン型アミノ酸としてグルタミン酸、アスパラギン酸を、中性アミノ酸としてアラニン、グリシンを用いた。尚、対照として尿素又はデキストロースを80分間同様に処置した(8匹)。GFR(糸球体濾過率)を点滴開始40分前、点滴中及び点滴140分後に測定した。アルブミンの排泄速度は放射線免疫測定法(radioimmunoassay)で行った。			

点滴した全てのアミノ酸は対照と比較してGFRを有意に低下させた(陽イオン型アミノ酸: $62 \pm 4\%$ 、陰イオン型アミノ酸: $57 \pm 5\%$ 、中性アミノ酸: $33 \pm 1\%$ 、対照群: $8 \pm 4\%$)。陽イオン型アミノ酸はアルブミン排泄を有意に増加させた($360 \pm 72\%$ 、 $P < 0.001$)。アミノ酸を点滴したラットでは対照群に比し、軽度の尿細管障害が認められた。これらの結果は以下のことを示唆している。①アミノ酸は一般に腎毒性の潜在物質である。②腎毒性は、不変部分を有するグリシンがGFRを有意に低下($32 \pm 1\%$)させたことから部分的にはアミノ酸の不変部分から生じる。③アミノ酸のGFR低下能は分子中の或る変異部によって強められる。しかし、変異部分の電荷は重要な因子ではなかった。④アミノ酸によるアルブミン排泄亢進はGFR低下とは異なる機序によるものと思われる。アミノ酸点滴注入はARFの患者で一般的に行われているので、かかる治療は腎機能及びARFの回復に影響を及ぼす可能性を考慮すべきである。²⁾

8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) Olney JW(1973),N ENGL J MED,289(8),391-395
- 2) Zager RA, Johannes G, Tuttle SE, Sharma HM. J Lab Clin Med. Jan;101(1):130-40. (1983)

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

和名:	L-アラニン	No.:	44
英名:	L-Alanine	コード:	003609
CAS登録番号: 56-41-7			
別名: 2-アミノプロピオン酸、S-2-aminopropanoic acid , L- α -aminopropanoic acid			
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP() <input type="checkbox"/> 薬添規() <input checked="" type="checkbox"/> 局外規(2002) <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input type="checkbox"/> 外原規() <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input type="checkbox"/> EP() <input type="checkbox"/> FDA			
最大投与量: 静脈内注射160 mg、筋肉内注射 40mg/g <input type="checkbox"/> GRAS			
JECFAの評価: 非収載			
下記内容についてはDL-アラニンを参照されたい。			
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 8 ヒトにおける知見			
引用文献			

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

和名:	アラビアゴム末	No.:	46
英名:	Powdered Acacia	コード:	001036
CAS登録番号:			
別名:			
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規() <input type="checkbox"/> 局外規() <input type="checkbox"/> 食添() <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input type="checkbox"/> 外原規() <input type="checkbox"/> USP/NF() <input type="checkbox"/> EP() <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 経口投与 1g、筋肉内注射 40mg、皮下注射 12.5mg、一般外用剤 30mg/g、舌下適用 460mg、直腸 膣尿道適用 4g、歯科外用及び口中用 510mg <input type="checkbox"/> GRAS()			
JECFAの評価:			
該当文献なし。アラビアゴムを参照されたい。 1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 8 ヒトにおける知見			
引用文献			

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月15日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed : Powdered Acacia)

和名:	アルギン酸 (アンモニウム塩, カルシウム塩, カリウム塩及びナトリウム塩を含む)	No.:	69		
英名:	Alginic acid	コード:	100364		
CAS登録番号: 9005-32-7					
別名:	Norgine, polymannuronic acid				
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP() <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規() <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規() <input type="checkbox"/> 外原規() <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(27/22) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input checked="" type="checkbox"/> FDA				
最大使用量:	経口投与 984 mg, 眼科用剤 1 mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS()				
JECFAの評価:	第35回会合に関する報告書の§2.2.3に記載された低吸収化合物(セルロース, 多価アルコール, ゴム, デンプン)と同様であり, 通常, これらの化合物では『ADIは規定しない』と指定していることから, 委員会ではアルギン酸, 並びにそのアンモニア塩, カルシウム塩, カリウム塩及びナトリウム塩について, ADIには『規定しない』と指定した。しかしながら, この作用を有する他の化合物と同様に, 多量の摂取により緩下作用を生ずる可能性があることを指摘した。				
1 単回投与毒性					
1.1 LD ₅₀ ¹⁾					
	化合物	動物種	投与経路	LD₅₀ (mg/kg)	
	アルギン酸	ラット	腹腔内	1600	Thienes et al., 1957
	アルギン酸ナトリウム	マウス	静脈内	<200	Solandt, 1941
	アルギン酸ナトリウム	マウス	腹腔内	500 (LDLo)	Arora et al., 1968
	アルギン酸ナトリウム	ラット	経口	>5000	Woodward Research Corp. 1972
	アルギン酸ナトリウム	ラット	静脈内	1000	Sokov, 1970
	アルギン酸ナトリウム	ウサギ	静脈内	約100	Solandt, 1941
	アルギン酸ナトリウム	ネコ	腹腔内	約250	Chenoweth, 1948
	アルギン酸カルシウム	ラット	静脈内	64	Sokov, 1970
	アルギン酸カルシウム	ラット	腹腔内	1407	Sokov, 1970
2 反復投与毒性¹⁾					
2.1	アルギン酸カリウム5%含有飼料では緩下薬様症状がみられたが, アルギン酸カルシウムでは認められなかった。(Thienes et al., 1957)				
2.2	雌雄各4匹/群のCD(SD)系ラットに通常飼料もしくはアルギン酸ナトリウム10%含有飼料(デンプンの代わりに)を12日間供与した。アルギン酸群では糞中の脂質が5倍増加した。コレステロールの低下がみられたが顕著ではなかった。糞中のステロールの軽度の増加が認められた。(Mokady, 1973)				
2.3	雄性SD系ラット(5-7匹/群)に5%ショ糖の代わりに5%アルギン酸ナトリウムを含む無繊維食を2もしくは4週間供与したところ, 膵臓-胆汁分泌の増加が認められた。同様にしてアルギン酸もしくはアルギン酸カルシウムを投与した場合, 膵臓及び胆汁分泌への影響は認められなかった。(Ikegami et al., 1989)				

- 2.4 21日齢の雄性Wistar系ラット(10匹/群)に10%カゼイン含有飼料もしくは0, 0.5, 1, 2, 3%アルギン酸ナトリウムを含む大豆タンパク10%含有飼料を4週間供与した。アルギン酸ナトリウムのタンパク効率への影響は認められなかった。(Mouecoucou et al., 1990)
- 2.5 1群5匹のラットにアルギン酸5, 10, 20%含有飼料を2カ月間供与した。20%含有飼料群において摂餌量及び体重増加量の低下が認められた。より低用量群では影響はみられなかった。(Thienes et al., 1957)
- 2.6 1群6匹のラットにアルギン酸ナトリウム5, 10, 20, 30%含有飼料を10週間供与した。20%及び30%含有飼料群では投与2週までに飢餓性衰弱によると考えられる死亡率の増加が認められた。10%及び5%含有飼料群では生存期間への影響はみられなかった。10%含有飼料群では体重増加量の軽度の低下がみられた。5%含有飼料群では体重増加量への影響は認められなかった。(Nilson & Wagner, 1951)
- 2.7 1群雌雄各10匹のWistar系ラット(体重: 46.0-47.3 g)に低粘性アルギン酸ナトリウムを0, 5, 15, 45%含有飼料を4週間もしくは13週間供与した。体重を週1回記録した。摂餌量は投与1-4週及び投与12-13週に算出した。投与1週間には糞の採取を行った。糞の外観の観察は90日間に一定の間隔で行った。4週間投与後、対照群, 5%及び45%含有飼料群を処分した。投与13週にすべての動物について血液学的検査(Hb, Ht, Er, Leu, Diff)を行った。投与14週にすべての動物を剖検し、相対臓器重量の算出及び病理組織学的検査(約25臓器)を行った。投与1週に45%含有飼料群において異常な脱毛がみられ、結果としてほぼ完全に脱毛した。投与初期に45%含有飼料群では重篤な下痢が認められた。15%含有飼料群では、投与1週に糞の軽度の異常がみられたのみであった。45%含有飼料群では成長の遅延が顕著に認められた。15%含有飼料群の成長は正常に推移した。投与末期の2週間はbatchの異なる被験物質を供試した。その結果、顕著な体重減少がみられ、12週の時点において完全な回復は認められなかった。15%含有飼料群では摂餌量の低下が最終投与週でみられたが、被験物質の変更によるものと考えられた。飼料摂取量100 g当りの糞量は、アルギン酸ナトリウム摂取群で明らかに増加した。血液学的検査において異常はみられなかった。15%含有飼料群では、盲腸重量(内容物の有無に関わらず)の明らかな増加が認められた。剖検では、盲腸の腫大、拡張及び重量増加がみられた。病理組織学的検査では、15%含有飼料群の雄10匹中6匹、雌10匹中3匹の膀胱で乳頭腫を伴う尿路上皮の肥厚がみられた。腎盂の肥厚した尿路上皮もしくは腎乳頭の小石灰沈着が15%含有飼料群の雄10匹中6匹、雌10匹中2匹で認められた。これらの変化は、対照群では認められなかった。(Feron et al., 1967)
- 2.8 2群(5匹/群)の雄性モルモットの飲水にアルギン酸ナトリウムを1%添加し10週間投与した。更に4群(6匹/群)の動物を7カ月間投与試験に供した。異常は認められず、結腸の潰瘍も観察されなかった。(Watt & Marcus, 1972)
- 2.9 1群6匹のビーグル犬に5%及び10%アルギン酸ナトリウム含有飼料を1年間供与した。体重増加量、行動、一般状態、血液検査値、尿検査値、BUN、血糖及びAl-pはいずれも正常範囲内であった。剖検、病理組織学的検査において、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。(Woodard Research Corp., 1959)

3 遺伝毒性¹⁾

試験の種類	試験系	投与量・濃度	結果
復帰突然変異試験	ネisseria	~10 mg/plate	陰性(+S9) Isidate et al., 1984
染色体異常試験	チャイニーズハムスター (CHL細胞)	~10 mg/plate	陰性(-S9) Isidate et al., 1984
染色体異常試験	チャイニーズハムスター (CHO細胞)	1, 50, 100mg/mL	陰性(-S9) Larripa et al., 1987
優性致死試験	マウス ICr/Ha Swiss系	82, 200, 1000 mg/kg, i.p. (アルギン酸)	陰性 Epstein et al., 1972

4 癌原性¹⁾

4.1 雌雄各75匹のSwiss系マウス(6週齢)に通常飼料(対照)もしくはアルギン酸ナトリウム含有飼料を89週間供与した。アルギン酸ナトリウムの添加量を漸増し39週で25%とした。対照飼料にはアルギン酸ナトリウムを添加せず、同量のデンプンを添加した。一般状態、行動及び糞の外観についての観察を毎日行った。体重測定は1週、2週及び4週に行い、それ以降は4週間毎に実施した。摂水量は1群雌雄各5匹以上について87週に測定した。血液学的検査は、1群雌雄各10匹について40週及び78週に実施した。血糖及びBUNは、1群雌雄各10匹について78週及び86週に一晚の絶食後に測定した。尿検査は、1群雄5匹、雌8匹以上を用いてそれぞれ84週及び86週に行った。87週に投与群の生存例の半数に対照飼料を供与し、2~5週後に各群の雄6~8匹について尿検査を行った。82週及び85週に各群の雄4~5匹について糞のpHを測定した。80週に各群の雌雄各10匹、89~92週にすべての生存例を殺処分し、臓器重量の測定、剖検及び病理組織学的検査を行った。対照群の雄では39週から65週に、アルギン酸塩群の雄では投与後6ヵ月間に出血性心筋炎による死亡が高率に認められた。この系統のマウスにおいては一般的な変化である。アルギン酸塩投与群の平均体重の低下が、雄では8週から、雌では20週から認められた。アルギン酸塩は、マウスにおいて顕著な摂水量の増加(対照群の5~10倍)、尿量の増加、尿失禁(雄8匹、雌2匹)、pHの上昇、比重の低下、BUNの増加、腎臓重量の増加、腎杯の拡張及び遠位尿細管拡張の増加からなる腎毒性を示した。更に盲腸及び結腸の腫大並びに尿の変化が認められたが、これらの変化は可逆的であり、87週間の投与後、2~5週の休薬により完全にもしくはほぼ消失した。尿細管内石灰沈着もしくは腎盂の結石の発現率は休薬により低下しなかった。15%アルギン酸ナトリウム含有飼料を供与したラットでみられた腎乳頭及び腎盂上皮の過形成を伴った腎盂の石灰沈着は、マウスでは認められなかった。おそらく低比重な尿の尿量増加並びに摂水量の増加が、25%含有飼料群のマウスにおいて腎盂における石灰沈着及び結石形成を抑制したものと考えられた。更に、15%含有飼料供与のラットでみられた膀胱上皮の過形成はマウスでは認められなかった。アルギン酸ナトリウムのがん原性を示唆する結果は認められなかった。(Til et al., 1986)

4.2 幼若マウス(ICR/HA系)の生後1, 7, 14及び21日に、それぞれ0.1, 0.1, 0.2及び0.2 mLのアルギン酸懸濁液(10, 100 mg/mL)もしくは媒体を頸部皮下に投与した(アルギン酸投与群の総投与量は6及び60 mg)。通常飼料で49~53週間飼育した。各群の動物数は、媒体対照群、6 mg群及び60 mg群でそれぞれ170, 20及び79匹であった。腫瘍発生率は、正常範囲内であった。21日には6 mg群の20匹中16匹が、60 mg群では79匹中16匹が生存し、媒体対照群では170匹中147匹の生存が認められた。49週には6 mg群の20匹中10匹が、60 mg群では79匹中11匹のみが生存し、媒体対照群では170匹中118匹の生存が認められた。低用量群の動物数が限定されていること、高用量群の生存数が少ないこと及び実験期間が短いことから、本試験はアルギン酸のがん原性を評価するのに適当ではないものと考えられた。(Epstein et al., 1970)

4.3 製造元の異なる2種類のアルギン酸ナトリウムからなる5%含有飼料を、1群10匹の雄性ラット2群に、ほぼ一生に相当する期間(最長128週間)供与した。生存日数、最大体重、摂餌量及び摂水量に影響は認められなかった。剖検において異常はみられなかった。病理組織学的検査は行わなかった。(Nilson & Wagner, 1951)

5 生殖発生毒性¹⁾

5.1 1群40匹のラット(性を均等に割付け)に通常飼料もしくは5%アルギン酸ナトリウム含有飼料を2年間供与した。この期間に約半数のラットをF1世代の産出のため(更に続いてF2世代を産出するため)、一回繁殖させた。2年間の親動物並びに次世代(F1及びF2)の成長率に、投与群と対照群の差は認められなかった。生殖能は正常であった。親動物の血液学的検査値は、F2世代の検査値と同様に正常であった。投与期間終了後の親動物、並びに成長前期のF1及びF2の剖検及び多組織における病理組織学的検査において、異常は認められなかった。(Morgan et al., undated)

6 局所刺激性

7 その他の毒性

7.1 免疫毒性¹⁾

4匹のマウスにアルギン酸ナトリウム (*Mycrocystis pyriforma* 由来) の100 ug をSRBC接種の4日前に投与した。接種7日後採血し、血清中のSRBC抗体について赤血球凝集反応により検査した。アルギン酸ナトリウム投与により、凝集抗体価の明らかな上昇が認められた。しかしながら、再検査の結果は陰性であった。(Mayer et al., 1987)

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

8.2 その他

8.2.1 6人の健康成人にアルギン酸ナトリウムの8gを7日間投与したところ、悪影響は認められなかった。(Millis & Reed, 1947)

8.2.2 臨床症状により塩の制限が必要な3人の患者に、アルギン酸15gを1日3回7日間経口投与した。糞中ナトリウム及びカリウム排泄のわずかな増加がみられたが、血清中電解質濃度の変化は認められなかった。(Feldman et al., 1952)

8.2.3 6人の本態性高血圧患者に、アルギン酸カリウムを10%を含むアルギン酸の45gを5~9週間毎日服用させた。また、浮腫状態にある3人の患者には同用量を約1週間服用させた。良好な耐容性がみられ、胃腸管障害も発現しなかった。(Gill & Duncan, 1952)

8.2.4 5人の健康成人男性ボランティアに、アルギン酸ナトリウムの175 mg/kg/日を7日間投与した後、200 mg/kg/日を16日間投与した。毎日の服用量は、1日量を3回に分け間隔をおいて投与した。被験液は、秤取したアルギン酸ナトリウムを冷却した蒸留水220 mLに加えて速やかに攪拌することにより作製した。その後24時間は、各ボランティアが服用前にその親水コロイドを一定量のオレンジジュースに加え濃厚な液状ゲルに水和することを許可した。投与期間に先行して、同容量のオレンジジュースを投与する7日間の対照投与期間を設けた。投与期間中を通して、明らかなアレルギー反応に関する質問を行った。対照投与3日、被験液投与最終日である23日及び休薬期間最終日である7日に、以下の項目について検査した。絶食下の血糖、血漿インスリン、呼気中水素濃度、血液学的検査 (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC, WBC, 白血球分画, 血小板)、及び血液生化学的検査 (Na, Cl, K, CO₂, Urea, LDH, AST, Bili, Al-p, P, Ca, TP, Alb, Crea, 尿酸塩, lipid, CHO, HDL, TG)。定期的尿検査は対照投与期間及び被験液投与期間3週に実施した。5日間の便収集は対照投与期間の2~6日及び被験液投与期間の16~20日に行った。糞便の輸送時間、湿重量、乾燥重量、水分含量、pH、潜血、中性ステロール、脂肪、揮発性脂肪酸、及び胆汁酸を測定した。アレルギー反応の報告及び発現はなかった。糞便の輸送時間に対する明らかな影響を示さずに乾燥重量及び湿重量並びに水分含量の顕著な増加が認められたことから、アルギン酸ナトリウムの膨張性物質様の作用が示唆された。pHには変化はみられなかった。揮発性酸は4人で増加がみられたが、1人は減少した。中性ステロール及び胆汁酸に変化はみられなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、インフルエンザに罹患した1人におけるいくつかの検査値を除いて異常は認められなかった。(Anderson et al., 1991)

8.2.5 製粉における乾燥海藻ダスト及び純粋なアルギン酸塩化合物に暴露されているアルギン酸塩工場の208人の労働者に対して、肺過敏症についての検査を行った。労働者208人のうち15人において、明らかに業務上のダスト曝露に関連した症状が認められた。血清学検査において、明らかな症状がみられた15人のうちの8人及び明らかな症状が認められなかった1人の血清中に沈降抗体が認められた。これらの16人の労働者の胸部レントゲンには正常であった。業務に関連し

た呼吸器系症状もしくは血清中沈降抗体のどちらか一方もしくは両方 (12人中3人) が観察された12人の労働者は、最大1時間生の海藻ダストを含む大気を曝露された。曝露前、曝露直後、曝露1, 3, 5及び24時間後に肺機能検査を行った。Transfer Factor (ガス拡散能) の低下を伴う遅延性の肺体積の損失を引起す、急性の時に重篤な気道閉塞で示される可逆的な肺機能の低下が認められた。(Henderson et al., 1984)

引用文献

- 1) FAO/WHO. WHO Food Additives Series 30, Thirty-ninth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年03月05日	新規作成

和名:	アルギン酸プロピレングリコールエステル	No.:	71
英名:	Propylene Glycol Alginate	コード:	003018
CAS登録番号: 9005-37-2			
別名:	アルギン酸プロピレングリコール		
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP() <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規() <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <input checked="" type="checkbox"/> 粧原基・粧配規(1999) <input type="checkbox"/> 外原規() <input checked="" type="checkbox"/> USP(27) <input type="checkbox"/> EP() <input checked="" type="checkbox"/> FDA		
最大使用量:	経口投与 240 mg, 一般外用剤 11 mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS()		
JECFAの評価:	<p>委員会は、他の低吸収化合物（セルロース類、多価アルコール、ゴム、デンプン類及び他のアルギン酸塩）を用いた動物実験において認められた同様の作用（成長抑制及び軟便）に注目していた。委員会は、アルギン酸プロピレングリコールのADIは、開示されるプロピレングリコール量によってのみ制限されることを繰り返した。アルギン酸プロピレングリコールには、36%までプロピレングリコールが含まれる。この量すべてが加水分解すると仮定すると、プロピレングリコールのADIが0-25 mg/kgであることを考慮し、アルギン酸プロピレングリコールのADIとして0-70 mg/kg (100/36 x 25) を設定した。委員会はプロピレングリコールに関する新たな毒性試験に気がついてしたが、その化合物は対象となっていなかったため、そのデータは検討されなかった。委員会はプロピレングリコールについて将来の会議で討議することを推奨した。アルギン酸プロピレングリコールのADIは、プロピレングリコールのADIをもとに設定されていることから、同化合物についても同じ会議において再度討議することが推奨された。</p>		
1 単回投与毒性¹⁾			
1.1 LD ₅₀			
	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
	マウス	経口	7800 FDRL, 1976
	ラット	経口	7200 FDRL, 1976
	ハムスター	経口	7000 FDRL, 1976
	ウサギ	経口	7600 FDRL, 1976
1.2 1群60匹のラットにアルギン酸プロピレングリコールの5 g/kgを強制経口投与もしくは50%~70%含有飼料の混餌投与により24時間供与した。悪影響は観察されなかった。投与14日後剖検において、化合物投与に関連した異常は認められなかった。(Woodard Res. Corp., 1972)			
1.3 コーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールの10 gを経口投与したラットにおいて、一過性の機能低下が認められた。他に異常は認められなかった。(Newell & Maxwell, 1972)			
1.4 滅菌水で調製した2%アルギン酸プロピレングリコール水溶液の2 mLを、ウサギの皮下もしくは筋肉内に投与した結果、剖検及び組織学的検査において異常は認められなかった。腹腔内及び静脈内への同用量の投与において、全身性の影響は認められなかった。(Ouer et al.,			
2 反復投与毒性¹⁾			
2.1 マウス			
2.1.1 1群10匹のマウス(体重12-18 g) 4群に、0, 5, 15あるいは25%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を12か月供与した。39週に対照群及び15%含有飼料群の各1例を殺処分した。25%含有飼料群では、死亡率の増加、最大体重の低下、摂餌量の低下及び摂水量の増加が認められた。			

15%含有飼料群では、最大体重及び摂餌量の軽度の低下が認められた。これは、おそらく飼料の水分吸収が増加し摂餌量を制限するのに十分な容積になったためと考えられた。(Nilson & Wagner, 1951)

2.2 ラット

2.2.1 1群6匹の雌性ラット2群に、21.5%アルギン酸プロピレングリコール及び21.5%グルコース含有飼料もしくは21.5%グルコース含有通常飼料を4週間供与した。4週間投与後、各群2匹の動物を剖検し、残りの各群4匹の生存例には、さらに4週間通常飼料を供与した。その後、最初の対照群には21.5%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を、被験物質投与群には通常飼料を、それぞれ2週間供与した。被験物質投与群では軽度の発育遅延がみられたが、一般状態及び行動に異常は認められなかった。被験物質投与群では、粘液便が認められた。4週間投与後に剖検した各群2匹における肝臓、腎臓及び腸管の病理組織学的検査において異常は認められなかった。(MRCL, 1951)

2.2.2 15匹の雄性ラットに、5%(w/w)アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を30日間供与した。下痢は観察されず腸の動きも正常であった。尿検査において異常は認められなかった。すべてのラットにおいて盲腸の拡張がみられ、5匹においては回腸の一部の拡張が観察された。12匹のラットにおいては、軟性内容物を含む様々な程度の結腸の拡張が認められた。10匹のラットにおいて、軟らかい異常な型の糞が観察された。剖検においてその他の異常はみられなかった。病理組織学的検査は実施しなかった。(Anderson et al., 1991)

2.3. モルモット

2.3.1 1群3匹のモルモットの4群に、0, 5, 10もしくは15%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を26週間供与した。被験物質投与群において体重増加量の低下がみられたが、摂餌量に対照群との差は認められなかった。病理組織学的検査において、明らかな病変は認められなかった。(Nilson & Wagner, 1951)

2.4 ネコ

2.4.1 8匹の投与群及び1匹の対照群のネコに、ドッグフード及びサケ缶からなる飼料に、0, 5, 10あるいは15%のアルギン酸プロピレングリコールを添加し88日～111日間供与した。被験物質投与群の動物は、飼料の物性により摂食及び嚥下が困難であった。これらの動物は1日当たり100g以上のドッグフード及び30g以上のサケ缶を摂取できず、そのため体重が減少した。10及び15%含有飼料投与群では、軟便の発現頻度の増加が認められた。剖検及び病理組織学的検査において明らかに異常は認められなかった(詳細は不明)。(Nilson and Wagner, 1951)

2.5 ニワトリ

2.5.1 13日齢のニワトリ4群(1群の例数は不明)に0, 5, 10あるいは15%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を3-7週間供与した。すべての投与群において、摂食困難による成長率の低下が認められた。病理組織学的検査において、軽度の一過性の組織学的変化が対照群及び投与群で認められた(詳細は不明)。(Nilson & Wagner, 1951)

2.6 イヌ

2.6.1 1群雌雄3匹のビーグル犬3群に、0, 5あるいは15%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を1年間供与した。糞便の状態は15%含有飼料群で変動した。体重増加及び摂餌量は正常であった。血液学的検査値(詳細は不明)、血清尿素窒素、血清アルカリホスファターゼ及び血糖、並びに尿検査値(詳細は不明)に対する影響は認められなかった。臓器重量(10臓器)に対照群との差はみられなかった。病理組織学的検査(21組織)において、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。(Woodard, 1959)

3 遺伝毒性¹⁾

試験の種類	試験系	投与量・濃度	結果	
復帰突然変異試験	ネスミチフス菌(6菌株)	～10 mg/plate	陰性 ¹	Ishidate et al., 1984
	ネスミチフス菌(2菌株)	5% w/v	陰性 ²	SRI, 1972
	ネスミチフス菌(3菌株)	～0.6%	陰性 ¹	LBI, 1975
体細胞組み換え試験	酵母(D3)	～1% w/v	陰性 ²	SRI, 1972
	酵母(D4)	2.5, 5.0, 10%	陰性 ¹	LBI, 1975

宿主経路試験	マウスにネズミチフス菌 (TA1530, G46)を	～5 g/kg, p.o.(1～5日)	陰性	SRI, 1972
染色体異常試験	マウスに酵母(D3)をi.p.	～5 g/kg, p.o.(1～5日)	陰性	SRI, 1972
	CHL細胞	～1.0 mg/mL	陰性 ²	Ishidate et al.,1984; 1988
小核試験	ヒトWI-38細胞	～1.0 mg/mL	陰性 ²	SRI, 1972
	ラット骨髓	0.03, 2.5, 5.0 g/kg, p.o.(1～5日)	陰性	SRI, 1972
優性致死試験	ラット	0.03, 2.5, 5.0 g/kg, p.o.(1～5日)	陰性	SRI, 1972

¹ 代謝活性化存在下及び非存在下

² 代謝活性化非存在下

4 癌原性¹⁾

- 4.1 1群雌雄各10匹のラット(4週齢)の4群に、0, 5, 15もしくは25%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を寿命に相当する期間供与した。15及び25%含有飼料群では、生存日数の軽度の短縮及び摂餌量の軽度の低下が認められた。投与群のみでなく対照群のラットにおいても、心筋の線維化、肺炎及び加齢に伴う複合的な蓄積性の疾患による死亡がみられた。毒血症もしくは腸管に対する局所刺激性を示唆する病変は認められなかった。大容積の飼料は軟便及び粘性の便、並びに栄養失調による体重低下の原因と考えられた。臓器重量は測定しなかった。主要組織(肝臓、腎臓、脾臓、心臓、脳、肺、胃、小腸、大腸、卵巣/精巣)の病理組織学的検査において、異常はみられなかった。第5群の動物には15%アルギン酸プロピレングリコールを添加した別の基礎飼料を供与した。この群では摂餌量及び摂水量の増加が認められた。糞便も正常であった。この群は37週で殺処分した。(Nilson & Wagner, 1951)
- 4.2 1群雌雄20匹のラットに、多世代試験の親動物として0%及び5%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を2年間供与した。各群の雌雄各2匹を、投与1年に病理組織学的検査のために殺処分した。2年後のF0動物の生存率は、対照群では雄で67%、雌で78%、投与群では雄で56%、雌で58%であった。生存期間は761日であった。一般状態、皮膚、被毛、眼、平均体重、もしくは血液学的検査(雌雄各4匹/群)において異常は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査(主要6臓器)において、投与に起因した異常は認められなかった。(Morgan, 1959)

5 生殖発生毒性¹⁾

- 5.1 雌雄各20匹のラットに、0%及び5%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を供与した。5～6ヵ月後、F1動物を得るために何匹かの動物を交配させた。雌雄各7匹を対照群とし、雌雄各10匹を投与群に設定した。F1動物においても同様の飼料を供与し、4ヵ月後F2動物を得るために交配させた。F2動物は、雄9匹雌10匹を対照群に、雄9匹雌10匹を投与群に設定し、同様の飼料を供与した。F0動物は761日間生存したが、F1及びF2動物は202日及び212日にそれぞれ殺処分した。死亡率、一般状態、平均体重、生殖能、妊娠データ、哺育、並びにF1及びF2の生存率において、対照群との差は認められなかった。F2動物においてのみ血液学的検査を実施したが、異常は認められなかった。臓器重量は測定しなかった。剖検及び主要な6臓器の病理組織学的検査において異常はみられなかった。(Morgan, 1959)
- 5.2 1群22～32匹の妊娠マウス(CD-1)に、コーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールの0, 8, 36, 170あるいは780mg/kg/日を妊娠6～15日に経口投与した。170 mg/kg/日群まで、着床、母動物及び胎児の生存への影響は認められなかった。軟組織及び骨格における異常発現頻度は、対照群における自然発生性の頻度と差異はなかった。780 mg/kg/日群では、母動物毒性がみられ、32例中7例が死亡した。生存母動物及び胎児は、飼育期間中すべての点において正常であった。(FDRL, 1972)
- 5.3 1群24匹のWistar系妊娠ラットに、コーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールの0, 7, 33, 155あるいは720 mg/kg/日を妊娠6～15日に経口投与した。妊娠20日に帝王切開し、母動物及び胎児について病理学的影響及び催奇形性について検査した。被験物質投与の影響は認められなかった。(FDRL, 1972)