

- 5.4 1群20～23匹の妊娠ゴールデンハムスターに、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, 150あるいは700 mg/kg/日を妊娠6～10日に経口投与した。妊娠14日に帝王切開を行った。母動物に対する毒性及び生殖への影響は認められなかった。胎児検査において、被験物質投与の影響はみられなかった。(FDRL, 1974a)
- 5.5 1群10～15匹の妊娠ウサギに、コーンオイルに懸濁したアルギン酸プロピレングリコールの0, 8, 37, 173あるいは800 mg/kg/日を妊娠6～18日に経口投与した。妊娠29日に帝王切開を行った。黄体数、着床数、吸収胚数、生存・死亡胎児数及び胎児体重に差はみられなかった。胎児の外表検査において、外表異常は認められなかった。投与群の胎児の内臓及び骨格検査において、対照群の胎児との差は認められなかった。(FDRL, 1974b)
- ## 6 局所刺激性¹⁾
- 6.1 アルギン酸プロピレングリコールの水性半固形物質を損傷皮膚に適用、もしくは乾燥粉末を眼に適用したウサギにおいて、刺激性を示唆する反応は認められなかった。(Woodard Res. Corp., 1972)
- 6.2 ウサギにアルギン酸プロピレングリコールの6.2, 12.5及び25mg/kgを静脈内、腹腔内、筋肉内もしくは皮下投与した結果、投与局所及び全身性のいずれの影響も認められなかった。(Steiner & McNeely, 1951)
- ## 7 その他の毒性¹⁾
- 7.1 2匹のラットに通常飼料を6か月間供与し、その後、5%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を3週間供与した後2週間通常飼料を供与した。腸内細菌叢の微生物学的検査において、対照との比較により乳酸桿菌数及び好気性菌数の低下がみられたが大腸菌数の増加が認められた。嫌気性菌数に対照との差は認められなかった。(Woodard, 1959)
- ## 8 ヒトにおける知見¹⁾
- 8.1 誤用
- 8.2 その他
- 8.2.1 複数の物質に対するアレルギーをもつ50人に、アルギン酸プロピレングリコールの種々の希釈液を皮内投与し検査した。個人もしくは家族にアレルギー歴のない50人を対照とした。11人(試験群8人、対照群3人)に軽度から中等度の皮膚反応が認められた。このうちの5人(すべて試験群)の最大反応時にアルギン酸プロピレングリコールを摂取させたところ、3人に再現性のある軽度のアレルギー反応が認められた。ごく軽度の皮膚反応を示した対照群の3人においてはアルギン酸プロピレングリコールの経口摂取によるアレルギー反応は認められなかった。(Ouer, 1949)
- 8.2.2 5人の健康成人男性ボランティアに、アルギン酸プロピレングリコールの175 mg/kg/日を7日間服用した後、200 mg/kg/日を16日間服用した。毎日の服用量は、1日量を3回に分けて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。服用期間に先行して、同容量のオレンジジュースを服用する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日間の便採取は対照投与期間の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。アルギン酸プロピレングリコールの糞便(pH、水分含量、湿重量及び乾燥重量)への影響は認められなかった。糞便の輸送時間は3人は変化がみられず、一人は延長し一人は短縮した。便の揮発性脂肪酸及び胆汁酸に変化はみられなかった。中性ステロール及びコレステロールの低下が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において顕著な変化は認められなかった。(Anderson et al., 1991)

引用文献

- 1) FAO/WHO. WHO Food Additives Series 32, JECFA 41/159

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年3月5日	新規作成

和名: アルモンド油	No.: 75						
英名: Almond Oil	コード: 100405						
CAS登録番号: 8007-69-0							
別名: 扁桃油							
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 checked="" type="checkbox"/> 粧原基・粧配規(1999) <input type="checkbox"/> 外原規() <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input type="checkbox"/> FDA							
最大投与量: 一般外用剤 525 mg/g <input type="checkbox"/> GRAS							
1 単回投与毒性 1.1 LD ₅₀ <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 150px;">ラット 経口</td> <td style="width: 100px;">:>5 g/kg</td> <td style="width: 100px;">Levenstein I ¹⁾</td> </tr> <tr> <td>ウサギ 経皮</td> <td>:> 5 g/kg</td> <td>Levenstein I ¹⁾</td> </tr> </table>		ラット 経口	:>5 g/kg	Levenstein I ¹⁾	ウサギ 経皮	:> 5 g/kg	Levenstein I ¹⁾
ラット 経口	:>5 g/kg	Levenstein I ¹⁾					
ウサギ 経皮	:> 5 g/kg	Levenstein I ¹⁾					
2 反復投与毒性 2.1 該当文献なし。							
3 遺伝毒性 3.1 該当文献なし。							
4 癌原性 4.1 該当文献なし。							
5 生殖発生毒性 5.1 該当文献なし。							
6 局所刺激性 6.1 圧搾アルモンド油(Almond oil sweet)原液をヘアレスマウス及びブタの背部皮膚に貼付した結果、刺激性は認められなかった。Urbach F and Forbes PD, 1976 ¹⁾ 6.2 圧搾アルモンド油(Almond oil sweet)原液をウサギの健常及び損傷皮膚に24時間貼付した結果、刺激性が認められた。Levenstein I, 1976 ¹⁾							
7 その他の毒性 7.1 依存性 7.1.1 該当文献なし。 7.2 抗原性 7.2.1 圧搾アルモンド油(Almond oil sweet)原液をヘアレスマウス及びブタに投与して、光毒性を調べた。その結果、光毒性は認められなかった。Urbach F and Forbes PD, 1976 ¹⁾ 7.3 その他 7.3.1 該当文献なし。							

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

8.1.1 該当文献なし。

8.2 その他

8.2.1 圧搾アルモンド油(Almond oil sweet)を流動パラフィンで4%濃度にしてヒトの皮膚に48時間閉塞パッチした結果、刺激性は認められなかった。Kligman AM, 1976¹⁾

8.2.2 圧搾アルモンド油(Almond oil sweet)を流動パラフィンで4%濃度にしてヒト24名に感作試験を実施した。その結果、感作性は認められなかった。Kligman AM, 1966, Kligman AM, Epstein W, 1975¹⁾

引用文献

1) Almond oil sweet Food Cosmetics Toxicol. 1979; 17: 709

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年1月28日	新規作成

和名:	イソ吉草酸イソアミル	No.:	84
英名:	Isoamyl Isovalerate	コード:	111544
CAS登録番号: 659-70-1			
別名: Isopentyl isovalerate, Isoamyl valerianate, Amyl valerate, Amyl isovalerate, Apple oil			
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 type="checkbox"/> USP/NF() <input type="checkbox"/> EP() <input type="checkbox"/> FDA			
最大投与量: 歯科外用及び口中用 192 μL/mL <input checked="" type="checkbox"/> GRAS(172.515)			
1 単回投与毒性			
1.1 LD ₅₀			
	ラット	経口	: > 5 g/kg Moreno OM, 1976 ¹⁾
	ウサギ	経口	: 81 mmol/kg Munch JC, 1972 ¹⁾
	ウサギ	経皮	: > 5 g/kg Moreno OM, 1976 ¹⁾
2 反復投与毒性			
2.1 該当文献なし。			
3 遺伝毒性			
	試験	使用細胞	被検物濃度
	復帰変異原性	サルモネラ菌 TA97、TA102	直接法及び代謝 活性化法: 0.01-1 mg/plate
			結果
			陰性 藤田ら, 1994 ²⁾
4 癌原性			
4.1 該当文献なし。			
5 生殖発生毒性			
5.1 該当文献なし。			
6 局所刺激性			
6.1 イソ吉草酸イソアミル原液をウサギの健常及び損傷皮膚に24時間閉塞貼付した結果, 中等度の刺激性が認められた。Monero OM, 1976 ¹⁾			
7 その他の毒性			
7.1 依存性 該当文献なし。			
7.2 抗原性 該当文献なし。			
7.3 その他 該当文献なし。			
8 ヒトにおける知見			
8.1 誤用 該当文献なし。			
8.2 その他			

<p>8.2.1 イソ吉草酸イソアミルを流動パラフィンで2%濃度にして、ヒトに48時間閉塞パッチ貼付を行った結果、刺激性は認められなかった。Epstein WL, 1976¹⁾</p> <p>8.2.2 イソ吉草酸イソアミルを流動パラフィンで2%濃度にして、ヒト30名にマキシミゼーション試験を実施した。その結果、感作性は認められなかった。Kligman AM, 1966, Klingman AM and Epstein WL, 1975¹⁾</p>
<p>引用文献</p> <p>1) Isoamyl isovalerate Food Cosmetics Toxicol. 1978; 16: 789</p> <p>2) 藤田 博, 青木直人, 佐々木美枝子 <i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験(第9報) 東京衛研年報 1994: 45: 191-199</p>

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月29日	新規作成

和名:	5'-イノシン酸二ナトリウム				No.:	97
英名:	Disodium 5'-Inosinate				コード:	520128
CAS登録番号:	4691-65-0					
別名:	5'-イノシン酸ナトリウム					
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 type="checkbox"/> USP/NF() <input type="checkbox"/> EP() <input type="checkbox"/> FDA					
最大使用量:	経口投与 3.7mg <input type="checkbox"/> GRAS()					
JECFAの評価:	ADIを特定しない。 委員会は、得られたデータをもとに5'-イノシン酸二ナトリウムと5'-グアニル酸二ナトリウムの合算した1日摂取量は、毒性学的に有意ではないと結論付けた。そして、以前設定したADIの「特定しない」ことを再確認した。なぜなら、食餌中自然に起こるnucleotidesを毎日摂取することと比較して、これらの物質を調味料として使うことからこれらの物質に曝露されることはより低いからである。委員会は安全性に基づいてこれらの物質について食品にラベルを貼るべきであると勧告する理由が見つからないとした。					
1 単回投与毒性						
1.1 LD ₅₀ ¹⁾						
Mouse	M&F	oral	>10,000	Usui et al., 1971		
Mouse	?	oral	12,000-14,000	Hara et al., 1966		
Mouse	M	oral	17,600	Ichimura & Muroi, 1973		
Mouse	F	oral	19,800	Ichimura & Muroi, 1973		
Mouse	F	oral	>20,000	Merck petition		
Mouse	?	s.c.	6,200-7,000	Hara et al., 1966		
Mouse	M	s.c.	5,480	Ichimura & Muroi, 1973		
Mouse	F	s.c.	5,630	Ichimura & Muroi, 1973		
Mouse	?	i.p.	5,400-5,600	Hara et al., 1966		
Mouse	M	i.p.	6,300	Ichimura & Muroi, 1973		
Mouse	F	i.p.	6,200	Ichimura & Muroi, 1973		
Mouse	?	i.v.	3,300-3,900	Hara et al., 1966		
Mouse	M	i.v.	3,950	Ichimura & Muroi, 1973		
Mouse	F	i.v.	4,600	Ichimura & Muroi, 1974		
Mouse	M	i.v.	4,400	Shimamoto et al., 1974		
Rat	M&F	oral	>10,000	Usui et al., 1971		
Rat	M	oral	17,100	Ichimura & Muroi, 1973		
Rat	F	oral	15,900	Ichimura & Muroi, 1973		
Rat	M	s.c.	3,900	Ichimura & Muroi, 1973		
Rat	F	s.c.	4,340	Ichimura & Muroi, 1973		
Rat	M	i.p.	5,400	Ichimura & Muroi, 1973		
Rat	F	i.p.	4,850	Ichimura & Muroi, 1973		
Rat	M	i.v.	2,730	Ichimura & Muroi, 1973		
Rat	F	i.v.	2,870	Ichimura & Muroi, 1973		

2 反復投与毒性

2.1 ラット

- 2.1.1 雄のラット10匹の群に0,10,100かもしくは1000mg/kg bw/日の自然由来若しくは合成の5'-イノシン酸二ナトリウムが含まれる食餌を90日間与えた。体重、器官重量、血液学的パラメータ、病理組織学的にアドバース影響は記録されなかった。
- 2.1.2 雄8匹と雌8匹のSDラットに12週間0%、0.5%、1.0%、2.0%、4.0%の5'-イノシン酸二ナトリウムを食餌で与えた。続いて、0%、0.75%、1.5%、3.0%、6.0%の用量で5'-イノシン酸二ナトリウムを13~25週間与えた。どの群からも、行動、体重、摂餌量、血液学的検査、尿分析について重要な異常は報告されなかった。高用量群の何匹かに骨髄質石灰化が見られた。5'-イノシン酸二ナトリウム6%を与えた群の腎臓と脾臓の重さは増加した。
2番目の試験で、雄6匹と雌6匹のSDラットに52週間食餌中0%、1%、4%、8%の5'-イノシン酸二ナトリウムを与えた。唯一8%5'-イノシン酸二ナトリウムを与えた群にほんの少し体重が減るといふアドバース影響が見られた。腎臓の石灰化の増加は4%と8%の雌に見られた。これはおそらく尿浸透圧に関係していた。8%の雄と2%、8%の雌はほかの群より重篤なネフローゼを示した。
¹⁾ (Yonetani et al., 1973)
- 2.1.3 雄10匹のラットの群に3ヶ月と6ヶ月、食餌中0%、0.1%、1%の5'-イノシン酸二ナトリウムを与えた。1日の平均5'-イノシン酸二ナトリウムの0.1%の群では、45.8mg/kg bw/日と報告された。そして、1%の群は496.5mg/kg bw/日であった。報告の表は、それぞれの群の2,3の動物のデータだけが含まれていて、平均値を算定するための動物数はいつも示されていない。著者は自発的な行動、体重、食餌量、血液学的検査、尿分析、また、肉眼でみえる組織学的試験に重要な異常は見られなかったと述べた。しかしながら、肺の実重量は、コントロール群と比較して(6ヶ月の平均の肺の重さ:1239 対照群0.1% 5'-イノシン酸二ナトリウム群では869:1%5'-イノシン酸二ナトリウムでは879[単位不明])5'-イノシン酸二ナトリウムを与えた両方の群で減少した。著者は、この変化は対照群で最も重篤であった肺炎の存在が肺重量の増加をもたらしたとしているが、当論文の審査員は肺炎の程度と肺重量との間に何ら関連性を認めていない。¹⁾ (Usui et al., 1971)
- 2.1.4 6ヶ月間、雄のラット(試験開始時、群サイズ不特定、しかし見たところ10匹ぐらいの群)に50:50で混ぜた5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウム(50対50mix)を0.2、0.4、0.8または2%食餌で与えた。試験の過程で、それぞれの群の3匹のラットが肺の感染で死んだ。平均ribotide摂餌量は0.2%の群で30.8mg/kg/日、0.4%の群で63mg/kg/日、0.8%の群で123.5mg/日、2%の群で308.6mg/日だった。対照群のラットと比べて、与えたどの群のラットも、体重、ヘモグロビン、赤血球、白血球、ヘマトクリット(1群5匹のラットのみ血液パラメータを測定)に変化はなかった。器官重量に統計的に有意の変化がいくつかまばらに見られた。それは用量に関係なく、腎臓の重さが増加する傾向だったが、統計的には有意ではない。委員会は、いくつかの統計的所見は異常であったので、信頼おける統計値であるとは考えなかった。
同じ試験グループが報告した追加の試験は3ヶ月間50対50mixの0.8%と4%の投与を含んでいたが、3ヶ月の結果の一部は6カ月実験の報告の中で議論されているが、3カ月実験のデータそのものは独立したものとして報告はなされていない。¹⁾ (Usui et al., 1971)
- 2.1.5 雄と雌のラット(群のサイズを明示していないが10匹/性/群)に24ヶ月間、0%、1%、2%の50:50mixを食餌で与えた。雄は平均1日427と864mg/kg bw/日、雌は528と1026mg/kg bw/日を摂取した。著者は処置群のなかで、体重、食餌利用、摂餌量、死亡率、また健康状態に違いはなかったとしている。小数例の結果から、病理的所見を解釈することは難しい。5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムの50:50混合物を含む食餌の摂取に関連する腫瘍は増加しなかったと報告された。雄ラット(3/9 in both 50:50 mix-fed groups, 1/9 in control)に辜丸萎縮が少し増えた。高濃度を与えたメスのラット(5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムの50:50混合物2%を与えた雌の10匹のうち6匹、5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムの50:50混合物1%を与えた雌の10匹のうち2匹、管理された雌10匹のうち2匹)に副腎の腫大が増加した。50:50混合物の摂取は本実験条件下では腫瘍の発現頻度、腫瘍の型又は種々の器官の病変に影響はなかった。¹⁾ (Usui et al., 1971)
- 2.1.6 雄14匹と雌14匹のSDラットに0%、1%、2%、4%、8%の5'-イノシン酸二ナトリウムを食餌に混ぜて95週間投与した。重要な変化は、行動、体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、尿分

析、病理組織学的検査、死亡率に見られなかった。¹⁾(Yonetani et al., 1973)

2.2 イヌ

- 2.2.1 雄1匹と雌1匹のビーグル犬に4週間から6週間0%、3.6~3.9%、8%の5'-イノシン酸二ナトリウムを食餌で与えたが、アドバース影響はなかった。¹⁾(Noel et al., 1971)
- 2.2.2 雄4匹と雌4匹のビーグル犬に2週間0、0.5、1、2g/kgの5'-イノシン酸二ナトリウムを食餌に混ぜて与えた。体重、摂餌量、検眼鏡検査に有意の変化は報告されなかった。血液学的検査、尿分析はノーマルであった。5'-イノシン酸二ナトリウム2g/kg bw/日を与えられたイヌは血清のアラントイン値がかなり増加した。しかし、処置とは関連はなかった。病理組織学的試験は重要な異常を示していなかった。¹⁾(Rivett et al., 1973)
- 2.2.3 0、2、5または10%のレベルで50:50の混合物を4週間食餌中与えられた雄1匹と雌1匹のビーグル犬の群によって、予備試験を行った。3~6週間の期間、10%の群は体重を少し減らした。器官重量、組織学的試験を含んだすべての剖検所見はすべての群(予備研究のためにデータは何も提出されなかった)でノーマルだった。ビーグル犬(4頭/群、試験のスタート時、4ヶ月だった)は0、0.1(平均30-40mg/kg bw毎日)、1.0(平均26-28mg/kg bw)または2.0(平均51-93mg/kg bw毎日)50:50混合物を2年間食餌に混ぜて与えた。臨床徴候と摂餌量は毎日記録した。摂水量は1ヶ月ごとに調べた。肉眼的所見及び尿分析、血液学的検査、血中電解質、アラントイン値、尿酸を含む血液生化学検査は、投与前、試験開始後、1、2、4、6、9、12、15、18、21、24ヶ月後になされた。実験の数ポイントで測定した血中アラントインと尿酸値は上昇し、時には用量依存性が見られた。即ち、アラントイン(mg/dl)は8週では全ての群で(対照群2.11に対し、0.1%群2.42、1%群2.58、2%群2.67)16週では2群で(対照群2.03に対し、0.1%群2.67、1%群3.23)、92週では全ての群で(対照群1.82に対し、0.1%群2.43、1%群3.04、2%群2.90)上昇が見られた。一方、尿酸(mg/dl)は26週では2群で(対照群0.70に対し、1%群0.96、2%群1.19)、103週では1群でのみ(対照群 0.51に対し1%群 1.00)上昇した。これ以外に、被検物質投与に起因する注射すべき所見はなかった。¹⁾(Worden et al., 1975)

3 遺伝毒性

- 3.1 5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムを50:50で混ぜたものをサルモネラ/マイクロゾームテスト(代謝活性がある場合とない場合)で、遺伝毒性を調べるためにテストした。チャイニーズハムスターの線維芽細胞(代謝活性化なし)を使って、in vitro 染色体異常の試験を行った。すべての物質はサルモネラ/マイクロゾームテストでは陰性だった。染色体異常の検査はすべての物質が陽性だった。5'-グアニル酸二ナトリウムでは、D20(観察したメタファーゼの20%に構造異常が検出される量)は15.2mg/mlで、TR(単位用量当たり交叉型の異常を持つ細胞の出現頻度)は0.8。50:50の混合物では、D20は1.99mg/mlとTRは4.75。¹⁾(Ishidate et al., 1984)

4 癌原性

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

- 5.1.1 14匹の妊娠したマウスの群に、妊娠8~13日目の期間、胃管を介して、0または2000mg/kg bw/日の50:50混合物を与えた。19日目に胎児を帝王切開で取り出した。次のパラメータを測定した。胚着床数、死亡胎児数、体重、性別、外部:内臓の奇形、骨格の奇形であった。著者は、測定したいずれのパラメータにも処置の影響は見られなかったと報告した。¹⁾(kaziwara, 1971)
- 5.1.2 妊娠した雌のマウスに妊娠10日目に0、250、500または1000mg/kg bwイノシン酸をi.p.注射した。又は妊娠13日目に500又は1000mg/kg bwをi.p.注射した。マウスは妊娠19日目に殺処分し、胎児死亡と着床痕を調べた。生存胎児は取り出し、体重、外部奇形、骨格奇形を調べた。対照値は体重、1.40、新生児死亡率が6.5%、骨格奇形0%、外部奇形0.5%、皮下血腫が0%であった。10日目に注射した母親からの胎児は新生児死亡率の増加(16.5%)、平均体重(1.35)の減少、骨格奇形を持つ生存新生児のパーセントの増加(14.0%)であった。1000mg/kg bwを投与した時、平均体

重(1.33)の減少、骨格奇形を持っている生存新生児のパーセントが増えた(15.3%)。500mg/kg bw投与のとき、平均体重(1.35)が減った。250mg/kg bw投与の時、骨格奇形を持つ生存新生児のパーセントが増えた(12.4%)。13日目の1000mg/kgbwの投与では新生仔死亡率(24.6%)の増加、平均体重(1.31)の減少が、500mg/kg bwの投与では新生仔死亡率(12.4%)の増加、平均体重(1.37)の減少が見られたが、いずれの群においても骨格奇形の増加は認められなかった。¹⁾ (Fujii et al., 1972)

5.2 ラット

- 5.2.1 9匹の妊娠したラットの群に、妊娠9~15日目の日まで、胃管を介して、2000mg/kg bw/日、50:50の混合物を投与した。21日目に胎児は帝王切開で取り出した。パラメータの測定は上記と同じであった。胎児の性の率が変わった。(雄雌比は対照群1.11、処置群0.64)。この変化の有意性について、著者によって言及されていない。ほかのパラメータには変化が見つけられなかった。
- 5.2.2 3世代繁殖の試験で、雄10匹と雌20匹のラットの群に、0%、0.5%、1%、2%の5'-イノシン酸二ナトリウムを食餌で与えた。ラットは交尾の前60日間試験用の、また対照用の食餌を与えられた。交尾には何の影響もなかった。妊娠率、妊娠の期間(持続)が記録された。5'-イノシン酸二ナトリウムを与えられたラットの体重増加量はすべての世代で対照群のものより多かった。同腹仔数、胎児体重、胎児死亡率、異常の発生は処置によって変化しなかった。著者はF3B器官重量の分析、病理組織学、同腹仔の骨格染色では、5'-イノシン酸二ナトリウムの消費量に関係したアドバースな影響の首尾一貫したパターンはないということを示した。¹⁾ (Palmer et al., 1973)
- 5.2.3 3世代、それぞれの世代で雌20匹と雄10匹のラットに0、0.1、1.0、2.0%の50:50混合物を含んだ食餌を与えた。それぞれの世代で、2回子どもをさせた。次の世代のための親の群は2度目の子どもから選んだ。親の群はおそらくランダムに選ばれたわけではない。離乳時、平均的な体重の子どもを可能な限りたくさんの子どものなかから選んだ。親で、死亡率、体重変化、摂餌量、交尾行動、妊娠率、妊娠期間を評価した。すべての新生児は生まれて12時間以内に外部の異常を調査した。21日目、それぞれの世代の初めて妊娠した子どもと2度目の過剰な子どもは殺した。そして、内外の異常を調査した。3世代目の雄10匹と雌10匹(対照と2%の50:50混合物を与えられた群のみ)は膀胱、膀胱、長管骨、胃、大腸、小腸、骨髄の塗抹標本の組織検査を詳しく行った。また、脳、肝臓、心臓、下垂体、脾臓、甲状腺、腎臓、胸腺、副腎、肺臓、生殖腺については重量を測定した。3代目の追加の雌雄各10例では、骨格の検査を行った。結論として投与に関連した影響は、どの用量レベルにおいても認められなかった。しかし、著者は50:50混合物投与ラットでは対照群に比し、初代では同腹仔数(litter size)が多くなる傾向を、2代目では少くなる傾向を報告している。同様に仔獣の死亡率は対照群に比し、初代では低下し、2代目では上昇する傾向が見られた。これらの傾向は2世代及び3世代の1%投与群で統計的に有意であったが、用量依存性は認められなかった。また50:50混合物投与ラットでは用量に依存した骨格変異(胸椎体2分裂(bipartite thoracic centrum)、第7胸椎(seven sternebra)、過剰肋骨(extra ribs)の増加が見られた。しかし、雌雄各10匹のみの検査結果であるため、これらの所見の関連性は不明瞭であると著者は報告している。ちなみに骨格変異の頻度は対照群(雄20%、雌20%)、同0.1%群(雄10%、雌30%)、同1.0%群(雄50%、雌30%)、同2.0%群(雄80%、雌40%)であった。著者は今回の実験におけるこれらの所見は最終的には毒性学的な意義を有していないと結論付けている。¹⁾ (Palmer, 1975)

5.3 ウサギ

- 5.3.1 13~18匹の妊娠した日本白ウサギの群に、妊娠6~18日目の間、0、200、2000mg/kg bw/日の5'-イノシン酸二ナトリウムを食餌で与えた。それぞれの群の4から5匹の雌は自然分娩に任せられた。そして、子どもは30日目まで観察した。ほかの雌親はすべて妊娠29日目に殺された。著者は重要な影響は、着床痕、生存または死亡している胎児の数、生存胎児の外見の異常と体重になかったと報告した。0.2g/kg bw/日を投与された群の胎児の死亡率はほかの群より低かった。5'-イノシン酸二ナトリウムを与えた全ての群は骨化の遅れを示したが、骨の異常はなかった。著者は、子どもの成長に2000mg/kg bwの5'-イノシン酸二ナトリウムを毎日与えられたことによるアドバース影響はないと結論付けた。¹⁾ (Jojima et al., 1973)

5.4 サル

5.4.1 妊娠21～30日目まで、妊娠したカニクイザル2頭に500mg/kg bw/日 の50:50混合物を、3頭に1000mg/kg bw/日の50:50混合物を胃管を介して投与した。100日目に胎児は帝王切開で取り出した。測定したパラメータは体重、性差、肉眼的な外見・内臓の奇形、骨格の奇形であった。全ての雌はなんらかの処置の影響を示したと報告された。500mg/kg bw/日50:50の混合物を与えられたサルは4日または9日間軟便であった。1000mg/kg bw/日50:50を投与されたすべてのサルは下痢をした。激しい下痢を呈した3頭のうちの1頭は臍出血したので、投与を6日後中止した。試験の間、500mg/kg bw/日を投与され、体重が増えていない1頭を除いては、試験した動物の体重は対照動物と似通っていた。著者は、500mg/kgの投与を受けたサルから生まれた1頭の胎児が、病理組織検査で鬱血した脾臓肥大を生じていると報告した。内臓及び骨格奇形は投与群でも対照群でも認められなかった。骨格変異としての頸肋骨(cervical rib)は対照群の胎仔で1例、500mg/kg bw投与群の胎仔で2例、1000mg/kg bw投与群の胎仔で1例認められた。¹⁾ (Kaziwara et al., 1971)

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

8.2 その他

8.2.1 3人の健康なヒトに0、250、500、1000、2000、4000mg/日の5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムの50:50混合物を与えた。3食に均等に分けて与えた。250から4000mg/日までの段階的増量方式で5日間投与して、血中および尿中の尿酸値を投与前と最終2日間に各用量毎に測定した。尿酸値は血中、尿中ともに1000mgまでは増加しなかったが、2000と4000mg/日では、血中、尿中ともに有意の増加を生じた($p < 0.05$)。2000mg/日の測定値(血中尿酸値: 6.9mg/dl; 尿中尿酸値: 0.6g/日)は、基準値(血中: 6.3mg/dl; 尿中: 0.6g/日)を上回るが、正常範囲内である、しかし、4000mg/日では通常の範囲を超えて上昇(血中: 8.6mg/dl; 尿中: 1.1g/日)した、と著者は述べている。(Mitoya et al., 1972) この文献では正常範囲は記述されていなかったが、コジマ(1974)は血中尿酸塩の正常値は969名の痛常人平均値として 5 ± 1 mg/dlで、尿中尿酸の平均値は8.1mg/kg bw/24hrであると報告している。¹⁾

8.2.2 3人の健康な志願者に、続けて7日間、0、1、1.5、2、2.5gの5'-イノシン酸二ナトリウムを与えた。血中尿酸値と尿中尿酸値は病気の影響の徴候なしに倍増した。著者は、尿酸はヒトでの5'-イノシン酸二ナトリウム代謝の主な終点であると報告した。尿中には尿酸の3分の2に出現する。残りは消化管で分解されて排泄される。¹⁾ (Kojima, 1974)

引用文献

- 1) Ekelman K and Raffaele KC. WHO Food Additive Series 32. Disodium 5'-guanylate and Disodium 5'-inosinate. (accessed ; January 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je06.htm>)

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
1	2004年1月19日	新規作成

和名:	インジゴカルミン	No.:	101
英名:	Indigocarmine	コード:	001063
CAS登録番号: 860-22-0			
別名:	食用青色2号(102385)、Food Blue No.2		
収載公定書:	<input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規() <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(26/21, Indigotindisulfonate Sodium) <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> FDA		
最大投与量:	その他の外用 微量。 <input type="checkbox"/> GRAS		
JECFAの評価:	非収載		
1 単回投与毒性			
	マウス	経口	LD ₅₀ >2,500 mg/kg ¹⁾
	マウス	皮下	LD ₅₀ 405 mg/kg ¹⁾
	ラット	経口	LD ₅₀ 2,000 mg/kg ²⁾
	ラット	静脈	LD ₅₀ 93 mg/kg ¹⁾
2 反復投与毒性			
2.1	ラットに250 mg/kg ずつ 1 日 2 回 3 日間皮下注射し、4 日目に動物を屠ったところ、体重の減少が見られたが、子宮重量には変化はなかった ³⁾ 。		
2.2	ラットに初めに 2 % 水溶液 1 ml, その後 0.5% 溶液 0.5 ml ずつを 7 箇月の間に 55 回皮下注射し、その後一生涯観察したが局所に腫瘍発生を認めず、1 例の腋窩に腫瘍発生を認めた ⁴⁾ 。		
2.3	マウスに本色素 2.5 mg を 1 % 水溶液として 1 週 1 回ずつ 104 週間皮下注射する実験で、多くのマウスが注射後急性中毒症状であるけいれんで死亡し、生存例では各種腫瘍が散発したが、対照群(生理食塩液の 0.25 ml 注射群)との間に差を認めることはできなかった ⁵⁾ 。		
2.4	雌雄同数からなる 1 群 24 匹の Osborne—Mendel 系ラットに本剤の 0.5, 1, 2 及び 5 % 含有飼料を 2 年間与えたところ、雄の 2 及び 5 % 群で成長抑制が見られたが、生存率、3, 11, 17 及び 22 箇月目に行われた血液学的検査、及び最終時の病理学的検査における臓器重量のいずれにも検体投与の影響がなく、また病理組織学的所見においても検体に起因する変化が認められなかった。		
2.5	6 箇月齢のビーグル犬 10 匹を用いた研究では、雌雄それぞれ 2 匹を 1 群として本剤の 1 及び 2 % 飼料を与え、対照群には雌雄それぞれ 1 匹を用いて 2 年間の実験が行われた。19 週で 2 % 群の 2 匹が死亡したので、この 2 匹と対照群に 1 匹の動物を補充した。2 年の間に 2 % 群の 4 匹が死亡し、1 % 群の 1 匹が死に瀕して解剖されたが、これらの死亡はすべて偶発のウイルス感染によるものと考えられた。検体投与によると考えられる変化は、臨床症状、臓器の肉眼的並びに組織学的所見のいずれにも認められなかった。ウイルス感染による死亡のため、本動物における無作用量を定めることはできなかった ⁶⁾ 。		
2.6	Borzelleca ら ⁷⁾ は雌雄一群 60 匹の CD ラット(F0)に 0.0, 0.5, 1.0, 2.0 % 飼料を交配 2 箇月前から与え、得れた動物(F1)を用い、雌雄一群 70 匹に同様の投与量で最高 30 箇月まで投与した。毒性及び発がん性は全く認められず、わずかに投与量に依存した摂餌量の増加が認められた。		
2.7	Borzelleca ら ⁸⁾ は雌雄一群 60 匹の CD-1 マウスに 0.5, 1.5, 5.0 % 飼料を最大 23 箇月まで与え、毒性の全く認められないことを報告した。		

3 遺伝毒性

- 3.1 ラットの優性致死試験では陰性であったが、マウスの in vivo 試験で染色体異常が、ほ乳類の培養細胞を用いた試験では変異原性が認められた11)
- 3.2 E. coli 培地に食用青色 2 号を 0.5 g/100 ml の濃度で添加培養したが、突然変異を発現する作用は見られず9)

4 癌原性 (皮下注射による発ガン性)

- 4.1 Hansen らは、80 匹の Osborne—Mendel 系ラットに本品の 20 mg を 2 % 水溶液として週 1 回、対照群は 100 匹のものに生理食塩液を週 1 回 2 年間にわたって皮下注射をしたところ、対照群では注射部位に 1 例の線維腫が見られたのに対し、実験群では 14 例に線維肉腫が見られ、そのうちの 2 例では転移が認められた。また C3H 及び C57 BL 系マウスのそれぞれ 50 匹に 2.5 mg を 1 % 液として週 1 回、対照群にはそれぞれ 50 匹のマウスに生理食塩液を週 1 回皮下注射してラットと同様な実験をしたところ、11 ~ 102 週の間本剤注射直後にけいれんを起こして死亡するものが CH3 マウスでは、14 %、C57 BL マウスでは 34 % に見られて有意の死亡率増加があったが、腫瘍発生については検体投与による影響は認められなかった

5 生殖発生毒性

6 局所刺激性

- 6.1 モルモットを用いた感作試験で陰性であった10)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

- 7.1.1 モルモットを用いた感作試験で陰性であった10)

8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) FAO Nutr. Meet. Rep. Ser. No.46 A. (WHO Fd Add. 70); 36, 43 (1970)
- 2) Lu, F. C., Lavalee, A.: Canad. Pharm. J., 97, 30 (1964)
- 3) Graham, R.C. B., Allmark, M. G.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 1., 144 (1959)
- 4) Oettel, H., et al.: Arch. J. Toxicol., 21, 9 (1965)
- 5) Hansen, W. H.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 8, 29 (1964)
- 6) Hansen, W. H.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 8, 29 (1964)
- 7) Borzelleca, J. F., et al.: Fd. Chem. Toxic., 23, 551 (1985)
- 8) Borzelleca, J. F., et al.: Fd. Chem. Toxic., 23, 719 (1985)
- 9) Lueck, H., Rickerl, E.: Z. Lebensmitt. & Untersuch., 112, 157 (1960)
- 10) Bar, F., Griepentrog, F.: Med. u. Ernaehr., 1, 99 (1960)
- 11) BIBRA—working—group: Toxicity profile BIBRA Toxicology International, 11 (1995)

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年02月13日	新規作成

SHORT-TERM TOXICITY OF INDIGO CARMINE

試験

試料：インジゴカルミンは英国化学製品協会の Food Colours Committee を通して準備され、試験をした。そして、食料品に使うインジゴカルミンの British Standards Institution の詳述を確認した。この詳細は表 1 に示されている。

動物と食餌：24 頭の生後 10 週のほぼ健常な群れから得た Large White ブタがこの試験に使われた。基礎食餌として、Hi-lean Rearers Pencils (British Oil & Cake Mills Ltd., London) を動物の年齢によって、0.5 から 1.5lb/日の量を与え、水は自由に与えた。試験の設計と管理：4 頭の雄と 4 頭の雌の 3 群の同腹の子どもを、3 頭の雄と 3 頭の雌からなる 4 つの群に分けた。これらの群は 90 日間、0 (対照)、150、450、1350mg/kg/日のインジゴカルミンを与えられた。

検体は少量の粉末の食餌とゴールデンシロップに混ぜられた。そして、こぼす量を最小にすることを確実にするために主食の前に与えられた。

動物は週ごとに体重を測った。血液検査は 6 週目に耳静脈から採取した血液で、また最終時には下行大静脈からの血液で施行した。ヘモグロビン量とヘマトクリット値を測定し、赤血球、網状赤血球、ハイツ小体を有する赤血球および白血球の総数と分画の各々を算えた。(Sunderman & Sunderman, 1960)。

検尿のサンプルは剖検の時は膀胱から、6 週の間 6 時間以上かけて採取した。それらは外観、pH、比重、細胞の総数、ブドウ糖、胆汁、血液、たんぱく質、GOT を試験された (Mohun & Cook, 1957)。最終時期には血中尿素のリンパ液レベル (Technicon modification for auto-analyser of the method of Marsh, Fingerhaut & Miller, 1965) と、GOT と GPT (Karmen, 1955) を測定した。

剖検の時、肉眼的異常を調べ、脳、甲状腺、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、副腎、生殖腺の重量を測った。それらの器官のサンプルと脳下垂体、気管、食道、大動脈、横隔膜、骨格筋、胸骨、胃、十二指腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、膵臓、リンパ節、膀胱、尿管、尿道、精囊、精管、前立腺または子宮、卵管、臍を 10% のホルマリン緩衝液に保存した。通常の方法でパラフィンに包埋した。切片は顕微鏡的検査のためにヘマトキシリンとエオシンで染色した。

結果

すべてのブタの外観と行動は、投与された動物の糞便は色がついて青かったということ以外、試験の間中、普通であった。糞便の色の強さは投与量に比例していた。供与されたすべての食餌はたやすく食べられた。そして 3 用量の検体の摂取量の合計は、雄でほぼブタ 1 頭あたり 384、1126、3401 g であった。雌では 1 頭あたり 387、1174、3427 g であった。

体重増加は投与量に関わりなくすべての群で類似していた。血液学的検査の結果は、雌ではどの用量でも影響が見られなかったが、1350mg/kg/day の雄群では 45 日および最終時の両方でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の減少があった。3 頭のうち 2 頭の雄が影響されたが、残りのブタは期間中対照の同腹の群と比べて差がなかった。網状赤血球増加はなかった。

血清と尿の分析の結果と器官重量は表 4 と 5 に示されている。対照と投与された群の間には重要な違いはなかった。たった一つ投与に関連した影響は尿の色で、青の色の強さは投与に直接関係していた。

剖検時、尿と腸内容は青色だった。インジゴカルミンを 150mg/kg/日与えられた 1 頭の

雄のブタに、胆嚢に隣接した肝臓に小さな白い部分があった。組織学的検査は慢性の膿瘍から成ると示した。ほかの肉眼的、顕微鏡的異常はブタのどの器官にも見られなかった。

考察

インジゴカルミンを与えられたブタの糞と尿の明らかな青色は、投与された染料の一部は吸収ないが、吸収された物質のすべてが腎臓によって排泄される前に、色のない混合物に物質代謝で変化させられなかったことを示している。この発見はラットにおいても同じである。

インジゴカルミンを 450mg/kg/日のレベルまでブタに食べさせた時、アドバースな影響は見受けられなかった。1350mg/kg/日のレベルの投与の時、2頭の雄の動物の血液で、赤血球の数が減った。その影響はこのレベルの投与の時、3頭目の雄や雌には見られなかった。150mg/kg/日を食べさせられた1頭の雄のブタの肝臓の慢性膿瘍は、同じような影響が他の2例、またより高い用量のブタの肝臓に見られなかったので、インジゴカルミンの投与と関係すると結論づけられなかった。

最高用量の雄のヘモグロビンの濃度の減少は最低限の毒性影響としてとられなければならないと考えられる。ゆえに、90日間のインジゴカルミン投与の影響のないレベルはブタで450mg/kg/日である。これは Hansen et al によって発見された2年間ラットに（おおよそ500mg/kg/日）食餌の1%のレベルが影響なかったということと類似している。70kgの人間では同等の摂取は31.5gになるだろう。

インジゴカルミンはアイスクリーム、ビスケット、ケーキ、ゼリー、保存食、缶詰の野菜、ピクルス、ソース、甘いものに100ppmで使われている。これらがそのレベルで使われていると思っていると National Food Survey Committee によって発表された。甘いもの40gは毎日食べられている。この色素の最大摂取量は12mg/日/ヒトになり得るだろうと計算できる。それはおおよそ無影響量の1/2500である。

インジゴカルミンの短期毒性試験の要約

生後 10 週の同腹のブタ（雄 3、雌 3 / 群）に 0、150、400 および 1350mg/kg/日のインジゴカルミンを混餌法で 90 日間与えた。

週毎に体重を測定し、6 週目と剖検時に尿検査と血液学的ならびに血液化学的検査を、さらに剖検時に GOT、GRT および肉眼的変化、脳、甲状腺、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、副腎、生殖腺の重量と他の脳下垂体、気管、食道、大動脈、横隔膜、骨格筋、胸骨、胃、十二指腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、膵臓、リンパ節、膀胱、尿管、尿道、前立腺または子宮、卵管、膣を含めて病理組織学的検査を実施した。

3 用量の摂取量は、雄では一頭当たり、384、1126、3401g であり、雌では 387、1174、3427g であった。動物の糞・便の青い着色の他には、外観および行動に変化が無く、体重増加も用量に関係なく類似していた。血液学的検査では、雄の 1350g/kg(3401g)群でヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数の減少が認められたが、網赤血球の増加は見られなかった。血液と尿検査では尿の着色のほかには変化を見なかった。病理組織学的検査では雄の一頭に胆嚢に隣接した肝臓に膿瘍性の白色斑点を見たほかには異常を認めなかった。

この結果から、インジゴカルミンのブタ 90 日間投与における無影響量は 450mg/kg/日と考えられる。

和名:	液糖 (100g中にショ糖を66.5~68.5gを含む精製糖液)	No.:	114
英名:	Liquid Sugar	コード:	110635
CAS登録番号: Sucrose (57-50-1)			
別名:			
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 type="checkbox"/> FDA			
最大投与量:			
経口投与 22 g <input type="checkbox"/> GRAS (Sucrose: GRAS 184.1854)			
1 単回投与毒性			
1.1 LD ₅₀ (ショ糖)			
マウス 腹腔内	: 14000 mg/kg	Babakina GS et al., 1965 ¹⁾	
ラット 経口	雄: 35.4 g/kg 雌: 29.7 g/kg	Boyd EM et al., 1965 ²⁾	
イヌ 静脈内	: > 10 g/kg	Kuriyama S, 1917 ³⁾	
2 反復投与毒性			
2.1 ラットにショ糖, 果糖, ブドウ糖を80%の濃度に混入した飼料を26週間与えた。その結果, 摂餌量はいずれの投与群も対照群と比較して低値を示した。体重増加は対照群と差が認められなかったが, ブドウ糖群では抑制がみられた。心臓・肝臓・腎臓重量の増加, 肝臓の脂肪沈着, 血漿コレステロールの上昇, 屠体及び肝臓の水分含量減少, 肝臓の蛋白含量の減少が認められ, その程度はブドウ糖, ショ糖, 果糖の順に著明であった。Harper KH and Worden AN, 1964 ⁴⁾			
3 遺伝毒性			
3.1 ショ糖の成績を以下に示す。			
試験	使用細胞	被検物濃度	結果
染色体異常	CHO細胞	275nmol./L	陰性 Galloway SM et al., ⁵⁾
マウスリン フォーマ TK試験	マウスリンパ 腫細胞L5178Y	直接法: 156.2-5000 µg/mL 代謝活性化法: 312.5-5000 µg/mL	陰性 McGregor DB et al., 1987 ⁶⁾
マウスリン フォーマTK 試験	マウスリンパ 腫細胞L5178Y	直接法: 156-5000 µg/mL 代謝活性化法: 500-5000 µg/mL	陰性 Mitchell AD et al., 1988 ⁷⁾
4 癌原性			
該当文献なし。			
5 生殖発生毒性			
5.1 糖尿病ラット及び健常ラットにショ糖を飼料に7%混入して催奇形性を調べた。ショ糖混餌飼料は糖尿病ラットでは妊娠期間中投与群, 健常ラットでは妊娠前3-4週間及び妊娠期間中投与群及び妊娠期間中投与群を設けた。その結果, 健常ラットにショ糖を投与した2群では, いずれも胎児に奇形が認められた。しかし, 血中のグルコース濃度の増加を考えるとショ糖による変化とは			

言い難い。一方、糖尿病ラット対照群は血中グルコース濃度が低下しているにもかかわらず、奇形の発現は糖尿病ラットショ糖投与群より低値であった。そのため、胎児への影響は、血中グルコース濃度の変動によるものと考えられた。Ornoy A and Cohen AM 1980⁸⁾

- 5.2 BHE妊娠ラットにショ糖を飼料に65%混入して、妊娠期間中投与群、授乳期間中投与群、妊娠期間及び授乳期間投与群、離乳後の出生児投与群をそれぞれ設けた。出生児は142日目に屠殺した。その結果、出生児数及び出生児体重に変化は認められなかった。しかし、授乳期間中の体重増加は対照群と比較して妊娠期間中投与群及び授乳期間中投与群ともに抑制がみられた。Berdanier CD, 1975⁹⁾
- 5.3 フェレットにショ糖及びエタノールを妊娠15～35日に強制経口投与した。ショ糖群では43.5w/vショ糖液を12 mL/kg (54810 mg/kg)を投与した。その結果、胎児毒性が認められた。McLain DE and roe DA 1984¹⁰⁾

6 局所刺激性

- 6.1 該当文献なし。

7 その他の毒性

- 7.1 依存性 該当文献なし。
- 7.2 抗原性 該当文献なし。
- 7.3 その他 該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 誤用 該当文献なし。
- 8.2 その他 該当文献なし。

引用文献

- 1) Babakina GS, Berezovskaya IV, Dmitrieva NV, Kagramanova KA, Kivman Gya, Kolbikova AS et al. Use of ionizing radiations for increasing the microbial purity of solid drugs. *Pharm. Chem. J.* 1981; 15: 139-146
- 2) Boyd EM, Godi I, Abel M. Acute oral toxicity of sucrose. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1965; 7: 609-618
- 3) Kuriyama S. the fate of sucrose parenterally administered. *Am. J. Physiol.* 1917; 43: 343-350
- 4) Harper KH, Worden AN. Comparative toxicity studies on glucose, fructose and sucrose. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1964; 6: 365
- 5) Galloway SM, Deasy DA, Bean CL, Kravynak AR, Armstrong MJ, Bradley MO. Effects of high osmotic strength on chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and DNA strand breaks, and the relation to toxicity. *Mutation Research.* 1987; 189:15 - 25
- 6) McGregor DB, Martin R, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ. Responses of the L51178Y tk-/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay to coded chemicals 1. Results for nine compounds. *Environ Mutagen* 1987; 9: 143-160
- 7) Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI international. *Environ. Mol. Mutagen* 1988; 12: 103-194
- 8) Ornoy A, Cohen AM. Teratogenic effects of sucrose diet in diabetic and nondiabetic rats. *Isr. J. Med. Sci.* 1980; 16: 789-791
- 9) Berdanier CD. Effect of maternal sucrose intake on the metabolic patterns of mature rat progeny. *Am. J. Clin. Nutr.* 1975; 28: 1416-1421

- | |
|---|
| 10) McLain DE, Roe DA Fetal alcohol syndrome in the ferret (<i>Musttela putorius</i>)
Teratology 1984; 30: 203-210 |
|---|

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年02月03日	新規作成

和名:	エチルセルロース	No.:	122
英名:	Ethylcellulose	コード:	102258
CAS登録番号: 9004-57-3			
別名: Ethocel, Cellulose ethylether			
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 checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input checked="" type="checkbox"/> FDA			
最大使用量:			
経口投与 360mg、一般外用剤 2mg/mL、歯科外用及び口中用 30mg/g			
<input type="checkbox"/> GRAS()			
JECFAの評価:			
食品添加物として使用する際には緩下作用に注意する必要がある。1日許容摂取量(ADI)は推定できず規定していない。			
1 単回投与毒性			
1.1 LD ₅₀ ¹⁾			
	ラット	経口	5,000 mg/kg Moreno, 1977
	ウサギ	経皮	>5,000 mg/kg Moreno, 1977
2 反復投与毒性			
2.1 ラット			
2.1.1 80匹のラットにエチルセルロースを1.2%含有する食餌を与え、何ら異常を認めなかった。この用量は体重あたり182mg/kgに相当する。 ¹⁾ (Hake & Rowe, 1963)			
2.1.2 SD系ラットの1群雌雄各20匹に希釈しないアクアコートECDエチルセルロース水性分散剤の903、2709又は4515mg/kg(乾燥重量換算)を90日間強制経口投与した。対照群には高用量群と同じ容量の水を与えた。毎週体重及び摂餌量を記録し、投与終了時に血液学的及び血液化学的検査を行った。生存例は91又は94日目に剖検し、臓器重量測定及び組織学的検索を行った。投与に関連する唯一の所見として中及び高用量群では糞便の色調の希薄化が認められた。体重、摂餌量及び臓器重量には対照群に比べ有意な変化は見られなかった。血液学的検査においても投与に起因する変化はなかった。血液化学的検査の結果、中及び高用量群の雄で総蛋白及びグロブリン量の有意な減少及びGPT、GOTの有意な上昇が見られた。臓器の肉眼的及び顕微鏡的所見には異常は見られなかった。最大無作用量は雄では903mg/kg、雌では4515mg/kg以上であった。 ²⁾ (Kotkoskie & Freeman, 1998)			
3 遺伝毒性			
4 癌原性			
5 生殖発生毒性			
5.1 ラット			