

みられなかった。この系におけるコンディションでは、20%のαシクロデキストリン投与マウスでは催奇形性はない。(Verhagen & Waalkens-Berendsen, 1991)<sup>1)</sup>

- 5.3 胎芽毒性及び催奇形性試験において、25匹の妊娠 Sprague-Dawley ラットにαシクロデキストリンを0(コントロール)、10、20%の濃度で0、4.2、9.9、20mg/kg bw/日相当を含有した食餌を妊娠0-16日まで与えた。20日目に屠殺し、生殖機能の検査を行った。毒性徴候、外見的奇形、軟部組織欠損について胎児を検査し、骨格異常の検出のために染色を行った。相対的食餌摂取は試験期間中、10%及び20%投与の母親ラットで増加したが、18から20日において正常に戻った。母親ラットの平均体重及び体重増加は試験期間中および試験終了後も増加しなかった。母親ラットの肝臓及び子宮重量にはαシクロデキストリン投与による影響はみられなかった。生存した同腹仔の数、黄体、着床部位の平均数は全ての群で同様であった。胎児の体重、平均生存胎児数、性別比も全ての群で同様であった。胎児の検査では、試験に関連した肉眼的、骨格的、内臓異常への影響の増加はみられなかった。この系におけるコンディションでは、20%のαシクロデキストリン投与マウスでは催奇形性はない。(National Toxicology Program, 1994)<sup>1)</sup>
- 5.4 胎芽毒性及び催奇形性試験で、16匹の妊娠した New Zealand white ウサギ群にαシクロデキストリンを0(コントロール)、5、10、20%の濃度で0、1500、3000、6000mg/kg bw/日相当を含有した食餌を妊娠0-29日まで与えた。別の群に小麦でんぷんの代わりに20%ラクトースを含んだ食餌を与えた。試験期間中にウサギの検査を行い、定期的に体重、食餌摂取量を記録した。試験期間中に死亡はみられなかった。また母親ラットの体重にαシクロデキストリン投与による影響はみられなかった。妊娠の最初の1週間に20%投与ウサギに食餌摂取の有意な減少がみられたが、その後はみられなかった。剖検ではαシクロデキストリン投与に関連した有害事象はみられなかった。生存した同腹仔の数、黄体、着床部位の平均数は全ての群で同様であった。胎児の検査では、αシクロデキストリン投与に関連した肉眼的、骨格的、内臓異常への影響の増加はみられなかった。この系におけるコンディションでは、20%のαシクロデキストリン投与マウスでは催奇形性はない。(Waalkens-Berendsen & Smits-van Prooije, 1992)<sup>1)</sup>

## 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

## 8 ヒトにおける知見

- 8.1 誤用
- 8.2 その他

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.48 alpha-CYCLODEXTRIN(accessed; Nov. 2003,  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je10.htm>)

改訂経歴

版 No : 01

作成日: 2003 年 11 月 12 日

内容: 新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : α-Cyclodextrin)

和名: β-シクロデキストリン

433

No.: 433

英名: β-Cyclodextrin

コード: 108572

CAS 登録番号: 7585-36-9

別名:

収載公定書:

JP( )  薬添規(2003)  局外規( )  食添(7)  粧原規・粧配規( )  外原規( )  
 USP/NF(27/22)  EP( )  FDA( )

最大使用量:

経口投与 600mg、一般外用剤 44.9mg/g、歯科外科及び口中用 31.4mg/g

■GRAS(74)

JECFA の評価:

委員会は、イヌにおけるβシクロデキストリンの1年間の経口投与毒性試験は進行中であり、本化合物の評価をするための試験結果を要求しているとの情報を得ている。低い毒性にもかかわらず、委員会は、脂肪性食物や薬剤におけるβシクロデキストリンの隠れた影響について関心をもっている。特にβシクロデキストリンの脂肪性食物のバイオアベイラビリティに対する影響に関する更なるデータが必要である。イヌの試験における食餌中 2.5%、1230mg/kg bw/日の NOEL(最大無作用量)及び 200 の安全性ファクターを基に、βシクロデキストリンは 0-6 mg/kg bw の暫定 ADI を許容するのに十分なデータがあると結論付けた。イヌにおける1年間の試験結果及び脂肪性食物のバイオアベイラビリティに対するβシクロデキストリンの影響に関する情報は 1995 年までに要求されている。広い応用範囲の可能性を持つ斬新な製品なので、その製造に使用される製造方法の範囲について本委員会では、さらなる情報を要求している。

1 単回投与毒性<sup>1)</sup>

動物	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	文献
マウス	雄	経口	>3 000	Sebestyén (1980)
マウス	雌	経口	>3 000	Sebestyén (1980)
マウス	雄	腹腔内	372	Sebestyén (1980)
マウス	雌	腹腔内	331	Sebestyén (1980)
マウス	雄	皮下	419	Sebestyén (1980)
マウス	雌	皮下	412	Sebestyén (1980)
ラット	雄	経口	>5 000	Sebestyén (1980)
ラット	雌	経口	>5 000	Sebestyén (1980)
ラット	雄	腹腔内	373	Sebestyén (1980)
ラット	雌	腹腔内	356	Sebestyén (1980)

ラット	雄雌	静脈内	788	Frank et al. (1976)
ラット	雄	皮下	>1 000	Sebestyén (1980)
ラット	雌	皮下	>1 000	Sebestyén (1980)
ラット	雄雌	皮膚	>2 000	Sebestyén (1980)
ラット	雄雌	inh	>4.9*	Busch et al. (1985)
イヌ	雄	経口	>5 000	Sebestyén (1980)
イヌ	雌	経口	>5 000	Sebestyén (1980)

\* milligrams/litre of air for 4 hours

## 2 反復投与毒性

### 2.1 マウス

2.1.1 詳細が報告されていない限られた範囲の反復投与試験において、成熟雄マウス(数は不明)にβシクロデキストリン1%溶液 6mLを15日間、毎日経口投与を行った。体重及び相対的肝臓重量には影響はみられなかった。ペーパークロマトグラフィーにより糞便中のβシクロデキストリンが検出されたが、肝臓または消化管からは検出されなかった(検出限界は記載なし)。(Miyazaki et al. 1979)<sup>1)</sup>

### 2.2 ラット

2.2.1 試験開始時に体重 80-100g の Long-Evans ラットにおける 13 週間の経口投与毒性試験で、雄ラット 10 匹、雌ラット 10 匹の群に 1%メチルセルロース液懸濁液を胃管でβシクロデキストリンを1日量 200, 400, 600mg/kg bw で投与した。対照群(雄雌それぞれ 15 匹)には 1%メチルセルロース溶液を同じ量投与した。400mg/kg bw の群で誤投与が原因で死亡率が高かった(雄 4 匹、雌 3 匹)ので、その後この用量において 5 匹の対照群を設けて試験を実行した。体重と摂餌量は毎週記録し、尿、血液、臨床生化学検査は試験終了時に測定した。剖検で心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓の重量を測定し、性腺、胃、腸、すい臓、副腎、脳と共に肉眼的、組織学的検査を行った。異常な臨床的病変はみられず、投与量のミスにより低投与量群で雄が 1 匹、高投与量群で雌が 1 匹死亡した以外に死亡はみられなかった。試験終了時、平均体重、摂餌量、相対的臓器重量に試験に関連した有意な変化は認められなかった。血液パラメーター(Hb, ヘマトクリット、MCH, 赤血球、総及び分画白血球数)、ASAT、アルカリフォスファターゼ、BUN、ビリルビン、クレアチニン等の生化学的指標にβシクロデキストリンによる影響は認められなかった。雌において ALAT(減量的に)に、またアルカリフォスファターゼ(雄で減量的に、雌で増量的に)用量依存的な、しかし有意差がない変化がみられたが、これらは毒性学的関連性があるとは考えられなかった。尿の色、pH、たんぱく、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン、沈渣は、低用量群の数匹の雌における尿潜血を除いて試験ウサギと対照群とで同様であった。有意差のない用量依存的な変化として組織学的に検査した組織に病変がみられたが、寄生虫と細菌感染の発生というバックグラウンドがあった。試験動物数が少ないこと、感染による病変の発生があったことにより本試験能力には制限があるが、これらの制限のなかでの NOEL は、試験での最高投与量の 600mg/kg bw/日であった。(Sebestyén, 1979; Tury, Aobos-Kovacs & Somogyvari, 1979)<sup>1)</sup>

2.2.2 試験開始時に 4 週齢の雄雌 17 匹ずつの Sprague-Dawley ラット群に(高投与量群では 19 匹)、βシクロデキストリンの懸濁液溶液を胃管で 0, 100, 400, 1600 mg/kg bw/日投与した。投与 3 カ月後、中間の屠殺を行った(対照群の雄 5 匹、雌 4 匹; 100mg/kg bw/日投与群の雄 3 匹、雌 5 匹; 400mg/kg bw/日投与群の雄 5 匹、雌 4 匹; 1600mg/kg bw/日投与群の雄 2 匹、雌 4 匹)。残りのラットは、同じ投与量で 6 ヶ月間試験を継続した。摂餌量、飲水量、体重を毎週測定した。試験終了時、尿(pH、たんぱく、糖、ケトン体、血液、ビリルビン、ウロビリノーゲン)をそれぞれの群の雄雌それぞれ 5 匹ずつについて測定した。血液検査(赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット)及び血漿生化学的分析(たんぱく、アルブミン/グロブリン比、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、BUN、ビリルビン、総コレステロール値、糖)をすべての生存ラットについて測定した。剖検で、以下の臓器の重量測定を行った: 脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、腎臓、副腎、脾臓、すい臓、精巣、卵巣; これらの臓器と胃、腸は組織学的検査も行った。試験期間中、合計 18 匹のラットが死亡した: 100mg/kg bw/日投与群の雄 3 匹、400mg/kg bw/日投与群の雌 2 匹、1600mg/kg bw/日投与群の雄 6 匹、雌 7 匹。これらは、病理学的に肺炎様肺症状以外に異常がみられなかったため、投与ミスによる死亡であると申請された。最高用量投与群の雄雌両方において体重増加の減少がみられた。一方、体重の増加、摂餌及び飲水量は対照群と同様であった。臓器重量、尿、血液学的パラメーターに関しては、試験に関連する影響はみられなかった。一般的な血漿生化学的指標は、対照群と比較し、いくつか有意差が認められ、特に高用量の 2 群の雄においてアルカリフォスファターゼの用量依存的な上昇、雌において血糖値の減少がみられたが、正常範囲内であった。肉眼的及び組織病理学的検査では、試験に関連した異常は認められなかった。高用量において体重増加の不足が有害事象と考えられるのであれば、本試験の NOEL は胃管投与で 400mg/kg bw/日であった。(Makita et al., 1975)<sup>1)</sup>

2.2.3 試験開始時に体重 80-100g の Long Evans ラットに 2 週間のパイロットスタディに引き続き、26 週間の経口投与毒性試験を行った。200, 400, 600mg/kg bw/日で雄 15 匹、雌 15 匹の群にβシクロデキストリン(純度不明)を 1%メチルセルロース液に懸濁液として胃管で投与した。対照群には、1%メチルセルロース溶液を同じ量投与した。雄雌それぞれ 6 匹の追加群に同様の量を 6 ヶ月間投与を行い、その後剖検施行前に 2 ヶ月の回復期間をおいた。体重及び摂餌量を毎週記録した。尿、血液、臨床生化学検査を試験終了時に行った。剖検では、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣の重量を測定した。心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、下垂体、胃、腸、すい臓、副腎、リンパ節、胸腺の肉眼的及び組織学的検査(ヘマトキシリン、エオシン、Oil red O、PAS)を行った。本試験において、5 匹の死亡が認められたが、用量依存的でなく、合併症によるものであった。どの用量の群においても臨床的には試験による有害事象は認められなかった。摂餌量はすべての雄の群で試験 18 週から 24 週に減少がみられ、体重増加は、6 週から 21 週までに高用量を投与した 2 群の雄で減少が認められ、最高用量の群では体重増加に 10%の減少がみられた。雌においては、摂餌量と体重増加にほとんど変化はみられなかった。血液学的検査、臨床生化学的パラメーターでいくつか統計学的有意差がみられたが、ほとんどのケースは試験に関連したものでなく、また正常な生理学的範囲内であった。用量依存的な血糖の上昇がすべての群でみられ、全ての群の雌及び最高投与量群の雄で有

意差が認められた。総ビリルビン、Ca(雄のみ)で統計学的に有意な上昇が最高用量投与群でみられ、クロール、総たんぱく、A/G 比(雌のみ)も統計学的有意な上昇がみられたが、毒性学的有意差はないものと考えられる。すべての雌の群では有意な、また最高投与量の雄において有意な、用量依存的な脾臓重量の減少以外に臓器重量に試験に関連した有意な変化は認められなかった。しかしながら、脾臓におけるこれらの変化は機能的または組織学的な変化は認められず、また心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、消化管、性腺、リンパ節、すい臓、胸腺に試験に関連しない組織学的変化がみられた。組織学的検査を行わなかった組織はなかった。6 ヶ月の試験に引き続く 2 ヶ月の中止期間中に、高用量の雄の群における体重減少に回復がみられた。相対的リンパ球数の有意な減少がすべての雄の群で報告されたが、雌では認められなかった。いくつかの臓器重量の変化、とくに高用量の 2 群の雄における肺と腎臓の相対的重量の増加、最高用量の雄群での相対的脾臓重量の減少、低用量及び高用量(中等度用量ではみられていない)での雌での相対的肝臓重量の減少がみられた。これらの変化は、小さく、明確な機能的変化が伴っておらず、生理学的有意差があるとは考えられなかった。血糖値は、すべての雄の群および高用量の雌の群で対照群に比較より高値であったが、他の臨床生化学的パラメーターと同様、正常範囲内であった。雄雌ともにみられた脾臓重量の減少(高用量の雄では 40%以上の減少)は、組織病理学的変化は伴っていなかった。それぞれの組織学的な詳細は得られておらず、本試験からは NOEL は得ることができなかった。(Gergely, 1982; Mészáros & Vetési, 1982)<sup>1)</sup>

2.2.4 Sprague-Dawley-derived OFA ラットに β シクロデキストリン含有食餌投与を 90 日間行った。本試験では、乾燥重量で 99.7%の β シクロデキストリンをでんぷんの代わりに 0, 1.25, 2.5, 5, 10%の濃度で半合成した食餌を試験開始時に 6-8 週齢の雄雌ラット 20 匹ずつに投与した。炭水化物対照群にはラクトースを 10%含有した食餌を与えた。

体重、摂餌量を毎週記録した。飲水量は 1 週間に 3 回測定した。眼科的検査は、試験開始時にすべてのラットについて行い、試験終了時に 2つの対照群および高用量群からの 10 匹を検査した。尿量及び β シクロデキストリン濃度は、試験 6 週目及び終了時に測定した。血液及び尿の生化学的検査、血液学的検査、組織学的検査(対照群及び高用量群のみ)を試験終了時に行った。肝臓、腎臓、脾臓、リンパ節における酸化第二鉄のための組織化学的検査(Peri's reaction)を含む組織病理学的検査。コレステロール、トリグリセリド、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総たんぱく、アルブミン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、Na, K, Ca, Cl を含む血漿検査。グルコース、尿素、尿酸、クレアチニン、総たんぱく、Na, K, Ca の尿検査。ヘモグロビン、PCV, MCH, MCHC, MCV, RBC, 総および分画白血球数、プロトロンビン時間等の血液検査。剖検では、脳、性腺、腎臓、脾臓、胸腺、盲腸、心臓、肝臓の相対的重量を測定した。試験期間中に最低用量群の雄 1 匹が死亡したが死亡が投与と関連性があるという証拠はない。摂餌量に 10%シクロデキストリン群と 10%ラクトース群とで違いがみられたが有意差は認められなかった。最高投与量群の投与量は、雄で約 4.4g/kg bw/日、雌で約 5.3g/kg bw/日となった。飲水量は、β シクロデキストリン投与の雄においてはグループ間に有意な違いはみられなかったが、ラクトース対照群では、4, 5, 6 週に減少がみられた。雌においては、5 及び 10% β シクロデキストリン群で飲水量のわずかな上昇がみられた。雄のラクトース対照群を除いてどの群も体重に有意差はみられなかった。また血液学的検査、

血漿生化学検査、尿検査において用量依存的な有害事象はみられなかった。高投与量2群のラットの尿中βシクロデキストリンは回復し、投与した最高量の0.1-0.3%であった。ラットの絶対的、相対的盲腸重量は、βシクロデキストリンまたはラクトース含有食餌投与後に増加した(低吸収及消化の遅い炭水化物の投与を受けているラットの一般的な特徴)。組織病理学的検査からは毒性反応がみられていないので、著者は投与に関連した影響はないと考えられ、試験を行った用量ではβシクロデキストリンには毒性活性がないとしている。(Olivier et al. 1991)<sup>1)</sup>

ad hoc Scientific Advisory Group は、上記の試験について検討し、基本的には著者の結論を認めた。高用量βシクロデキストリン投与雌ラットの盲腸に粘膜下リンパ様小胞の増加がみられたことに注目すると、これは一般的には盲腸の拡張に伴うものであるので毒性学的な重要性はないと考えられた。高用量の雄雌群にみられたリンパ節マクロファージの上昇はβシクロデキストリンの高用量による毒性反応というよりも生理学的なものであると考えられた。(Blumenthal et al. 1990)<sup>1)</sup>

2.2.5 52週の実験において20匹の雄及び20匹の雌のCrI:CD(SD)ラットに0, 1.25, 2.5, 5, 10%の濃度のβシクロデキストリン(純度99%以上)を混ぜた食餌を与えた。投与は6週齢から始めた。ラットはケージに入れ、食餌と水を自由に飲食できるようにした。毎日、臨床症状を観察し、体重、食餌摂取を毎週記録した。血液学的検査(赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット)、血漿生化学的検査(ASAT, ALAT, ALP, γGTP, Na, K, Ca, トリグリセリド)及び尿検査(pH, たんぱく)は13週、26週、39週で検査を行い、52週で終了した。食餌摂取は検査を行う前日の夜中は中止し、飲水も尿検査を行う前日の夜中は与えなかった。主な器官は重量を測定した。屠殺後、組織及び臓器の肉眼的及び顕微鏡的検査を行なった。試験期間中、対照群の雄3匹と1.25%のβシクロデキストリン混入食餌を摂取していた雌1匹の合計4匹が死亡した。これらの死亡は試験とは関連がなかった。臨床症状に異常はみられなかった。試験期間中食餌の濃度を固定していたので、mg/kg bw/日で表すβシクロデキストリンの量は減少した。試験開始時及び終了時におけるβシクロデキストリン(mg/kg bw/日)の量は表1の通りである。

表 1. Variation of intake in the 52-week study (HRC, 1994a)

食餌中のβシクロデキストリン%	摂取量(mg/kg bw/day)			
	雄		雌	
	Week 1	Week 52	Week 1	Week 52
1.25	1506	395	1593	565
2.5	3292	797	3227	1146
5	6106	1639	6358	2391

雄において、52週に摂取量が1週目の約25%減少し、雌においては約33%減少した。試験中に1.25%の群における平均摂取量は、雄で650mg/kg bw/日、雌で860mg/kg bw/日であった。高用量の雄と雌の体重増加率が対照群と比較してわずかに減少したが(それぞれ4%及び7%)、試験期間中の体重増加率に統計学的有意差は認められなかった。

血液学的パラメータ及び尿検査パラメーターにβシクロデキストリンによる影響はみられなかった。生化学的検査でALATとASATが13週目で5%及び2.5%の雄雌両群が対照群と比較してわずかに

上昇した。これらの酵素は、これらの群の雄雌ともに 39 週目を除いて試験期間中に上昇し続けた。39 週目は 5%の雌のみ上昇がみられた。13 週目で 5%の雄雌と 2.5%の雄で OCT の有意な上昇がみられた。OCT の上昇は試験中の他の時期にもみられたが、対照群と比較して有意差がなかった。52 週目で、5%及び 2.5%の雄において有意な上昇がみられた。5%雄において 26 週から、5%雌において 39 週からトリグリセライドが対照群に比べて減少傾向がみられ、その差には時々統計学的有意差がみられた。5%において β リポプロテイン濃度に減少傾向がみられ、2.5%においても時々減少傾向がみられた。しかしながら、5%と雄の 2.5%では対照群と比較して統計学的には有意に低いレベルだが生物学的な意味は不明である。13 週目と 52 週目の β シクロデキストリンの尿分析では、未変化体が低濃度で検出された。糞中分析では β シクロデキストリンは検出されなかった。52 週目の器官重量測定では対照群と β シクロデキストリン投与群間に統計学的有意差はみられなかった。これらの器官の肉眼的検査では β シクロデキストリンに関連した影響は認められなかった。しかしながら、組織学的検査では、肝臓と腎臓に β シクロデキストリン投与による変化がみられた。肝臓では 5%の雄雌が対照群と比較して単細胞壊死の発生率の上昇、小葉中心肝細胞拡張と肝門部炎症細胞の有意な増加がみられた。5%の雌からは好塩基肝細胞発生率の上昇が認められた。2.5%雄群に肝門部炎症細胞浸潤の発生増加がみられ、一方同量の雌には単細胞壊死と好塩基性肝細胞発生率の増加が認められた。腎臓の検査では、2.5%及び 5%の雌において皮質小葉の上皮細胞の色素沈着の増加がみられた。

その他の組織には、β シクロデキストリン投与に関連した異常は認められなかった。この試験における NOEL は食餌中 1.25%で、560mg/kg bw/日に相当する。(HRC, 1994a)<sup>2)</sup>

## 2.3 ビーグル犬

2.3.1 β シクロデキストリン(純度不明)の経口投与毒性をビーグル犬で 24 週間試験を行った。3 週間毎に体重の変化を調整した雄 3 匹、雌 3 匹の群に、0, 100, 250 or 500 mg/kg bw を経口投与した。卵黄と乾燥パン粉から作った食塊に入れて通常の食餌の前に投与した。摂餌量、臨床症状(行動、脈拍、呼吸数)を試験開始時、3 週、6 週、12 週、18 週、24 週で測定し、同時に血液学的検査(Hb, PCV, MCHC, WBC, 異常白血球分化)、生化学検査(ASAT, ALAT, Alk-P-ase, BUN, グルコース, ビリルビン, 総たんぱく, P and Ca)を測定するために血液サンプルを採取した。剖検で以下の器官の重量を測定した: 肝臓、脾臓、腎臓、性腺、心臓、肺、脳。これらの器官に加え、副腎、胃、小腸、大腸、すい臓、骨髄、明らかな障害がみられた組織について組織学的検査を行った。試験動物は全て生存していたが、試験最終週に高用量投与群の 1 匹に発熱、食欲不振、カタル症状がみられ、抗ジステンパー血清、抗生剤による 4 日間の治療を余儀なくされたがこの期間中、β シクロデキストリンの投与は継続した。下痢は何例かにみられたが、β シクロデキストリンの投与のために発現したのではなく、下痢は自然にまたは Tannocarbon と収斂剤の 1, 2 日による治療後に消失した。絶対的、相対的肝臓重量はすべてのデキストリン群で低い傾向にあり、脾臓の平均相対的重量及び絶対的重量は全てのデキストリン投与群で増加していたが、臓器重量に有意な変化はみられなかった。観察された組織病理学的変化は sacrifice の方法(硫酸マグネシウム注射)によるものであり、デキストリン投与とは関連なかった。

寄生虫発生のためコンディションが悪い動物があったことや sacrifice の方法による影響で試験の感



受性に制限はあるが、βシクロデキストリンに関連した明らかな毒性は検出されなかった。(Haraszti, 1978; Tury et al. 1978)<sup>1)</sup>

2.3.2 13週の実験において、2匹の雄と2匹の雌のビーグル犬のグループにβシクロデキストリンを0, 1.25, 2.5, 5 or 10%の濃度(最高投与量群は、最初の週は5%で投与し、その後10%を投与)で食餌中に混ぜて投与を行った。βシクロデキストリンの純度は99.0%以上であった。動物は試験飼料投与に先立ち4週間馴らし期間を設け予防接種と寄生虫駆除の処置を受けた。動物の状態および食餌摂取量は毎日記録し、体重は毎週測定した。肉眼的検査は試験の開始時、終了時に行い、血液学的、臨床生理学的検査のための血液採取は投与前と6週、13週に行い、24時間総尿検体は7週目と13週目に採取した。血液サンプルと同様、13週間の間採取した尿および糞は、食餌摂取後1, 3, 6時間後にβシクロデキストリン分析を行った。試験終了時、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、すい臓、下垂体、脾臓、胸腺、甲状腺、生殖腺等の器官重量を記録した。膨大な範囲の組織について剖検を行ったが、組織学的検査は、消化管(8箇所)、腎臓、肝臓、すい臓、膀胱そして肉眼的に異常のあった組織のみで行った。13週間の試験におけるβシクロデキストリンの平均摂取量は、1.25, 2.5, 5 and 10%投与群でそれぞれ570, 1234, 2479, 4598 mg/kg bw/dayであった。本試験中に水様便が対照群も含むすべての動物で発作的にみられたが、その発生率は最高用量投与群(46.7%)で対照群(11.8%)または5%投与群(15.7%)よりも高く、高発生率はβシクロデキストリン投与によるものと考えられた。また最高投与量群でのみ体重増加率の有意な減少がみられたが、食餌摂取量の減少とは関連がなかった。他に投与に関連した臨床的症状はみられず、肉眼的検査でも正常であった。血液学的パラメーターでは赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンは最高用量投与群において6週と13週で、5%投与群では6週のみで統計学的に有意に減少がみられたが、その変化は小さく、毒性学的な影響が不明確と考えられる馴らし期間でも同様の傾向がみられた。それ以外は、対照群と同様であった。コレステロール、HDL、βリポプロテインの平均血中濃度の減少が6週及び13週に5%及び10%投与群でみられた。最高投与量群では総たんぱく、アルブミン、カルシウム、リン脂質濃度が6週と13週でわずかに減少し、またNa濃度が13週のみでわずかに減少した。他の生化学的パラメーターは、βシクロデキストリン投与により影響はみられなかった。尿検査では、タンパク量が5%及び10%投与群で6週と13週で上昇したが、その他にβシクロデキストリン投与と関連のある所見は認められなかった。剖検では、器官重量には投与による影響はみられなかった。最高投与量群で胸腺の絶対重量が対照群と比較し、有意( $P < 0.05$ )に低かったが、最低用量群でも同様であり、平均重量は5%投与群では対照群よりも有意ではないが高く、用量に依存している傾向はみられなかった。器官重量についてはβシクロデキストリン投与による影響がないと結論づけられた。肉眼的異常も観察されず、組織学的検査においてもβシクロデキストリン投与に関連した変化もみられなかった。著者は、2.5%の濃度(=1234mg/kg bw/日)がNOELであり、βシクロデキストリン投与に関連した肉眼的また顕微鏡的病理学的所見がなく、他の影響としては軽微な毒性反応のみが示されたのみであったとしている。

しかしながら、動物数が少なかったこと、組織学的検査が限られていたことから、この試験の能力に限界がある。βシクロデキストリンは用量依存的濃度で経口投与した動物の尿、糞、血液に検出された。(Smith et al. 1992)<sup>1)</sup>

2.3.3 βシクロデキストリン(純度 99%以上)の経口投与毒性をビーグル犬で 52 週間試験を行った。ビーグル犬は最低 4 週間の馴らし期間を設け、その間に予防接種及び駆虫剤投与を行った。馴らし期間後にビーグル犬をそれぞれ雄 4 匹、雌 4 匹の 4 群に分け、0%、0.62%、1.25%、5.0%の βシクロデキストリンを混入した食餌を与えた。試験開始時にビーグル犬は 35 から 36 週齢であり、体重は 8.4 から 11.8kg であった。ビーグル犬には 1 日 1 回食餌を与え、飲水は自由に行わせた。同性の同じ投与量群の 2 匹が入れる犬小屋に入れた。体重は毎週測定した。眼科的、血液学的(ヘマトクリット、ヘモグロビン、血球数)、血漿生化学的(タンパク、尿素、無機塩、ALAT、ASAT、γGT)尿検査(尿量、pH、淡白)検査を試験開始より 13 週、26 週、39 週、52 週後に行った。また毒性学的動態検査のために 13 週と 52 週に尿及び糞のサンプルを採取した。血清ビタミン A、D、E を 13 週、26 週、39 週、52 週に測定し、試験終了時には肝組織におけるビタミン A と E を測定した。主な器官の重量を測定したが、盲腸は定期的には測定しなかった。H と E 染色部分の肉眼的検査を行った、肝臓は Oil Red O(脂肪)と PAS(グリコーゲン)で染色した。試験期間中に死亡はみられなかった。βシクロデキストリン投与を受けたすべてのビーグル犬は、対照群と比較して水様便の発生率がわずかに高かった。5%の雄雌どちらにおいても体重増加率が対照と比較して少なかったが、統計学的有意差は認められなかった。5%群の雌 1 匹に 31 週目から 0.9kg の体重減少がみられた。試験中の βシクロデキストリンの摂取量は、それぞれ 230、470、1900mg/kg bw/日である。摂餌量、血液学的検査、眼科的検査に βシクロデキストリン投与による影響はみられなかった。血漿カリウム濃度に 1.25%と 5.0%の雌において 39 週と 52 週に対照群と比較して統計学的有意な上昇がみられた。しかしながら、対照群と投与群の間に血漿生化学パラメーターにおいては違いがみられなかった。他に統計学的有意差がみられたものには一定の傾向または用量相関性がなかった。尿検査では、5.0%雄で蛋白濃度の上昇がみられた。これは 13 週では 1 匹に高値がみられたためであったが、試験の残りの期間にその傾向がみられ、52 週では 3/4 の雄に尿蛋白の上昇がみられた。蛋白分離で蛋白のほとんどが球状分画(globular fractions)で一般的に総蛋白の上昇を反映するグロブリンレベルの統計学的有意な上昇を伴っていた。これは βシクロデキストリン投与の影響と考えられる。また尿中蛋白の上昇が 5%雌においても対照と比較して上昇がみられたが、26 週では統計学的有意差はみられず、試験終了時にはこの上昇は観察されなかった。尿中カルシウム濃度の上昇が 5%雄で 13 週よりみられた。同じ傾向が雌において 13 週からみられたが、52 週にはみられなかった。尿中 γGT と NAG (N-acetyl-B-D-glucos-aminidase)レベルを 52 週で測定した。γGT は 1.25%と 5%群で対照よりも高かったが、統計学的有意差がみられたのは 5%群のみであった。NAG は対照と比較してこれらの群で高かったが、統計学的有意差は認められず、用量相関性もみられなかった。雌では同様の上昇はみられなかった。毒性動態学的分析では、尿中、糞中の未変化体 βシクロデキストリンを測定した。ビーグル犬は尿を集めるために代謝ケージに 24 時間入れた。βシクロデキストリン量は 13 週において 1 日投与量の 1.3 から 6.2%排泄され、52 週では 1.4 から 3.3%排泄された(群の平均値)。血清ビタミン A、D、E レベル及び肝臓のビタミン A、E レベルには投与による影響はみられなかった。剖検では、すべての雄のグループの脾臓の重量が対照群と比較して統計学的に有意に上昇していた。雌にはそのような影響はみられず、また脾臓に組織学的変化はみられなかった。従ってこの変化は βシクロデキストリン投与に関連がないと考えられた。5%雄において、前立腺重量が対照群と

比較して統計学的有意に減少していた。試験終了時における前立腺またはその他の組織の組織学的検査においては投与に関連した異常はみられなかった。委員会は、本試験における NOEL は雄における尿検査の結果と 5%群にみられたわずかな体重増加率の減少より、1.25%で 470mg/kg bw/日であると結論付けた。(HRC, 1994b).<sup>2)</sup>

### 3 遺伝毒性

試験法	Test Object	濃度	結果	文献
ラットにおける宿主経由試験	E.coli WP2uvr A trp <sup>-</sup> , S.typhimurium TA1538 1 000 mg/kg bw	Doses to rat of 0, 100 or	-	Igali 1978
染色体異常試験	Long Evans rat (?)骨髄 bw/d for 3 m.	0, 200, 400 or 600 mg/kg	-*	Czeizel 1978
マウス小核試験	マウス骨髄	100 mg/kg bw	-	Weill, 1988
伴性劣性致死突然変異	Drosophila melanogaster	1.6, 8 & 16 mM	-	Pará,i 1987
Ames 試験(1)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0, 0.1, 0.5, 1, 2 & 4 mg/plate	-	Weill, 1987
HPRT 突然変異試験(6 チオグアニン抵抗性) (1)	V79 チャイニーズハムスタ ー細胞	10, 30, 100, 300 & 1 000 μg/ml	-	Marzin <i>et al.</i> 1990
In vitro 染色体異常試 験(1)	ヒトリンパ球	100, 300 & 1 000 μ g/ml	-	Marzin <i>et al.</i> 1991

\*The number of cells examined was small relative to normal guidelines

(1) ラット肝臓 S9 分画あり及びなし

## 4 癌原性

### 4.1 マウス

4.1.1 βシクロデキストリン(純度 >86.6%)を食餌に混ぜ、CrI-CD-1(ICR)BR マウス(52/性/用量)に 0, 25, 75, 225 or 675 mg/kg bw/day 相当量を摂取させた。5週令より投与を開始し、雄は93週、雌は105週まで継続した。マウスは 4 匹ずつケージに入れ、餌と水は自由に摂取させた。すべてのマウスの臨床症状を毎日観察した。βシクロデキストリン投与に関連した死亡、臨床的症候はみられなかった。体重は投与開始後最初の 13 週間は毎週測定し、73 週までは週 2 回、その後は毎週測定した。摂餌量は最初の 13 週間は毎週測定し、その後は週 2 回測定した。飲水量は対照群と高投与量群でのみ第 1 週とその後は月に 1 回測定した。対照群に比べ高投与量群では、一般的にみられるように飲水量が少ない傾向であったが、統計学的有意差はみられなかった。12 ヶ月後、18 ヶ月後及び屠殺前にすべてのマウスの尾から血液を採取し、白血球数を測定するために標本作製した。対照群と高投与量群のデータを比較したとき、12 ヶ月と 18 ヶ月においていくつかの統計

学的に有意な差がみられたが、屠殺前に採取した血液ではそのような差はみられなかった。これらの統計学的有意な所見はβシクロデキストリン投与に関連するとは考えられなかった。試験期間中に死亡したマウス、死にかけている状態で屠殺したマウス、試験終了まで生存したマウスはすべて肉眼的剖検を行った。対照群と高投与量群においてすべての臓器の組織病理学的検査を行った。25, 75, 225mg/kg bw/日投与群では、異常のあった臓器及び主な臓器の組織病理学的検査を行った。高用量群の1匹の雄マウスを除いて、βシクロデキストリン投与に関連した病変は死亡したマウスにのみみられた。これらの病変は肉眼的には、盲腸、大腸、直腸内にみられた液性、軟性、粘性または泡のような黄色の内容物、大腸内腔の膨張、粘膜浮腫であり、顕微鏡的には、腹腔内の重篤な皮下脂肪の萎縮、盲腸、大腸および/または直腸の上皮細胞表面の落屑、粘膜の平面化、腸の分泌腺の萎縮、大腸および/または直腸における剥離した上皮細胞を含む粘性分泌物による覆われた粘膜であった。これらの症状はβシクロデキストリン投与が原因と思われる死亡ラット(75mg/kg bw/日の雄1匹、最高用量の雄3匹と雌1匹)にみられた。これらの症状がみられた他のラット(75mg/kg bw/日の雄1匹、225mg/kg bw/日の雄1匹、最高用量の雄4匹と雌4匹)の死因は、自然病変によるものと考えられた。試験終了後高用量の雄ラットを屠殺し、そのラットに見られた腸分泌腺の萎縮に関連した盲腸粘膜の平面化はβシクロデキストリン投与によるものと考えられた。本試験ではβシクロデキストリンに関連したその他の腫瘍病変は認められなかった。下部消化管にみられた炎症変化を基に、NOELは25mg/kg bw/日である。腫瘍所見のひとつに、子宮内膜ポリープが次の雌マウスにみられた; 対照群 0/51、低用量群 3/48、75mg/kg bw/日群 2/52、225mg/kg bw/日群 3/52、高用量群 3/51。この子宮内膜ポリープの発生傾向は、用量依存的ではなく、βシクロデキストリン投与の影響ではないと結論づけられた。副腎の褐色細胞腫は、高用量の雄マウス 1/52、高用量雌マウスで 1/51、75mg/kg bw/日群雌マウスで 1/52にみられた。対照群では褐色細胞腫はみられず、同じ実験室でのこれまでのマウス 228 匹にもみられたことはない。著者はこれはβシクロデキストリン投与に関連した影響ではないと結論づけている。消化されない物質でありβシクロデキストリンに似たポリオール甘味料を摂取したラットに褐色細胞腫の発生率の増加がみられているが、高用量のポリオールを摂取したマウスでは褐色細胞腫はみられなかった。本試験において、この腫瘍の発生は、マウスにおいて関連性がなく、用量依存性もないとの見解は、委員も著者の結論に同意した。そのほかに特筆すべき腫瘍所見はなかった。(Gur et al., 1993a)<sup>2)</sup>

## 4.2 ラット

4.2.1 βシクロデキストリン(純度 >86.6%)を雄雌 50 匹ずつの Fischer 344 ラットに 0, 25, 75, 225 or 675 mg/kg bw/day の量を摂取するのに濃度を食餌に混ぜ摂取させた。投与は 4-5 週令で開始し、雄は 122 週、雌は 130 週まで継続した。ラットは 5 匹ずつケージに入れ、食餌と水は自由に摂取できるようにした。すべてのラットの臨床症状を毎日観察した。体重は最初の 15 週は毎週記録し、その後は隔週で記録をとった。最初の 2 週の投与量(mg/kg bw/day)は、設定用量のおよそ半分であったが、残りの試験期間では、設定用量に近づいた。死亡または臨床症状でβシクロデキストリン投与に関連した影響はみられなかった。体重の増加、食餌摂取量、食物転換比にもβシクロデキストリン投与の影響はみられなかった。試験期間中、最高投与量の雌ラットにおける飲水量は対

照群よりもわずかに少なかった。これはβシクロデキストリン投与による影響ではないと思われた。12ヶ月後、18ヶ月後、24ヶ月後及び屠殺前にすべてのマウスの尾から血液を採取し、白血球数を測定するために標本を作製した。対照群と高投与量群のデータのみを示した。βシクロデキストリン投与による副作用はみられなかった。試験期間中に死亡したすべてのラット、死にかけている状態で屠殺したラット、試験終了まで生存したラットはすべて肉眼的剖検を行った。対照群と高投与量群の全ての臓器について組織病理学的検査を行った。その他の群については、異常が観られた器官と主な器官について組織病理学的検査を行った。βシクロデキストリン投与による臓器重量変化、肉眼的病変、顕微鏡的腫瘍病変はみられなかった。ライフスパン試験（雄雌 60 匹ずつ）と2年間の発ガン性試験（雄雌 305 匹ずつ）の両方の試験を行った施設及びライフスパン試験（雄雌 529 匹ずつ）と2年間の US National Toxicology Program から F344 ラットのこれまでのデータが提供された。いくつかのタイプの腫瘍の発生に統計学的有意な傾向がみられたが、明らかな用量依存性がなく、またβシクロデキストリン投与群での発現は、ラットのストレス環境における発生率内にあるため、この所見はβシクロデキストリン投与によるものとは考えられなかった。これらの腫瘍は、辜丸間質細胞腫瘍、皮下繊維腫、子宮内膜ポリープ、病状の重篤度に結合した肉腫であった。副甲状腺腺腫の発現も、雄及び性結合データ(the data combined by sex)において有意傾向が低かった。(雄: 0, 0, 3.6, 6.9, 7.5%; 結合: 0, 2, 2, 6.5, 5.6% for the control, 25, 75, 225, 675 mg/kg bw/day groups, respectively)。225 及び 675 mg/kg bw/day 群の雄での発現は、これまでの対照ラットすべてに報告されている発現率よりも高かったが、性結合データ(the data combined by sex)においては、明らかな用量依存性がみられなかった。この所見は、βシクロデキストリン投与に関連するとは考えられない。高投与量群の雄の2匹にみられた腎腫瘍(1匹が腺腫と1匹が悪性腫瘍)は、他の群にはみられず、統計学的有意差はなかった。試験施設からの対照データと比較したとき発生率は高かったが、NTP 試験においてみられた発現率以内であった。βシクロデキストリン群における腎過形成は増加はみられなかった。(Gur et al., 1993b).<sup>2)</sup>

## 5 生殖発生毒性

### 5.1 ラット

5.1.1 CFY ラットで膣垢中の精子陽性の雌 40 匹(対照群 30 匹)にβシクロデキストリンを1%メチルセルロース懸濁液に0, 200, 400 and 600 mg/kg bw/日の濃度で混ぜて交尾後7-11日まで摂取させ、催奇形性試験を行った。試験21日後にラットを屠殺し、着床数、胚吸収、生存及び死亡胎子、胎子重量、先天異常の割合を記録した(催奇形性試験方法の詳細は得られていない)。妊娠率はそれぞれの群で11-12匹のみであり低かった(約30%)。最高用量および中間の用量(400mg)群からの5匹と低用量群からの1匹が試験期間中に死亡した。死亡は誤投与による気管支肺炎によるものであった。母親ラットの体重増加は用量依存的に減少したが、平均着床数(12.7-14.1)、胚吸収(1.3-7.3%)、胎子の生育能(93-99%)、胎子重量(3.5-3.9 g)に変化はみられなかった。628匹の胎子から5匹の先天異常が報告された。低用量群からの2匹(水腎症、心臓奇形)、中間用量群で1匹(心臓奇形)、高用量群で2匹(どちらも右腎の欠損)であり、対照群には奇形はみられなかった。骨格奇形の試験については詳細が得られていない。著者は、先天的奇形の発生は、自然発生によるものであると述べているが、対照群において奇形がみられておらず、この結論を支持する過去のデータもない。

(Jellinek et al, undated).<sup>1)</sup>

5.1.2 ウィスターラットにおいて 500 および 2500 mg/kg bw/day の用量でのパイロット試験後に、βシクロデキストリンを 0, 100, 500 and 2500 mg/kg bw/day の用量で 1.25%メチルセルロース溶液に混ぜ懸濁液として妊娠 7 日から 16 日まで与え、催奇形性試験を行った。グループサイズは、26-28 匹の精子陽性雌ラットで 1 群 22-25 匹が妊娠した。母親ラットは妊娠 21 日目に屠殺し、次のパラメータを測定した；黄体数、着床数、着床前死亡 (preimplantation loss)、胚及び胎子の死亡率、生存胎子数。同腹仔の約 50%について軟部組織欠損の試験 (Wilson's technique) を行い、残りについては染色 stained (Alizarin Red or Alcian Blue/Alizarin red) し骨格奇形を検査した。本試験における用量では、母親には臨床症状、摂餌量、体重増加な影響はみられず、子宮内死亡、育成胎子または先天異常の発生率、タイプに有意な影響はみられなかった。本試験でみられた奇形は散発的で βシクロデキストリン投与とは関連がないと思われ、これまでに 600 匹の対照母親ラットからの胎子にもみられたものであった。本試験条件下では、胎子毒性および催奇形性の根拠はみられなかった。(Druga, 1985)<sup>1)</sup>

5.1.3 Sprague-Dawley ラットでの催奇形性試験において、交尾した雌ラット 24-30 匹の群に βシクロデキストリンを 1%メチルセルロース懸濁液として 0, 1250, 2500 and 5000 mg/kg bw/day の濃度で妊娠 7-16 日に与えた。母親ラットは、妊娠 21 日目に屠殺し、次のパラメータを記録した；黄体数、着床数、生存および死亡胎子数、胎子サイズ。同腹仔の約 50%について内臓奇形を検査 (Wilson's technique) し、残りの胎子に染色 (Alizarin Red) し骨格奇形を検査した。高投与量群でわずかに成長遅延がみられ、8 日目から 21 日目までが有意であった。母親ラットの体重増加に βシクロデキストリン投与による影響はみられなかったが、これは摂餌量の減少に関連していた。試験化合物による死亡はみられなかったが、高用量群の 5 匹が誤投与と食道穿孔により死亡した。群間で次のいずれにも統計学的有意差はみられなかった；子宮重量、胎盤重量、胎子重量、胎子数 (総計および生存)、着床数、胚吸収数、黄体数、性比。先天性奇形の発生率及びタイプに有意な影響はみられなかった。本試験でみられた奇形は βシクロデキストリン投与とは関連がないと思われた。本試験の条件下では、5000 mg/kg bw までの用量では、胎子毒性、催奇形性の根拠はみられなかった。この用量でみられた母親ラットの体重増加の遅延は、2500 mg/kg bw/dy ではみられなかった。(Leroy et al. 1991).<sup>1)</sup>

5.1.4 3 世代生殖毒性試験において、βシクロデキストリン (純度 >99%) を 0, 1.25, 2.5 or 5% の濃度で食餌に混ぜ、雄雌 30 匹ずつのグループの Ico:OFA:SD.(IOPS Caw) ラットに与えた。親世代 (P) の雄雌は交配前 10 週間、そして妊娠期と授乳期に 2 週間、食餌摂取を継続した。

雄は試験開始時に約 6 週令、雌は約 9 週令のラットを使用した。

F1b と F2b の同腹仔からランダムに選択した雄雌各々 25 匹からなる次の 2 世代に βシクロデキストリンを 0, 0.31, 0.62, 1.25% の濃度で摂取させた。投与量は NOEL を確認するために、F1 世代の交配 3 週前に減量した。F1 と F2 世代はそれぞれ 2 回交尾させ、離乳まで出生児を育てさせた。試験は F2 ラットの 3 度目の交配期に終了し、妊娠雌ラットを帝王切開し、胎子の軟部組織と骨格を検査した。

ビタミンD不足は児の成長へ影響を及ぼすと考えられているため、P世代(F1cラット)の3度目の交配からの出生児においてビタミンD補給が児の成長に及ぼす影響を検討した。交尾した雌ラットを二つのサブグループに分け、一つには500IUのビタミンD3を90%エタノールに1/80で希釈し授乳の2日目に投与した。臨床化学分析のために分娩後15日目にそれぞれのサブグループからの胎児のいる雌ラット5匹から乳汁および血液サンプルを採取した。ラットは交配前期間中は5匹ずつケージに入れ、交配期間中は雄雌1匹ずつをケージに入れた。そして妊娠および授乳期間中は1匹の雌(およびその同腹児)をひとつのケージに入れ、離乳後の3週令から6週令まで同じケージに同腹児を一緒に入れた。同腹児は分娩後4日目にそれぞれ雄雌各々5匹ずつの10匹取り出した。食餌摂取、飲食は自由に行えるようにした。すべてのラットは、毎日、毒性に関する臨床症状を観察した。体重と摂餌量は交配前、妊娠期間、授乳期間中、モニターした。交尾行動、妊娠・分娩期間、生育能力、児の成長を評価しP, F1, F2世代の繁殖力、生殖能力を検討した。選択されなかった出生児は出生後21日目に肉眼的剖検を行った。試験終了時の剖検では、それぞれの世代の成熟ラット雄雌を肉眼的に検査し、選択した臓器重量を測定し選択した組織を組織病理学的に検査した。

#### P 世代

$\beta$ シクロデキストリンを摂取していた雄グループの体重増加は対照群と比較しわずかに少なく、用量依存的であったが、統計学的有意差はみられなかった。反対に、高用量群の雌は対照群と比較し交配時期前の体重増加が統計学的有意に多かったが、統計学的有意差は最初の授乳期でより小さくなった。最初と2度目の授乳期間中に、5% $\beta$ シクロデキストリン投与を受けいていた雌は、統計学的有意に他の群よりも摂餌量が少なかった。摂餌量低下傾向が同様に1.25%と2.5%投与雌の群にみられた。交尾行動および3回の交配にいずれの妊娠においても $\beta$ シクロデキストリン投与による影響はみられなかった。 $\beta$ シクロデキストリン投与群において死産のあった母ラットがみられた。しかしながら、死産だった児の割合も $\beta$ シクロデキストリン投与群においてより多かったが、用量依存性はみられず、この所見は対照群での死産の異常に低い発生率に起因する。

全体的な同腹児数は大きく、平均14-15匹であった。授乳期間における出生児の生育能は $\beta$ シクロデキストリン投与による影響はみられなかったが、出生児の平均体重は、高投与量群において3回の交配で出産後約7日目から14日目の離乳までの期間において統計学的有意に減少していた。

対照群と比較し高投与量群において3回の交配すべてで開眼がわずかに遅れていたが、これは出生児の体重が低かったことによるものと思われる。その他の出生児の成長の指標(例えば、耳介展開日、切歯萌出日)、聴覚試験、離乳児の反射は、 $\beta$ シクロデキストリン投与による影響はみられなかった。授乳2日目のビタミンD投与は、どの指標にも影響を与えなかった。 $\beta$ シクロデキストリン投与による母ラットの血液及び乳汁の臨床化学パラメーターにも明らかな違いがみられなかった。

#### F1 世代

高用量群における交配期間中の体重は他の群よりも低いままだったが、中間用量と最高用量ラットの体重は本試験開始時に対照群よりも統計学的有意に低く、 $\beta$ シクロデキストリン投与量を減量したとき回復しはじめた。摂餌量は対照群との差は2回目の交配後の妊娠期間中、高投与量群において統計学的有意差がみられたが、同じような傾向であった。最初の交配後の妊娠期間中と授乳

期間中の雌の体重および摂餌量に及ぼすβシクロデキストリンの影響はみられなかった。2回目の交配後、授乳1日目と14日目のみ高用量雌の体重が対照群よりも有意に低かった。生殖能力および同腹児パラメーター、出生児育成能力、出生児体重増加と成長におよぼすβシクロデキストリンの影響はみられなかった。

#### F2 世代

父親ラットと母親ラットの体重増加、摂餌量における3回の交配へのβシクロデキストリン投与による影響はみられなかった。生殖能力、出生児育成能力、体重増加、成長におよぼす有害な影響もみられなかった。死産がみられた母親ラットと死産となった出生児の割合が中等度用量と高用量群で1回目と2回目の交配時、わずかに高かったが、明らかな用量依存性がなく、これはβシクロデキストリン投与による影響とは考えられなかった。3回目の交配後の帝王切開により得られた出生児における奇形の発生率はβシクロデキストリン群と対照群とで同等であった。本試験におけるNOELは、食餌中1.25%のβシクロデキストリンであり、試験における様々な時期において摂取したβシクロデキストリンの量は560–2900 mg/kg bw/dayであった。(Pharmakon Europe, 1994; and Personal communication from Dr Ph. Olivier.)<sup>2)</sup>

## 5.2 ウサギ

5.2.1 250, 500, 1000 mg/kg bw/day の用量設定パイロット試験に引き続き、催奇形性試験を New Zealand white ウサギの12–14匹の群で行った。母親ウサギには、人工授精を行い、βシクロデキストリンを1.25%メチルセルロース溶液で懸濁液として0, 150, 300, 600 mg/kg bw/day の濃度で、妊娠7–19日目まで摂取させた。母親ラットは妊娠28日目にと殺し、次のパラメータを測定した: 黄体数、着床数、着床前死胚数、胚死亡率、胎児死亡率、生存胎児数。剖検の日にそれぞれのすべての同腹児を外見上および内臓の奇形について検査を行い、その後染色(Alizarin Red)し骨格奇形を検査した。使用した量では、βシクロデキストリンは臨床状態、摂餌量、母親の体重に影響せず、子宮内死亡率、胎児サイズ、生存胎児数にも有意な影響はみられなかった。小さな先天性奇形の発生がわずかにみられたが、すべてのβシクロデキストリン投与ウサギにおいて有意な上昇はみられず、用量依存性もみられなかった。本試験で観察された奇形は、散発的でありβシクロデキストリン投与には関連がないと思われ、本試験コンディションにおいては、胎児毒性、催奇形性の根拠はみられなかった。(Defzy 1985).<sup>1)</sup>

## 6 局所刺激性

### 6.1 皮膚に対する刺激性

6.1.1 albino Dunkin-Hartley guinea-pigs を雄雌20匹ずつ用い、βシクロデキストリン皮膚遅延型過敏反応の検討を行った。0.5 mlの水で湿らせた0.4 g βシクロデキストリンを用いて、塗布試験、チャレンジ試験を行った。閉塞貼付除去後、6, 24, 48時間後に肉眼的検査を行った。組織病理学的検査は6時間後に疑わしい反応がみられた6匹において行った。本プロトコールにおいて遅延型過敏反応はみられなかった。(Mercier, 1990).<sup>1)</sup>

6.1.2 New Zealand white ウサギにおいて皮膚一時刺激試験を行った。0.5 g 試験化合物を0.5 ml 生理



食塩水で湿らせ 3 匹の背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。24 時間後のかろうじて認知できる紅斑を基にした平均一時刺激スコアは 0.50(最小刺激)であった。腐食、浮腫はみられず、除去後 24 時間も皮膚は正常であった。(Reagan & Becci, 1985).<sup>1)</sup>

6.1.3 皮膚一時刺激試験を albino ウサギで損傷皮膚プロトコールにより行った。皮膚一時刺激の指数(0.01)より、βシクロデキストリンは刺激性がないとされた。(Leroy et al. 1990).<sup>1)</sup>

## 6.2 眼に対する刺激性

6.2.1 albino ウサギにおける眼に対する刺激性/腐食性試験において、βシクロデキストリンはわずかに刺激性があるとされた。(Leroy et al. 1990).<sup>1)</sup>

## 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 泌尿器毒性

7.3.1.1 体重 100-125 g の 4 匹ずつのグループのラットに βシクロデキストリンを 225, 450, 900 mg/kg bw の濃度で単回の皮下注射を行い、12, 24, 48, 96 時間後に屠殺した。同様のラットで毎日 225, 450, 675, 900 mg/kg の濃度で 1, 2, 3, 4 or 7 日間の反復投与試験を行い、最後の投与から 24 時間後に屠殺した。腎臓を光学および電子顕微鏡にて検査した。近位尿細管局部の空胞化した細胞小器官(vacuolar organelles)における一連の変化により証明されるネフローゼがみられた。変化は、刷子縁膜側空胞(apical vacuoles)での増加、広汎な空胞化に続く巨大リソソームの出現、細胞分裂、非晶質鉍質沈着を伴っていた。これらの変性は 675 mg/kg bw の最小単回投与後に明らかに見られ、用量依存性がみられた。

最初の midcellular 細胞質空胞化の発現は、注射後 24 時間で観察された。反復投与後には軽微な顕微鏡的変性が 225 mg/kg bw/dy の 4 日間投与ラット 1 匹においてみられた。また毎日 450mg/kg bw の注射により重篤なネフローゼとなったが、死亡したラットはいなかった。900 mg/kg bw/dy を反復投与したすべてのラットは 4 日以内に死亡した。

リソソーム経路により代謝されない βシクロデキストリンの細胞内集積により細胞死を引き起こす近位尿細管の生理学的機能の“異常”が出現すると著者は述べている。(Frank et al. 1976).<sup>1)</sup>

7.3.1.2 成熟ラットにおいてフェノバルビタール iv の除去を早めるための腹膜透析において βシクロデキストリンの使用試験を行った。生理リン酸中 1.5% βシクロデキストリン溶液を体重の 15%で腹腔内投与を行ったところ、一晚で死亡がみられた。フォローアップ試験では、βシクロデキストリン 6%懸濁液を 10 ml 経口投与後またはリン酸緩衝液中 0.75%溶液で腹腔内投与後に BUN を測定した。5 時間の絶食後と 1 日 1 回または 3 回の胃管による投与後、BUN は最終投与 24 時間後では正常値範囲内であった。βシクロデキストリンの腹腔内投与により、投与 24 時間または 72 時間後において有意な上昇(3-4 倍)がみられた。BUN レベルは 100 時間後に下がり、正常値に回復した。(Perrin et al.

1978).<sup>1)</sup>

7.3.1.3 βシクロデキストリン 450 mg/kg bwの濃度で毎日皮下投与した。多尿、たんぱく尿がみられ、腎臓重量が2倍になり、近位尿細管におけるコハク酸デヒドロゲナーゼ、アルカリフォスファターゼ、グルコース6フォスファターゼ、β-L-グルクロニダーゼの活性低下がみられた。(Hiasa et al. 1981).<sup>1)</sup>

7.3.1.4 同系交配ウイスターラットに N-ethyl- N-hydroxyethylnitrosamine (EHEN)を 1 000 mg/kg の濃度で2週間投与した後、3週間目にβシクロデキストリンを 450 mg/kg bw の濃度で7日間皮下注射したところ、尿細管細胞腫瘍数および大きさが増大した。32週後に腫瘍の発生はEHENのみを投与したラットでは50%であり、βシクロデキストリンを皮下投与したラットは100%であった。更に、腎尿細管細胞の腫瘍発生を起こす閾下量である500 mg EHEN/kgを経口投与したラットにおいて、βシクロデキストリンは、腎臓腫瘍の発生を促進した。(Hiasa et al. 1982).<sup>1)</sup>

## 8 ヒトにおける知見

### 8.1 誤用

### 8.2 その他

#### 8.2.1 ヒト認容性試験

年齢23±2歳の18例の健常男性にβシクロデキストリンを0, 24, 48 g/日の量を通常の食餌に混ぜて摂取させた。ボランティアはランダムに、プラセボコントロール二重盲検試験法によるグループに割り付け、試験化合物をチョコレートドリンクに入れ3回の食事毎に分割して摂取させた。高用量投与群においては、「腸機能への強い影響を避ける」ために、被験者は最初の1日はβシクロデキストリン24gを摂取し、2日目は36g、3-7日は48gを摂取した。認容性は、アンケートを用いて被験者による腹部症状の評価により判定した。

それぞれ7日間の最終日に呼気水素濃度を測定した。被験者のうち一人が試験前には報告されていなかったラクトース不耐性に似た症状(腹部痙攣、嘔気、下痢)のため3日後に試験から脱落し、代理の被験者をたてた。試験中止前にこの被験者が投与されていた用量および症状は投与前にあったかどうかは明らかでない。最高投与群において鼓腸の訴えが有意に高かった。その他の腹部主訴のスコア(排便状態、呼気水素)は有意な変化はみられなかった。著者は、1日24gβシクロデキストリン摂取は短期的には認容性が良好であるとしている。(van Dokkum et al. 1990).<sup>1)</sup>

#### 8.2.2 過敏性/刺激性試験

58例の被験者(男性1例、女性57例、年齢21歳から68歳)において閉塞性貼付試験の反復試験を行った。βシクロデキストリンは刺激性またはアレルギー性接触性皮膚炎を引き起こさなかった。試験の導入期およびチャレンジ期間に3例の被験者において汎発性で一時的なかろうじて認知できる程度の軽微で非特異的な貼付試験反応がみられた。これらの被験者は元々刺激性やアレルギーはなかった。(Alworth et al. 1985)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.32 Beta-CYCLODEXTRIN(accessed; Dec 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je13.htm>)
- 2) WHO Food Additive Series No.35 Beta-CYCLODEXTRIN(accessed; Dec 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je12.htm>)

改訂経歴

版 No : 01

作成日: 2003 年 11 月 12 日

内容: 新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : β-Cyclodextrin)

版 No : 02

作成日: 2004 年 3 月 15 日

内容: 文献の見直し

和名: ジメチルシロキサン・メチル(ポリオキシエチレン)シロキサン 共重合体	No.: 455
英名: Dimethylsiloxane・Methyl (Polyoxyethylene) Siloxane Copolymer	コード: 120040
CAS登録番号: 68938-54-5	
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 checked="" type="checkbox"/> 粧原基・粧配規(1999) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input type="checkbox"/> USP/NF( ) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA	
最大使用量: 一般外用剤 20mg/g <input type="checkbox"/> GRAS( )	
JECFAの評価:	
検索不能。 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12月16日	新規作成