

2.5%投与群の母親を除き、対照群より有意に低かった。外観、骨格、内臓の異常は認められなかったが、胎児の骨格で腰部肋骨、減成した13肋骨、頭蓋骨、胸骨の骨化遅延が全投与群で観察され、投与量との相関も僅かではあるが認められる。満期出産した母親は授乳中も正常な体重増加を示し、投与による影響は生存胎児数、出産率、出産後の生存率(7日、28)等の指数に影響を及ぼさなかった。実験者は、実験結果では5%投与群のみに母親に対する毒性の発現が認められたが、僅かではあるが全ての投与群で発育遅延が認められること、対照群に比較した差異も投与量の増加に伴い僅かな増加傾向が見とめられることから、この実験のLOELは80 mg/kg bw/日(二酸化イオウとして)であったと述べている。²⁾ (Itami et al., 1989)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 3ヶ月令のラットに、亜硫酸ナトリウム 0.9g/L を添加した飲用水を10週間投与した。投与期間に摂取した亜硫酸ナトリウムの総量は41 mmol SO₃ / kg bwであった。ラットは投与後1、3、7及び10週目にと殺し、脳及び肝臓中のヘムシンターゼ、グルタチオン、脳内RNAを検査した。7週以上にわたり亜硫酸ナトリウムを投与した場合に、ラットの脳及び肝臓中のヘムシンターゼ活性の低下が観察された。(Savolainen & Tenhunen, 1982)

8 ヒトにおける知見

8.1 人に亜硫酸ナトリウムを4g経口投与すると、7人中6名に毒性症状が現れた。他の人で、亜硫酸ナトリウムを5.8g摂取した場合に、胃及び腸に重症の炎症を引き起こした。¹⁾ (Rost & Franz, 1913)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series 21 (Sulfur dioxide and sulfates) (1987)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je15.htm>
- 2) WHO Food Additive Series 42 (Sulfur dioxide and sulfates (addendum) (1999)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je06.htm>

改定経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年01月28日	新規作成。JECFA—Monographs & Evaluation

和名: アルキルアリルポリエーテルアルコール

英名: Alkylallyl Polyether Alcohol

No.: 54

コード: 109609

CAS No.:

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 100mg/mL、その他の外用 100mg/mL

以下、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
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2005年03月07日	新規作成

和名: アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム液
英名: Sodium Alkylphthalene Sulfonate Solution
No.: 57
コード: 120304
CAS No.:
別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 0.21mg/g

以下、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
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年03月07日	新規作成

和名：アルギン酸ナトリウム

No.: 70

英名：Sodium Alginate

コード：001039

CAS 登録番号：9005-38-3

別名：キミツアルキン、ダックアルキン、テキサミド、アルキン酸ナトリウム【医薬品添加物事典】、Algin、Alginic acid sodium salt【Merk Index】

収載公定書：

JP 薬添規(2003) 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF(28/23) EP(5) FDA

最大使用量(医薬品添加物事典)：

経口投与 2.4g、その他の内用 90mg、一般外用剤 50mg/g、直腸腔尿道適用 40mg、歯科外用及び口中用 5.5mg/g

GRAS(184.1724)

JECFA の評価：

ヒトの ADI(1 日摂取許容量)："Not specified" (特定せず)¹⁾ (1992 年, 第 39 回)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀¹⁾

表. アルギン酸とその塩の急性毒性

化合物	動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
アルギン酸 ナトリウム	マウス	静脈内投与	200 未満	(Solandt, 1941)
アルギン酸 ナトリウム	マウス	腹腔内投与	最小致死量 (LDLo) 500	(Arora <i>et al.</i> , 1968)
アルギン酸 ナトリウム	ラット	経口投与	>5000	(Woodward Research Corp. 1972)
アルギン酸 ナトリウム	ラット	静脈内投与	1000	(Sokov, 1970)
アルギン酸 ナトリウム	ウサギ	静脈内投与	約 100	(Solandt, 1941)
アルギン酸 ナトリウム	ネコ	腹腔内投与	約 250	(Chenoweth, 1948)

アルギン酸	ラット	腹腔内投与	1600	(Thienes <i>et al.</i> , 1957)
アルギン酸 カルシウム	ラット	静脈内投与	64	(Sokov, 1970)
アルギン酸 カルシウム	ラット	腹腔内投与	1407	(Sokov, 1970)

1.2 マウス, ラット

1.2.1 マウス, ラット 単回投与毒性(アルギン酸)

アルギン酸の1%懸濁液0.1 mlをマウスまたはラットに皮下注射あるいは筋肉内注射しても、有害反応は認められなかった¹⁾ (Chenoweth, 1948)。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラット 12日間反復投与毒性試験

Charles river CD ラット雌雄4匹から成る群に、対照飼料(デンプン)あるいはアルギン酸ナトリウムを10%加えた飼料を12日間与えた。糞便の脂質はアルギン酸群では5倍に増加した。総血中コレステロールは低下したが、有意ではなかった。糞便中の総ステロール量は多少増加した¹⁾ (Mokady, 1973)。

2.1.2 ラット 2または4週間反復投与毒性試験

雄の Sprague-Dawley ラット(5~7匹/群)に対して、5%スクロースあるいは5%アルギン酸ナトリウムを加えた非繊維性飼料を2または4週間投与したところ、腓液-胆汁分泌が増加した。アルギン酸あるいはアルギン酸カルシウムを与えても、腓液-胆汁分泌に影響は認められなかった¹⁾ (Ikegami *et al.*, 1989)。

2.1.3 ラット 4週間反復投与毒性試験

21日齢の Wistar ラット雄10匹の群に、アルギン酸ナトリウムを0、0.5、1、2または3%添加した、10%カゼインまたは10%大豆タンパク質を含む飼料を4週間与えた。アルギン酸ナトリウムはタンパク質効率(protein efficiency ratio)に影響を与えなかった¹⁾ (Mouecoucou *et al.*, 1990)。

2.1.4 ラット 10週間反復投与毒性試験

ラット6匹の群にアルギン酸ナトリウムを5、10、20、30%で10週間混餌投与した。最初の2週間は、明らかな栄養失調のため、20%および30%群で死亡率が高くなった。5%および10%混餌投与群では寿命に影響はみられなかった。10%群の体重増加量はわずかに抑制された。5%群では体重増加に影響はみられなかった¹⁾ (Nilson & Wagner, 1951)。

2.1.5 ラット 4または13週間反復投与毒性試験

Wistar ラット雌雄各10匹から成る群(体重46.0~47.3 g)に低粘度のアルギン酸ナトリウムを0、5、15または45%で4または13週間混餌投与した。体重を毎週記録し、摂餌

量を1~4週間、および12~13週間に測定した。最初の1週間は糞便を採取し、90日間は糞便の外観を定期的に判定した。4週間後、対照群のうち1群、5%群および45%群を破棄した。13週間後に血液学的検査(ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球分画)を全ラットに実施した。14週目に全ラットを屠殺し、臓器の相対重量を測定し、全ラットの肉眼的および病理学的検査(約25箇所)の組織)を実施した。

1週目に、45%アルギン酸ナトリウム群のラットは異常な脱毛を起こし、完全に脱毛した。試験の初期において45%群では激しい下痢が認められた。15%群では、1週目に異常な糞便の排泄はわずかしかなかった。45%群では、顕著な成長遅滞が見られた。15%群では、成長は正常であった。試験の最終2週間に、アルギン酸ナトリウムを他のロットに変更しなくてはならなくなった。新たなロットによる飼料を与えたところ、体重が急激に減少し、その後回復したが12週目の終わりになっても回復は完全ではなかった。試験最終週に15%群の摂餌量が低値であったのは被験物質のロットを変更したことが原因である。アルギン酸ナトリウムを与えたラットでは、摂餌量100g当りの糞便量が著しく増加した。血液学的検査には異常は認められなかった。内容物を含む、あるいは含まない盲腸重量は、15%アルギン酸ナトリウム群で有意に増加した。肉眼的な観察では腫脹、拡張、重量増加した盲腸が認められた。病理組織学的検査では、15%投与群の雄10匹中6匹、および雌10例中3匹の膀胱で、乳頭腫の外観を呈する肥厚した尿路上皮を認めた。アルギン酸ナトリウム15%群の雄10匹中6匹、および雌10匹中2匹では、腎盂の肥厚したものも見られた尿路上皮の下、および/または腎乳頭の表面下に、わずかなカルシウム沈着を認めた。このような変化は対照群では認められなかった¹⁾(Feron *et al.*, 1967)。

2.1.6 ラット 128週間反復投与毒性/発がん性試験

雄のアルビノラット10匹から成る2群に、アルギン酸ナトリウムの市販製剤2種を5%濃度で生涯にわたって(最高128週)混餌投与した。寿命、最高体重、摂餌量および摂水量のデータに有害な影響は見られなかった。肉眼による剖検では異常は認められなかった。病理組織学的検査は実施されなかった¹⁾(Nilson & Wagner, 1951)。

2.1.7 ラット(アルギン酸カリウム/カルシウム)

アルギン酸カリウムを5%混餌したところ、下剤として作用した。アルギン酸カルシウムを5%混餌投与しても、このような作用は認められなかった¹⁾(Thienes *et al.*, 1957)。

2.1.8 ラット(アルギン酸)

ラット5匹から成る群に、アルギン酸5%、10%、または20%を2ヶ月間混餌投与した。20%混餌投与群のラットでは、摂餌量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった¹⁾(Thienes *et al.*, 1957)。

2.2 イヌ

2.2.1 イヌ 1年間反復投与毒性試験

ビーグル犬各6頭から成る群(雌雄同数に分割)に、アルギン酸ナトリウムを0、5、あるいは15%で1年間混餌投与した。体重増加、行動、外観、定期的な血液学的検査、試

験終了時の尿検査、血中尿素窒素、血中グルコースおよび血清アルカリホスファターゼは、正常であった。肉眼的および病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった¹⁾ (Woodard Research Corp., 1959)。

2.3 モルモット

2.3.1 モルモット 10 週間、7 ヶ月間反復投与毒性試験

雄の成熟アルビノモルモット 5 匹から成る 2 群に対し、アルギン酸ナトリウム 1% を 10 週間飲水投与した。さらに 6 匹から成る 4 群により、7 ヶ月試験を行った。有害な影響は認められず、結腸潰瘍は発生しなかった¹⁾ (Watt & Marcus, 1972)。

3 遺伝毒性

3.1 復帰突然変異試験

3.1.1 復帰突然変異試験

表. アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸に関する遺伝毒性試験結果¹⁾

試験系	試験対象	試験用量	結果	参考文献
エームス試験	<i>Salmonella typhimurium</i>	最高 10 mg/プレート	陰性 ^{※1}	(Isidate <i>et al.</i> , 1984)
染色体異常試験	Chinese hamster 肺細胞 (CHL 細胞)	最高 10 mg/ml	陰性 ^{※2}	(Isidate <i>et al.</i> , 1984)
染色体異常試験	Chinese hamster 卵巣細胞	1、50、100 mg/ml	陰性 ^{※2}	(Larripa <i>et al.</i> , 1987)
優性致死試験	ICr/Ha Swiss マウス	82、200、1000 mg/kg 体重腹腔内投与	陰性 ^{※3}	(Epstein <i>et al.</i> , 1972)

※1 代謝活性化ありの試験

※2 代謝活性化なしの試験

※3 被験物質アルギン酸

4 癌原性

4.1 マウス

4.1.1 マウス 89 週間反復投与毒性/発がん性試験

Swiss マウス (6 週齢) 雌雄各 75 匹から成る群に、対照飼料 (加熱処理済みデンプン)、またはアルギン酸ナトリウムを加えた飼料を 89 週間投与した。アルギン酸ナトリウムの用量は漸増させて 25% とした (39 週目)。状態、行動、糞便の外観について連日観察した。体重は 1、2、4 週目に記録し、その後は 4 週間に 1 回記録した。87 週目に各群の雌

雄各 5 匹以上について摂水量を測定した。40 週目および 78 週目に各群の雌雄 10 匹ずつについて血液学的検査を行った。78 週目および 86 週目に一晚絶食後、各群の雌雄各 10 匹について血中グルコースおよび血中尿素窒素濃度を測定した。82 週目に各群雄 5 匹以上について、86 週目に各群雌 8 匹について尿検査を実施した。87 週目に、生存している半数の雌雄の投与群の飼料を対照飼料に変更し、2~5 週間後に雄 6~8 匹について尿検査を実施した。82 週目および 85 週目に各群雄 4~5 匹の糞便の pH を測定した。80 週目に各群の雌雄 10 匹ずつ、および 89~92 週目に全生存動物を屠殺し、臓器重量の測定および肉眼的・病理組織学的検査を実施した。

雄の対照群では 39~65 週目に、雄のアルギン酸ナトリウム投与群では最後の 6 ヶ月間に、出血性心筋炎による死亡率が上昇した。これはこの系統のマウスで観察される現象である。アルギン酸ナトリウム投与群において、雄では 8 週目以降、雌では 20 週目以降に平均体重が減少した。極端に多量の摂水量(対照値の 5~10 倍)、尿量の増加、尿失禁の発生(雄 8 匹、雌 2 匹)、尿の pH 上昇、尿比重の低下、血中尿素窒素量の増加、腎臓重量の増加、腎杯の拡張、遠位尿細管拡張発現率の上昇から明らかのように、アルギン酸ナトリウムはマウスに対して腎毒性を示した。さらに、盲腸および結腸の腫脹や泌尿器系の変化が認められたが、これらの変化は、可逆的なものと考えられ、87 週目に投与を中止した後の 2~5 週間以内に、完全あるいはほとんど認められなくなった。回復期において、尿細管内石灰沈着あるいは腎盂腔(pelvic space)での結石の発生率は低下しなかった。マウスでは、15%アルギン酸ナトリウムを与えたラットで認められたような、腎乳頭および腎盂上皮の過形成を伴った腎盂の石灰化は認められなかった。おそらく、多量の摂水量とともに低比重の多量の尿排泄があったため、25%アルギン酸ナトリウム投与群のマウス腎盂腔においてカルシウム濃縮による石灰化および石灰沈着が予防されたのであろう。さらにマウスでは、15%アルギン酸ナトリウムを与えたラットで認められたような、膀胱上皮の過形成は認められなかった。マウスにおいて、アルギン酸ナトリウムの発がん性作用は認められなかった¹⁾(Til *et al.*, 1986)。

4.1.2 マウス 21 日間反復投与毒性/発がん性試験(アルギン酸)

幼児アルビノマウス(ICR/HA 系)の項部に、アルギン酸懸濁液(10 および 100 mg/ml)または溶媒のみを生後 1 日目に 0.1 ml、7 日目に 0.1 ml、14 日目に 0.2 ml、21 日目に 0.2 ml 皮下注射し(したがって、2 試験群のアルギン酸総投与量は 6 および 60 mg である)、通常飼料で 49~53 週間飼育した。試験開始時、溶媒対照群のマウスは 170 匹、6 mg 投与群は 20 匹、60 mg 投与群は 79 匹であった。腫瘍発生率は、対照範囲内であった。21 日目における生存数は 6 mg 投与群で 20 匹中 16 匹、60 mg 投与群では 79 匹中 16 匹であったのに対し、溶媒対照群では 170 匹中 147 匹であった。49 週目における生存数は 6 mg 投与群で 20 匹中 10 匹、60 mg 投与群では 79 匹中 11 匹のみであったが、溶媒対照群では 170 匹中 118 匹であった。低用量群のマウス匹数が限られており、高用量群の生存率が低く、試験期間が短期であったことから、本試験はアルギン酸の発がん性評価には不適切であったと判断されている¹⁾(Epstein *et al.*, 1970)。

4.2 ラット

4.2.1 ラット 128 週間反復投与毒性／発がん性試験

雄のアルビノラット10匹から成る2群に、アルギン酸ナトリウムの市販製剤2種を5%濃度で生涯にわたって(最高128週)混餌投与した。寿命、最高体重、摂餌量および摂水量のデータに有害な影響は見られなかった。肉眼による剖検では異常は認められなかった。病理組織学的検査は実施されなかった¹⁾ (Nilson & Wagner, 1951)。

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 ラット 繁殖性試験

ラット40匹の群(雌雄同数)に対して、アルギン酸ナトリウムを0または5%で2年間混餌投与した。試験期間中約半数のラットが1回出産し、F1世代をもうけた。その後、F1世代からF2をもうけた。親動物での2年間あるいはその出生児(F1およびF2)のいずれについても、試験群と対照群の成長率に有意な差は認められなかった。生殖能力は正常であった。F2と親動物の血液学的検査値は正常であった。2年後の親動物ならびに急成長期終了時におけるF1およびF2群の様々な組織および臓器について行った肉眼的・病理組織学的検査所見は正常であった¹⁾ (Morgan *et al.*, 発表年不明)。

6 局所刺激性

6.1 抗原性

6.1.1 マウス 抗原性試験

マウス4匹にヒツジ赤血球を接種する4日前および接種当日に、アルギン酸ナトリウム(*Mycrocystis pyriforma*由来)100 µgを注射した。接種7日後にマウスを放血させ、ヒツジ赤血球に対する抗体の有無について赤血球凝集反応により血清を調べた。アルギン酸ナトリウムによって赤血球凝集力価は有意に上昇した。しかし、再試験を行ったところ、結果は陰性であった¹⁾ (Mayer *et al.*, 1987)。

7 その他の毒性

7.1 ラジウム(Ra)への影響

7.1.1 雄マウス(C57 Black、3ヶ月齢)に²²⁶RaCl₂を単回腹腔内投与し、その3日目以降、10%アルギン酸ナトリウムを含有するパンを与えた(アルギン酸ナトリウム摂取量は13 g/kg体重)ところ、脱石灰化を認めずに大腿骨の²²⁶Ra含量が減少した。溶出した²²⁶Ra量は、²²⁶Raの腹腔内投与用量と無関係であった。血中²²⁶Ra量は2倍に増加し、糞便中の²²⁶Raは60%増加した。尿中²²⁶Ra濃度は有意には変化しなかった¹⁾ (Kestens *et al.*, 1980)。

7.1.2 マウス(BALB/c、3ヶ月齢)に²²⁶RaCl₂の強制経口投与2時間前に6%アルギン酸ナトリウム含有のパンを与えたところ、Ra吸収量(全身について測定)が1/100以下に低下し

た。同様の試験において、 ^{47}Ca 吸収量は、対照と比べて 1/1.2 しか低下しなかった¹⁾ (Vanderborgh *et al.*, 1971)。

7.2 スロンチウム(Sr)への影響

7.2.1 雄の C57 黒色マウス(事前に ^{85}Sr で 3 週間曝露した)に 5%アルギン酸ナトリウム含有のパン生地(dough)を与えたところ、血中 ^{85}Sr 量は増加した¹⁾ (Vanderborgh *et al.*, 1971)。

7.2.2 血中 ^{85}Sr の増加は、腸管腔、血液および骨格間における Sr の平衡が変化したためであるという仮説が立てられた¹⁾ (Van Barneveld *et al.*, 1977)。

7.2.3 ^{85}Sr で 9 週間曝露した雄の Black マウスに対して、アルギン酸ナトリウムの腹腔内投与および経口投与(デンプンを含んだパン生地状飼料によって)を同時に行ったところ、血中 ^{85}Sr は 5 倍に増加した。肝臓、腎臓、および脾臓の ^{85}Sr 含量はこのような併用投与によって 4~6 倍に増加した。尿による ^{85}Sr の排泄は 1.2 倍、糞便による排泄は 1.8 倍に増加した。アルギン酸塩の混餌投与のみの場合、血中 ^{85}Sr 量は 2.5 倍に、肝臓、脾臓および腎臓の ^{85}Sr 含量は 1.5~2 倍に増加した。糞便による ^{85}Sr の排泄は 2.1 倍に増加したが、尿による排泄は多少低下した。アルギン酸塩の腹腔内投与のみの場合、血中 ^{85}Sr 濃度は 2.3 倍に、肝臓、脾臓および腎臓の ^{85}Sr 含量は 2.3~3.6 倍に、尿中 ^{85}Sr 排泄量は 1.7 倍に増加したが、糞便の排泄量には変化はなかった。Sr の生物学的半減期は、アルギン酸の混餌投与と腹腔内投与を併用すると、およそ半分になった。アルギン酸塩の混餌投与のみの場合、骨格からの Sr の溶出速度は約 40%上昇すると考えられる¹⁾ (Vanderborgh *et al.*, 1978)。

7.2.4 ヒトおよび動物に対し、Sr 同位体をアルギン酸塩投与前の非常に早い時期に、あるいはアルギン酸塩と共に投与したところ(大半の試験は経口投与)、Sr 吸収量が減少した。動物での測定によると、Sr 吸収量は 1/10~1/1.2 に低下した。Sr の放射性同位体は死骸、骨格、大腿骨あるいは全身で検出された。ヒトについての報告によると、Sr 吸収量は 1/24~1/1.6 に低下した。Sr の放射性同位体は全身あるいは血漿で検出された¹⁾ (Vanderborgh *et al.* 1971)。

7.3 カルシウム(Ca)への影響

7.3.1 ラットに対して、10%アルギン酸ナトリウム添加した、または添加しない、カルシウムおよびリン酸塩添加飼料を与えた。カルシウムの吸収および骨格残留に影響は認められなかった¹⁾ (Slat *et al.*, 1971)。

7.3.2 アルギン酸ナトリウム 8 g を 7 日間連日服用した健常成人 6 名においてカルシウムバランスを検査したところ、通常の混合食をとった場合と比較してカルシウム吸収に障害は認められなかった¹⁾ (Millis & Reed, 1947)。

7.3.3 アルギン酸ナトリウム 1.5 g を投与した男性 15 名中 14 名では、スロンチウムの消化管内容物が 1/2 に減少した。一方、カルシウムの吸収はほとんど影響を受けなかった¹⁾ (Harrison *et al.*, 1966)。

7.3.4 アルギン酸ナトリウムを添加した、または添加しない通常食を取ったヒト被験者 4 名で、

^{47}Ca および ^{85}Sr の吸収および残留を比較した。アルギン酸塩 15~20 g/日を7日間与えた。アルギン酸塩によって ^{85}Sr の残留量は約70%低下し、 ^{47}Ca の残留量は7%低下した。Na、K、MgまたはPの排泄パターンに変化は認められなかった¹⁾ (Carr *et al.*, 1968)。

7.4 バリウム(Ba)への影響

7.4.1 ラットに10%アルギン酸塩(3種類)を混餌投与した。混餌投与3日目または4日目のラットに ^{133}Ba を経口、腹腔内、皮下投与した。経口投与の場合、様々な種類のアルギン酸塩によって、死骸のバリウム残留量は4倍~8倍低下した。放射性標識バリウムを非経口的に投与した場合、標識バリウムの糞便排出量がわずかに増加し、バリウム投与4日後に死骸のバリウム含量は対照と比較して5~12%低下した¹⁾ (Sutton *et al.*, 1972)。

7.5 その他の無機物への影響

7.5.1 様々な濃度のCd(水酸化カドミウムとして)添加生理食塩水またはPb(酢酸鉛として)水溶液を用いて、アルギン酸添加(1 g/100 ml)または無添加の状態における平衡透析試験を実施した。平衡状態を室温で24時間以上保った。金属濃度が増加するにつれ、アルギン酸塩との結合量は増加した。10および50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のPb濃度で、0.7および5 mgのPbがアルギン酸1 gとそれぞれ結合した。0.01、0.1、5、10 $\mu\text{g}/\text{l}$ のCd濃度で、0.09、0.4、2.1、7.5 mgのCdがアルギン酸1 gとそれぞれ結合した¹⁾ (Rose & Quarterman, 1987)。

7.5.2 雄ラット6匹から成る群に、Pb(酢酸鉛として)をCd(水酸化カドミウムとして)とともに4週間混餌投与した。添加量は、Pb 200 mg/kg、Cd 5 mg/kgであった。さらに、飼料1 kgに対してアルギン酸40 gを混餌した。雄ラット10匹から成る対照群にはアルギン酸無添加のPb/Cd添加飼料を与えた。肝臓、腎臓、大腿骨のPbおよびCd沈着量を測定した。アルギン酸混餌群には成長抑制が認められた。アルギン酸はCd沈着量に影響を与えなかったが、大腿骨および腎臓のPb含量は2倍になった。

雄ラット6匹から成る5群に、アルギン酸0、1、5、10、40 gを4日間混餌投与した。3日目に、全ラットに対して放射活性のあるPb 2 μg を含有する生理食塩水0.2 mlをゾンデで強制経口投与した。4日目にラットを屠殺し、血液、十二指腸粘膜、肝臓、腎臓、および内臓を除いた死骸の放射活性を測定した。飼料1 kg当たりアルギン酸1 gの混餌でも、すでにPb残留量は増加していた¹⁾ (Rose & Quarterman, 1987)。

7.5.3 ボランティア被験者3名の限定的な試験では、アルギン酸塩サプリメント摂取により ^{203}Pb の吸収量は変化しなかった¹⁾ (Harrison *et al.*, 1969)。

7.5.4 離乳した雄のSprague-Dawleyラット12匹から成る2群に対照飼料、あるいはトウモロコシデンプンに代えて10%アルギン酸ナトリウムを混合した飼料を8日間与えた。アルギン酸ナトリウム投与群では、糞便の乾燥重量が顕著に増加した。CaおよびZn吸収に対してアルギン酸ナトリウムによる影響はなかった。鉄(Fe)、クロム(Cr)およびコバルト(Co)の吸収はアルギン酸ナトリウム投与群で有意に低下した¹⁾ (Harmut-Hoene & Schelenz, 1980)。

7.6 ビタミンへの影響

- 7.6.1 健常男性被験者に経口投与されたリボフラビン-5'-リン酸の吸収は、ビタミンを2%アルギン酸塩溶液50 mlとともに投与した場合、ビタミンを水のみと投与した場合と比較して有意に増加した¹⁾ (Levy & Rao, 1972)。

8 ヒトにおける知見

8.1 健常成人 7日間反復投与試験

健常成人6名にアルギン酸ナトリウム8gを7日間連日投与したところ、有害な影響は認められなかった¹⁾ (Millis & Reed, 1947)。

8.2 ヒト(患者) 7日間反復投与試験(アルギン酸塩)

臨床において完全にナトリウムが制限されている患者3例に、アルギン酸15gを1日3回7日間経口摂取させた。糞便中のナトリウムおよびカリウム排泄量にわずかな増加が認められたが、血漿電解質濃度に変化はなかった¹⁾ (Feldman *et al.*, 1952)。

8.3 健常成人 23日間連日投与試験

健常成人被験者5名にアルギン酸ナトリウム175 mg/kg 体重/日を7日間与え、その後さらに16日間200 mg/kg 体重を与えた。1日の投与量は、3回分に量り分け、各日に一定間隔で摂取させた。各服用分は、重量を測ったアルギン酸ナトリウムを素早く攪拌しながら冷却蒸留水220 mlに加えて調製した。次に、その親水コロイドを24時間水和させて、液体ゲルにした。各被験者は、分量を測定したオレンジジュースをそれに加えて摂取した。投与期間の前に、7日間の初期対照期間を設けた。その期間中に、投与期間に摂取するのと同量のオレンジジュースを連日摂取させた。投与期間中に明らかなアレルギー反応を考慮した。初期対照期間の3日目、投与期間23日間の最終日、および回復期間7日間の最終日に、次のようなパラメータについて調べた。空腹時血糖値、血漿インスリン、呼気水素濃度、血液学的パラメータ(ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数)および生化学的パラメータ(Na、Cl、K、CO₂、尿素、乳酸デヒドロゲナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、リン酸、Ca、蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿酸、脂質、コレステロール、高密度リポ蛋白、コレステロール、トリグリセリド)。初期対照期間および投与第3週に一般的な尿検査を実施した。初期投与期間2日目~6日目、および投与期間の16~20日目に、5日間の糞便を採取した。糞便通過時間、湿重量、乾燥重量、水分含量、pH、潜血、中性ステロール、脂肪、揮発性脂肪酸および胆汁酸を測定した。アレルギー反応は報告されず、また認められなかった。腸内通過時間に有意な変化なく、糞便の乾燥重量および湿重量、水分含量が有意に増加することから明らかのように、アルギン酸ナトリウムは中等度の効果がある便増量剤として作用する。糞便のpHは正常値を保った。糞便の揮発性酸総量は、被験者4名で増加したが、1名で減少した。糞便の中性ステロール総量および個々の中性ステロール量、胆汁酸総量および個々の胆汁酸量に変化はなかった。血液学的パラメータ、生化学的パラメータ、および尿検査パラメータには、有意な変化はみら

れなかった。ただし、インフルエンザに罹患した被験者 1 名では、いくつかのパラメータに変化が認められた¹⁾ (Anderson *et al.*, 1991)。

8.4 ヒト(高血圧患者)5-9 週間反復投与試験(アルギン酸カリウム, アルギン酸)

本態性高血圧患者 6 名に、アルギン酸カリウムを 10%含有するアルギン酸 45 g を、5～9 週間連日投与した。浮腫性疾患患者 3 名に同用量で約 1 週間投与した。この投与による有害作用、胃腸障害は認められなかった¹⁾ (Gill & Duncan, 1952)。

8.5 アルギン酸塩加工工場作業者の所見

肺過敏症について、アルギン酸塩工場で乾燥製粉した海草や純粋なアルギン酸塩化合物の粉塵に曝されている作業員 208 名を検査した。これらの作業員 208 名のうち 15 名は作業時の粉塵曝露に起因する症状を明らかに示していた。血清検査では、明らかな症状が認められた作業員 15 名中 8 名および症状を認めなかった作業員 1 名の血清で、調製抽出物に対する沈降抗体が認められた。

これら作業員 16 名の胸部 X 線所見は正常であった。作業関連の呼吸器症状または血清中の沈降抗体のいずれか、あるいはその両方(12 名中 3 名)が認められる作業員 12 名を、生の海草粉末で人工的に汚染した環境に最高 1 時間曝露した。曝露前、曝露直後、1、3、5、および 24 時間後に、肺機能を評価した。急性で、時に重度の気道閉塞が現れ、その後、遅れて伝達因子(transfer factor)の低下により肺容量の低下が発生したことから明らかなように、回復可能かつ有意な肺機能の低下が認められた¹⁾ (Henderson *et al.*, 1984)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.30 Alginic acid Alginic acid and its Ammonium, Calcium, Potassium and Sodium salts 1992 (accessed ; Sep. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je10.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 02 月 28 日	新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations)

和名:アルファチオグリセリン

英名: α -Thioglycerol

No.: 73

コード: 109280

CAS 登録番号: 96-27-5

別名: α -チオグリセリン、1-チグリセロール、thioglycerin

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 食添 粧原基・粧配規 外原規
 USP/NF(27/22, Monothioglycerol) EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 25mg、筋肉内注射 25mg、皮下注射 25mg。

1 単回投与毒性

該当文献なし

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌毒性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし

6 局所刺激毒性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 免疫に対する作用

各種生物材料の表面成分に対する免疫反応を動物移植モデルを使って検討した。直径 1.2cm の PET ディスクを金コーティングし無菌化したうえで、種々のチオール基関連化合

物を金表面に修飾した。このディスクをマウス(雄、Swiss-Webster)腹腔内に移植し、18時間後に取り出した。メルカプトグリセロールあるいはメルカプトエタノールに由来する表面成分は好中球接着・単球/マクロファージ接着の蓄積など、強い免疫反応を誘発した。一方で、システイン使用の表面剤やグルタチオン修飾や金インプラントでは、わずかな免疫反応しか起きなかった。メルカプトグリセロール使用の表面剤への炎症細胞の蓄積は、あらかじめ補体を枯渇させたマウスではおきなかったことから、補体活性によることが明らかとなった。以上、表面剤に使用する成分によって補体が活性化され、免疫反応を引き起こすことが示唆された。¹⁾ (Liu, 1998)

8 ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) Liu L., Complement activation and inflammation triggered by model biomaterial surfaces. J. Biomed. Mater. Res. 1998; 4: 333-340.

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2004年11月17日	新規作成 [検索式 ; MEDLINE/PubMed : (THIOGLYCEROL OR THIOGLYCERIN OR MONOTHIOGLYCERIN OR MONOTHIOGLYCEROL OR "96-27-5") AND ("Glycerol/adverse effects" [MeSH] OR "Glycerol/contraindications"[MeSH] OR "Glycerol/poisoning"[MeSH] OR "Glycerol/toxicity" [MeSH]), TOXLINE: ALPHA-THIOGLYCEROL OR MONOTHIOGLYCEROL OR 96-27-5]

和名: アルブミン
 英名: Albumin
 No.: 74
 コード: 100359
 CAS No.: 9006-50-2
 別名: 乾燥脱糖卵白

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 2.6mg、静脈内注射 10mg

<添加物事典でいうアルブミンは、別名のごとく乾燥脱糖卵白であるが、以下のデータにはヒト血清アルブミンを含み、USP 及び EP に収載されている。>

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀ (Rowe RC ed., 2003)¹⁰⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	静脈内	18 mg/kg	Lewis RJ, ed. 2000 ⁴⁾
ラット	静脈内	17 mg/kg	Lewis RJ, ed. 2000 ⁴⁾
モルモット	静脈内	19 mg/kg	Lewis RJ, ed. 2000 ⁴⁾

以下、2-7については該当文献なし

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

8.1 副作用

8.1.1 添加剤としてのアルブミンは、基本的には無毒性かつ無刺激性物質として主として注

射剤に使用される。アルブミンの点滴静中により、まれに悪心、嘔吐、流涎、悪寒及び発熱が発現する。蕁麻疹及び発疹が報告されている。アナフィラキシーショックを含むアレルギー反応も発現し得る。重度の貧血もしくは心臓疾患患者に対するアルブミンの点滴静注は、禁忌とされている。透析患者及び未成熟な幼児に対しては、200 µg/L 未満のアルミニウムを含有するアルブミン溶液を使用すべきである。⁸⁾ (Quagliario DA, 1988)

8.2 低血圧

8.2.1 心臓手術中に4%血清アルブミンもしくは0.9%生理食塩液で置換した69例の患者の調査の結果、アルブミンの静脈内注射もしくは点滴静注により36例中4例に明らかな血圧の低下が認められた。点滴静注の中止により、血圧は上昇した。4例中3例において、再現性が認められた。手術前にACE inhibitorを投与された4例中3例において、この逆説的な低血圧が認められた。4%血清アルブミンによる副作用は持続するものではないが、ACE inhibitorを投与されている患者の手術後の救急蘇生としてのアルブミンの使用は適切ではないかもしれない。³⁾ (Howard et al, 2001)

8.2.2 アルブミンもしくは血清蛋白分画の急速点滴静注による低血圧が報告されている。(Finlayson, 1980; AMA, 1983¹⁾; Alving et al, 1978; Ring et al, 1974⁹⁾; Bland et al, 1973²⁾; Harrison et al, 1971) しかしながら、アルブミンの影響は血清蛋白分画より大きなものではなかった。²⁾ (Bland et al, 1973)

8.3 感作性

8.3.1 正常血清アルブミン及び血漿タンパク分画投与により、振戦、悪寒、発熱、蕁麻疹、血圧の変動、悪心及び嘔吐等のアレルギー反応が報告されている。⁹⁾ (Ring et al, 1974; Finlayson, 1980; AMA, 1983¹⁾)

8.3.2 免疫抑制剤投与、腹部手術、もしくは外傷による四肢麻痺のために胸管ドレナージを行った14人の患者において、正常血清アルブミン投与によるアレルギー反応が認められた。5~20%濃度のアルブミンを単回投与(12人)、2回投与(2人)した。16件のアレルギー反応が報告され、投与後1~2時間以内が3件、1~6日後の発現が13件であった。初めの症状として、悪寒、発熱、心拍数増加がみられ、その後、蕁麻疹、血圧の上昇もしくは下降が認められた。⁹⁾ (Ring et al, 1974)

8.4 催奇形性・妊婦への影響

8.4.1 FDA, Pregnancy category C (Prod Info Albuminar®-25, 1999)⁵⁾

8.4.2 ヒト及び動物における催奇形性試験は実施されていない。妊婦への投与は明らかな必要性が認められた場合にのみ行うべきである。⁵⁾ (Prod Info Albuminar®-25, 1999)

引用文献

- 1) AMA Council on Drugs: AMA Drug Evaluations. American Med Assoc, Chicago, 1983.
- 2) Bland JHL, Laver MB & Lowenstein E: Vasodilator effect of commercial 5% plasma protein fraction solutions. JAMA 224(13):1721-1724, 1973.

- 3) Howard G, Downward G & Bowie D: Human serum albumin induced hypotension in the postoperative phase of cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 29:591-594, 2001.
- 4) Lewis RJ ed.: *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 10th ed. New York: Wiley, 2000: 94.
- 5) Product Information: Albuminar(R)-25, human albumin. Centeon, King of Prussia, PA, USA, 1999.
- 6) Product Information: Albuminar(R)-5, human albumin. Centeon, King of Prussia, PA, USA, 1999.
- 7) Product Information: Plasbumin(R)-25, human albumin. Bayer Pharmaceutical Division, Elkhart, IN, USA, 1999.
- 8) Quagliaro DA, Geraci VA, Dwan RE, et al: Aluminum in albumin for injection. *J Parenter Sci Technol* 42: 187-190, 1988.
- 9) Ring J, Seifert J, Lob G et al: Human albumin incompatibility: clinical and immunological studies. *Klin Wschr* 52:595-598, 1974.
- 10) Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ ed.: *Handbook of pharmaceutical excipients*; 4th ed. Pharmaceutical Press, UK, 2003: 11.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年03月07日	新規作成(検索式: MICROMEDEX®-albumin)

和名:安息香酸

英名:Benzoic Acid

No.: 76

コード: 002023

CAS 登録番号:

別名:

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7) □粧原基・粧配規 □外原規
 ■USP/NF(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

経口投与 80mg、静脈内注射 44mg、筋肉内注射 44mg、一般外用剤 4mg/g、直腸腔尿道
 適用 1mg/g

■GRAS(184.1021)

JECFA の評価:

ラットにおける無毒性量は混餌投与で1%(10000ppm)であり、これは 500mg/kg bw に相当する。ヒトの一日摂取許容量(ADI)は 0-5mg/kgbwである*。

* ;安息香酸及びそのナトリウム、カリウム、カルシウム塩の合計として表す。

安息香酸ナトリウムも参照のこと。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口(Na 塩)	2,700mg/kg	Deuel et al., 1954 ¹⁾
	静脈(Na 塩)	1.714mg/kg±124	Spector, 1956 ¹⁾
ウサギ	経口(Na 塩)	2.000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
	皮下(Na 塩)	2.000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
イヌ	経口(Na 塩)	2.000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ラット	経口(フリー)	2.000-2.500mg/kg	Ignat' ev, 1965 ¹⁾

1.2 2.39%の安息香酸を含む餌を摂取した28匹のネコは、神経過敏、興奮、平衡および視覚喪失などの中毒症状を呈した。痙攣を生じ、17匹が死亡もしくは殺処分された。剖検で腸管粘膜と肝臓に障害が認められた。ネコの感受性はグルクロナイド生成不全の所為であり、毒性は単回投与では 0.45g/kg、反復投与では 0.2g/kg を超える用量で発現する。

¹⁾ (Bedford & Clark, 1971)

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 1群雌雄各 25 匹のマウスに安息香酸 40mg/kg/日、亜硫酸ナトリウム 80mg/kg/日及び同量の両者混合物を 17ヶ月間与えた。個別群の死亡率が 8ヶ月の時点で 32%であったが、混合物群では 62%に上昇した。17ヶ月での死亡率は提示されず、病理所見も報告されていない。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

2.1.2 1群雌雄 50 匹のマウスに、80mg/kg/day の安息香酸、160mg/kg/day の安息香酸ナトリウム及びその両者(用量は同じ)を胃管により経口投与した。両者投与群では体重減少が観察され、死亡率は最も高かった 2.5ヶ月目に 5日間食事制限を行うと双方の群で死亡率は 85%になった。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

2.2 ラット

2.2.1 1群各 20 匹のラットに、0、0.5 及び 1%の安息香酸を含む餌を 8週間 pair feeding で給餌し、その後 4世代にわたって自由摂取させた。2世代は全生涯にわたって給餌し、第 3 及び第 4 世代は 16 週後に剖検した。成長、繁殖率、授乳及び寿命に影響は見られなかった。剖検所見にも異常は見られなかった。¹⁾ (Kieckebusch & Lang, 1960)

2.2.2 1群各 20 匹のラットに、1.5%の安息香酸を含む餌を 18ヶ月間給餌した。対照群には雄 13 匹、雌 12 匹を用いた。実験群では 15 匹が死亡したが、対照群では 3 匹であった。実験群では摂餌量及び体重の減少がみられた。他の系統のラットで実験群 20 匹、対照群 10 匹で再実験を行ったが同様の結果であった。¹⁾ (Marquardt, 1960)

2.2.3 1群雌雄各 10 匹のラットに安息香酸 40mg/kg/日、亜硫酸ナトリウム 80mg/kg/日及び同じ量の両者の混合物を餌に混じて 18ヶ月間与えた。成長は軽度抑制され、赤血球沈降速度は上昇した。安息香酸を投与したラットは試験の最終に致死量を投与したが、耐えた。病理所見は報告されていない。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

2.3 モルモット

2.3.1 1群 4 匹のモルモットに、150mg/kg の安息香酸塩+安息香酸を毎日 65 日まで与えた結果、有害作用は認められなかった。同用量が壊血病の動物に給餌された場合には、寿命の短縮が認められた。¹⁾ (Kluge, 1913)

2.4 イヌ

2.4.1 17頭のイヌに安息香酸ナトリウム又は安息香酸を 1000mg/kg の割合で 250 日以上給餌試験を行ったが、成長、食欲、健康に影響はなかった。これ以上の用量では運動失調、癲癇性痙攣を来し、死亡が見られた。¹⁾ (Rose et al., 1913)

3 遺伝毒性

該当文献なし。