

- 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

- 1) Otton R, Graziola F, Souza JA, Curi TC, Hirata MH, Curi R. Effect of dietary fat on lymphocyte proliferation and metabolism. *Cell Biochem. Funct.* 1998 Dec; 16(4): 253-9
- 2) Baldrick P, Robinson JA, Hepburn PA. Reproduction studies in the rat with shea oleine and hardened shea oleine. *Food Chem. Toxicol.* 2001 Sep; 39(9): 923-30

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年 12月 30日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : cacao AND butter、8002-31-1、Medline/PubMed : 8002-31-1、TOXNET : 8002-31-1)

和名:加水分解ゼラチン末

英名:Powdered Hydrolyzed Gelatin

No.:207

コード:520287

CAS 登録番号:68410-45-7

別名:水溶性粉末たん白質、Hydrolyzed gelatin, Gelatins, hydrolyzates, Hydrolyzed collagen

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規(1991)

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 8mg

JECFA の評価:

評価は終了していない

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 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

6.1 5%加水分解コラーゲンは、ウサギの目に極めてわずかな刺激性を与えた。また5%加水分解コラーゲンをういてウサギの皮膚刺激性試験を行ったところ、刺激性がないか又は極めてわずかな刺激性が認められた。¹⁾(anonymous, 1985)

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 皮膚及び目への刺激性が疑われる。(IUCLID Dataset)

8.2 11 人の手の皮膚炎を持つ女性、2160 人のアレルギー性呼吸器疾患が疑われる女性と 28 人のアトピー性皮膚炎の女性に、ヘアケア製品で使用されている 1~22 種類のタンパク質加水分解物に対するアレルギー試験を行った。その結果アトピーの皮膚炎患者においては、接触蕁麻疹を引き起こす可能性が高いことが明らかとなった。²⁾ (Niinimaki et al., 1998)

引用文献

- 1) anonymous, Final report on the safety assessment of Hydrolyzed Collagen. J. Am. Coll Toxicol. 1985; 4 (5):. 199-221
- 2) Niinimaki A, Niimaki M, Makinen-Kiljunen S., Hannuksela M., Contact urticaria from protein hydrolysates in hair conditioners. Allergy (COPENHAGEN). 1998; 53 (11):. 1078-1082

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 12 月 15 日	新規作成 (検索式: JEFA-Monographs & Evaluations: powdered hydrolyzed gelatin, gelatines, hydrolyzates, MEDLINE/PubMed: Powdered Hydrolyzed Gelatin, Hydrolyzed gelatin, Gelatins, hydrolyzates, Hydrolyzed collagen, Collagen hydrolysate)

和名:加水ラノリン

英名:Hydrous Lanolin

No.: 209

コード: 001665

CAS 登録番号:

別名:Hydrous Wool Fat

収載公定書:

JP(14) 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999)(ラノリン) 外原規
 USP/NF EP FDA

最大使用量:

経皮 0.49g/g、歯科外用及び口中用 300mg/g、その他の外用 1.13mg/g

GRAS(172.615)? (ラノリン)

加水ラノリンは精製ラノリン(日局)に水を加えたものであるのために、精製ラノリンの成績を以下に記載する。

1 単回投与毒性(ラノリン)

1.1 LD₅₀

ラット	経口	>16 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾
		ラッカセイ油に 40%濃度に溶解	
ラット	経口	>32 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾
		コーンオイルに 1:1 濃度に溶解	
ラット	経口	>64 mL/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾
		原液	
ラット	経口	>5.0 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾
		コーンオイルに 25%濃度に溶解	
ラット	経口	>20.0 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾
		コーンオイルに 25%濃度に溶解	

以下、2-5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

- 6.1 ウサギ6羽にラノリン原液を Draize, Woodard, Calvery 法(J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944; 82: 377-390)に従って皮膚刺激性を調べた結果、刺激性インデックスはゼロで刺激性はないものとみなした(6報)。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾
- 6.2 ウサギ6羽にラノリン原液を Draize, Woodard, Calvery 法に従って皮膚刺激性を調べた結果、刺激性インデックスは 0.58 で軽度な刺激物とみなされた。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾
- 6.3 ウサギ6羽にラノリン原液を Draize, Woodard, Calvery 法に従って皮膚刺激性を調べた結果、刺激性インデックスは 0.1 で刺激性はないものとみなした。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾
- 6.4 ウサギ6羽にラノリン原液を Draize, Woodard, Calvery 法に従って皮膚刺激性を調べた結果、刺激性インデックスは 0.38 で軽度な刺激物とみなされた。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾
- 6.5 ウサギ6羽にラノリン原液を Draize, Woodard, Calvery 法に従って皮膚刺激性を調べた結果、刺激性インデックスは 0.71 で軽度な刺激物とみなされた。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾
- 6.6 ウサギ6羽にラノリン原液を Draize 法に従って眼粘膜刺激性を調べた結果、刺激性は認められなかった。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾
- 6.7 ウサギ9羽にラノリン原液を Draize 法に従って眼粘膜刺激性を調べた結果、一過性で軽度な刺激性が認められた(5報)。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾
- 6.8 ウサギ9羽にラノリン原液を Draize 法に従って眼粘膜刺激性を調べた結果、眼に傷害は認められなかった(3報)。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 ヒト 200 名にラノリン原液を週 3 回、合計 10 回皮膚に適用して誘発を行い、感作性を Draize 法に従って調べた結果、感作性は認められなかった。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾
- 8.2 ヒト 50 名にラノリン原液を隔日、合計 10 回皮膚に適用して 10-14 日後に誘発を行い、感作性を Draize 法に従って調べた結果、皮膚一次刺激はみられず、感作性も認められなかった。CTFA: Anonymous, 1980¹⁾

引用文献

- 1) Anonymous, Final report on the safety assessment for acetylated lanolin alcohol and related compounds, J. Env. Path. Tox. 1980; 4: 63-92

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月28日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Lanolin) 新規作成(検索式; TOXNET: Lanolin) 新規作成(検索式; RTECS: Lanolin)

和名:カプリル酸ナトリウム

英名:sodium caprylate

No.:220

コード:106623

CAS 登録番号:1984-06-1

別名:オクタノ酸ナトリウム、sodium octanoate

収載公定書:

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

最大使用量:

皮下注射 135mg、静脈内注射 332.5mg

JECFA の評価:

カプリル酸ナトリウムの安全性は長年の食品および食品成分として使用されてきた食用脂肪および油としての事例に基づいている。1 日許容摂取量 (ADI) を規定していない。

1 単回投与毒性

1.1 ウサギへの静脈内単回投与(150 mg/kg)では明らかな一過的な血小板の凝集の抑制を認めた。経口単回投与では血小板の機能に対して影響が無かった。¹⁾ (Tangen et al., 1975)

2 反復投与毒性

2.1 ウサギへの 2、3 週間の経口投与(250 mg/kg)では生理食塩を投与した対照群と比較して血小板の凝集の進行性でかつ重大な低下を示した。ヘマトクリット、血漿コレステロール、トリグリセリド、ケトン体の濃度には変化が無かった。¹⁾ (Tangen et al., 1975)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 抗原性

7.1.1 ウサギ血清とカプリル酸ナトリウムをインキュベートしてウサギに免疫した。得られた抗血清のカプリル酸塩依存的アルブミン凝集性(CDAA)を評価した。免疫した3羽のうち2羽からCDAA反応を示す抗血清を得た。カプリル酸塩でインキュベートしたアルブミンを細胞/血清混合物に添加した場合もしくはカプリル酸塩を含まないアルブミンおよびカプリル酸塩を細胞/血清混合物に添加した場合に凝集が生じた。この凝集はウサギの赤血球細胞を用いたときには起こらなかったが、ヒト成人赤血球細胞およびヒト臍帯血赤血球細胞を用いた際に生じた。²⁾ (Hossaini et al., 1977)

7.2 その他

7.2.1 アカゲザルにオクタン酸ナトリウム(5 mmol/kg)を投与した。その結果、20分の間代性筋痙攣を伴う昏睡状態の後、筋肉の緊張原体および眼球運動が消失した。³⁾ (Staeffen et al., 1973)

7.2.2 5匹のアカゲザルに対して5 mmol/kgのオクタン酸ナトリウムを20分間で静脈内投与した。その結果、肝性脳症のような臨床所見、脳波の病的症状を示した。⁴⁾ (Rabinowitz et al., 1978)

7.2.3 0.2 Mのオクタン酸ナトリウムをウサギに4時間、0.19 ml/minの流速で静脈内投与した。対照群には通常の生理食塩を注入した。対照群と比較してオクタン酸塩を投与したウサギに関して局所的な Na^+K^+ ATPaseの活性の顕著な減少を皮質、視床、視床下部、橋、髄質に検出した。⁵⁾ (Trauner, 1980)

7.2.4 0.2 Mのカプリル酸ナトリウムを4時間、0.19 ml/minの流速でウサギに静脈内投与した。この結果、最大血中濃度は200-500 $\mu\text{mol/L}$ 、脳内濃度は投与2時間後に600-700 $\mu\text{mol/kg}$ に達した。注入時に動物は明らかな過呼吸、中程度の呼吸性アルカローシスを示した。オクタン酸塩の注入でも重大な高アンモニア血症および乳酸血症を示した。⁶⁾ (Trauner et al., 1978)

7.2.5 離乳直後と成熟したウサギに持続的にオクタン酸ナトリウム(0.2 M)を投与した。注入開始15分以内に血中グルコースの顕著な減少を観察した。この低血糖は1時間程度続いたが、その後は正常な血糖値を示した。肝臓のグリコーゲン濃度はオクタン酸塩投与群で30分間減少した。⁷⁾ (Trice et al., 1985)

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) Tangen O, Wallenbeck IA, Bergqvist D. Platelet reactivity ex vivo and in vivo after acute and chronic treatment with sodium caprylate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1975; 35: 19-23
- 2) Hossaini AA, Hazeghi K, Amiri P. Experimental induction of caprylate-dependent albumin antibodies. *Transfusion.* 1977; 17: 54-58
- 3) Staeffen J, Arnauld E, Ferrer J, Series C. Coma induced in *Macaca mulatta* by intravenous sodium octanoate. *Polygraphic study C R Seances Soc Biol Fil.* 1973; 167: 1595-1599
- 4) Rabinowitz JL, Staeffen J, Aumonier P, Blanquet P, Vincent JD, Daviaud R, Ballan P, Ferrer J, Terme R, Series C, Myerson RM. The effects of intravenous sodium octanoate on the rhesus monkey. *Am J Gastroenterol.* 1978; 69: 187-190
- 5) Trauner DA. Regional cerebral Na+K+ ATPase activity following octanoate administration. *Pediatr Res.* 1980; 14: 844-845
- 6) Trauner DA, Huttenlocher PR. Short chain fatty acid-induced central hyperventilation in rabbits. *Neurology.* 1978; 28: 940-944
- 7) Trice JE, Trauner DA. Alterations in serum glucose and hepatic glycogen concentrations during octanoate administration in rabbits. *Pediatr Neurol.* 1985; 1: 294-297

改定履歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年12月15日	新規作成(検索式: JECFA-Monographs & Evaluations: sodium caprylate、MEDLINE/PubMed: sodium caprylate or sodium octanoate)

和名:カプリン酸

英名:Capric Acid

No.:221

コード:511014

CAS 登録番号:334-48-5

別名:Decanoic Acid

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原規・粧配規(1997) 外原規(1991)
USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 9.75mg/g

JECFA の評価:

評価は終了していない。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	雄、雌	経口	3300 mg/kg	Leung et al., 1990 ¹⁾
ラット	雄、雌	経口	3300 mg/kg	Smyth et al., 1962 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 雌雄混合の10匹のアルビノラットに5000 mg/kgを摂取させるように、米食に10%のデカン酸を混合して、150日間投与した。胃を肉眼で観察した結果、前胃および、腺胃に顕著な変化は見られなかった。¹⁾ (Mori, 1953)

3 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.05 ml/plate	陰性	Zeiger et al. 1988 ¹⁾

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 2カ所の研究所において、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸を希釈せずに4時間パッチ貼付し、陽性対照である20% SDSを貼付したものと比較した。すべての物質において刺激性が認められ、その刺激性はデカン酸 \geq オクタン酸 > SDS >> ドデカン酸の順であった。経時的な応答パターンは2カ所の研究所の試験結果が酷似しており、また、各物質間における応答パターンも酷似していた。²⁾ (Robinson et al., 1999)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.48 Safety evaluation of certain food additives and contaminants. (accessed; Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je17.htm>)
- 2) Robinson MK, Whittle E, Basketter DA. A two-center study of the development of acute irritation responses to fatty acids. Am J Contact Dermat. 1999; 10: 136-145

改定履歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年12月14日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: Decanoic Acid、MEDLINE/PubMed; Capric Acid)

和名: カラギーナン

英名: Carrageenan

No.: 224

コード: 109190

CAS 登録番号: 9000-07-1

別名: アイリッシュモス、カラギナン、カラゲナン、カラゲーナン、カラゲニン、Carrageenin

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(27/22) □EP ■FDA

最大使用量:

経口投与 423mg、その他の内用 423mg、一般外用剤 30mg/g

■GRAS(182.7255 Chondrus extract)

JECFA の評価:

ADI(1 日許容摂取量)は「特定せず」と評価されている。¹⁾ (第 57 回会議、2001 年)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	雄雌	経口	9150 ± 440 mg/kg	κとλ 混合タイプ(原料 <i>C. crispus</i>) Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
ラット	?	静脈内	> 10mg/kg	タイプ不明 Morard et al. (1964) ¹⁾
ラット	雄雌	経口	5400 ± 260mg/kg	κとλ の混合タイプ(原料 <i>C. crispus</i>) Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
ラット	?	経口	> 5000mg/kg	λ タイプ(原料 <i>G. radula</i>) Weiner (1991) ¹⁾
ラット	?	吸入	> 930 ± 74 mg/m ³	λ タイプ(原料 <i>G. radula</i>) Weiner (1991) ¹⁾
(4h LC ₅₀)				
ハムスター	雄雌	経口	6750 ± 570mg/kg	κとλ 混合タイプ(原料 <i>C. crispus</i>) Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
モルモット	?	静脈内	> 10mg/kg	κとλ 混合タイプ(原料 <i>C. crispus</i>) Morard et al. (1964) ¹⁾
モルモット	?	静脈内	< 1mg/kg	λ タイプ(原料 <i>C. crispus</i> 又は <i>G. pistallata</i>) Anderson & Soman (1966) ¹⁾
ウサギ	雄雌	経口	2640 ± 360mg/kg	κとλ 混合タイプ(原料 <i>C. crispus</i>) Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
ウサギ	?	静脈内	< 50mg/kg	タイプ不明 Morard et al. (1964) ¹⁾

ウサギ ? 経皮 > 2000mg/kg ι タイプ(原料 *G. radula*) Weiner (1991)¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群10匹のWistar系雄ラットに ι タイプタイプのカラギーナン(原料 *E. spinosum*) 5%含有食を与えた56日間反復投与試験において、軽度の下痢が認められた¹⁾ (Grasso et al., 1973)。

2.1.2 1群2匹の雄ラットに κ と ι 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 0、5、10又は20%含有食を与え、10週間反復投与試験を実施した。最高用量群にのみ50%の死亡率が観察されたが、体重増加に影響は認められなかった¹⁾ (Nilson & Schaller, 1941)。

2.1.3 1群雌雄各20匹(含む回復試験用10匹)のSD系ラットに ι タイプ(原料 *E. spinosum*) 又は κ タイプ(原料 *E. cottonii*)のカラギーナン0又は5%含有食を与え、90日間反復投与試験及び28日間回復試験を実施した。投与期間中に認められた変化は、被験物質投与群の飼料栄養価が対照群に比して低いため誘発されたもので、回復試験の結果から可逆性の変化であることが示唆された¹⁾ (Robbins, 1997)。

2.1.4 雌雄ラットに κ と ι 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 2、5、10、15又は20%含有食を与え、23-143日間反復投与試験を実施した。10、15及び20%混餌群に体重増加の遅延が認められた以外に異常は見られなかった¹⁾ (Hawkins & Yaphe, 1965)。

2.1.5 1群雄12匹、雌25匹のSD系ラットに κ と ι 混合タイプのカラギーナン加熱滅菌加工品4%含有食を与え、6ヶ月間反復投与試験を実施した。体重、盲腸及び結腸の病理解剖及び組織検査に異常は認められなかった¹⁾ (Tomarelli et al., 1974)。

2.1.6 雌雄のオズボーンメンデル系又はSD系ラットに κ と ι 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 5%含有食を与え、9ヶ月間反復投与試験を実施した。一般行動に異常は認められなかったが、病理組織検査においてオズボーンメンデル系雄ラットの1例に胆管増殖、雌ラットの3例に肝小葉の萎縮及び変形が認められた¹⁾ (Coulston et al., 1976)。

2.1.7 1群雌雄各15匹のSD系ラットに κ タイプのカラギーナン抽出物(原料 *H. musciformis* 又は *I. crispate*) 1又は5%含有食を与え、1年間反復投与試験を実施した。被験物質投与群に体重増加の遅延、5%混餌群に軟便及び血便が見られた。病理解剖検査において、原料 *I. Crispata* を用いた5%投与群の13例中10例に肝臓萎縮、肝表面粗剛が認められ、被験物質投与との関連性が示唆された。肝臓の病理組織検査及び電子顕微鏡検査では被験物質蓄積を示唆する所見は認められなかった¹⁾ (Coulston et al., 1975)。

2.2 モルモット

2.2.1 1群10匹の成熟モルモットを用いた ι タイプの精製カラギーナン(原料 *E. spinosum*) 0又は1%飲水投与による反復投与試験において、20日間投与群の4例中2例、30日間投与群の6例全例に盲腸潰瘍が報告されているが(Watt & Marcus, 1969)、 ι タイプのカラギーナン5%混餌投与においても盲腸潰瘍が認められた¹⁾ (Sharratt et al., 1970)。

2.2.2 7匹の雌モルモットに κ タイプのカラギーナン(原料 *E. spinosum*) 5%含有食を与えた56日間反復投与試験において、盲腸及び結腸に局限した多発性潰瘍が認められた¹⁾ (Grasso et al., 1973)。

2.3 ブタ

2.3.1 1群雌雄各3匹のデンマークランドレース種ブタに体重1kg当たり0、50、200又は500mgの κ タイプカラギーナン(原料 *C. crispus*)を含有する食餌を与え、83日間反復投与試験を実施した。死亡率、一般行動、外観、摂餌量、血液及び血液化学検査、尿検査に被験物質投与に起因する変化は認められなかった。病理組織検査において、腸陰窩近傍の粘膜固有層にマクロファージ及びリンパ球の浸潤が200及び500mg/kg群に認められた¹⁾ (Poulsen, 1973)。

2.4 サル

2.4.1 雌雄の赤毛サルに κ タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 1%を飲水投与し、7-11週間反復投与試験を実施した。病理組織検査において、7週間投与例の1例に胃腸管に充血及び粘膜浮腫が認められたが、11週間投与例には異常は見られなかった。11週間の休薬後、雌雄各2例を用いて50-1250mg/kg漸増投与による12週間の反復投与試験を実施したが、病理解剖及び病理組織検査に異常は認められなかった¹⁾ (Benitz et al., 1973)。

2.4.2 ヒヒの雌雄乳児に κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 0、1又は5%含有ミルクを出生時から112日間反復投与した。体重、尿、糞便、血液検査、臨床化学検査、臓器重量、胃腸管の病理解剖及び病理組織検査に異常は認められなかった¹⁾ (McGill et al., 1977)。

2.4.3 雄19匹、雌21匹の赤毛サルに κ と λ 混合タイプのカラギーナン 0、50、200又は500mg/kgを5年間(週6日)強制経口投与し、その後2.5年間の混餌投与を実施した。被験物質投与群に軟便、潜血便、慢性の消化器症状、摂餌量低下、るいそうが時々認められた。雌の被験物質投与群に体重増加抑制が認められたが、用量反応性はなかった。平均生存期間、血液及び血液化学検査、病理解剖及び病理組織検査に被験物質投与に起因する変化は認められなかった¹⁾ (Abraham et al., 1983)。

3 遺伝毒性

3.1 In vitro/ in vitro

3.1.1 *S. typhimurium* TA1535及びTA1537株、*S. cerevisiae* D4株を用いた復帰変異試験において、 κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*)は陰性を示した¹⁾ (Brusick, 1975)。

3.1.2 宿主経路復帰変異試験(Litton Bionetics, 1972)及びラットを用いた優性致死試験(Stanford Research Institute, 1972)において、 κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*)はいずれも陰性と報告されているが、実施された試験法は現行の基準に合致していない。追加試験(κ と λ 混合タイプ、原料 *C. crispus*)の結果は陰性と報告されているが

(Mori et al., 1984)、最近実施された試験では一貫した結果が得られていない¹⁾ (Syljanco et al., 1993)。

4 癌原性

4.1 マウス

4.1.1 1群雌雄各5匹の2系統(詳細不明)のマウスに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 C. crispus 又は G. mamillosa) 0、0.1、5、15 又は 25%含有食を生涯与えたが、異常は認められなかった¹⁾ (Nilson & Wagner, 1959)。

4.2 ラット

4.2.1 1群雌雄各5匹の2系統(詳細不明)のラットに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 C. crispus) 0、0.1、5、15 又は 25%含有食を生涯与えた。25%混餌群に肝硬変が認められたが、死亡例は観察されなかった¹⁾ (Nilson & Wagner, 1959)。

4.2.2 1群雌雄各30匹のMRCラットに κ タイプカラギーナン(原料 C. crispus) 0.5、2.5 又は 5%含有食を与えた。対照群には雌雄各100匹を宛てた。良性の乳腺腫瘍及び精巣腫瘍の発生率の上昇傾向が中用量群に認められたが、統計学的な有意差はなかった¹⁾ (Rustia et al., 1980)。

5 生殖発生毒性

5.1 ニワトリ

5.1.1 カラギーナン 1 又は 5mg を発育鶏卵の卵白又は卵黄嚢に投与し、孵卵した。眼球及び上顎の奇形がカラギーナン投与群に認められたが、溶媒対照群には異常は認められなかった¹⁾ (Hwang & Connors, 1974)。

5.1.2 1群240個の発育鶏卵を用い、卵黄嚢に λ タイプのカラギーナン0又は0.1mgを投与し、孵卵した。無処置対照群に240個の発育鶏卵を宛てた。カラギーナン投与群に致死率上昇、発育遅延、終脳の変形を主とする奇形の発生率上昇が認められた¹⁾ (Rovasio & Monis, 1980)。

5.1.3 530個の発育鶏卵卵黄嚢に λ タイプの0.1%カラギーナン0.1mLを投与し、48-50時間孵卵した。対照群には生理食塩水を投与した286個、無処置284個の発育鶏卵を宛てた。カラギーナン投与群に認められた脳及び神経管などの奇形発生率は対照群に比べ有意に高かった⁴⁾ (Monis et al., 1981)。

5.1.4 λ タイプのカラギーナン投与後48時間孵卵した発育鶏卵を病理組織検査した。神経管の閉鎖不全が高率に認められ、神経管周囲に発生する神経堤細胞の欠損あるいは遊走不全が神経管の奇形に関与していることが示唆された³⁾ (Rovasio et al., 1987)。

5.2 マウス

5.2.1 1群22-27匹のCD1マウスに妊娠6日から15日まで κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 C. crispus) 0、10、45、470 又は 900mg/kg を経口投

与した。被験物質投与群に吸収胚及び胎児死亡の増加が認められ、生産児数減少、胎児体重の低下、化骨遅延に用量反応性が観察された¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a)。

5.3 ラット

5.3.1 1群 21-27匹のラットに妊娠6日から15日まで κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 C. crispus) 0、40、100、240 又は 600mg/kg を経口投与した。被験物質投与群に吸収胚率の顕著な増加が認められたが、生産児数に異常はなかった。骨格検査で胸骨分節癒合の発生率上昇が用量反応性に観察され、出産児の低体重が最高用量群に認められた¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a, b)。

5.3.2 1群 21-24匹のラットに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 C. crispus) 0、1 又は 5%混合食を妊娠6日から16日まで与え、妊娠20日に殺処分した。母獣及び胎児の生存率、着床率、胎児の発育に被験物質投与に起因する異常は認められず、催奇形性も観察されなかった¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1973)。

5.3.3 1群雌雄各40匹のオズボーンメンデル系ラットに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(カルシウム塩) 0.5、1、2.5 又は 5%含有食を親世代ラットに交配12週間前から与え、3世代にわたる次世代試験を実施した。親世代母獣の体重に異常は見られなかった。受胎率、一腹胎児数、出産児数に異常は観察されなかった。出産児の観察では離乳時体重の顕著な低下が用量反応性に、下痢が2.5及び5%混餌群に見られた。第2及び第3世代の胎児観察において、催奇形性は認められなかった¹⁾ (Collins et al., 1977a,b)。

5.3.4 SD系ラットにカラギーナンカルシウム塩0.45、0.9 又は 1.8%混合食を親世代ラットの交配前14日から第1世代の90日齢まで与え、次世代試験を実施した。親世代ラットの生殖能及び出産児の一般行動に異常は認められなかった¹⁾ (Vorhees et al., 1979)。

5.4 ハムスター

5.4.1 1群 23-30匹のハムスターに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 C. crispus) 0、40、100、240 又は 600mg/kg を妊娠6日から10日まで投与した。化骨遅延が用量反応性に認められたが、着床率及び胎児生存率に異常は見られなかった¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a, b)。

5.4.2 1群 21-25匹のハムスターに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 C. crispus) 0、1 又は 5%含有食を妊娠6日から11日まで与え、妊娠14日に殺処分した。5%カルシウム塩混餌群に妊娠率の低下が見られたが、催奇形性は認められなかった¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1973)。

5.4.3 シリアンハムスターにカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩) 0、10、40、100 又は 200mg/kg を妊娠6日から10日まで強制経口投与し、妊娠14日に殺処分した。1群動物数は精製カラギーナン投与用に21匹以上、半精製カラギーナン投与用に8匹を宛てた。催奇形性及び胎児毒性は認められなかった¹⁾ (Collins et al., 1979)。

5.5 ウサギ

5.5.1 1群12-13匹のウサギに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 *C. crispus*) 0、40、100、240 又は 600mg/kg を妊娠6日から18日まで強制経口投与した。着床率、母獣及び胎児の生存率、胎児の骨格及び外形に異常は認められなかった¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a)。

6 局所刺激性

6.1 ウサギ

6.1.1 ウサギを用い、 λ タイプのカラギーナンの眼及び皮膚刺激性試験を実施した。前者の試験では被験物質投与後に眼球を洗浄した場合、極軽度の刺激性が認められた。後者の試験では被験物質は擦過皮膚に対して極軽度の刺激性を示したが、無傷の皮膚に対して刺激性を示さなかった¹⁾ (Weiner, 1991)。

7 その他の毒性

7.1 抗原性

7.1.1 モルモットを用いた試験において、 λ タイプカラギーナンは皮膚に対する感作性を示さなかった¹⁾ (Weiner, 1991)。

7.2 その他

7.2.1 離乳期 F344 系ラットに κ と λ 混合タイプの精製カラギーナン 0 又は 15%含有食を与え、7週齢からアゾキシメタン(8mg/kg を週1回10週間皮下投与、47週齢殺処分)又はN-メチルニトロソ尿素(2mg を週2回3週間直腸内投与、47週齢殺処分)の併用投与による大腸癌誘発試験を実施した。いずれの試験においても、カラギーナン混餌群は対照群より大腸癌発生率が高かった¹⁾ (Watanabe et al., 1978)。

7.2.2 κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*)前処置は、DA ラットの脾臓培養細胞に対する PHA 刺激反応を抑制した。カラギーナン 1-10 μ g/mL とマクロファージの培養上澄み液も同様の抑制を示した¹⁾ (Bash & Cochrane, 1980)。

7.2.3 κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 0.5-50mg/kg を1回経口投与した Lewis 系ラットの脾臓及びリンパ節の細胞に対する PHA 刺激反応を *in vitro* で調べた。低用量群では顕著な反応抑制が認められたが、高用量群では変化が見られなかった。同様の結果がカラギーナン 0、0.1 又は 1mg/mL を飲水投与した DA 幼若ラットにおいて、*in vivo* でも観察された¹⁾ (Bash & Vago, 1980)。

7.2.4 κ と λ の混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 5-50mg を離乳期から4週間(週5日)投与した DA Ag-B4 雄ラットの脾臓細胞は PHA 又は Con A の刺激に対して持続的な抑制を示した。この作用は低用量の方が強かった。リステリア菌に対する宿主抵抗性の低下も認められた¹⁾ (Cochran & Baxter, 1984)。

7.2.5 1群12匹の PVG 雄ラットに λ タイプ(原料 *E. spinosum*)、 κ タイプ(原料 *E. cottonii* 又は *C. crispus*) 又は λ タイプ(原料 *G. radula*)のカラギーナン 0.5%含有水を90日間飲水投与し

た。腸内細菌に対する局所又は全身の免疫応答に影響は認められなかったが、腹腔内投与したヒツジ赤血球に対する凝集反応に一過性の低下が観察された。この反応は κ タイプの方が弱かった¹⁾(Nicklin & Miller, 1984)。

7.2.6 SD系ラットに ι タイプ(原料 *E. spinosum*)又は κ タイプ(原料 *C. crispus*)のカラギーナン5%含有食を30日間与えた。胆汁中のIgA抗体価には影響が認められなかったが、盲腸細菌に対するIgA結合特異性は両タイプのカラギーナン投与群ともに増加した¹⁾(Mallett et al., 1985)。

7.2.7 ラットの腓腹筋及びヒラメ筋にカラギーナンにより誘発される筋炎の病理組織学的特徴は毛細血管及び小動脈の周囲への多形核白血球の浸潤であった²⁾(Diehl et al., 1988)。

7.2.8 1群4匹のPVGラットに ι タイプのカラギーナン(原料 *E. spinosum*)0又は0.25%を184日間飲水投与後に、ヒツジ赤血球を腹腔内投与した。被験物質投与群では血清抗体産生の顕著な遅延が認められた¹⁾(Nicklin et al., 1988)。

7.2.9 1群10匹のWistar系雌ラットにカラギーナン(タイプ及び原料不明)0又は20%含有食を4週間与え、ポリエチレングリコール排泄試験を実施した。カラギーナン投与群ではポリエチレングリコール4000の排泄は対照群との間に差はなかったが、ポリエチレングリコール900の排泄遅延が認められた¹⁾(Elsenhans & Caspary, 1989)。

7.2.10 Brown Norway系ラットに ι タイプのカラギーナン(原料 *E. spinosum*)1mgを腹腔内投与下した結果、アジュバント作用が認められたが、この作用は10mg経口投与では見られなかった¹⁾(Coste et al., 1989)。

7.2.11 1群15又は20匹の7週齢F344系雄ラットに κ タイプのカラギーナン(原料不明)6%含有食と1,2-dimethyl-hydrazine(週1回16週間皮下投与)の併用投与による16又は24週間の大腸発癌促進試験を実施した。カラギーナン投与群に大腸発癌促進が認められたが(Arakawa et al., 1986)、カラギーナン投与による胆汁酸分泌促進による発癌が示唆された(Arakawa et al., 1988)。認められた腫瘍組織中のN-アセチルノイラミン酸/N-グリコリルノイラミン酸比は対照群では周囲粘膜組織中の比より高かったが、カラギーナン投与群では周囲粘膜組織中の比と同等であった¹⁾(Arakawa et al., 1989)。

7.2.12 κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *Gigartina* spp)5%含有食を4週間与えたF344系雄ラットの腸組織にチミジンキナーゼ活性の上昇が報告されているが(Calvert & Reicks, 1988)、0、0.65、1.3又は2.6%(ヒト最大摂取量の25、50、100倍に相当)含有食による追試でも最高用量群に有意な活性上昇が認められた。腸の病理組織検査では異常は観察されなかった¹⁾(Calvert & Satchithanandam, 1992)。

7.2.13 1群4匹のF344系ラットに ι タイプのカラギーナン0.5、1.5又は5%含有食を28又は91日間反復投与した。チミジンキナーゼ活性を有する腸粘膜細胞の増加が5%混餌群に認められたが、28又は91日間の休薬により正常レベルに回復した。0.5及び1.5%群には異常は認められなかった¹⁾(Wilcox et al., 1992)。

- 7.2.14 飲水投与法の代わりに混餌投与法により、F344 系雌ラット 9 匹に κ タイプのカラギーナン 10%を 8 日間与えたが、異常腺窩巢(aberrant crypt foci)は認められなかった¹⁾(Corpet et al., 1997)。
- 7.2.15 34 週齢の F344 系雌ラットにアゾキシメタンによる大腸癌発生に至るイニシエーション処置後、 κ タイプが主のカラギーナン 0.25%液又は 2.5%ゲルを 100 日間飲水投与した。発癌プロモーション活性を異常腺窩巢(aberrant crypt foci)発生率で評価した結果、カラギーナン投与群に異常腺窩巢発生率の上昇が認められた¹⁾(Corpet et al., 1997)。
- 7.2.16 κ タイプのカラギーナン(原料 E. cottonii 又は G. radula) 0.25%液又は 2.5%ゲルを飲水投与したコンベンショナルラット又はカラギーナンに対して認容性を有するヒトの腸内細菌叢を定着させたノトバイオラットを用い、アゾキシメタンイニシエーション処置による腸の微小癌発生率を比較した。コンベンショナルラットでは発癌促進が認められたが、ノトバイオラットでは促進は認められなかった¹⁾(Millet et al., 1997)。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 19-22 歳女性 11 名に 20g カラギーナン(タイプ及び原料不明)とビタミン A 300000IU を併用投与した試験において、血清ビタミン A 値の上昇が認められた¹⁾(Kasper et al., 1979)。
- 8.2 United States National Maternal and Infant Health Survey データを解析した結果、生後 6 ヶ月間 κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料不明) 0.03%混合ミルク与えた乳児の上部気道感染率はカラギーナン非含有ミルク投与乳児の感染率よりも若干低く、1 ヶ月当たりのオッズ比は 0.94 であった。この知見から、著者らはカラギーナンには免疫抑制作用はないと考察しているが、委員会は試験が不十分と記載している¹⁾(Sherry et al., 1993)。
- 8.3 第 17 回会議で評価されたカラギーナン含有乳幼児用ミルクを用いた試験は、 κ と λ 混合タイプと記載されているが、いずれの試験もカラギーナンの原料について記載されていない¹⁾(International Food Additives Council, 1997)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.42 Carrageenan. 1998 (accessed ; Oct.. 2004)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je08.htm>
- 2) Diehl B, Hoheisel U, Mense S. Histological and neurophysiological changes induced by carrageenan in skeletal muscle of cat and rat. Agents Actions. 1988 Dec;25(3-4):210-3.
- 3) Rovasio RA, Monis B. Carrageenan induces anomalies in the chick embryo. A light microscopic study. Toxicol Pathol. 1987;15(4):444-50.
- 4) Monis B, Rovasio RA Teratogenic effect of lambda-carrageenan on the chick embryo. Teratology. 1981 Apr;23(2):273-8.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年11月05日	新規作成(検索式 ; JECFA-Monographs & Evaluations: Carrageenan、MEDLINE/PubMed : Carrageenan Field: Title, Limits: only items with abstracts, Toxicology 323件