

和名:還元麦芽糖水アメ

英名:Hydrogenated Maltose Starch Syrup

No.:244

コード:103319

CAS 登録番号:585-88-6

別名:マルチトール液、Maltitol syrup、Hydrogenated Glucose Syrup(HGS)

以前は 50～90%のマルチトールを含む物質が還元グルコースシロップ(HGS: Hydrogenated Glucose Syrup)と呼ばれ JECFA で評価され、現在ではマルチトール液と呼ばれている。

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 FDA

最大使用量:

経口投与 10mL、一般外用剤 50mg/g、歯科外用及び口中用 3.6g

JECFA の評価:

50～90%のマルチトールを含む還元グルコースシロップ(HGS)(マルチトールシロップ)の ADI の評価は特定せず(ADI not specified)と評価された。(第29回 JECFA 会議 1987年)

1 単回投与毒性¹⁾

1.1 LD₅₀

動物種	投与経路	mg/kg b.w.	参考文献 ¹⁾
マウス(雄・雌)	経口	24,370	Dupas, 1982a
マウス	経口	16,000	Yamasaki et al.,1973a
マウス(雄)	腹腔内	10,640	Dupas, 1982a
マウス(雌)	腹腔内	12,430	Dupas, 1982a
マウス	腹腔内	18,500	Yamasaki et al.,1973b
マウス(雄)	静脈内	6,390	Dupas, 1982a
マウス(雌)	静脈内	8,150	Dupas, 1982a
マウス	静脈内	12,000	Yamasaki et al.,1973b
マウス	皮下	24,000	Yamasaki et al.,1973b
ラット((雄・雌)	経口	24,370	Dupas, 1982b
ラット((雄・雌)	経口	24,000	Nishibori, 1968
ラット	経口	24,130	Kotani & Chiba, 1968
ラット(雄・雌)	腹腔内	13,000	Dupas, 1982b

2 反復投与毒性

2.1 ラット

- 2.1.1 雌雄同数の 20 匹の Sprague-Dawley ラット被験群に、HGS を飼料に 1、15 又は 20% 添加して 3 カ月間連続して摂取させた。対照にはショ糖を 20% 添加した飼料を摂取させた。死亡率、成長あるいは摂餌量に影響はなかった。下痢やその他の臨床症状は認められなかった。眼科検査後の結果では処置による影響は認められず、臓器重量は正常であった。HGS 添加量 15% 及び 20% 群の雌雄のラットに、処置 4 週後及び 13 週後にヘモグロビン量並びに赤血球数の若干の減少が認められた。血中の尿素濃度は、処置 4 週で全ての被験群のメスにおいて若干増加した。血中尿素及びグルコースの緩やかな増加が、処置 13 週に全ての被験動物で認められた。処置 13 週に、HGS 添加量 15 及び 20% 群の雌雄ラットで血中リンが若干増加した。全般的、組織病理学的変化は認められなかった。¹⁾ (Coquet *et al.*, 1980)
- 2.1.2 雌雄同数の離乳 Sprague-Dawley ラット 40 匹に、20% の HGS を 90 日間摂取させた。同数の対照には 20% のソルビトールを添加した飼料を摂取させた。死亡あるいは著明な臨床症状は認められなかった。血液学、血液化学、尿分析あるいは臓器重量に影響は認められなかった。試験終了時の外観並びに顕微鏡による検査で、臓器あるいは組織に組織病理学的変化は認められなかった。¹⁾ (Stevens *et al.*, 1980)
- 2.1.3 各群 10 匹の Wistar 系オス離乳ラットに、マルチトール又はショ糖を 0~30%、あるいは HGS を 20% 添加した資料を 31 週間摂取させた。マルチトールの 20 及び 30% 群及び HGS 群で 4 週時に体重が減少したが、8 週時では対照と同等であった。試験終了時にマルチトール摂取群とショ糖摂取群とで、体重並びに選定した臓器の重量は同等であった。¹⁾ (Wada, 1972)
- 2.1.4 雌雄各 15 匹の若齢 Wistar ラットの被験群に、HGS を 0~10% 添加した飼料を 13 週間摂取させた。死亡率、摂餌飲水量、体重、血液学、血液化学、尿分析、並びに臓器重量は対照と同等であった。6 カ月の中間時点での剖検により、被験動物の約半数に胃の拡張が認められた。結腸の若干の浮腫が、3 カ月時には被験動物の半数、6 カ月時にはおよそ 10% に認められた。試験終了時における組織病理学的変化は、被験群と対照とで同等であった。¹⁾ (Yamasaki *et al.*, 1973c)
- 2.1.5 雌雄各 26 匹の Wistar ラットの 3 群に、HGS を 0、3 あるいは 10% 添加した飼料を 7 週間摂取させた。52 週時に、オス 3 匹メス 4 匹について中間時の剖検を実施した。50 週後に両添加食群のオスの死亡率が増加したが、メスでは高用量群のみ増加が認められた。60 週後には高用量群のオスの体重は対照よりかなり低下した。中間並びに終了時の剖検で、血液学、血液化学、並びに臓器重量は対照と同等であった。非新生性病変の発生率は有意ではなかった。メスの副腎及びオスの甲状腺において、新生物の発生率が増加した。皮膚及び乳房部に認められた腫瘍は、化合物に起因するものではなかった。上部内分泌腺以外の内部の臓器並びに組織に、新生

物の生成は認められなかった。¹⁾ (Shimpo, 1977)

- 2.1.6 HGS を飲料水に 0 又は 18%濃度添加して、雌雄各 50 匹の被験群に 24 カ月間摂取させた。試験期間中に測定した HGS の摂取量は、オス 13.9g/kg/day、メス 21.5g/kg/day であった。両群の体重増加は、適応のための短い予備期間を除いて本質的に同等であった。その後処置群のメスの体重は、殆ど常時にわたり対照より若干多かった。被験群のオスの体重は、最初の 1 年間は対照より若干少なかったが、次の 2 年間で増加し対照より若干多くなった。被験群では下痢が最初の 1 週間から認められたが、4 週から減少した。これは高張の飲料水を摂取した動物で普通に認められるものである。飼料への適合により盲腸がかなり肥大した。血液学並びに臨床化学パラメータにより、被験物質に関連した変化は示されなかった。対照群で認められた有意な所見は、摂取した水分量がかかなり増大したことによる尿素量の低下であった。尿分析では処置に関連する差は認められなかった。組織病理学的検査では組織の変化は示さなかった。試験期間中の自然死亡率は、対照のオスより被験群のオスの方が低かった。メスでは被験群の方が若干高かった。内部の臓器及び組織の新生物は、対照と被験群とで同等の発生率であった。¹⁾ (Dupas *et al.*, 1984)

2.2 イヌ

- 2.2.1 オス 4 頭あるいはメス 4 頭のビーグル犬に、毎日 4.95g/kg の HGS を 13 週間摂取させた。毎日臨床検査を実施し、全動物を剖検した。処置動物の摂餌量は試験期間を通して若干低下したが、体重増加には影響がなかった。眼科検査では異常は認められなかった。唯一認められた有意な作用は下痢であった。血液学並びに尿分析では、処置による異常は認められなかった。剖検による異常所見は認められなかった。臓器重量は変化がなかった。¹⁾ (Virat, 1982)

3 遺伝毒性

- 3.1 HGS は宿主の介在するアッセイで、1g/kg の用量まで *Schizosaccharomyces pombe* に遺伝子変異の有意な増加を誘起しなかった。¹⁾ (Mondino *et al.*, 1979a)
- 3.2 HGS は 300µg/mL までの濃度で、³H-チミジンのヒト異数体繊維芽細胞への取り込みを有意に増大させなかった。¹⁾ (Mondino, 1980)
- 3.3 HGS をオスマウス成獣に 10 あるいは 50mL/kg、2 日間経口摂取させ、小核試験を実施した。被験動物は 2 回目の投与 6 時間後に屠殺した。大腿骨髄を採取し、1 匹当たり 2,000 個の多染色赤血球を計数し、小核をスコア一化した。HGS の投与により、小核のある多染色赤血球の割合は有意に増加しなかった。¹⁾ (Siou *et al.*, 1981)
- 3.4 HGS を *in vitro* で C3H/10T 1/2(クローン 8)マウス繊維芽細胞に、代謝活性の存在あるいは非存在下 10~1,000µg/mL 加えた。HGS への暴露により、形態学的に形質転換した細胞の割合が有意に増加した。¹⁾ (Farrow & Sernau, 1982; Farrow, 1982c)
- 3.5 L5178Y マウスリンパ腫細胞系のチミジンキナーゼ座における正突然変異誘導能を

27~1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度の HGS について代謝活性の存在及び非存在下で試験した。HGS は変異頻度を若干増加させたが、用量依存性はなかった。¹⁾(Farrow, 1982b)

- 3.6 チャイニーズハムスターの卵巣細胞における変異誘導能を、49~4,900 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度の HGS について *in vitro* で試験した。代謝活性の存在あるいは非存在下いずれの濃度においても、構造染色体の異常の割合は有意に増加しなかった。¹⁾(Farrow, 1982a)
- 3.7 8 匹のオス Sprague-Dawley ラット(対照 4 匹)に、HGS を飼料に 0~20% 添加して 15 日間毎日摂取させた。各ラットの尿を 15 日目に採取した。濃縮精製した尿について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、及び TA1538 に対する変異原性を、代謝活性の存在及び非存在下で Ames 法によって試験した。変異原性は認められなかった。¹⁾(Farrow, 1983d)

4 癌原性

4.1 ラット

- 4.1.1 雌雄のラットに、マルチトールを 87% 含有する試験食を、106 週間にわたって摂餌させ癌原性試験を行なった。ラットには試験期間中 0、0.5、1.5、4.5 g/kg を摂餌させた。(最高用量の 4.5 g/kg は食餌中に約 10% のマルチトールを含有させたものである。)その結果、死亡率は試験食摂餌によって影響を受けなかった。摂餌させた雄の体重と高用量を摂餌させた雌の体重について、それぞれの未処置グループと比較したところ、100 週から 104 週までの期間で、低、中用量を摂餌させた雌の平均体重は、対照群に比べて有意に低かった。腸や盲腸を含めた臓器には、摂餌に関連した病理学的変化は観察されなかった。副腎に腫瘍や結節が見られたが、その発生頻度は用量依存的ではなかった。最も高い発生頻度においても、同じ研究室で行なわれた同種のラットを用いた 2 年間の癌原性試験において、対照群に発生した腫瘍や結節の発生頻度の範囲内であった。

摂餌に関連した組織病理学的変化として、副腎に腫瘍(良性と悪性両方)の発生が観察された。副腎に発生した腫瘍(良性と悪性両方)は対照群と比較すると雄雌ラットの高用量摂餌グループに顕著に現れた。それに加えて、全ての摂餌グループに、極僅かな骨髄増殖の発生がみられた。骨髄増殖の発生頻度は対照群に比較して高かった。この発生頻度の差は雌ラットの高用量摂餌グループと対照群との間で顕著であった。

雌で乳腺腺癌の発生率を観察したところ、無処置群で 8.0%、低用量群で 4.6%、中用量群で 18.6%、高用量群で 20.0%($P=0.044$)であり、高用量摂餌群と対照群との間でかなり有意差が認められた。乳腺線種または繊維腫の発生率の増加は観察されなかった。²⁾(Conz & Maraschin, 1992)

5 生殖発生毒性

5.1. ラット

5.1.1 雌雄の Sprague-Dawley ラットを対象に、HSH (7:52:41) を飲料水に 18% 添加して摂取させ、4 世代にわたる繁殖試験を実施した。受精能、繁殖能、あるいは生後の生存に諫死、対照と比較して有害作用は認められなかった。又成獣の生存率、親世代の血液学的パラメータ、あるいは成獣の大腿長にも有害作用は認められなかった。仔畜及び成獣に形態学的変化所見は認められなかった。これらの結果から、被験物質の無影響量は最大用量以上と結論付けた。³⁾

5.1.2 雌雄の Sprague-Dawley ラットを対象に、HSH (7:54:39) の 30、50 及び 70% 水溶液を、妊娠 6～15 日目に胃管で投与した (3,000、5,000 及び 7,000mg/kg/day 用量)。いずれの用量も充分耐性であり、試験期間中に母畜に対する毒性は認められなかった。生産仔数、胎仔死亡率、胎仔の胎盤吸収、並びに胎仔重量について、各被験群に差は認められなかった。胚毒性は認められなかった。胎仔の形態学的検査で、内臓の奇形並びに主要な骨格奇形は認められなかった。微小な骨格の奇形に用量依存性は認められなかった。主要な骨格部分の骨形成について、各被験群で有意な差はなかった。無影響量は最高用量の 7g/kg 以上であると結論付けた。³⁾

5.1.3 Sprague-Dawley ラットを対象とした多世代繁殖試験を実施した。オスには 5.4～8.5g/day、メスには 5.3～13.5g の HGS を 18% 水溶液として 3 世代にわたって摂取させ、各世代とも 2 回連続して仔畜を生産した。対照には水のみ摂取させた。各世代の動物数は雌雄各 10 匹であった。試験期間中に、被験群の摂餌量は対照より少なかったが、F₂ 世代のメスを除き生長率に非可逆的な影響はなかった。殆どの被験群の動物では、飲料水中の HGS によるカロリー競合が原因の生長率低下は認められなかった。試験期間に行動の異常は認められなかった。記録した臓器の内、対照と比較して処置ラットの腎臓重量は少なく、盲腸重量は多かった。親ラットの血液学及び全体的な病理学所見に目立ったものはなかった。死亡率、妊娠期間、同腹仔数、生及び死産仔畜数、出産後生存数、並びに授乳率に影響はなかった。処置した同腹仔においては、メスの割合がおおよそ 10% 増加した。¹⁾ (Leroy & Dupas, 1983)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

8.1 絶食させた健常ボランティア 6 名 (男性 3 名、女性 3 名) と糖尿病患者 4 名 (男性 1 名、女性 3 名) にマルチトールを 30g または ショ糖 30g を経口投与した。投与後、30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間後に血中及び尿中のグルコース濃度とマルチトール濃

度を測定した。健常成人及び糖尿病患者共に、血中グルコース濃度は、マルチトール投与群のほうがショ糖投与群より低かった。マルチトールの尿中排泄量もマルチトール投与群の方が低かった。¹⁾(Atsuji et al., 1982)

8.2 健常者3名、糖尿病患者3名、急性肝炎患者1名に、グルコース、ソルビトール、マルチトール50gを水溶液にして経口投与し、投与開始時0.5、1、2、3時間後にこれらの糖類の血中濃度を測定した。マルチトール濃度は0.5時間後にピークとなりそれ以降急速に減少した。グルコースはマルチトールと同様のパターンを示したが、その濃度はマルチトールより優位に高く、特に糖尿病患者では顕著であった。¹⁾(Nishikawa, 1982)

8.3 6名から10名のボランティアに、20g、30g、40g、60gのHGSまたはショ糖を単回投与する二重盲験試験を行なった。HGS60gを単回投与したボランティアの80%が腹部不快感、水様性下痢、激しい腹痛、を訴えるか、腸内ガスの産生が増加したと報告した。少量投与ではこれらの徴候の発現は殆どみられなかった。別の試験で、10名の別のボランティアにHGSを30g、60g、120gまたはショ糖64gを分割して2日間に亘って間欠的に投与した。最高用量では50%の被験者に腹部の症状が認められたが、最低用量での発現率は20%であった。更に別の試験において、10名のボランティアにHGS30gあるいはショ糖30gを毎日21日間、もう一方の12名のグループにはHGS15g、ソルビトール15g、あるいはショ糖15gを毎日28日間投与した。より高い用量群の5名に緩和な鼓腸が報告された以外は、HGSを21~28日間摂取した全ての被験者に有害な症状は認められなかった。血液学並びに生化学指数(肝機能、グルコース、コレステロール、リポ蛋白、血漿インスリン、及びトリグリセリド)に異常は認められなかった。¹⁾(Abraham et al., 1981)

8.4 9名の糖尿病患者(男性5名、女性4名)を対象に、マルチトール50g、グルコース50gを単回、あるいはショ糖、粉末デンプンシロップ又はマルチトール各50gを毎日7日間経口投与した。投与0~3時間後に、血中のグルコース、免疫反応性インスリン(IRI)、遊離脂肪酸(FFA)、並びにトリグリセリド(TG)量を測定した。マルチトールの単回投与では、グルコース自体を投与した場合より血中のグルコース及びIRI量は低かったが、FFA及びTG濃度は高かった。複数回投与の結果は、評価するには明確なデータではなかった。¹⁾(takeuchi & Yamashita, 1972)

8.5 糖尿病患者11名(男性6名、女性5名)及び健常対照ボランティア9名(男性7名、女性2名)に、マルトース50gあるいはマルチトール50gを単回経口投与した。マルチトール投与の方が、マルトースを投与した場合よりも血中のグルコース及びIRIの増加は低かった。追加の糖尿病患者10名及び健常対照ボランティア10名に、マルチトール又はショ糖を甘味剤として用いた「ぜんざい」を摂取させた。マルチトールを添加した方がショ糖を添加した場合より、血中グルコース量の増加は低かった。本試験では、両甘味剤を加えた「ぜんざい」の甘味の強さと質に有意差はなかった。好ましくない副

- 作用は認められなかった。¹⁾ (Mimura *et al.*, 1972)
- 8.6 炭水化物の代謝に対するHGS(マルチトールを89%含む)の影響を調査する目的で、健常人を対象に種々の量のHGSを経口投与し血中グルコース及びインスリン量を測定した。ボランティア6名にグルコース50gあるいはHGS10、25又は50gを別々に投与した。マルチトール投与後の血中グルコース量は、グルコースの投与後よりもかなり低かった。HGS50g投与後の血中グルコースの曲線下面積は、グルコース投与後の面積の25%であった。同様にインスリン量も、グルコースよりHGS摂取後の方が有意に低かった。HGS10g用量では、血中グルコース又はインスリンの増加は実質的に認められなかった。¹⁾ (Secchi *et al.*, 1982)
- 8.7 健常人及び糖尿病を含むある種の疾患のある患者を対象に、マルチトールによる血中の化学的変化をグルコースの場合と比較した。健常人の血中グルコース量はグルコース(12.5~50g)あるいはマルチトール(50g)投与後に測定した。グルコースの吸収曲線に基づき、経口摂取されたマルチトールの38%が消化管から吸収されたが、マルチトールの吸収はグルコースより遅かった。糖尿病及び耐糖能障害のある別の疾患の患者にマルチトールを投与すると、血中グルコース量は健常人より高くなった。マルチトール投与後の血中グルコース量は、グルコースによる上昇の25~50%であり、両者に相関性が認められた。グルコース50g及びマルチトール50gの混合物を投与した後のピーク血中グルコース量は、グルコース50gのみを投与した場合よりも低かった。健常人及びグルコース耐容試験で境界値を示した患者は、マルチトール投与後にしばしば下痢が認められた。しかしながら糖尿病患者あるいはグルコース耐容性に障害のある他の疾患の患者では、下痢の頻度は極めて低かった。¹⁾ (Kamoi *et al.*, 1975)
- 8.8 男性10名及び女性7名のボランティアに、甘味剤をおよそ80g/day含むキャンディー20個を毎日2週間、盲検法で摂取させた。各ボランティアには、シヨ糖の対照キャンディーを1週間、HGSのキャンディーを1週間摂取させた。ボランティアの大部分は、両試験期間に食欲不振、時折下痢、痙攣、及び「膨満感」といった消化管の障害を訴えた。HGSのキャンディー80g/day量は耐容の限界を超えていた。¹⁾ (Leroy, 1982a)
- 8.9 年齢23~56歳の健常人5名に、早朝の空腹時にマルチトール0.5g/kg/dayを30日間摂取させた。1、7及び30日目に、マルチトール投与1、2及び3時間後に、血中のマルチトール及びグルコース量を測定し、更に血清の蛋白、コレステロール、ビリルビン、尿酸、尿素窒素、SGOT、SGPT、LDH、ナトリウム、カリウム、及びカルシウム量を測定した。下痢は認められなかった。3名のボランティアでは、マルチトール投与1時間後に血中グルコースがおよそ20%増加した。他の変化は認められなかった。¹⁾ (Itoya *et al.*, 1974)
- 8.10 男性107名(糖尿病患者11名を含む)及び女性20名(同2名)に、50%のHGS溶液30~180mLを1日2回4カ月まで摂取させた。被験者は毎日調査し、1カ月毎に血液の詳細な化学分析を実施した。高用量では下痢並びに腸の通過亢進がしばしば起

- き、男性より女性の方が高頻度であった。男女とも 4 カ月まで 30mL/day の用量に耐容性であり、臨床上あるいは消化器症状は認められなかった。¹⁾ (Tacquet & Devulder, 1978)
- 8.11 15 名を対象に、グルコース 50g あるいは HGS 40~50、80 又は 100g を単回投与した。投与後 0、0.5、1、1.5、2、2.5 及び 3 時間の間隔を開け、グルコース及びインスリンの血中濃度を測定した。マルチトールの尿中排泄量を投与 3 時間後に測定した。血中のグルコース及びインスリンのピークは、グルコース又は HGS の投与後 0.5 時間に認められたが、その量はグルコースより HGS の方が少なかった。マルチトールの尿中排泄データは明確であった。¹⁾ (Debry, 1983)
- 8.12 健常女性 5 名及び糖尿病患者 5 名(男性 3 名、女性 2 名)に、グルコース 50g 又は HGS 50g を別々に単回経口投与した。別の健常ボランティア 5 名(男性 1 名、女性 4 名)と糖尿病患者 5 名(男性 3 名、女性 2 名)には、ショ糖 25g、ソルビトール 25g 又は HGS 33g を別々に経口投与した。投与 0、0.5、1、1.5、2 及び 3 時間の間隔を開け、血清のグルコースとインスリン濃度を測定した。グルコースの投与により、血清のグルコース濃度が最も高くなった。HGS を投与した健常ボランティアのインスリン量は、ショ糖及びソルビトールを投与したボランティアのインスリン量と異なった。糖尿病患者では、異なる糖の投与後に実質的な差は認められなかった。¹⁾ (Vessby, 1982)
- 8.13 35 名の被験者(女性 10 名、男性 25 名)を 3 群に分け、HGS をそれぞれ 50、85 あるいは 125g/day 投与した。対象者には各溶液を 2.5 時間に 1 回、計 6 回摂取して、腸の不快感、膨満あるいは下痢を記録するようを要請した。50g/day を摂取した 12 名の内 2 名が、下痢、膨満、並びに腹痛を報告した。85g/day 用量では 3/12、125g/day では 6/11 の被験者が下痢、膨満及び腹痛を報告した。男女間に差は認められなかった。1 日以上かけて摂取した場合、HGS は 85g 以上が殆どの被験者に過度の問題なく耐容性があると筆者らは結論付けた。腸の不快感、膨満、並びに下痢は、HGS の摂取によって重篤度が増大した。¹⁾ (Kearsley *et al.*, 1982)
- 8.14 一晩絶食させた 16 名の被験者(男女各 8 名)に、5 種の物質(HGS、マルチトール、グルコース、及び HGS に含まれる比率のグルコースとソルビトール混合物、あるいは高マルチトールシロップ)の内 1 つを 0.5g/kg 摂取させた。いずれの試験炭水化物に付いても、摂取後の尿中にグルコースは検出されなかった。HGS、グルコース/ソルビトール混合物、あるいは高マルチトールシロップを摂取した被験者において、尿中ポリオール類の濃度に有意な差は認められなかった。血中グルコース及び血清インスリンプロフィールについて、HGS、マルチトール、及びショ糖/ソルビトール混合物を摂取した被験者で差は認められなかった。これら全ての物質は、グルコースを摂取した場合よりも低いグルコース及びインスリンのピーク値を示した。これらの結果から、HGS 及び高マルチトールシロップはそれらの基本成分とほぼ同程度に代謝されることが明ら

かになった。¹⁾ (Kearsley *et al.*, 1982)

- 8.15 30歳と35歳の健康な二名の被験者に、空腹時 69.5gのマルチトールを摂取させた。経口摂取20分後に血中グルコース濃度はそれぞれ 20mg/dL,30mg/dL に増加した。マルチトール摂取後、この血中濃度は2時間後まで持続し、3時間後に正常化した。この時2名の被験者に下痢が発生した。¹⁾ (一人は2時間後、もう一人は3時間半後) (Zunft *et al.*, 1983)
- 8.16 年齢 34~53 歳の被験者 4 名に、1 日量 35g のマルチトールを 10 日間食事と共に摂取させた。自覚症状(膨満、腹痛及び悪心)及び便のパラメータ(総量、排便頻度、pH、及びマルチトール含量)を、マルチトール非摂取の対照期間と比較した。10 日間の試験期間に、便の頻度と量あるいはpHに有意な変化はなかった。薄層クロマトグラフィによる分析で、便にマルチトールは検出されなかった。¹⁾ (Zunft *et al.*, 1983)

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series, No.20 Hydrogenated Glucose Syrups
05-18-04,<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v20je13.htm>
(accessed;Oct.2004)
- 2) WHO Food Additives Series, No.32 Maltitol and Maltitol Syrups
05-18-04,<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je08.htm>
(accessed;Dec .2004)
- 3) Modderman, J. P., *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 18, 80-114 (1993).

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 12 月 27 日	新規作成(検索式;IPCS INCHEM Home Page : Hydrogenated Glucose Syrup (HGS), Maltitol Syrup)

和名:還元ラノリン

英名:Lanolin, Hydrogenated

No.: 245

コード: 109974

CAS 登録番号:8031-44-5

RTECS番号 Lanolin, Hydrogenated:OE3270000

別名:水素添加ラノリン(111030)

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規(1999) 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 60 mg/g、その他の外用 1 mg/g

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 ヒトに 2 %の還元ラノリンを含有する製剤を皮下投与したとき, 刺激性が認められている。

¹⁾ (BERUA, 1960)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

7.1.1 モルモット計 8 匹による還元ラノリンのパッチ試験では、還元ラノリンに強いアレルギー反応が認められた。また還元ラノリンをカラムクロマト法により分離・同定した分岐鎖ジオール iso-hexadecane-1,2-diol のモルモット 4 匹によるパッチ試験では、分岐鎖ジオールに強いアレルギー反応が認められた。

モルモット 17 匹に還元ラノリンをエタノールに 1%に溶解し局所注入した感作試験(GMT法)では、還元ラノリンは陽性反応を示した。また、同様に分岐鎖ジオール iso-hexadecane-1,2-diol のモルモット 14 匹による感作試験では、分岐鎖ジオールに陽性反応が認められた。これらの結果より、還元ラノリンの主たるアレルギーは分岐鎖ジオールであることが示された。²⁾ (岡本ら, 1983), ³⁾ (Takano. et al., 1983)

8 ヒトにおける知見

8.1 接触性皮膚炎患者 756 名に還元ラノリンおよび無水ラノリンを塗布するパッチ試験を実施した。それぞれの 1%濃度における陽性率は、還元ラノリンで 5.20% (26/502)、無水ラノリンで 1.99% (10/502)となり、還元ラノリンで有意に高い陽性率を示した。また 0.5%濃度においても同様に還元ラノリンが有意に高い値を示した。還元ラノリンのアレルゲンとしては、ラノリンアルコール類、酸化され易い低分子物質、還元工程における痕跡量のニッケル、銅、クロムの混入が考えられた。⁴⁾ (Sugai and Higashi, 1975)

8.2 女性(19 才、単純ラノリンを含む栄養クリームに正常)の両上腕屈側に、還元ラノリンを含む栄養クリームおよび還元ラノリンを含まない対照クリームを塗布するパッチテストを実施した。塗布直後、翌日および 3 日後の最終判定において、単純ラノリン製剤は、精製度の低い粗製ラノリン(局方規格以下)においても、すべてのクリームが陰性であった。一方、還元ラノリン製剤はすべてに強陽性を示した。さらに、最精製した還元ラノリンを用いる栄養クリームにおいても、中等度の陽性を示した。⁵⁾ (須貝, 1977)

8.3 還元ラノリンを含有する軟膏を使用して、接触性皮膚炎を発症した症例の報告がある。

⁶⁾ (Vollum, 1969)、⁷⁾ (窪野, 1973)、⁸⁾ (中内ら, 1975)、⁹⁾ (日野ら, 1975)

引用文献

- 1) BERUA ; Berufs-Dermatosen. Aulendorf (Ger.) Editio Cantor, continued by Dermatosen in Beruf und Umwelt Occupational and environmental dermatoses 1957-1977 1960; 8: 164
- 2) 岡本暉公彦ほか 水素添加ラノリン中の感作物質の分離と同定 日本香粧品科学会誌 1983;7(4): 399-400
- 3) Takano S. et al., Allergens of Lanolin: Part I : Isolation and Identification of the Allergens of Hydrogenated Lanolin, Part II: Allergenicity of Synthetic Alkane- α, β -Diols and Alkane- α, ω -Diols J. Soc. Cosmet. Chem. 1983;34: 99-125

- 4) Sugai T. and Higashi J. Hypersensitivity to hydrogenated lanolin
Contact Dermatitis 1975; 1(3): 146-157
- 5) 須貝哲郎 還元ラノリンの潜在感作について 日本臨床 1977; 35(8): 2678-2680
- 6) Vollum D. I. Sensitivity to hydrogenated lanolin Arch. Dermatol. 1969; 100(6):
774-775
- 7) 荻野篤彦 皮膚科紀要 1973; 68: 124
- 8) 中内洋一ほか 日本皮膚科学会雑誌 1975; 85: 489
- 9) 日野治子ほか 日本皮膚科学会雑誌 1975; 85: 610

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年01月28日	新規作成(検索式; RTECS: 8031-44-5, MEDLINE: Lanolin and hydrogen?)

和名:感光素 201 号

英名:Photosensitizer 201

No.: 246

コード: 110452

CAS 登録番号: 15763-48-1

ENCS 番号 : 2398525

RTECS番号 : XJ7050265

化審法番号 : (9)-2311

別名:ピオニン、Pionin、Kankohso 201、Photosensitizing Dye No.201

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規
USP/NF(28/23) EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 0.02mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット

経口 460 mg/kg KASHAJ, 1981¹⁾

血管系—末端または全身の動脈または静脈の拡張

呼吸器系—刺激

消化器系—過剰運動、下痢

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
該当文献なし。

7 その他の毒性
該当文献なし。

8 ヒトにおける知見
該当文献なし。

引用文献

- 1) KASHAJ : Kanko Shikiso Photosensitizing Dyes (Kanko Shikiso Kenkyukai, c/o
Kyoto Daigaku Igakubu Byotigaku Kyoshitsu, Konoe-cho, Sakyu-ku, Kyoto 606, Japan)
No.1- 1949 year/Volume(issue)/page: 1981; (88): 40

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 01 月 28 日	新規作成(検索式; RTECS : 15763-48-1)

和名:乾燥水酸化アルミニウムゲル

英名:Dried Aluminum Hydroxide Gel

No.: 254

コード: 001344

CAS 登録番号: 21645-51-2(Aluminum Hydroxide)

別名:

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 □粧原基・粧配規 □外原規

■USP/NF(27/22)(Dried Aluminum Hydroxide) ■EP(4)(Hydrated Aluminum Oxide)

□FDA

最大使用量:

経口投与 480mg, 筋肉内注射 0.47mg, 皮下注射 0.47mg, 一般外用剤 3.75mg/g

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1 群雄 25 匹の SD ラットに水酸化アルミニウム 1139mg/kg 相当を摂取するよう飼料に混入して28日間投与した。一般状態, 血液化学的検査, 病理組織学的検査に投与群と対照群で差は見られず, 毒性学的意義のある変化は認められなかった。¹⁾ (Hicks JS, Hackett DS, Sprague GL, 1987)

以下、3-6については該当文献なし。

3 遺伝毒性

4 癌原性

5 生殖発生毒性

6 局所刺激性

7 その他の毒性

7.1 血液学的に nonregenerative 貧血, 高窒素血症, 高クレアチニン血清, 高カルシウム血症, 高リン酸塩血症, 高コレステロール血症, 高アミラーゼ血症, 低タンパク血清を示した多尿症, 多渴症のビーグル犬に対して, 低タンパク性食餌(Prescription Diet Canine K/D (Protein content 16%))10ヵ月, 経口吸収剤(Kremezin® (25mg/kg, BID, PO))4ヵ月, 乾燥水酸化アルミニウムゲル(Alumigel® 50mg/kg, BID, PO) 4ヵ月投与したところ, 上

記症状が改善した。²⁾ (Miyamoto T., Wakizaka S., Matsuyama S. et al., 1997)

1. ヒトにおける知見
該当文献なし。

引用文献

- 1) Hicks JS, Hackett DS, Sprague GL. Toxicity and aluminium concentration in bone following dietary administration of two sodium aluminium phosphate formulations in rats. *Fd Chem Toxic* 1987; 25 (7): 533-8.
- 2) Miyamoto T, Wakizaka S, Matsuyama S, Baba E, Ohashi F, Kuwamura M, et al. *J Vet Med Sci* 1997; 59 (10): 939-42.

改訂履歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年03月04日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs&Evaluation : dried aluminum hydroxide gel, Medline/PubMed : dried aluminum hydroxide gel, Toxnet-Toxicology & Environmental Health-Toxnet : dried aluminum hydroxide gel)

和名: キシリトール

英名: Xylitol

No.: 269

コード: 004200

CAS 登録番号: 87-99-0

別名:

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7) ■粧原基・粧配規(1999) □外原規

■USP/NF(27/22) ■EP(4) □FDA

最大使用量:

経口投与 4.2g、静脈内注射 200mg、筋肉内注射 90mg、眼科用剤 0.5mg/g、歯科外用及び口中用 5.724g、その他の注射 27mg/mL

JECFA の評価:

ADI は「特定しない」と評価されている。(1983 年)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀¹⁾

マウス 雄 経口 20.96-23.62g/kg (Salminen, 1982)

マウス 雌 経口 20.96-23.62g/kg (Salminen, 1982)

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1 群 70 匹の Wistar 系ラットにキシリトール 0、5-20 (漸増)又は 20%含有食を 150 日間与えた。試験開始時の体重及び摂餌量の低下、下痢、盲腸肥大の発生率増加が 20%群に見られた。病理組織学的検査において、膀胱粘膜表層に沈着物とそれに伴う粘膜過形成の発生率増加が 20%群に見られたが、肝臓、腎臓、脾臓、副腎及び胃に被験物質に起因する異常は認められなかった。 1) (Salminen, 1982)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

4.1 ラット

4.1.1 キシリトールの癌原性試験(Hunter et al., 1978)で検査した副腎を病理組織学的に再評

価した。副腎髄質の過形成発生率上昇が雌雄の 5、10、及び 20%混餌群に確認され、統計学的な有意差が認められた。褐色細胞腫の発生率上昇が雌雄の 20%群に認められたが、統計学的な有意差はなかった。¹⁾ (Russfield, 1981)

4.1.2 褐色細胞腫はラットでは特異な腫瘍でなく、栄養成分、動物の収容状態及びホルモンのアンバランスがその発生率に影響を及ぼすことが文献調査研究で確認された。¹⁾ (Cheng, 1980)

4.1.3 Wistar 系雄ラット 100 匹を 24 ヶ月間、200 匹を 30 ヶ月間飼育した。115 匹に副腎髄質の過形成又は腫瘍が認められたが、これらの病変は機能を有さないことが組織化学的に確認された。¹⁾ (Bosland & Bar, 1981), ⁴⁾ (Bosland & Bar, 1984)

4.2 イヌ

4.2.1 キシリトール 10 又は 20%含有食を 2 年間イヌに投与した。病理組織学的検査において門脈周囲の肝細胞淡明化及び腫大が 10 及び 20%群にそれぞれ 3/12、5/12 例に認められたが、肝細胞の変性及び壊死は見られなかった。電子顕微鏡検査で肝細胞の変化はグリコーゲン顆粒の増加に起因することが確認された。¹⁾ (Prentice, 1980)

4.2.2 イヌを用いたキシリトールの反復投与試験を再評価した。統計学的に肝重量には有意差が検出されなかったが、雄の 20%混餌投与群に ALP 及び GPT の活性上昇傾向が確認された。門脈周囲の肝細胞淡明化も陽性所見として確認された。¹⁾ (Bär & Christeller, 1980)

4.2.3 イヌを用いた反復投与試験を新規統計手法により再評価した。20%キシリトール群と 20%デンプン(対照)群との間に肝重量に有意差、GPT 活性上昇と門脈周囲の肝細胞淡明化との間に相関が検出された。¹⁾ (Chanter, 1981)

4.2.4 イヌを用いた混餌によるキシリトール反復投与試験のデータと他試験の蓄積対照データを統計学的に再評価した。肝重量の増加、門脈周囲の肝細胞淡明化ならびに GOT、LDH、ALP 及び GPT の活性上昇が陽性所見として確認された。¹⁾ (Heywood et al., 1981)

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

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 9名の被験者にキシリトール 46-2520mg/kgを4.8-5.3年間投与した。血清肝酵素、血液の酸塩基平衡、尿検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Makinen et al., 1981)
- 8.2 7-16歳の健常小児13名にキシリトール 10-80gをサプリメントとして10日間漸増投与した。鼓腸が45g以上、一過性の下痢が65g以上の投与量で認められた。¹⁾ (Akerblom et al., 1981)
- 8.3 男性2名及び女性3名の健常者にキシリトール 30gを含有するオレンジフレーバーを与えた。投与後24時間に尿中に排泄されたシュウ酸塩量と投与前値との間に顕著な差がなかった。¹⁾ (Salminen, 1982)
- 8.4 キシリトールの代謝をヒトの肝臓由来の酵素を用いて調べた。キシリトールはフルクトース1-リン酸経路を経てシュウ酸前駆物質に代謝されることが確認された。¹⁾ (James et al., 1982)
- 8.5 12名の健常者にキシリトール 40-100gを18日間サプリメントとして投与した。投与開始時に下痢が少数例に見られた以外に、臨床症状、血清化学検査及び尿検査に異常は認められなかった。³⁾ (Forster et al., 1982)
- 8.6 キシリトールを総計1560g静脈内投与した61歳の術後患者に発作と腎不全が認められ、発作の原因として脳血管壁のシュウ酸結晶沈着が示差された。²⁾ (Leidig et al., 2001)

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.18 Xylitol. 1983 (accessed Oct. 2004
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je16.htm>)
- 2) Leidig P, Gerding W, Arns W, Ortman M. Renal oxalosis with renal failure after infusion of xylitol. Dtsch Med Wochenschr. 2001 Nov 30;126(48):1357-60.
- 3) Forster H, Quadbeck R, Gottstein U. Metabolic tolerance to high doses of oral xylitol in human volunteers not previously adapted to xylitol. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1982;22:67-88.
- 4) Bosland MC, Bar A. Some functional characteristics of adrenal medullary tumors in aged male Wistar rats. Vet Pathol. 1984 Mar;21(2):129-40.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年09月27日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Xylitol、MEDLINE/PubMed : xylitol Field: Title/Abstract, Limits: only items with abstracts, Toxicology 147件)

和名: 銀箔

英名: Silver Leaf

No.: 279

コード: 102495

CAS 登録番号: 7440-22-4

RTECS番号 Silver: VW3500000 ¹⁾

ICSC番号 Silver: 0810 ¹⁾

ENCS 番号 Silver: 2311313

TSCA 番号 Silver: 7440-22-4

別名: Argentum

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 FDA

最大使用量:

経口投与 24 mg

暴露限界値:

(本品は銀を箔にしたものですが、銀箔のデータはないため、銀を記載しています。)

TLV(許容限界値): 0.1 mg(Ag)/m³ (ACGIH; 米国産業衛生専門家会議 1997) ¹⁾

: 0.1 mg(Ag)/m³ (MAK; ドイツ研究協会 1996) ¹⁾

TWA(時間荷重平均値): 0.01 mg(Ag)/m³ (ACGIH; 米国産業衛生専門家会議 1996) ²⁾

安衛法管理濃度: 0.01 mg(Ag)/m³ (日本産業衛生学会 1991) ²⁾

JECFA の評価:

(銀箔のデータはないため、銀 ³⁾ のデータを使用しています。なお銀のデータには銀化合物が含まれています)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀ (AgNO₃ として投与)

マウス	経口	50mg/kg	Goldberg et al., 1949 ⁴⁾
-----	----	---------	-------------------------------------

1.2 単回投与致死量(コロイド Ag として投与)

マウス	経口	>10g/kg	GTPZAB ⁵⁾
-----	----	---------	----------------------

モルモット	経口	>5g/kg	GTPZAB ⁵⁾
-------	----	--------	----------------------

イヌ	静注	500mg	Shouse and Whipple, 1931 ⁶⁾
----	----	-------	--