

雄ともに飲水量および盲腸重量の増加がみられた。高用量投与群では、雄で尿量および尿中Ca、酵素および電解質量の増加、雌で副腎重量の増加が、また雌雄で腎重量の増加がみられた。無影響量は 0.86 g/kg/day であった。¹⁾ (Lina et al., 1994, 1996)

5 生殖発生毒性

5.1 受胎能および着床までの初期胚発生

5.1.1 1 群 24 匹の雄CD-1(ICR)マウスにエリスリトールの 0、1、2、4 および 8 g/kg/dayを 6 週齢から交配までの 9 週間および交配が確認(膣栓が認められた日)されるまで経口投与した。雌も同様に1群 24 匹で 9 週齢から交配までの 15 日間および妊娠 6 日目(膣栓が認められた日を交配日とした)まで投与した。4 g/kg/day以上では主として投与初期には下痢が、さらに飲水量の増加が認められた。雄の 8 g/kg/day群で9週以降に低頻度の腎尿管の拡張がみられた。なお、最高用量の 8 g/kg/dayでも第一世代の雌雄に生殖発生毒性はみられなかった。¹⁾ (Tateishi et al., 1989)

5.1.2 1 群 24 匹の雄CD-1(ICR)マウスにエリスリトールの 0、1、1.73 および 3 g/kg/dayを 6 週齢から交配までの 9 週間および交配が確認(膣栓が認められた日)されるまでの期間、静脈内投与した(投与部位は特定せず)。雌も同様に1群 24 匹で 9 週齢から交配までの 15 日間および妊娠 6 日目(膣栓が認められた日を交配日とした)まで投与した。3 g/kg/dayでは雌雄ともに低率の死亡、飲水量増加および尿管拡張がみられた。なお、最高用量の 3 g/kg/dayでも第一世代の雌雄に生殖発生毒性はみられなかった。¹⁾ (Tateishi et al., 1992)

5.1.3 1 群各 24 匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールの 0、2.5、5 および 10%を連続 2 世代混餌投与した。これは交配および妊娠期間では、雄で 1.5、3.1 および 6.5 g/kg/day、雌で 1.7、3.3 および 7.1 g/kg/dayに相当し、授乳期間では 3.6、7.5 および 16 g/kg/dayに相当した。F₀およびF₁親動物は、10 週間投与後、雄:雌=1:1で交配した。生殖毒性における無影響量は 3.1 g/kg/dayであった。この用量では、F₁出生仔で授乳期間以降に体重の減少が認められたが、F₂出生仔には影響はなかった。¹⁾ (Smits-van Prooije et al., 1996a; Waalkens-Berendsen et al., 1996)

5.2 胚・胎児発生

5.2.1 1 群 42 匹の雌CD-1 (ICR) マウスにエリスリトールの 0、1、2 および 4 g/kg/dayを妊娠 6 日から 15 日まで静脈内投与した。その後、1 群 27 匹の母動物は妊娠 18 日に屠殺し、残りの 15 匹は自然分娩させて 21 日目の離乳まで哺育させた。4 g/kg/dayでは母動物の一般症状および摂餌量に影響が見られ、胎仔でも口蓋裂、波状肋骨および胸骨分節癒合の出現率が増加した。しかし、出生仔の外形および骨格の発達ならびに生殖機能に影響はみられなかった。母動物および胎仔・出生仔の無影響量は 2 g/kg/dayであった。¹⁾ (Ota et al., 1990)

5.2.2 1 群 32 匹のWistarラットにエリスリトールの 0、1.7、3.3 および 6.6 g/kg/day相当量を妊

娠0日から21日まで混餌投与した。妊娠21日に母動物を屠殺し、胚・胎仔に関する検査を行った。6.6 g/kg/dayでは胚、胎仔への毒性および催奇形性を示さなかった。また、母動物では6.6 g/kg/dayで体重および体重増加量の減少がみられたことから、無影響量は3.3 g/kg/dayであった。¹⁾ (Smits-van Prooijje et al., 1996b)

- 5.2.3 1群17匹のウサギにエリスリトールの0、1、2.2および5 g/kg/dayを妊娠6日から18日に耳介静脈から投与した。妊娠28日に母動物を屠殺し、胚および胎仔の検査を行った。母動物では5 g/kg/dayで持続的な摂餌量の減少が認められ、胎仔に体重減少および骨格変異の増加がみられた。無影響量は2.2 g/kg/dayであった。¹⁾ (Hashima Laboratory, 1989; Shimizu et al., 1996)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 腎毒性

- 7.1.1 1群12匹の雌Wistarラットにエリスリトールの8 g/kg/dayを4週間経口投与し、電解質添加水を自由に与え、反復投与による血中尿素窒素および電解質排泄への影響を検討した。エリスリトール単独投与は、水道水投与群に比べて、腎の相対重量を有意に増加させた。エリスリトールと電解質添加水の同時投与群の腎重量は、エリスリトール単独投与と比べて差はなかった。エリスリトールによる血中尿素窒素の増加は、電解質添加水投与により抑制されたことから、尿量の増加が低ナトリウム血症を起こし、恒常性機能により血中尿素窒素を上昇させたものと思われた。¹⁾ (Shibata et al., 1991)

- 7.1.2 1群6匹の雄腎摘出ラットにエリスリトールの0、1.1および2.7 g/kg/day相当量を、偽手術ラットには0、1.1および2.9 g/kg/day相当量を4週間混餌投与した。高用量投与群では、摂水量の増加が両群に、偽手術ラット群で赤血球および血小板の増加、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの上昇が、腎摘出ラット群では血清アルブミン、アルブミン:グロブリン比の減少および血清 α 1グロブリンの増加がみられた。無影響量は1 g/kg/dayであった。¹⁾ (Kanai et al., 1992)

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

該当文献なし。

8.2 その他

- 8.2.1 6人の男性(26-46歳)にエリスリトールの30、40、50および60 gを単回経口投与した。下痢の無影響量は30 g(0.46 g/kg)であった。¹⁾ (Ueki., 1992)
- 8.2.2 12人の健康人(8人の男性および4人の女性)にエリスリトールの30、40および50 g

- を単回経口投与した。下痢の無影響量は 30 g(0.47 g/kg)であった。¹⁾(Takahashi, 1992a)
- 8.2.3 5人の健康男性(45-58歳、54-65 kg)に12時間の絶食後、エリスリトールの 0.3 g/kgを投与した。1週間後、同様に12時間の絶食後、同量のエリスリトールを投与した。エリスリトールは、血清グルコースおよびインスリンに有意な影響を与えなかった。¹⁾(Noda et al., 1994)
- 8.2.4 3人の健康男女(24-43歳)に一晚の絶食の後、エリスリトールの 1 g/kgを単回投与した。1人の男性および3人の女性にエリスリトール摂取後、胃腸症状が、2人の女性に下痢が、その他の人々に腹部痙攣、不快感および放屁がみられた。血漿グルコースおよびインスリン濃度に影響はなかった。¹⁾(Bornet et al., 1996a)
- 8.2.5 各12人の健康男女(20-46歳)にエリスリトールの 0.4 および 0.8 g/kgを単回投与した。血漿グルコース、インスリン濃度、浸透圧およびCa濃度に影響はなかった。高用量群で、尿中電解質排泄が有意に高く、低用量群でも増加傾向がみられた。NAGの尿中排泄には影響しなかった。¹⁾(Bornet et al., 1996b)
- 8.2.6 5人のインスリン非依存性糖尿病患者(平均年齢 52±19歳)にエリスリトールの 0.4 および 0.8 g/kgを単回経口投与した。毒性反応はみられなかった。¹⁾(Ishikawa et al., 1996)
- 8.2.7 7人の男性にエリスリトールの 25、50 および 75 gを、12人の女性に25、37.5 および 62.5 gを1または2日間の間隔で下痢がみられるまで投与し、下痢について無影響量および平均毒性量(ED₅₀)を検討した。無影響量は男性で0.66 g/kg/day、女性で0.80 g/kg/day、下痢のED₅₀は男性で1.1 g/kg/day、女性で1.6 g/kg/dayであった。¹⁾(Oku & Okazaki, 1996a, b)
- 8.2.8 8人の健康男性(27-59歳で平均45歳、56-61 kgで平均63 kg)および2人の健康女性(48および63歳、両者54 kg)にエリスリトールの20 gを1日2回(40 g/day)、5日間投与した。下痢はみられなかった。¹⁾(Takahashi, 1992a)
- 8.2.9 6人の健康男性(30-53歳、平均体重74 kg)にエリスリトールを含むコーヒー1日当たり5缶を3日間連続投与した。総エリスリトール量は68 gで、平均摂取量は0.91 g/kg/dayであった。便密度および排便回数に変化はなく、腹部の症状もみられなかった。¹⁾(Hamada, 1996)
- 8.2.10 8人の健康男性(30-53歳、平均体重70 kg)にエリスリトールを含む紅茶1日当たり5缶を3日間連続投与した。総エリスリトール量は60 gで、平均摂取量は0.86 g/kg/dayであった。便密度および排便回数に変化はなく、腹部の症状もみられなかった。¹⁾(Masuyama, 1996)
- 8.2.11 12人の健康男性(22-46歳、65-98 kg)にエリスリトールの1 g/kg/dayを5日間投与した。腹部の症状はみられなかった。¹⁾(Tetzloff et al., 1996)
- 8.2.12 3人の男性(平均年齢65±6歳)および8人の女性(平均年齢50±14歳)インスリン非依存性糖尿病患者にエリスリトールの20 g/dayを14日間投与した。血中グルコースおよび腎機能への影響はみられなかった。¹⁾(Miyashita et al., 1993; Ishikawa et al., 1996)

引用文献:

- 1) WHO Food Additive Series No.44 Erythritol. (accessed; November 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec02.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月22日	新規作成(検索式: JECFA—Monographs & Evaluations: erythritol)

和名: 塩化亜鉛

英名: Zinc Chloride

No.: 149

コード: 002045

CAS 登録番号: 7646-85-7

別名:

収載公定書:

JP(14) 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規
 USP/NF(28/23) EP(5) FDA

最大使用量:

筋肉内注射 3mg、皮下注射 0.42mg

 GRAS(182.8985)

JECFA の評価:

塩化亜鉛単独としての評価はない。元素としての亜鉛の栄養学的必要量と毒性量の間には大きな開きがある。硫酸亜鉛を1日量 600mg(亜鉛として 200mg に相当)までを1日 2,3 回に分割して数ヶ月間投与した臨床研究の結果に基づいて、亜鉛としてのヒトでの最大摂取耐用量を暫定値として 0.3-1.0mg/kg と設定している。¹⁾ (WHO Food Additives Series 17, 第 26 回会議、1982 年)

以下の項目については、酢酸亜鉛、酸化亜鉛及び硫酸亜鉛の項も参照されたい。なお、WHO の第 26 回会議の記録には、その他の亜鉛塩(医薬品添加物には指定されていない)についての記載もあるので併せて参照されたい。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

化合物	動物種	投与経路	LD ₅₀ 値(mg/kg)	文献
硫酸亜鉛	マウス	経口	611	Caujolle et al., 1964 ¹⁾
硫酸亜鉛	ラット	経口	1,374	Caujolle et al., 1964 ¹⁾
硫酸亜鉛 7 水塩	ラット	経口	750	Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾
酢酸亜鉛 7 水塩	ラット	経口	750	Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾
酢酸亜鉛 7 水塩	ラット	経口	2,460	Smith et al., 1969 ¹⁾
塩化亜鉛	ラット	経口	750	Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾
塩化亜鉛	ウサギ	経口	750	Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾
硫酸亜鉛	ラット	経口	920	Litton Bionetics, 1973 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群25匹のWistar系ラットに、食餌に混入した塩化亜鉛の0、60、120又は600mg/dayを投与した。120mg/day以下の群では15ヶ月間の投与で何ら有害作用は見られなかった。最高用量の600mg/day群では投与開始2週間間後から著しい体重低下が見られ、死亡例も出現するようになり、その後10日間で13匹が死亡した。6ヶ月間投与での生存例は6匹であり、消化管の糜爛及び腎の鬱血が認められた。¹⁾(Wilkins, 1948)

2.2 ウサギ

2.2.1 New Zealand白色ウサギの同腹仔を用いて、生後11日から17日まで塩化亜鉛16mg/dayを皮下投与した。対照群には高張食塩水を同様に処理した。塩化亜鉛投与群では自発運動の低下、軽度の運動失調、後肢の虚弱化、成功反射の低下が見られた。これらの所見は脳の白質・灰白質における神経膠症(gliosis)、星状細胞核の対合(pairing of astrocytic nuclei)と関連したものであるが、脳重量、脂質の低下又は脳内亜鉛量とは関連しなかった。神経細胞の減少、血管系の障害、脳又は脊髄の変性等の所見はない。中枢神経系への影響は、腎尿細管の拡張、尿細管上皮細胞内の顆粒形成及び腎亜鉛量と一致する所見である。¹⁾(Prensky and Hillman, 1977)

3 遺伝毒性

3.1 塩化亜鉛は、枯草菌H17(Rec+, arg-, try-)及びM45(Rec-, arg-, try-)を用いた組換え修復能欠損アッセイ(recombination-repair-deficient assay)で変異原性、DNA傷害性を示さなかった。¹⁾(Kanematsu et al., 1980)

4 癌原性

4.1 1群49匹のSyrianハムスターを用い、4%の塩化亜鉛溶液の0.05mLを直接精巣(睪丸)に注射した。投与は毎日1回、6週間続けた。17又は18週に動物を屠殺し、精巣及び下垂体を摘出して組織学的な検査を行った。殆どの精巣において凝固壊死像が見られ、周囲には色素沈着、泡沫化したマクロファージが認められた。2匹については10週間で屠殺した。その内、1個の精巣では壊死部分に隣接して胎生期癌(embryonal carcinoma)の小さな病巣が認められた。しかし、転移癌はなく、また他のいずれのハムスターにおいても精巣に新生物は見られなかった。¹⁾(Guthrie and Guthrie, 1974)

5 生殖発生毒性

5.1 幼若ラットに、塩化亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、炭酸亜鉛の0、0.25又は0.5%含有食を与え続けた後、交配して生まれた新生仔に対して離乳後更に同一の飼料で飼育した。毒性徴候は見られず、ラットはいずれも正常な発育を示し、外観、臓器重量、繁殖性に影響は認められなかった。¹⁾(Heller and Burke, 1927)

以下、6-8については該当文献なし。

- 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) Zinc (WHO Food Additives Series 17), The 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization, Geneva 1982
(accessed; Oct. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年10月26日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: Zinc chloride)

和名: 塩化亜鉛溶液

英名: Zinc Chloride Solution

No.: 150

コード: 109002

CAS 登録番号:

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:

皮下注射 0.356mg

JECFA の評価:

塩化亜鉛単独としての評価はない。元素としての亜鉛の栄養学的必要量と毒性量の間には大きな開きがある。硫酸亜鉛を1日量 600mg(亜鉛として200mgに相当)までを1日2,3回に分割して数ヶ月間投与した臨床研究の結果に基づいて、亜鉛としてのヒトでの最大摂取耐用量を暫定値として0.3-1.0mg/kgと設定している。¹⁾(WHO Food Additives Series 17, 第26回会議、1982年)

以下の項目については、塩化亜鉛の項を参照。

- 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

- 1) Zinc (WHO Food Additives Series 17), The 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization, Geneva 1982
(accessed; Oct. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年10月26日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: Zinc chloride)

和名: 塩化カルシウム

英名: Calcium Chloride

No.: 154

コード:001099

CAS 登録番号:10035-04-8

別名: Calcium chloride dihydrate

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)(Calcium chloride dehydrate) ■FDA

最大使用量:

経口投与 150mg、静脈内注射 0.16mg/mL、眼科用剤 0.16mg/g

■GRAS (184.1193)

JECFA の評価:

ADI は「設定せず」と評価されている。(第 17 回会議、1973 年)

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

塩化カルシウム及び酢酸カルシウムに特異的な毒性は報告されていない。ラットを用いた 0.25%酢酸の飲水投与試験においては毒性徴候が認められなかったが、0.5%酢酸の飲水投与で軽度体重増加抑制が認められた。¹⁾ (Sol Imann, 1921)

以下、3-8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

8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.5 Calcium Chloride 1973 (accessed ; Feb. 2005)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je83.htm>

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月27日	新規作成(検索式: JECFA-Monographs & Evaluations ; Calcium chloride)

和名: 塩化第二鉄

英名: Ferric Chloride

No.: 157

コード: 002047

CAS 登録番号: 7705-08-0

別名: 塩化鉄、黄色塩化鉄

収載公定書:

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

USP/NF EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 0.2mg

GRAS (184.1297)

JECFA の評価:

暫定最大耐容 1 日摂取量(PMTDI)は 0.8mg/kg と評価されている(鉄の Group PMTDI として)。

(第 18 回会議、1983 年)

1 単回投与毒性

マウス	経口	500mg/kg	Hoppe et al., 1955 ¹⁾
ラット	経口	28mg/kg	Hoppe et al., 1955 ¹⁾

以下、2-8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

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.18 Ferric Chloride 1983 (accessed ; Feb. 2005)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je18.htm>

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月27日	新規作成(検索式 : JECFA-Monographs & Evaluations; Ferric Chloride)

和名:塩酸アルギニン

英名:Arginine Hydrochloride

No.:166

コード:111562

CAS 登録番号:1119-34-2

別名:L-アルギニン塩酸塩(110699), 塩酸L-アルギニン

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(28/23) EP(5) FDA

最大使用量:

静脈内注射 20mg, 筋肉内注射 20mg, 皮下注射 20mg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット(SD, 雄) 腹腔 18mM/kg Gullino et al., 1955¹⁾
蒸留水に懸濁させて単回投与

以下、2-8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

引用文献

1) Gullino P, Winitz M, Birnbaum SM, Cornfield J, Otey MC, Greenstein JP. The toxicity of individual essential amino acids and their diastereomers in rats and the effect on blood sugar levels. In: Barron ESG, Boyer PD, Greenstein JP, Harvey EN, Kirkwood JG, Linderstrom-Lang K, et al. editors. Archives of biochemistry and biophysics Vol. 58. Academic press inc.; 1955. p. 253-5.

改訂履歴

版No.	作成日	内容
01	2006年02月02日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs&Evaluation : Arginine Hydrodhloride, Medline/PubMed : Arginine Hydrodhloride, Toxnet-Toxicology & Environmental Health-Toxnet : Arginine Hydrodhloride)

和名: 塩酸メプリルカイン

英名: Meprylcaine Hydrochloride

No.: 172

コード: 003674

CAS 登録番号: 956-03-6

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 0.04mg、筋肉内注射 200mg、皮下注射 200mg

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

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 10 月 26 日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed、Toxnet : meprylcaine、meprylcaine hydrochloride.)

和名: 塩酸リジン

英名: Lysine Hydrochloride

No.: 173

コード: 001177

CAS 登録番号:

別名: 塩酸 L-リジン、L-Lysine Hydrochloride、L-Lysine Monohydrochloride

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7)(L-リジン塩酸塩) ■粧原基・粧配規(1999)

□外原規 ■USP/NF(28/23) ■EP(5) □FDA

最大使用量:

静脈内注射 8mg、皮下注射 0.05mg

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 SD系の雌雄のラットに、塩酸L-リジンの 1.25、2.5 又は 5.0%混餌食を 13 週間自由摂取させた。その後 5 週間正常食を与え回復群とした。雌雄共にいずれの群においても臨床症状、体重、摂餌量、摂水量、眼科検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織所見等に投与に起因する変化は見られなかった。塩素の血中濃度低下及び尿中排泄量の増加は塩酸塩摂取による代償性反応の結果である。腎の機能、生化学及び組織所見にも異常は認められなかった。最大無作用量(NOAEL)は雌雄とも混餌 5.0%と推定される。この濃度は雄では 3.36 ± 0.12 、雌では $3.99 \pm 0.28 \text{g/kg/day}$ に相当する。¹⁾ (Tsubuku et al., 2004)

2.2 ウシ

2.2.1 140-150kgのホルスタイン種の雄ウシに、実験1(30 匹)では塩酸L-リジンとしてリジンの 0-64g/dayのを強制経口投与した。DMIと窒素利用効率は用量依存的に低下し、特に 64g/day群で顕著であった。しかし、ADGと体重/摂餌量比は影響されなかった。血中アルギニン及びオルニチンの低下は見られず、むしろ増加気味であった。尿中には遊離のリジンが検出されたがアルギニンは認められなかった。遊離のオルニチンは 64g/day群でのみ尿中排泄が見られた。この群では激しい一過性の下痢が認められた。予備実験でも 32g以上の単回投与で下痢を認めており、この下痢はリジンそのものに起因するものであって塩酸部分に起因するものではない。実験2(15 匹)では 40 又は 60gを単回投与した。遊離リジンとオルニチンの糞中排泄が増加し、特に後者で著しかった。しかし、遊離アルギニンの糞中排泄は認められなかった。糞中へのオルニチンの著明な排泄増加は、リジンの過剰投与

による下痢と何らかの関係があるかも知れない。²⁾ (Abe et al., 2001)

3 遺伝毒性

4 癌原性

以上3, 4については該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 妊娠ラットに、妊娠 0 日から20日までリジン又はトリプトファンを混餌投与で自由に摂取させた。投与用量はリジンでは通常食対照群含有量の 50%(L-50)、100%(L-100)及び500%(L-500)、トリプトファンでは 500%(T-500)、1000%(T-1000)及び 2500%(T-2500)増しである。なお、通常食自由摂取対照群(C)とは別に、各投与群の摂餌量に相当する量の通常食を摂取させた群を各群に設けた(matched pair-fed group)。いずれの投与群においても、胎仔に先天性の奇形は見られなかった。L-50、L-100 及びT-500、T-1000 群では母獣の体重増加、胎仔の状態等に有意な変化は認められなかった。L-500 群では、摂餌量はC群より多かったが母獣の体重増加は比較的低く、胎仔の体重及び体長は有意に低かった。また、T-2500 群においては、pair-fed対照群が摂餌量低下にもかかわらず母獣の体重増加に有意な低下が見られなかったが、母獣の体重増加は有意な低下が見られた。胎仔体重は全群の中で最も低かった。³⁾ (Funk et al., 1991)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 腎に対する作用

7.1.1 溶質利尿を受けているSD系ラット31匹を用い、塩基性アミノ酸としてリジン又はアルギニンを、酸性アミノ酸としてグルタミン酸又はアスパラギン酸を、中性アミノ酸として粗に又はグリシンを125 μ mol/kg/minの速度で80分間点滴静注した。対照には8匹のラットを用い、等量の尿素又はデキストロースを同様に投与した。糸球体濾過率(GFR)を投与 40 分前、投与中及び投与 40 分後に測定した。アミノ酸投与群では全てアミノ酸で対照群に比し有意にGFRが減少した(塩基性アミノ酸 62 \pm 4%、酸性アミノ酸 57 \pm 5%、中性アミノ酸 33 \pm 1%、対照群 8 \pm 4%)。アルブミン排泄能の促進は塩基性アミノ酸でのみ有意に見られた(360 \pm 72%)。アミノ酸投与ラットでは対照群に比し、軽度の尿細管障害を伴った組織学的な変化が見られた。以上のデータは①アミノ酸は一般的に腎毒性誘発能を有する。②腎毒性は部分的にはアミノ酸の非可変部分に由来する。何故なら可変部分を持たないグリシンもGFRを低下させる(32 \pm 1%)。③GFRを低下させる能力は可変部分によって増強されるが、可変部分の電荷は重要な因子ではない。④アミノ酸によるアルブミン排泄の促進とGFRの低下

は夫々別のメカニズムによる。以上、アミノ酸輸液投与は急性腎障害時の一般的な治療法となっているが、急性腎障害の回復や腎機能に悪影響を及ぼす可能性を考慮すべきである。⁴⁾ (Zager et al., 1983)

7.1.2 リジンはラットで急性腎障害を起こす。この急性期の影響を検討するために、ラットに 8.9mg/kg/min の速度で 4.5 時間点滴持続注入し、等張のデキストロースを注入した対照と比較した。血圧は両群で安定していた。尿細管内圧、イヌリンクリアランス (CIn)、腎血流量を 45 分間隔で測定した。尿細管内圧はリジン投与 90 分で上昇した。このとき尿細管によって反応は異なった。しかし、デキストロースを投与したラットの尿細管内圧は正常で、且つ尿細管で一様であった。リジン投与ラットにおける 135 分 CIn はデキストロース投与ラットの 45% であった。リジン投与により尿産生量は低下した。腎血流量は 135 分間は正常を維持しており、180 分までは有意な低下を示さなかった。尿細管の有意な拡張がリジン投与ラットでは 90 分で始まった。即ち、尿細管圧の上昇と尿細管拡張に続いて CIn が低下し、最後に腎血流が低下する。このことはリジンが主として尿細管の閉塞を介して急性の腎不全を来たすものと考えられる。⁵⁾ (Racusen et al., 1985a)

7.1.3 著者らは高用量のリジンは単独でも急性腎不全を誘発することを報告してきた。しかし、症状の持続期における病理形態像及びこのような腎不全が他のアミノ酸でも同様に起こるのか、リジンの低用量でも起こるのかは不明であった。今回リジンを 600mg/rat、4 時間以上かけて投与した時にも持続性の急性腎不全を来たすことが分かった。48 時間後にはヒトの急性尿細管壊死に類似したやや明白な尿細管壊死像、再生変化と分裂像を伴った尿細管細胞の巣状喪失が見られた。広範な硝子様円柱の形成が特にヘンレ係蹄の薄い辺縁部に認められた。これらの辺縁の円柱は Tamm-Horsfall 蛋白を含有していた。グリシン、アルギニン及びグルタミン酸は同一用量 (600mg/rat、4 時間以上) では腎の形態学的、機能的変化は見られず、リジンでもこれ以下の用量では異常は見られなかった。⁶⁾ (Racusen et al., 1985b)

7.2 膵に対する作用

7.2.1 7 週齢の Wistar 系雄性ラットを用い、リジン 4g/kg の単回大量投与した際の膵への影響を検討した。腺房細胞での最初の変化は、細胞内 Ca 濃度の上昇と ATP の減少を伴った著しいミトコンドリアの膨化である。初期の Ca 沈着は膨化ミトコンドリアのマトリックスに起こり、その後種々の変化が生じる。これらの所見は過剰のリジン投与による腺房細胞への障害は、非常に初期の異常としては Ca に対するミトコンドリア膜のバリアーの破損として現れ、細胞外 Ca がミトコンドリアのマトリックスに侵入し、ミトコンドリアの機能を抑制する。その結果、細胞質が巣状的に崩壊する。自己消化空胞がこれらの部分に現れ、周辺部に存在する酸性フォスファターゼ活性が、リソゾームと融合した結果として上昇する。酸性フォスファターゼの反応は、自己消化空胞内又はその周辺の局所的に崩壊した粗面小胞体に見られる。このことは、障害された腺房細胞において、リソゾームと同様、粗面小胞体が細胞内小器官の崩壊に関与していることを示唆している。⁷⁾ (Kishino et al., 1986)

8 ヒトにおける知見

8.1 L-リジンの経口摂取に関連してファンコーニ症候群(Fanconi's syndrome)を発症した44歳女性の症例報告。L-リジンは広く健康食品ショップで利用され、また、単純疱疹(Herpes simplex)の予防や治療に使用されている。本症例では重篤な尿細管間質性腎炎を発症し、最終的に慢性腎不全に進展した。従来、ヒトで認められていなかった本症例の重要性を強調したい。⁸⁾(Lo et al., 1996)

引用文献

- 1) Tsubuku S, Mochizuki M, Mawatari K, Smriga M, Kimura T. Thirteen-week oral toxicity study of L-Lysine hydrochloride in rats. *Int. J. Toxicol.* 2004; 23(2): 113-8
- 2) Abe M, Iriki T, Kaneshige K, Kuwashima K, Watanabe S, Sato H, Funaba M. Adverse effects of excess lysine in calves. *Anim. Sci.* 2001; 79(5): 1337-45
- 3) Funk DN, Worthington-Roberts B, Fantel A. Impact of supplemental lysine or tryptophan on pregnancy course and outcome in rats. *Nutr. Res(New York)*. 1991; 11(5): 501-12
- 4) Zager RA, Johannes G, Tuttle SE, Sharma HM. Acute amino acid nephrotoxicity. *J. Lab. Clin. Med.* 1983; 101(1): 130-40
- 5) Racusen LC, Finn WF, Whelton A, Solez K. Mechanisms of lysine-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int.* 1985; 27(3): 517-22
- 6) Racusen LC, Whelton A, Solez K. Effects of lysine and other amino acids on kidney structure and function in the rat. *Am. J. Pathol.* 1985; 120(3): 436-42
- 7) Kishino Y, Takama S, Kitajima S. Ultracytochemistry of pancreatic damage induced by excess lysine. *Virchows Arch B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 1986; 52(2): 153-67
- 8) Lo JC, Chertow GM, Renke H, Seifter JL. Fanconi's syndrome and tubulointerstitial nephritis in association with L-lysine ingestion. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28(4): 614-7

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年11月02日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed : lysine hydrochloride/to, lysine hydrochloride/ae or lysine/to, lysine /ae, Toxnet : lysine hydrochloride)