

和名: 卵黄リン脂質

英名: Egg Yolk Lecithin

No.: 1056

コード: 105802

CAS 登録番号: 8002-43-5 (Soybean Lecithin も同じ CAS 番号でした。レシチンは食添では世界基準に合わせて日本でも動植物由来と記載されております。)

別名: 卵黄レシチン(107724)

収載公定書:

JP  薬添規  局外規  食添  粧原基・粧配規(1997)(卵黄レシチン)  外原規(1991)(卵黄レシチン)

USP/NF  EP  FDA

最大使用量:

一般外用剤 3 mg/g, 直腸腔尿道用 40 mg

JECFA の評価:

評価は終了していない。

Lecitin では, ADI: Not Limited(制限しない)

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

ラット

経口 >1 mL/kg

Lee et al., 1982<sup>1)</sup>

12.5%卵黄を 2.0 mL/kg

## 2 反復投与毒性

該当文献なし。

## 3 遺伝毒性

### 3.1 卵黄抽出物

試験	試験系	濃度	結果	文献
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来 CHO 細胞	24 mg/mL	陰性	石館ら, 1984 <sup>2)</sup>

以下、4-8については該当文献なし。

## 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) Lee M, Hayashi H, Kato S, Sameshima Y, Hotta Y, Egg yolk-induced lipolysosome proliferation and fat infiltration of rat liver, Lab. Invest., 1982; 47; 194-197
- 2) 石館 基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛, I. 食品添加物の変異原性試験成績(その5) -昭和58年度厚生省試験研究費による-, トキシコロジーフォーラム, 1984; 7: 634-643

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年03月16日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations、TOXNET、RTECS: CAS No.:8002-43-5)

和名: 卵白アルブミン

英名: Egg White Albumin

No.: 1057

コード: 111478

CAS 登録番号: 9006-59-1

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:

経口投与 5 mg, その他の外用 5 mg

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	>24000 mg/kg	根本ら, 1977 <sup>1)</sup>
マウス	静脈内	>18000 mg/kg	根本ら, 1977 <sup>1)</sup>
マウス	皮下	>24000 mg/kg	根本ら, 1977 <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 Wistar 系雌雄各 10 例を用いて, 卵白アルブミン 100 mg/kg を 30 日間皮下投与した。その他, 生理食塩液 20 mL/kg を投与した対照群に加えて, グリシン 1500, 100mg/kg, グリシンと卵白アルブミンを 1500+0.1, 600+0.04, 100+0.007 mg/kg 群を設けた。その結果, 死亡例は認められず, 体重増加は対照群と差がなかった。ただ, グリシンと卵白アルブミン配合群の最高用量では注射部位には壊死が残り, 白血球数, 好中球百分率の増加並びに脾重量の増加がみられた。組織学的に異常は観察されなかった。<sup>1)</sup>(根本ら, 1977)

2.1.2 Wistar 系ラット 1 群雄 15 例を用いて, 卵白アルブミン 20 mg/kg を週 6 日, 26 週間腹腔内投与した。その他, 生理食塩液 4 mL/kg を投与した対照群に加えて, グリシン 600, 30, 1.5 mg/kg, グリシンと卵白アルブミンを 600+0.004, 1.5+0.001 mg/kg 群を設けた。その結果, グリシン 600 mg/kg, グリシン・卵白アルブミン 600+0.04 mg/kg 群では投与時ごとに Writhing 症候群が観察されたが, そのほかに特記すべき変化はなく, 成長, 食欲ともに対照群と差はなかった。血液, 尿検査では特に異常はみられなかったが, 血清トランスアミナーゼ値がグリシン 1.5 mg/kg 群を除く投与群で, 対照群と比べて有意に高い値を示した。組織学的検査では, 投与群の気管上皮細胞の増生, 肝及び腎の線維化, 気管

粘膜下, グリソン氏鞘, 肝小葉, 胚胞, 腎などに細胞浸潤がみられたが, いずれも極めて軽度であり, 対照群でも同程度の場合も認められた。<sup>1)</sup>(根本ら, 1977)

2.1.3 Brown Norway ラットに卵白アルブミンを  $1 \text{ mg/m}^3$  以下の微量から  $64 \text{ mg/m}^3$  濃度まで吸入可能なエアロゾル状態に調整して 1 週間 30 分, 6 週間吸入投与した結果, 循環血液中に卵白アルブミン特異的免疫グロブリン IgE, IgG, IgA が試験期間中を通じて認められた。ラットは最終投与後 1 日目に屠殺して, 肺組織を病理組織学的, 組織化学的検査に供した。気管は分離して灌流後, *in vitro* でのメタコリン応答性を調べた。血清中の卵白アルブミン特異的抗体は曝露濃度, 曝露期間に応じて増加した。抗体の測定可能なラットの例数も用量と期間に応じて増加した。肺の炎症性変化は卵白アルブミンの高濃度曝露 ( $15, 64 \text{ mg/m}^3$ ) で認められた。感作したラットのいずれにもメタコリン反応性の増加はみられなかった。以上より, 特異的抗体と肺の炎症は空気抗原濃度, 曝露期間に依存したとみなした。<sup>2)</sup>(Siegel et al., 2000)

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 抗原性

7.1.1 Hartley 系モルモット雄に卵白アルブミン  $100 \text{ mg/mL}$ , 硫酸アルミニウム  $100 \text{ mg/mL}$  を生理食塩液で懸濁した後,  $0.5 \text{ mL}$  を皮下投与して感作した。更に熱不活化 *B. Pertussis* ( $20 \text{ OU/mL}$ ) を腹腔内投与した。誘発前は終夜絶食し,  $0.3\%$  卵白アルブミン, 生理食塩液を 10 分間吸入させた。卵白アルブミンを 6 時間ごとに 2 回誘発した群では, アセチルコリンへの感受性が高まった。誘発中測定した気管支痙攣の惹起前とピークとの PIP 割合は  $590\%$  増加し, 気道の感受性が高まった。<sup>3)</sup>(Billah et al., 2002)

7.1.2 モルモットに卵白アルブミン  $100 \text{ mg/kg}$  を皮下, 腹腔内投与して感作させた。15-20 日後に卵白アルブミン エアゾール  $100 \text{ mg/mL}$  を 30 秒間、あるいは超音波噴霧器で吸入誘発させた。その結果, 直ちに気管支痙攣が惹起され, 肺のインフレ圧力が増加 ( $33.92 \text{ mmHg}$ ) した後, 徐々に誘発前の値に減少した。誘発によるアナフィラキシーショック後 1 時間目に substance P を  $5-40 \mu \text{g/kg}$  静脈内投与した結果, 用量に応じて, 肺インフレ圧力が増加した。<sup>4)</sup>(Bresch et al., 2002)

## 8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

## 引用文献

- 1) 根本伸二, 上野信行, 鈴木 始, 神部敏夫, 橘 圀臣, GlycineとEgg-albuminの配合剤に関する研究 (第2報) —急性毒性, 亜急性毒性および慢性毒性試験—, 薬理と治療, 1977; 5: 1502-1512
- 2) Siegel PD, SI-Humadi NH, Millecchia LH, Robinson VA, Hubbs AF, Nelson ER et al., Ovalbumin aeroallergen exposure-response in Brown Norway rats, Inhalation Toxicology, 2000; 12: 245-261
- 3) Billhar MM, Cooper N, Minnicozzi M, Warneck J, Wang P, Hey JA et al., Pharmacology of N-(3,5-dichloro-1-oxido-4-pyridinyl)-8-methoxy-2-(trifluoromethyl)-5-quinoline carboxamide (SCH351591), a novel, orally active phosphodiesterase 4 inhibitor, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002; 302: 127-197
- 4) Breschi MC, Martinotti E, Apostoliti F, Nieri P, Protective effect of silymarin in antigen challenge- and histamine-induced bronchoconstriction in in vivo guinea-pigs, Euro. J. Pharmacol., 2002; 437: 91-95

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年03月16日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations、TOXNET、RTECS: CAS No.: 9006-59-1)

和名:リドカイン

英名:Lidocaine

No.:1059

コード:001667

CAS 登録番号:137-58-6

別名:lignocaine、Xylocaine

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:

経口投与 1200mg、静脈内注射 40mg、筋肉内注射 2.5mL、一般外用剤 0.02g/mL

以下、1-4については該当文献なし。

- 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

5.1 SD 系妊娠ラット 155 匹を用い、ミニポンプを植え込んでリドカインを投与した。用量は 100、250 及び 500mg/kg/day である。陽性対照にはレチノイン酸を使用した。低及び中用量群では交配前 2 週間及び妊娠期間中に、高用量群では妊娠 3-17 日に投与した。妊娠 21 日目に帝王切開により胎仔を取り出し、対照群及び陽性対照群を含めた 1040 匹の胎仔について外形、内臓及び骨格奇形を調べた。リドカイン投与のいずれの群においても異常は認められなかった。生殖に関する各種指標にも影響は見られなかった。唯一の変化は、高用量群での胎仔平均体重の低下が見られたことである。結論として、リドカインは SD 系ラットに対し生殖機能に有意な影響はなく、催奇形性もない。<sup>1)</sup> (Fujinaga and Mazze, 1986)

5.2 Long-Evans 系妊娠ラットを用い、妊娠 11 日目に 6mg/kg のリドカイン(エピネフリン加)、メピバカイン又は生理食塩水を顎咀嚼筋に注射した。出産、成長、性比には影響は見られなかった。薬物投与した親から生まれた仔では、負の走地性訓練(negative geotaxis training)初日に潜伏期間が対照群より長く、足の電気ショックに対してより敏感であった。リドカイン投与の仔では視覚識別試験で反応性の低下が、メピバカイン投与の仔では開放野(open field)での活動性に低下が見られた。2 回目の実験では、リドカイン投与の仔で正向反射の発達遅延、水迷路でのエラー増加及び条件抑圧試験での抑圧時間の長期化が見られた。Tail flick 試験ではより長時間を要した。これらの結果は、リドカイン又はメピバカインの臨床用量に近い量を妊娠中期に投与すると、その仔に有意な行

動異常を惹起することを示唆している。<sup>2)</sup> (Smith et al., 1986)

5.3 妊娠ヒツジ12匹にリドカインを 0.1mg/kg/min の速度で 180 分間持続注入した。その間胎仔は部分的臍帯閉塞により仮死状態下に維持した(妊娠の 80%)。対照群 5 匹についても生理食塩水を同様に処置した。母獣及び胎仔の血圧、心拍数、血液の pH、CO<sub>2</sub> 及び O<sub>2</sub> 分圧をモニターした。胎仔の心拍出量と胎仔臓器への血流分布は標識小球 (labeled microsphere) を用い、仮死の前後及び母獣への投与終了後に測定した。母獣及び胎仔の血中リドカイン濃度は、定常時で夫々 2.32±0.12、1.23±0.17 μg/mL であり、ヒトの硬膜外麻酔時と類似していた。仮死状態下では、胎仔心拍数の有意な低下及び脳、心、副腎への血流増加を来たした。仮死状態下での生理食塩水の投与は胎仔を更に悪化させることはなかったが、リドカインの投与は CO<sub>2</sub> 分圧の有意な上昇、pH、血圧の低下並びに脳、心、副腎への血流低下を来たした。結論として母体から胎盤を通じて臨床的許容濃度のリドカインに曝露された胎仔は、仮死状態に対する心脈管系への適応力を失う。<sup>3)</sup> (Morishima et al., 1989)

5.4 リドカインは *in vitro* でマウスに神経管閉鎖障害を来たすことが報告されており、SD 系妊娠ラットを用いリドカインの催奇形性を *in vitro* で再検討した。妊娠 9 日目の AM8:00 に胎仔を取り出し、種々の濃度のリドカインを含む培地中で培養し 50 時間後に胎仔のサイズ、神経管閉鎖を含む形態について検討した。250 μM では situs inversus の頻度が対照群に比し増加した以外異常はなかった。375 μM では胎仔の成長に若干の遅延が見られたが形態的には異常はなかった。500 μM では全ての生存胎仔で重篤な形態異常を示したが、それらの異常は非特異的であり神経管の閉鎖欠陥は見られなかった。結論としてラットの *in vitro* における催奇形実験では、リドカインは臨床関連濃度よりはるかに高濃度域において催奇形作用を示唆しているが、500 μM においても神経管閉鎖障害は惹起しなかった。<sup>4)</sup> (Fujinaga, 1998)

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

## 7 その他の毒性

### 7.1 心脈管系に対する作用

7.1.1 ヒツジの成獣、新生仔及び胎仔を用いて中枢神経系及び心脈管系に対するリドカインの毒性を検討した。頸静脈に 2mg/kg/min の速度でリドカインを注入した。毒性症状は成獣、新生仔、胎仔共に同じ順序で出現した。即ち、痙攣、血圧低下、呼吸停止及び循環虚脱である。これらの症状を惹起するに必要な用量は胎仔で最も高く、成獣で最も低かった。例えば痙攣を惹起する用量は、成獣で 5.8±1.8mg/kg、新生仔 18.4±2.2 mg/kg、胎仔 41.9±6.0 mg/kg であった。しかし、毒性症状を呈する血中濃度には3群間に有意な差がなかった。これらの結果は胎仔や新生仔は成獣に比し、リドカイン毒性に対する感受性が低いことを示唆している。胎仔において最も高用量を要した事実は、母獣の胎盤クリアランス、及び痙攣や呼吸停止にもかかわらず胎仔動脈の酸素分圧がよりよく維持され

ていることと関係があるものと思われる。<sup>5)</sup> (Morishima et al., 1981)

7.1.2 妊娠ヒツジを用い、中枢神経系および心脈管系に対するリドカインの毒性を検討した。2mg/kg/min の連続点滴静注した結果を、以前の非妊娠動物の結果と比較した。全ての動物において毒性症状は次の順序で起る。痙攣、血圧低下、呼吸停止、循環虚脱。これらの症状を呈するに必要なリドカインの用量及びそれらの症状開始時の血中濃度は次の通りである。痙攣; 妊娠動物 5.9 ± 0.6mg/kg (12.1 ± 0.7 μg/mL)、非妊娠動物 5.8 ± 1.8mg/kg (11.7 ± 2.0 μg/mL)、循環虚脱; 妊娠動物 40.7 ± 2.6mg/kg (35.1 ± 3.2 μg/mL)、非妊娠動物 36.7 ± 3.3mg/kg (41.2 ± 6.7 μg/mL) であり、妊娠によるリドカイン毒性の強化は見られないようである。これらの結果はメピバカイン(mepivacaine)での結果と類似しているがブピバカイン(bupivacaine)とは類似していない。薬物の血清蛋白との結合率が妊娠によって差があることと部分的に関連があるのかも知れない。<sup>6)</sup> (Morishima et al., 1990)

## 7.2 神経系に対する影響

7.2.1 それぞれ4匹のサルとイヌを用い、リドカイン塩酸塩 1%液を硬膜外に前者には単回、後者には頻回注射し、生理食塩水を同様に処置したものと比較した。84 日後に全ての動物を屠殺した。神経根及び脊髄を含む硬膜嚢を腰椎の脊椎管から無傷の状態で見出し、病理切片を作製して炎症及び線維症の有無について組織学的に調べた。その結果、リドカインを投与した動物に有意な変化は認められなかった。結論として、リドカイン塩酸塩 1%液を単回又は頻回硬膜外に投与しても有意な慢性の髄膜反応は起こらないように思われた。<sup>7)</sup> (Nguyen et al., 1991)

7.2.2 20 匹のラットに脊髄硬膜内カテーテルを留置して 3 群に分け、5%リドカイン(n=6)、10%グルコース(n=7)又は生理食塩水(n=7)を 1 時間注入した。4 日後に拳尾試験(tail-flick test)により持続的な感覚神経障害を評価した。その 3 日後にラットを屠殺し、脊髄及び神経根を組織病理学的に盲検法で検討した。リドカイン処理ラットでは持続的な知覚障害を来たすが、グルコース及び生理食塩水群には知覚障害は認められなかった。リドカイン群では神経根の中等度ないし高度の損傷が認められたが、グルコース及び生理食塩水群には病理組織学的な変化は少なく、且つ、留置カテーテルに隣接した部位に限局していた。リドカインによる形態学的な損傷は主として神経根に見られ、脊髄及び背根の神経節には比較的少なかった。<sup>8)</sup> (Hashimoto et al., 1998)

7.2.3 雄性ラットを用い、硬膜内又は外にリドカインを投与して機能的及び形態的な影響を調べた。尾椎の L4-L5 部位の硬膜内又は外にカテーテルを挿入し、実験 1 では麻酔作用の比活性を決定するために 16 匹のラットに 2.5%リドカインを種々の容量で反復注射して、90 分間の tail-flick test で麻酔作用を評価した。実験 2 では比活性を確認するため、濃度を 1%、2.5%、5%、容量を 20 μL、100 μL と種々変えて評価した。実験 3 では生理食塩水、2.5%又は 10%のリドカインを 20 μL 又は 100 μL 投与し、持続的な機能障害及び形態学的な検討を行った。その結果、実験 1 では両投与方法共に容量依存的な変化を示し、両投与群間に有意差が認められた。硬膜内/硬膜外の活性比は 4.72(3.65-6.07)であった。実験 2 ではいずれの濃度においても類似した tail-flick latency の増加が見られた。実験 3 では 10%溶液を硬膜内に投与した 8 匹のうち 5 匹は投与後 4 日間機能障害を来たした。



しかし、他の群では異常は見られなかった。形態学的な変化は 10%溶液を硬膜内に投与した方が硬膜外に投与したものより著しかった。結論として、持続的な機能障害は硬膜内に投与した時のみに起こり、神経根や脊髄の変化も硬膜内に投与した時の方が強かった。

<sup>9)</sup> (Kirihara et al., 2003)

### 7.3 眼に対する影響

7.3.1 ウサギを用い、4種の局所麻酔剤(ブピバカイン、リドカイン、プロパラカイン、テトラカイン)の角膜内皮に対する影響について検討した。9匹のウサギを8群に分け、右眼には局所麻酔剤の0.2mLを、左眼にはバランスした整理食塩水を眼の前室に注射し、処置前及び処置1、3、7日後に角膜の肥厚度及び透明度を調べた。ブピバカイン塩酸塩0.75%、リドカイン塩酸塩4%、プロパラカイン0.5%では角膜の肥厚と不透明化が見られ、有意であった。テトラカイン塩酸塩0.5%では、これらの変化は臨床的に認められることもあるが、今回の実験では統計的に有意ではなかった。局所麻酔剤の濃度を10倍希釈した場合には異常は認められなかった。<sup>10)</sup> (Judge et al., 1998)

7.3.2 34匹のウサギを8群に分け、右眼にリドカインの0.25、0.5、1、2%、ブピバカインの0.25、0.5、0.75%又はリドカイン2%とブピバカイン0.75%の1:1混合液を0.2mL晶子体内へ注入した。4匹の左眼にはバランスした生理食塩水を投与した。網膜活動電位図(ERG)は投与前及び投与30分、90分、3時間、6時間、24時間、1週間後に記録した。ウサギは投与1週間後に屠殺し、組織学的検討を行った。その結果、临床上不都合な反応及び組織学的な異常はいずれの群でも見られなかった。ERG所見では、生理食塩水を投与した対照群のa波、b波及び実験群のa波は正常であった。実験群のb波は振幅が著しく低下し、implicit timeは増加したが、24時間以内に回復した。<sup>11)</sup> (Liang et al., 1998)

7.3.3 1群5個のウサギ角膜を切除し、内皮をキシロカイン(リドカイン)1%、同2%又はバランスした塩溶液に20分間曝露した後、内皮をトリパンブルーで染色して顕微鏡写真を撮りdigital imaging systemで分析した。キシロカインは内皮細胞の形態に変化を来たしたが、トリパンブルーに染色される細胞はなかった。5%のキシロカインに曝露した角膜は更に著しい細胞の変化を示した。対照群を含め15個全ての角膜の特に周辺部において小領域の細胞の消失が見られたが、3群間に有意な差は見られなかった。結論として、ウサギ角膜内皮をin vitroでキシロカインに曝露しても内皮細胞はトリパンブルー染色に関与しなかった。<sup>12)</sup> (Werner et al., 1998)

7.3.4 18個のブタ角膜を用い、1%、5%又は10%のリドカイン塩酸塩溶液10 $\mu$ Lに60分間曝露した。別の6個の角膜には1%リドカイン塩酸塩を30分間曝露した。バランスした塩溶液を対照とし、Janus Green photometryで角膜内皮の障害を評価した。1%溶液では30分及び60分の曝露でも角膜内皮への障害性は見られなかった(対照群;3.32 $\pm$ 0.86%、1%30分間;3.00 $\pm$ 0.76%、1%60分間;3.26 $\pm$ 1.00%)。5%及び10%では有意な障害性、即ち、角膜内皮細胞の消失が認められた(5%;10.7 $\pm$ 6.4%、10%;42.3 $\pm$ 17.0%)。<sup>13)</sup> (Eggeling et al., 2000)

### 7.4 耳に対する影響

7.4.1 ラットを用い、中耳の円形窓にリドカイン、リドカインとプリロカイン又はフェノールを

適用した。薬物適用前及び適用 24 時間、3 週間、2 ヶ月及び 3 カ月後に、聴覚脳幹反応を 2、4、6、8、12、16、20 及び 31.5kHz で測定記録した。最終測定後にラットを屠殺し、側頭骨を固定・脱灰して組織標本を作製し顕微鏡で観察した。3 群共に聴覚脳幹反応閾値と蝸牛の形態に影響を与えた。薬液適用 24 時間後には全ての群で反応閾値は著しく障害され回復には 2 ヶ月を要した。6 カ月後においても反応閾値は、薬物適用前と比べて 12kHz 以上で障害が見られた。低周波領域における反応閾値の初期レベルへの回復順序は①リドカイン、②リドカインープリロカイン、③フェノールであった。蝸牛の形態はリドカインによっては影響されなかったが、リドカインープリロカイン及びフェノールでは影響があり、フェノールによる障害が最も強かった。<sup>14)</sup> (Schmidt et al., 1990)

## 8 ヒトにおける知見

- 8.1 リグノカイン(リドカイン)による故意の死亡例 2 例の報告。1 例は内服による死亡例、他の 1 例は静注による死亡例である。死後の血中リグノカイン濃度は夫々 40 及び 53mg/L であった。ゲル以外の内服製剤がないので、内服での事故は稀である。しかし、そのようなゲル製剤の摂取により特に子供及び老人には重篤な副作用が生じる。リグノカインの 10-25g という大量経口摂取による成人での事故死例が報告されている。<sup>15)</sup> (Dawling et al., 1989)
- 8.2 生後 1 ヶ月齢の乳児にリドカイン 50mg を造影剤のヨウ素と間違えて静注した結果、臨床症状として虚脱、呼吸停止、痙攣及び昏睡が見られた。リドカインの血中最大濃度は 5.39mg/L であった。その後完全に回復した。<sup>16)</sup> (Jonville et al., 1990)
- 8.3 リドカインとプリロカインの共融混合物から成る局所製剤である EMLA は、局所麻酔剤として閉鎖包帯下に臨床的に使用されている。EMLA 適用後に漂白作用が局所に生じることが報告されているが、本作用が局所麻酔剤、賦形薬又は患部の閉鎖のいずれに基づくのかを 50 名のボランティアで二重盲検法により検討した。1 時間包帯で患部を閉鎖した場合、EMLA では 33 名(66%)に、プラセボでは 3 例(6%)に見られ、その差は有意であった。漂白化は包帯除去直後に観察され、3 時間以内に消失した。結論として、漂白化作用は、①しばしば見られるが一過性のものである、②EMLA クリーム中の局所麻酔剤によるものであって賦形薬単独又は包帯だけでは発生しない。機序は不明である。<sup>17)</sup> (Villada et al., 1990)

## 引用文献

- 1) Fujinaga M, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986; 65(6): 626-32
- 2) Smith RF, Wharton GG, Kurtz SL, Mattran KM, Hollenbeck AR. Behavioral effects of mid-pregnancy administration of lidocaine and mepivacaine in the rat. *Neurobehav. Toxicol.* 1986; 8(1): 61-8
- 3) Morishima HO, Pedersen H, Santos AC, Schapiro HM, Finster M, Arthur GR, Covino BG. Adverse effects of maternally administered lidocaine on the asphyxiated preterm fetal

- lamb. *Anesthesiology* 1989; 71(1): 110-5
- 4) Fujinaga M. Assessment of teratogenic effects of lidocaine in rat embryos cultured in vitro. *Anesthesiology* 1998; 89(6): 1553-8
  - 5) Morishima HO, Pedersen H, Finster M, Sakuma K, Bruce SL, Gutsche BB, Stark RI, Covino BG. Toxicity of lidocaine in adult, newborn, and fetal sheep. *Anesthesiology* 1981; 55(1): 57-61
  - 6) Morishima HO et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162(5): 1320-4
  - 7) Nguyen et al., *Invest. Radiol.* 1991; 26(8): 745-7
  - 8) Hashimoto K, Sakura S, Bollen AW, Ciriales r, Drasner K. Comparative toxicity of glucose and lidocaine administered intrathecally in the rat. *Reg. Anesth. Pain Med.* 1998; 23(5): 444-50
  - 9) Kirihara Y, Saito Y, Sakura S, Hashimoto K, Kishimoto T, Yasui Y. Comparative neurotoxicity of intrathecal and epidural lidocaine in rats. *Anesthesiology* 2003; 99(4): 961-8
  - 10) Judge AJ, Najafi K, Lee DA, Miller KM. Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia. *Ophthalmology* 1998; 105(7): 1126-7
  - 11) Liang C, Peyman GA, Sun G. Toxicity of intraocular lidocaine and bupivacaine. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 125(2): 191-6
  - 12) Werner LP, Legeais JM, Obsler C, Durand J, Renard G. Tpxicity of Xylicaine to rabbit corneal endothelium. *Cataract Refract Surg.* 1998; 24(10): 1371-6
  - 13) Eggeling P, Pleyer U, Hartmann C, Rieck PW. Corneal endothelial toxicity of different lidocaine concentrations. *Cataract Refract Surg.* 2000; 26(9): 1403-8
  - 14) Schmidt SH et al., *Eur. Arch Otorhinolaryngol* 1990; 248(2): 87-94
  - 15) Dawling S et al., *Hum. Toxicol.* 1989; 8(5): 389-92
  - 16) Jonville AP et al., *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1990; 28(1): 101-6
  - 17) Villada G et al., *Dermatologica* 1990; 181(1): 38-40

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年08月03日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed : lidocaine/to、Toxnet : lidocaine/ae)

和名:リノール酸イソプロピル

英名: Isopropyl Linoleate

No.: 1061

コード:109925

CAS 登録番号:22882-95-7

別名:

収載公定書:

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

最大使用量: 一般外用剤 10mg/g

## 1 単回投与毒性

### 1.1 単回経口投与毒性

10.0%リノール酸イソプロピル含有コーンオイル 2.0-64.0ml/kg を6用量、5例/用量にて絶食雌雄アルビノラット(体重 200-300g)に経口投与し、2週間観察して単回経口投与毒性試験を行った。4.0ml/kg 以下で無症状、8ml/kg で粗毛、16.0mg/kg で軽度下痢と粗毛、32.0、64.0ml/kg で湿性油性毛、鼻出血、重症下痢が認められたが、死亡例はなかった。

<sup>1)</sup>(Bio-toxicology Laboratories, Inc.,1975)

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 癌毒性

## 5 生殖発生毒性

## 6 局所刺激毒性

### 6.1 皮膚刺激性

2.1.1 無希釈および 10.0%のリノール酸イソプロピル水性懸濁液の皮膚刺激性が 6 例の雄性ニュージーランド系アルビノウサギ(体重 2.5-3.5kg)で試験された。被検液 0.5ml を側腹左方(無処置)、右方(擦過)皮膚に 72 時間閉塞パッチし、評点 0-4 にて評価した。第 1、2(高純度リノール酸イソプロピル使用)試験で、水性懸濁液ではそれぞれ皮膚刺激性なし(primary irritation index:PII=0.21)、軽度刺激性(PII=0.96)、無希釈ではともに軽度刺激性

(PII=1.13、1.00)であった。<sup>1)</sup>(Guillot et al., 1980)

6.1.2 10.0%リノール酸イソプロピル含有コーンオイル0.5mlを6例(雄性3、雌性3)のアルビノウサギの剃毛無処置、擦過皮膚に24時間パッチ、不動化処理し、72時間まで評価した。皮膚刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Bio-toxicology Laboratories, Inc.,1975)

6.1.3 無希釈および10.0%のリノール酸イソプロピル水性懸濁液を3例の雄性ニュージーランド系アルビノウサギ(体重2.5-3.5kg)の側腹右方および左方(剃毛)皮膚に毎日適用し、5日/週・8週反復した。肉眼所見を評点0-4で評価するとともに、顕微鏡観察を行った。第1、2(高純度リノール酸イソプロピル使用)試験で、水性懸濁液の最大皮膚刺激性指数(maximum irritation index: IIMM)はそれぞれ1.66、1.00にて耐容性ほぼ良好、無希釈ではそれぞれ耐容性極不良(IIMM=3.00、5週後試験中断)、耐容性軽度不良(IIMM=2.66)であった。<sup>1)</sup>(Guillot et al., 1981)

## 6.2 眼刺激性

6.2.1 無希釈および10.0%のリノール酸イソプロピル水性懸濁液の眼刺激性が6例/濃度の雄性ニュージーランド系アルビノウサギで試験された。被検液0.1mlを片側の眼の結膜嚢に適用して無洗浄とし、非処置眼を対照とした。7日後までドレーズ評点1-110にて評価し、両被検液とも軽度刺激性とされた。<sup>1)</sup>(Guillot et al., 1980)

6.2.2 10.0%リノール酸イソプロピル含有コーンオイル0.1mlを6.2.1と同様に6例のアルビノウサギ結膜嚢に適用して7日後まで評価した試験では眼刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Bio-toxicology Laboratories, Inc.,1975)

以下、7-8については該当文献なし。

## 7 その他の毒性

## 8 ヒトにおける知見

### 引用文献

- 1) Final report on the safety assessment of isopropyl linoleate. J. Am. Coll. Toxicol. 1992; 1: 51-56

### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年10月28日	新規作成(検索式; PubMed: Isopropyl Linoleate、TOXNET: Isopropyl Linoleate)

和名:硫酸アルミニウム

英名:Aluminum Sulfate

No.:1067

コード:001676

CAS 登録番号:10043-01-3

別名:Aluminium sulphate

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規

USP/NF(28/23) EP(5)(Aluminium sulphate) FDA

最大使用量:

一般外用剤 2.3mg/g、殺虫剤

GRAS(182.1125)

JECFA の評価:

無毒性量はイヌで食餌中 3%(リン酸アルミニウムナトリウム)であり、これは 1250mg/kg に相当し、アルミニウムとしては 110mg/kg に相当する。

ヒトの 1 週間当りの暫定値は 7.0mg/kg bwである(食添として摂取するものを含む)。

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	6200mg/kg	Ondreicka et al., 1966 <sup>1)</sup>
ラット	経口	1500mg/kg	Berlyne et al., 1972 <sup>1)</sup>
ラット	腹腔内	1100mg/kg	Berlyne et al., 1972 <sup>1)</sup>

1.2 4 種のアルミニウム化合物(硝酸アルミニウム、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、臭化アルミニウム)を、ラット及びマウスに経口又は腹腔内投与して14日間のLD<sub>50</sub>を測定した。死亡例の殆どは、最初の 4 日間で死亡した。症状としては嗜眠、活動性低下、起毛、体重減少、眼窩出血である。硝酸アルミニウムのLD<sub>50</sub>の用量を1回腹腔内投与、14日後の肝及び腎機能に異常は見られなかった。アルミニウムの濃度は肝、脾で最大であったが組織病理学的には障害は認められなかった。マウスについては、アルミニウム毒性に対し9種のキレート剤の効果を検討したところ、リンゴ酸、コハク酸、シュウ酸、マロン酸は効果があり、リンゴ酸及びコハク酸で最も効果的であった。メシル酸デフェロキサミン(DFOA)、サリチル酸ナトリウム、L-システイン及びクエン酸には解毒剤としての効果は見られなかった。アウリントリカルボン酸(ATCA)は毒性が強く、アルミニウムの解毒剤としては用いるべきではない。<sup>2)</sup> (Llobet et al., 1987)

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 1群5匹の正常又は部分的腎摘除(片側全部と反対側の2/3を摘除)ラットに、硫酸アルミニウムの1又は2%を飲料水に混入して投与した(アルミニウムとして150-375mg/kgに相当)。腎摘動物の場合、2%群では3日以内に、1%群では8日以内に全て死亡した。臨床症状としては眼窩周囲の出血、嗜眠、食欲不振が見られた。この間、正常動物ではアルミニウム含有水を与えても死亡例はなく、眼窩周囲の出血も2/3のラットに見られたに過ぎない。<sup>1)</sup> (Berlyne et al., 1972)

2.1.2 SD系雄性ラットに硫酸アルミニウムを飲料水に混入して30日間与えた。アルミニウムは固質化(consolidation)及び受動回避反応の消失を阻害した。能動回避反応、多腕迷路及び開放野での活動性は阻害されなかった。生化学的には海馬のムスカリン受容体が軽度増加し有意であった。コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性、ホスホイノシチドの加水分解、皮質の<sup>3</sup>H-QNB結合又は海馬・皮質における<sup>3</sup>H-PZの結合には変化なかった。これらの結果は、コリン作動性の異常が認識障害の原因ではないことを示唆している。<sup>3)</sup> (Conner et al., 1988)

2.1.3 SD系雄性ラットに硫酸アルミニウムを飲料水に混入して30日間与えたところ、受動回避反応の消失日数の低下が見られた(対照の38%)。この低下は摂水量の低下に基づく非特異的なものではない。試験の2週間前にアルミニウムの投与を中止すると部分的に回復する。アルミニウムのキレート剤であるデフェロキサミンを注射すると用量依存的に対象レベルまで回復する。開放野での活動性には異常は見られなかった。これらの結果は、行動的な障害はアルミニウム投与による特異的且つ可逆的な毒性作用によることを示唆している。<sup>4)</sup> (Conner et al., 1989)

2.1.4 SD系雄性ラットに、硫酸アルミニウムの0、0.25、0.5又は1%を飲料水に混入して与えた。30日後に麻酔下に脊椎弓のT7-8部位を切除して35gを負荷した圧縮プレートを脊髄の上に5分間置いた。対照群にも同様の処置を施したが加圧障害は生じなかった。脊髄圧迫は一過性の対不全麻痺を生じた。運動性の最大欠如は脊髄損傷後1日に起こり、回復には10日以上を要した。アルミニウムの投与は脊髄損傷後の回復を阻害した。生化学的、電気生理学的及び病理組織学的な分析の結果、アルミニウムは脊髄損傷からの回復に悪影響をもたらすことを確認した。<sup>5)</sup> (Al Moutaery et al., 2000)

2.1.5 白色雄性ラットに硫酸アルミニウムを35日間胃管を用いて経口投与した。アルミニウム(AI)投与群では対照に比べ脳中AIのレベルは高かった。グルタミン酸とグルタミンの著明な増加とGABAの有意な減少がみられた。脳組織における最も顕著な変化は、ニューロンの海綿体様変化(特に海馬領域)、核の異常、神経原線維の変性であり、これらはアルツハイマー病における神経原線維の線維濃縮体に類似する。<sup>6)</sup> (El-Rahman et al., 2003)

### 2.2 ニワトリ

2.2.1 幼若鶏におけるアラム(aluminum sulfate)の腸管強度(intestinal strength)増強作用と毒性を評価するために2回の実験を行った。雄のヒヨコに 0、0.23、0.47、0.93、1.9 又は 3.9%のアラム混餌食を生後 1-3 週間摂取させた。体重の有意な低下が、実験①では 1.9%以上の群で、実験②では 0.93%以上の群で見られた。砂嚢の比体重は両実験とも 3.7%群で増加した。血清中のリン(P)は、実験①の 1.9%以上の、実験②では 3.7%の群で減少。小腸及び骨強度は両実験共に 3.7%群で低下した。骨灰(bone ash)は実験②の 3.7%群で減少、骨のイオウ(S)は、実験①の 1.9%以上の、実験②では 3.7%の群で、アルミニウム(AI)は両実験共に 3.7%群で上昇した。3.7%群で筋肉の P、S は低下、Ca は増加し、AI は増加しなかった。<sup>7)</sup> (Huff et al., 1996)

### 2.3 その他

2.3.1 硫酸アルミニウムの 50  $\mu$  mole/kg を腹腔内に 1 週間に 5 日、3 ヶ月間投与した。ヘモグロビン量は対照群の 32%、ヘマトクリットは同 24%と有意な低下が見られた。血清鉄も有意に低下したが総鉄結合能には変化は見られなかった。肝、腎及び脳の  $\delta$ -ALA-D にも変化は見られなかった。血清、肝、腎、脳のホモジネートで TBA 反応陽性物質に関するパラメーターにも変化はなかった。肝中のアルミニウム濃度は全ての群で対照群に比し高値を示したが、腎及び脳のそれは群間に差はなかった。<sup>8)</sup> (Farina et al., 2002)

## 3 遺伝毒性

3.1 ラットに硫酸アルミニウムを長期間経口投与した結果、用量依存的な分裂細胞の抑制、染色体異常の増加が見られた。これは投与期間によって影響されなかった。<sup>9)</sup> (Roy et al., 1991)

3.2 ラットに硫酸アルミニウム又は硫酸アルミニウムカリウムを長期間投与すると、用量依存的に骨髄の分裂細胞の抑制、染色体異常の増加が見られた。染色体異常はラット、マウス、チャイニーズハムスターの腹腔内細胞においてもヒト白血球培養におけると同様、誘起される。<sup>10)</sup> (WHO, 1997)

## 4 癌原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

5.1 実験①では妊娠マウスに、硫酸アルミニウムの 200mg/kg 又は生理食塩水を妊娠 10-13 日に腹腔内注射した。実験②では硫酸アルミニウムの 750mg/L を飲料水に混入して妊娠 10-17 日に与えた。新生仔は 3-44 週間に亘って屠殺し、コリンアセチルトランスフェラーゼ活性を測定した。新生仔は生誕 1 日目に交叉飼育し、行動学的及び発育学的な種々の検討を行った。10 週目には雄で迷路試験を行い、22 週では成獣としての種々の活性を測定した。その結果、コリン作動性システムは脳の種々の領域で特異な影響を受



けた。脳の各所で見られた影響の大きさに対する腹腔内投与と経口投与の相違は、投与方法の差を如実に反映している。離乳前のマウスにおける成長率及び随意運動の成熟性は腹腔内投与群にのみ影響が認められ、著しい生後に対する母体効果を示している。

<sup>11)</sup> (Clayton et al., 1992)

- 5.2 妊娠ラットに、硫酸アルミニウムの 0.3、1.0 又は 3.0%を飲料水に混じて妊娠初日から出産まで投与した。出産直後に新生仔の体重及び体長を測定し、形態学的な異常を注意深く観察した。新生仔は代理母獣に飼育させ、耳介開裂、眼瞼開存、切歯萌出、被毛出現等の発達状況を観察した。神経行動学的な検査は発声反応、聴覚反射、角膜反射、正向反射、握力、協同運動、嗅覚、帰巢本能等で行った。その結果、発声反応、正向反射の遅延及び roto-rod test の poor performance が見られた。これらの所見は母体にアルミニウムを曝露した場合、新生仔の神経行動学的な発達に影響を与えることを示唆している。<sup>12)</sup> (Tariqu et al., 1994)

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

## 7 その他の毒性

- 7.1 1日齢の雄性白色レグホンをを用い、硫酸アルミニウムの 200 又は 400mg/kg を 15 日間混餌投与し、最終投与 24 時間後に脳組織を分析に供した。一方、1 及び 56 日齢の脳組織ホモジネートに種々の濃度の硫酸アルミニウムを添加し、in vitro における脂質過酸化に対する影響を TBA 反応で検討した。56 日齢のものでは 1 日齢のものに比し、より多くの TBA 反応物の生成が見られた。アルミニウム(AI)依存性の過酸化は 1 日齢では 100  $\mu$ g の、56 日齢では 500  $\mu$ g 添加時にのみ認められた。過酸化反応は 15 分以内に明白となり 30 分後に最大となった。1mmole の AI を用いた際の TBA 反応物は、インキュベーション 30 分後の蛋白濃度と正の直線関係にあった。15 日間 AI を摂取させたものでは、体重、身長、脳重量に変化はなく、内因性 TBA 反応物、遊離 SH 基、脳蛋白量にも変化は見られなかった。<sup>13)</sup> (Chainy et al., 1993)

## 8 ヒトにおける知見

- 8.1 19 名の青年男性労働者(1975-77 年まで工場でフッ化アルミニウム又は硫酸アルミニウムを吸引暴露)が就職後平均4ヶ月で可逆性の気道閉塞を伴った夜間の喘鳴、息切れをするようになった。正常な肺活量を有する 19 名のうち 17 名は、標準的なメタコリン誘発試験(MPT)で、FEV1 の 15%以上の低下を伴った気道過敏症を呈した。最初から喘息を有する 15 名については 2-5 年間 MPT で追跡した。その結果、非曝露期間平均 41 ヶ月後の 11 名においても、48 ヶ月間曝露を続けた 6 名においても FEV1 (TD15%FEV1 MCh)に有意な変化は認められなかった。1983 年に1名のみ気道過敏性が正常に回復し

た。<sup>14)</sup> (Simonsson et al., 1985)

8.2 1988年7月に北コーンウォール州で、硫酸アルミニウムが地方の水供給施設に混入する事件が発生し、妊娠に及ぼす影響を調査した。当域の妊婦 92 名について二つの対照群と比較した。対照群の一つは事故発生前の妊娠例 68 名、他の一つは近隣の妊娠例 193 名である。3 群全ての中で流産 13 例、死産 5 例、生誕数 336 例であった。硫酸アルミニウムに曝露された妊娠 88 例の内、周産期死亡例なし。出生時の体重低下 3 例、早産 4 例、重症先天性奇形はゼロであった。しかし、湾曲足の発生は 4 例であり、対照群の 1 例に比し有意な増加であった。結論として、少数例での結果であり高用量の硫酸アルミニウムが妊娠において安全であるとは言い切れない。しかしまた、今回の結果から生誕時に重大な問題が明らかであるとの確証もない。<sup>15)</sup> (Golding et al., 1991)

#### 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series 24 The 33<sup>rd</sup> meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Geneva, 1989  
(<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je07.htm>)
- 2) Llobet JM, Domingo JL, Gomez M, Tomas JM, Corbella J. Acute toxicity studies of aluminium compounds: antidotal efficacy of several chelating agents. *Pharmacol. Toxicol.* 1987; 60(4): 280-3
- 3) Conner DJ et al., *Pharmacol.Biochem. Behav.* 1988; 31(2): 467-74
- 4) Conner DJ et al., *Behav. Neuro. Sci.* 1989; 103(4): 779-83
- 5) Al Moutaery K et al., *J. Neurosurg.* 2000; 93(2 suppl): 276-82
- 6) El-Rahman SS. *Pharmacol.Res.* 2003; 47(3): 189-94
- 7) Huff WE, Moore PA Jr, Balog JM, Bayyari GR, Rath NC. Evaluation of the toxicity of alum(aluminum sulfate) in young broiler chickens. *Poult Sci.* 1996; 75(11): 1359-65
- 8) Farina M et al., *Toxicol. Lett.* 2002; 132(2): 131-9
- 9) Roy AK, Sharma A, Talukder G. Effects of aluminium salts on bone marrow chromosomes in rats in vivo. *Cytobios.* 1991; 66(265): 105-11
- 10) WHO. *Environ. Health Criteria* 194; Aluminum (1997)
- 11) Clayton RM et al., *Life Sci.* 1992; 51(25): 1921-8
- 12) Tariqu M et al., *Neurobiol Aging* 1994; 15(suppl 1): S19
- 13) Chainy GBN et al., *Bull.Environ. Contam. Toxicol.* 1993; 50(1): 85-91
- 14) Schmidt SH et al., *Eur. Arch Otorhinolaryngol* 1990; 248(2): 87-94
- 15) Simonsson BG, Sjoberg A, Rolf C, Haeger-Aronsen B. Acute and long-term airway hyperreactivity in aluminium-salt exposed workers with nocturnal asthma. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 66(2): 105-18
- 16) Golding J, Rowland A, Greenwood R, Lunt P. Aluminium sulphate in water in north

Cornwall and outcome of pregnancy. Brit. Med. J. 1991; 302(6786): 1175-7

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年08月10日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed、Toxnet ; aluminium sulfate/ae)

和名: 硫酸カリウム

英名: Potassium Sulfate

No.: 1071

コード: 002379

CAS 登録番号: 7778-80-5

別名: Potassium Sulphate

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  EP(5)  FDA

最大使用量:

局所麻酔注射 4mg/mL、殺虫剤

GRAS(184.1643)

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08月18日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed、Toxnet : potassium sulfate)