

和名:ウルソデオキシコール酸

英名:Ursodeoxycholic Acid

No.:1120

コード:001070

CAS 登録番号:128-13-2

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 □EP □FDA

最大使用量:静脈内注射 14mg

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 高橋英彦らの論文「Wistar系ラットに対する Ursodeoxychol 酸腹腔内投与による亜急性毒性について」を参照。¹⁾ (Takahashi et al., 1975)2.1.2 高橋英彦らの論文「Wistar系ラットに対する Ursodeoxychol 酸経口投与による亜急性毒性について」を参照。²⁾ (Takahashi et al., 1975)2.1.3 高橋英彦らの論文「Wistar系雄ラットに対する Ursodeoxychol 酸3ヶ月間経口投与による毒性について」を参照。³⁾ (Takahashi et al., 1975)2.1.4 高橋英彦らの論文「Wistar系雄ラットに対する Ursodeoxychol 酸6ヶ月間経口投与による慢性毒性について」を参照。⁴⁾ (Takahashi et al., 1975)

3 遺伝毒性

3.1 Toxinet 資料

試験系	インジケーター	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98	20-50 μ g/mL in ETOH fluctuation test	陽性	Watabe & Bernstein, 1985 ⁵⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	20-50 μ g/mL in ETOH fluctuation test	陰性	Watabe & Bernstein, 1985 ⁵⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	20-500 μ g/plate in	陰性	Watabe & Bernstein,

		ETOH standard plate		1985 ⁵⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100 代謝活性化(ラット肝、 S-9、Aroclor 1254)	20-500 μ g/plate in ETOH standard plate	陰性	Watabe & Bernstein, 1985 ⁵⁾

3.2 ウルソデオキシコール酸(UDCA)及びそのタウリン抱合体(TUDCA)のヒトリンパ球培養に及ぼす影響について、遺伝毒性としての小核形成、細胞分裂サイクルの変化及びアポトーシスを指標に検討した。UDCA では 10 μ g/mL 以上で用量に依存した小核形成の増加が認められたが、TUDCA では 1000 μ g/mL でも有意な増加は見られなかった。細胞分裂サイクルの進展は、UDCA では 100 μ g/mL で、TUDCA では 300-1000 μ g/mL で抑制された。アポトーシス誘導に関しては両者共に影響は認められなかった。結論的にはUDCA には強い遺伝毒性があると考えられるが、その生理学的な代謝抱合体を考慮するとUDCA の長期投与は安全であるかもしれない。⁶⁾(Fimognari et al., 2001)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 Wistar 系ラットに、雄には交配前 63 日間、雌には交配前 14 日間と交配後妊娠 7 日までウルソデオキシコール酸(UDCA)の 250、1000 又は 2000mg/kg を経口投与した。最高用量の 2000mg/kg で交配率と妊娠率に低下傾向が見られたが、3 階の交配実験で交配しなかった雌雄を繰り返し交配させると殆ど全て交配した。黄体数、着床数には異常はなかったが、2000mg/kg 群では吸収胚数の増加と生仔数の有意な減少がみられた。しかし、胎仔の外形、骨格所見では全ての群で異常は観察されなかった。⁷⁾(Toyoshima et al., 1978)

5.1.2 Wistar 系妊娠ラットに、妊娠 7 日から 17 日までの器官形成期にウルソデオキシコール酸(UDCA)の 250、1000 又は 2000mg/kg を経口投与し、母獣、F1 及び F2 に対する影響を検討した。母獣の体重増加、摂餌・摂水量に変化は見られなかったが、最高用量の 2000 mg/kg で吸収胚を主とする死亡胎仔の有意な増加が見られた。新生仔(F1)には外形、骨格及び内臓の異常はなく、また、その後の発育、一般分化、機能的所見、自発運動、学習能力、生殖能及びその胎仔(F2)所見には 2000mg/kg 群においても特記すべき異常は認められなかった。⁸⁾(Toyoshima et al., 1978)

5.1.3 Wistar 系妊娠ラットに、妊娠 17 日から分娩後 21 日までの周産期及び授乳期にウルソデオキシコール酸(UDCA)の 250、1000 又は 2000mg/kg を経口投与し、母獣、F1 及び F2

に対する影響を検討した。最高用量の 2000mg/kg で母獣の体重増加の有意な抑制が見られたが新生仔(F1)には外形及び骨格異常は見られず、また、その後の発育、分化、一般行動、生殖能及びその胎仔(F2)所見には特記すべき異常は認められなかった。⁹⁾ (Toyoshima et al., 1978)

5.1.4 妊娠ラットに、ケノデオキシコール酸(CDCA)又はウルソデオキシコール酸(UDCA)の 3 用量を投与した結果、胚毒性及び母獣の肝臓における脂肪浸潤は CDCA の方が頻度が高かったが形態学的な異常は認められなかった。母獣の肝臓の光顕レベルでの観察では変化は CDCA、UDCA 共に最高用量群でのみ見られた。¹⁰⁾ (Celle et al., 1980)

5.1.5 妊娠ラットに、ウルソデオキシコール酸(UDCA)の 1000mg/kg を妊娠及び授乳期間中投与し、その後 F1 世代の雌雄ラットの数群にも 1、2 又は 3 ヶ月間投与した。残りの F1 世代には溶媒(ポリエチレングリコール 400)のみを投与した。対照群の母獣及び F1 世代には溶媒を投与した。その結果、繁殖性、妊娠、母獣への毒性、生仔数には UDCA 投与による影響は見られなかった。また、胚致死作用及び催奇形作用も認められなかった。UDCA を投与した F1 世代では授乳期間中の体重増加は有意に低下し、摂水量は最初の 4 週間は増加した。血液及び尿検査には異常はなかった。生化学検査ではクレアチニンの軽度上昇、数匹のラットでは ALT(GOT)、AST(GPT)の上昇が見られた。臓器の重量及び肉眼所見には異常なかった。組織形態学的には肝細胞の単細胞壊死の頻度がわずかに高かった。¹¹⁾ (Stitinova et al., 2003)

5.2 ウサギ

5.2.1 1 群 11 匹の New Zealand(白色)系の妊娠ウサギに、妊娠 6 日から 18 日までの器官形成期にウルソデオキシコール酸(UDCA)の 5、10 又は 20mg/kg を経口投与した。いずれの群においても母獣及び胎仔に対する影響は見られず、外形、骨格及び内臓の奇形は認められなかった。¹²⁾ (Toyoshima et al., 1978)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 肝に対する作用

7.1.1 30 匹の雄性ハムスターを用い、15 匹にはウルソデオキシコール酸(UDCA)を投与し、残り 15 匹を対照として UDCA の肝組織に対する影響を検討した。30 日後に全動物を屠殺し、肝組織を光顕及び電顕レベルで観察した。UDCA 投与群では小葉中心部の肝細胞の核に空胞が見られた。空胞は一様であり、青白い塩基性物質を含んでいた。炎症性的変化及び壊死は認められなかった。電顕では空胞に一致して核膜の折りたたみ(folding)が観察された。¹³⁾ (Mamianetti et al., 1981)

7.1.2 胆石溶解剤であるケノデオキシコール酸(CDCA)及びウルソデオキシコール酸(UDCA)の肝毒性

をウサギで検討し、リトコール酸(LCA)と比較した。New Zealand white ウサギに CDCA、UDCA 又は LCA の 0.5%混餌食を 14 日間与えた後、剖検した。死亡率は LCA 群で最も高く(12 匹中 6 匹死亡)、次いで CDCA 群で(8 匹中 2 匹死亡)、UDCA 群では 6 匹中 1 匹の死亡も認められなかった。光顕での観察では、3 群共に肝には線維化、炎症及び門脈域に胆管増生が見られた。LCA、CDCA 両群では傷害はより強く現れ、肝実質の繊維化や巣状壊死は門脈周囲にまで及んでいた。電顕では細胆管の歪曲、中間サイズの顕著なフィラメント束、マイクロフィラメントの蓄積及びリソゾームの隆起による胆管周囲の細胞質マトリックスの拡張、粗面小胞体の槽の断片化が観察された。これらの超微細構造の変化は UDCA 群では弱いか又は見られなかった。血清中の GOT は、LCA、CDCA 両群では対照群の 5~6 倍に増加していたが UDCA 群では 2 倍以下に留まっていた。血清中の LCA 濃度は全群で増加を示したのに対し、UDCA 濃度は UDCA 群では著増していたが他の 2 群では検出されなかった。以上の結果、①3 種の胆汁酸の経口投与はウサギに肝障害を惹起するが、UDCA は LCA、CDCA に比し弱い。②UDCA の CDCA に対する優位性は絶対的というよりは相対的である。③UDCA から代謝変換されて生じる LCA が肝毒性の本体であろう。④UDCA との共存が LCA の毒性を軽減している可能性がある。¹⁴⁾(Miyai et al., 1982)

7.1.3 ウルソデオキシコール酸(UDCA)の胆汁酸組成及び肝の組織形態に及ぼす影響を、Syrian golden ハムスターを用いて検討した。雄 60 匹を分け以下の群を設けた。I 群;対照群、II 群; 0.5%UDCA 食、30 日間、III 群;同 60 日間、IV 群;1%UDCA 食、30 日間、V 群;同 60 日間。UDCA 投与群では全群で、胆汁中のケノデオキシコール酸(CDCA)及びリトコール酸(LCA)は有意に増加し、抱合型の比(glyco/tauro)は対照群に比し有意に上昇し、個々の胆汁酸の抱合比は LCA を除き 1.0 以上になった。光顕レベルでの観察では UDCA の用量及び投与期間に応じた肝の障害、即ち、門脈への炎症性細胞浸潤、胆管増生、胆汁鬱滞、脂肪浸潤、壊死等が見られた。電顕では微絨毛の浮腫、細胆管膜の破壊、壊死等が認められた。LA の抱合比(glyco/tauro)の変化は肝毒性を回避するための防御機構のためと思われる。UDCA 投与による肝毒性は主として LCA 又はその代謝物によるものと推定される。¹⁵⁾(Mamianetti et al., 1994)

8 ヒトにおける知見

8.1 ウルソデオキシコール酸(UDCA の 400 又は 800mg/day)、ケノデオキシコール酸(CDCA の 375 又は 750mg/day)及びプラセボを用い、二重盲検法により有効性、安全性を検討した。治療 12 ヶ月後には胆石溶解作用は UDCA の方が CDCA に比し有意に優れていた。24 ヶ月後においても胆石溶解作用は UDCA(完全溶解 30%、部分溶解 30%)の方が CDCA(完全溶解 7%、部分溶解 40%)より優れていたが、両者間に有意差は見られなかった。浮遊胆石であるにもかかわらず溶解しなかった 3 例はいずれも CDCA 群であった(750mg/day 2 例、375mg/day 1 例)。UDCA による胆石溶解は胆汁中のコレステロール飽和度に拘らず見られたことから非ミセル機序によると思われる。安全性の面で、血清 GOT の 3 倍以上の上昇は CDCA 群の 2 例にのみ認められた(375 及び 750mg/day 群各 1 例)が投与中止により回復し、UDCA 投与後それぞれ 13 週間及び 8 週間正常域に留ま

った。肝機能テストと胆汁中 LCA 濃度との相関性は見られなかった。全症状の中で改善が見られたのは便秘だけであり、CDCA の方が UDCA に比し有意に優れていた。総胆汁酸プールは、CDCA 群では両用量群共に、UDCA 群では 800mg/day で有意な拡大が見られた。胆汁中の CDCA 又は UDCA の増加は、夫々の投与群で顕著であった。血中の中性脂肪、コレステロールには変化は見られなかった。以上、UDCA は CDCA に比べ胆石溶解作用が早期に見られ且つ副作用も少ない。また低用量から有効である。¹⁶⁾(Fromm et al., 1983)

8.2 胆汁性肝硬変の治療におけるウルソデオキシコール酸(UDCA)の安全性を検討した。ステージ I~III 段階の患者 7 名及びステージ IV の患者 2 名に UDCA1g/day を 1 年間投与した。その結果、臨床症状及び血清中の ALP、 γ -GTP、GOT、GPT は 3 ヶ月以内に有意に改善し、観察期間を通じて低値を維持した。ガラクトース除去能($4.7 \pm 1.4 \text{mg/min/kg}$)及びアミノピリン呼吸試験($0.60 \pm 0.33 \text{dose/kg/mmolCO}_2$)は 1 年間変化しなかった。全ての患者において血清総胆汁酸は増加し、UDCA がメインの胆汁酸になった。ステージ I~III の患者では血清胆汁酸の増加は緩徐であったが、ステージ IV では血清胆汁酸の総量は 140 及び 157 $\mu\text{mol/L}$ に達し、その内 UDCA は夫々 90、103 $\mu\text{mol/L}$ であった。結論として UDCA 治療はステージ I~III においてのみ安全と思われる。胆汁酸レベルあるいは病態の組織学的レベルに基づく診断の階層化は臨床知見の観点から非常に重要である。¹⁷⁾(Lotterer et al., 1990)

8.3 妊娠性の肝内胆汁鬱滞患者(ICP)にウルソデオキシコール酸(UDCA)を投与した際の効果と安全性について検討した。ICP 患者に UDCA を投与した全てのケースについて、1991 年 1 月 1 日から 1997 年 3 月 31 日までのデータを解析した。ICP 患者 43 名のうち 19 名が UDCA を投与されていた。胆汁鬱滞の最初の徴候は平均妊娠 29.7 週で見られ、治療は平均 32 週で開始し平均 28.5 日間投与した。14 名の患者は UDCA 治療により臨床的な改善効果が現れ、11 名では検査成績にも改善が見られた。2 名は血清中の肝酵素上昇を伴って検査成績が悪化した。結論として、UDCA は ICP に対し有効な治療ではあるが、妊娠中の安全性を確保するには更なる検討が必要である。¹⁸⁾(Berkane et al., 2000)

引用文献

- 1) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武美、薄井啓子、宮本甲生 Wistar 系ラットに対する Ursodeoxychol 酸腹腔内投与による亜急性毒性について 基礎と臨床 1975; 9: 3183
- 2) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武美、薄井啓子、宮本甲生 Wistar 系ラットに対する Ursodeoxychol 酸経口投与による亜急性毒性について 基礎と臨床 1975; 9: 3167
- 3) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武美、宮本甲生 Wistar 系雄ラットに対する Ursodeoxychol 酸 3 ヶ月間経口投与による亜急性毒性について 基礎と臨床 1975; 9: 3203
- 4) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武美、宮本甲生 Wistar 系雄ラットに対する Ursodeoxychol 酸 6 ヶ月間経口投与による慢性毒性について 基礎と臨床 1975; 9: 3209
- 5) Watabe J, Bernstein H. The mutagenicity of bile acids using a fluctuation test. Mutat. Res.

- 1985; 158(1-2): 45-51
- 6) Fimognari C, Nusse M, Cesari R, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Micronuclei induction, cell cycle delay and apoptosis as markers of cellular stress caused by ursodeoxycholic acid in human lymphocytes. *Mutat. Res.* 2001; 495(1-2): 1-9
 - 7) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明、佐藤七平 Ursodeoxycholic Acid の生殖に及ぼす影響に関する動物試験(第1報) 特にラットの妊娠前並びに妊娠初期に経口投与された時の母体並びに胎仔に及ぼす影響 *応用薬理* 1978; 15(5): 923-30
 - 8) 豊島 滋、藤田晴久、桜井敏晴、佐藤隆一、加島正明 Ursodeoxycholic Acid の生殖に及ぼす影響に関する動物試験(第2報) 特にラットの器官形成期に投与された時の胎仔の発生並びに生後発育及び次世代に及ぼす影響 *応用薬理* 1978; 15(5): 931-45
 - 9) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明 Ursodeoxycholic Acid の生殖に及ぼす影響に関する動物試験(第4報) 特にラットの周産期・授乳期に投与した際の胎仔の発生並びに生後発育に与える影響について *応用薬理* 1978; 15(7): 1141-55
 - 10) Celle G, Cavanna M, Bocchini R, Robbiano L, Doderio M, Volpi C, Dellepiane F, Cuneo-Crovari P, Scarvaglieri-Giuliano R, Sigari-Canu G. Chenodeoxycholic acid (CDCA) versus ursodeoxycholic acid (UDCA) : a comparison of their effects in pregnant rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1980; 246(1): 149-58
 - 11) Stitinova V, Herout v, Kvitina J. Modified One-Generation Reproduction Study of Ursodeoxycholic Acid in Rats and its Subchronic Toxicity in the F1 Offspring. *Toxicol. Lett.* 2003; 144(Suppl 1): S109
 - 12) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明、佐藤七平 Ursodeoxycholic Acid の生殖に及ぼす影響に関する動物試験(第3報) 特に妊娠家兔の器官形成期に経口投与された時の胎仔に与える影響について *応用薬理* 1978; 15(7): 1133-40
 - 13) Mamianetti A, Laguens RP, Labonia NA, Lopez Giavanelli JJ, Lentino D, Fiordalisi HH. Hepatotoxicity of the ursodeoxycholic acid in hamsters. Evaluation by electronic microscopy. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 1981; 11(1): 195-201
 - 14) Miyai K, Javitt NB, Gochman N, Jones HM, Baker D. Hepatotoxicity of bile acids in rabbits: ursodeoxycholic acid is less toxic than chenodeoxycholic acid. *Lab. Invest.* 1982; 46(4): 428-37
 - 15) Mamianetti A, Konopka HF, Lago N, Vescina C, Scariato E, Carducci CN. Morphologic changes in livers of hamsters treated with high doses of ursodeoxycholic acid: correlation with bile acids in bile. *Pharmacol.Res.* 1994; 29(2): 187-95
 - 16) Fromm H, Roat JW, Gonzalez V, Sarva RP, Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. *Gastroenterology*, 1983; 85(6): 1257-64
 - 17) Lotterer E, Stiehl A, Raedsch R, Foesch UR, Bircher J. Ursodeoxycholic acid in primary

billiary cirrhosis: no evidence for toxicity in the stages I to III. J. Hepatol. 1990; 10(3): 284-90

18) Berkane N, Cocheton JJ, Brehier D, Merviel P, Wolf C, Lefevre G, Uzan S.

Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective study of 19 cases. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2000; 79(11): 941-6

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年09月01日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed ; Ursodeoxycholic acid/ae、Toxnet ; Ursodeoxycholic acid)

和名:L-塩酸ヒスチジン

英名:L-Histidine Monohydrochloride

No.:1121

コード:003678

CAS 登録番号:

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(5) FDA

最大使用量:静脈内注射 50mg

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 長期投与における最大耐量(MTD)を求めるため、1 群雌雄各 10 匹の F344 系ラットに、L-塩酸ヒスチジンの 0、0.31、0.62、1.25、2.5 又は 5.0%混餌食を 13 週間与えた。投与期間中、いずれの群においても死亡例は見られなかった。5.0%群の雄では摂餌量の低下に伴う体重増加抑制、ヘモグロビン、ヘマトクリットの増加が、同群雌では血中尿素窒素(BUN)及びクレアチニンの上昇が見られた。BUN の上昇は 1.25%群の雌においても認められた。組織学的には 5.0%群の雄の半数例において、副精巣に精子肉芽腫(sperm granulomas)が認められた。以上の結果から L-塩酸ヒスチジンの F344 系ラットにおける MTD は 2.5%である。¹⁾(Ikezaki et al., 1994)

2.1.2 1 群雌雄各 50 匹の F344 系ラットに、L-塩酸ヒスチジンの 0、1.25 又は 2.5%混餌食を 104 週間与えた。生存例を全て 107 週で屠殺した。2.5%群雄では赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの上昇が見られた。対照群を含めて全ての投与群で種々の腫瘍が見られたが、腫瘍病変の病理組織像は本系統のラットに自然発生的に認められるものと類似していた。また、いずれの腫瘍発生頻度も、雌雄共に統計的に有意な増加は認められなかった。以上の結果から L-塩酸ヒスチジンには F344 系ラットに対し発癌性はない。²⁾(Ikezaki et al., 1996)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

上記2の反復投与毒性の項参照。

以下、5-7については該当文献なし。

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) Ikezaki S, Nishikawa A, Furukawa F, Imazawa T, Enami T, Mitsui M, Takahashi M. 13-week subchronic toxicity study of L-histidine monohydrochloride in F344 rats. Eisei Shikenjo Houkoku. 1994; (112): 57-63
- 2) Ikezaki S, Nishikawa A, Furukawa F, Enami T, Mitsui M, Tanakamaru Z, Kim HC, Lee IS, Imazawa T, Takahashi M. Long-term toxicity/carcinogenicity study of L-histidine monohydrochloride in F344 rats. Food Chem. Toxicol. 1996; 34(8): 687-91

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年08月25日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed、Toxnet; histidine monohydrochloride)

和名:カアトレジン

英名:

No.:1132

コード:999999

CAS 登録番号:7778-80-5

別名:ミリストイル・ガンマー塩化ピコリニウム(Myristoil gamma-picolinium chloride)

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:

筋肉内注射 0.6mg、局所皮内注射 0.2mg、その他の注射 0.2mg、注腸 0.6mg、吸入剤 0.15mg、耳鼻科用剤 0.15mg

以下、1-6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
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性

7.1 Myristyl-gamma-picolinium chloride(MGP)は関節内ステロイド療法に使用される酢酸メチルプレドニゾロン懸濁製剤の新しい構成成分である。正常犬の滑膜絨毛の器官培養におけるヒアルロン酸合成は MGP の添加濃度に比例して低下した。同様に MGP による用量依存的な $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ -グルコサミノグルカン合成の抑制がイヌの関節軟骨の器官培養において見られた。一方、培養大腿関節丘の軟骨では、MGP によるグルコサミノグルカン合成抑制に対する感受性は弱かった。MGP 又はその溶媒をイヌの膝関節内に注射し、その 4 時間後に膝軟骨と滑膜を取り出して実験に供したところ $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ -グルコサミノグルカンの合成は、MGP 処理した関節から調整した軟骨と、反対側に溶媒を処理した関節から調整した軟骨の器官培養で、両者間に差は認められなかった。しかし、5 匹のイヌのうち 4 匹では MGP 処理した関節から得た滑膜の方が反対側の溶媒のみを処理した関節から得た滑膜よりも器官培養によるヒアルロン酸合成は有意に低下していた($P < 0.05$)。MGP 処理関節から得た滑膜には食作用が残っていた。これらの知見は臨床的に関連ある濃度の MGP は局所でのヒアルロン酸合成を抑制し得るということである。しかし、正常な関節軟

骨への影響は少ししかない。¹⁾ (Myers & Stack, 1988)

7.2 ウサギの眼硝子体に種々の濃度の Myristyl gamma-picolinium chloride (MGP) を注射し、光顕レベル及びグリアの線維性酸性蛋白(GFAP) を指標に、MGP の網膜に対する傷害性を検討した。MGP 注射の約1ヵ月後の検討したウサギ網膜には、光受容体の喪失と注射部位に近傍の網膜に希薄化が認められた。注射部位から離れたところの網膜は正常若しくは極軽度の影響が見られるに過ぎなかった。細胞免疫化学による検討では、網膜全体的にグリア細胞内に GFAP の存在が認められた。MGP 注射後比較的短時間後(24 及び 72 時間後)では、注射部位近傍に重篤な形態学的変化が認められ、ERG (網膜電位図) の所見と平行であった。GFAP は検出されなかった。Depo-Medrol (Upjohn, Kalamazoo, MI) で防腐剤として用いられる MGP はウサギの網膜に対して毒性が強い。²⁾ (Zemel et al., 1993)

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) Myers SL, Stack S. Myristyl-gamma-picolinium chloride suppress cartilage and synovial membrane glycosaminoglycan synthesis. J. Lab. Clin. Med. 1988; 111(2): 203-10
- 2) Zemel E, Loewenstein A, Lazar M, Periman I. The effects of Myristyl gamma-picolinium chloride on the rabbit retina: morphologic observations. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993; 34(7): 2360-6

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 09 月 07 日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed、Toxnet: myristoil picolinium chloride)、Toxnet では検索論分数多く絞りきれず。

和名:カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム

英名:Carbazochrome Sodium Sulfonate

No.:1135

コード:004003

CAS 登録番号:51460-26-5 (無水物)

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 □EP □FDA

最大使用量:

静脈内注射 0.5 μ g/kg/min

以下、1-4及び6-8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 ICR-JCL 系妊娠マウス及び Wistar 系妊娠ラットを用い、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(ADONA(AC-17)) の臨界期投与による催奇形性を検討した。マウス、ラット共に妊娠 7 日から 14 日に至る 8 日間経口又は腹腔内投与した。経口投与では 0.5%カルボキシメチルセルローズに懸濁した検体をマウス、ラット共に 1000 又は 3000mg/kg を、腹腔内投与では生理食塩水に溶解した 1.6%溶液をマウスには 800 又は 1600mg/kg を、ラットには 160 又は 800mg/kg を夫々投与した。マウスでは妊娠 19 日目に、ラットでは妊娠 21 日目に母獣を剖検し胎仔を摘出した。いくつかの外形及び骨格変異が対照群、投与群共に認められたが、これらの頻度が投与群で増加することはなかった。ADONA(AC-17)にはマウス及びラットに対し催奇形性はないものと思われる。¹⁾ (Fujii and Kowa, 1970)

- 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) Fujii TM, Kowa Y. The Teratological studies of Carbazochrome Sodium Sulfonate in Mice and Rats. 応用薬理 1970; 4(1): 39-46

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年09月07日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed、Toxnet : carbazochrome sodium sulfonate)

和名:フルオレセインナトリウム

英名:Fluorescein Sodium

No.:1160

コード:001544

CAS 登録番号:518-47-8

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(28/23)
 EP
 FDA

最大使用量:

その他の注射 0.003mg

1 単回投与毒性

1.1 2種類のキサンチン色素、即ち、フルオレセインナトリウム(FN)とフロキシシン B(PB)のミジンコに対する急性毒性を検討した。48時間の LC_{50} (50%致死濃度)はFNでは337(278-403)mg/L、PBでは0.423(0.376-0.477)mg/Lであり、二つの色素の併用では死亡率は相乗的であった。10日間静的状態で曝露したところ、FNでは濃度依存的にミジンコの平均子孫数は減少した。対照的にPBの曝露ではこのような有意な致死作用は見られなかった。¹⁾(Walthall and Stark, 1999)

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

3.1 Toxinet 資料

試験系	インジケータ	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98、TA1537	33-3333 μ g/mL preincubation	陰性	Mortelmans et al., 1986 ²⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	100-10000 μ g/mL preincubation	陰性	Mortelmans et al., 1986 ²⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1535	10-1000 μ g/plate preincubation	陰性	Mortelmans et al., 1986 ²⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98 代謝活性化(ラット又はハムスタ -肝、S-9、Aroclor 1254)	33-3333 μ g/plate preincubation	陰性	Mortelmans et al., 1986 ²⁾

復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100、 TA1535、TA1537 代謝活性化(ラット又はハムスタ ー肝、S-9、Aroclor 1254)	100-10000 μ g/mL preincubation	陰性	Mortelmans et al., 1986 ²⁾
--------	---	---------------------------------------	----	--

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 ヒトに適用される量に相当する量のフルオレセインナトリウムを妊娠ウサギに注射した。母獣に流産はなく、生誕時の胎仔に明らかな欠陥(奇形)及び遅発性の異常は認められなかった。³⁾ (Mcenerney et al., 1977)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 細胞毒性

7.1.1 New Zealand white ウサギの培養角膜内皮細胞を用いて、インドシアニンググリーン(ICG)、メチレンブルー(MB)、ゲンチアナバイオレット(GV)、トリパンプルー(TB)及びフルオレセインナトリウム(FS)の角膜内皮細胞に対する作用を検討した。種々の濃度の色素を角膜内皮細胞に1分間曝露した。細胞障害の程度は *in vitro* での TB 染色で評価し、対照群と比較した。ICG については 0.25%濃度で最高 10 分間まで曝露した。角膜内皮細胞の形態学的な変化は顕微鏡及び透過型電顕で観察した。ICG 0.25%、MB 0.20%、GV 0.01%、TB 0.40%、FS 10%では有意な傷害を惹起しなかった。細胞毒性は ICG 0.50%、MB 0.50%、GV 0.10%で認められた。ICG 0.25%を 1-10 分間曝露した際には細胞毒性の傾向が見られた。ICG 0.50%を曝露した角膜内皮細胞の電顕による観察では、著明な細胞小器官の膨潤化、高電子密度の顆粒、細胞溶解が認められた。結論として、ICG 0.25%、MB 0.20%、GV 0.01%、TB 0.40%、FS 10%をウサギの培養角膜内皮細胞に1分間曝露しても細胞毒性は現れず、安全であると考えられる。⁴⁾ (Chang et al., 2005)

8 ヒトにおける知見

8.1 アレルギーに対する作用

8.1.1 75歳の男性に血管造影のためフルオレセイン色素を静注したところ、2時間後に発熱、皮疹、悪寒を呈した。直ちに入院して注意深く全身の観察を行ったところ、この反応は色素静注による非感染性のアレルギー反応であることが判明した。⁵⁾ (Johnson et al.,

1998)

8.1.2 フルオレセインによる眼底血管造影中に、眩暈、発汗、蒼白、嘔吐、括約筋弛緩、血圧低下、強い倦怠感を呈した患者を、反応を呈さなかった4名の対照と比較した。アレルギーの評価はプリック及び皮内テスト並びに血清中のトリプターゼを測定することにより行った。その結果、患者では皮膚反応は陽性で、血清トリプターゼの著明な上昇(67U/L)が認められた。対象の4名では皮膚反応は陰性で、血清トリプターゼにも変化は認められなかった。結論として、IgEを介する機序が示唆される。⁶⁾ (Lopez-Saez et al., 1998)

8.1.3 フルオレセインによる血管造影中にアナフィラキシーショックを呈した稀な致命的な症例報告。本症例は色素に対するアナフィラキシー反応の診断を実験室の分析を通じて行われた最初の例である。診断は臨床的、実験的(肥満細胞のトリプターゼ)及び肺の免疫組織化学データに基づいてなされた。トリプターゼ(ヒト肥満細胞の中性プロテアーゼ)はアナフィラキシーにおける肥満細胞関与の重要且つ強力な指標である。⁷⁾ (Fineschi et al., 1999)

8.1.4 フルオレセインによる血管造影後の致死的なアナフィラキシーショックの剖検例。糖尿病性網膜症罹患の71歳の女性で、フルオレセインナトリウム注射直後に死亡した。司法解剖及び死後の生化学分析の結果、傷害又は疾病の形態学的な変化はなくても血清トリプターゼの上昇が致死的なアナフィラキシーショックの診断を確認させた。フルオレセイン血管造影後の副作用は非常に稀であるが、投与後数時間は蘇生機のあるところで十分観察すべきである。⁸⁾ (Hitosugi et al., 2004)

8.2 光毒性

8.2.1 高ビリルビン血漿及び壊死性小腸結腸炎を有する2日齢の未熟児に、診断のためフルオレセインナトリウム 16.7mg/kg を注射した結果、重篤な皮膚への副作用が出現した。皮膚障害出現後、光治療を中止し、傷害部位を銀スルファジアジンクリームと滅菌ガーゼで覆い処置した。皮膚障害は21日で解決した。⁹⁾ (Kearns et al., 1985)

8.2.2 フルオレセイン投与による光毒性を確認するために14名のボランティアに、局所的に日焼け止めを適用し、フルオレセイン投与前後に皮膚を直接日光に曝して検討した。その結果、2名は1時間以内に、日光に曝した部位の皮膚に漂白紅斑、緩徐な水胞形成、痛みを生じた。この反応は日焼けすることなく、数日で消失した。フルオレセインは血管造影に使用される量でヒトに稀に光毒性物質として作用する可能性がある。毎年非常に多くの患者がフルオレセインによる血管造影を受けるにもかかわらず、当反応が報告されていない理由は定かではない。¹⁰⁾ (Danis et al., 2000)

8.3 その他

8.3.1 フルオレセインナトリウム(FS)は、通常の微小循環を見るために直接全身血流中へ注射することにより、広く眼科領域で使用されている。血管造影中に赤血球に影響がないかどうかを37名の患者で検討した。26名はインシュリン非依存性糖尿病患者(DM)で、11名は非糖尿病患者(non-DM)で、いずれも眼科疾患を有する。これらの患者からFS投

与前(T_0)、投与後 30 分(T_{30})に採血し、赤血球凝集能(EAI)、赤血球膜の流動性(EMF)及び赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性(EACE)を測定した。その結果、EAI と EMF には両患者間に有意な変化は見られなかった。膜蛋白の統合性の指標である EACE は DM 患者で有意に低下した。EMF には変化が見られなかったが、①DM 群の赤血球膜は non-DM 群に比し徐々に硬化した。②non-DM 群では T_{30} の時点では EAI と EMF との間に有意な相関が見られた。結論として、FS の投与は DM 患者では赤血球と相互作用し微小循環系の血流を障害する可能性がある。¹¹⁾ (Sargento et al., 1998)

8.3.2 1989 年 1 月から 1997 年 3 月までに血管造影のためフルオレセイン溶液(FS)を経口投与した眼科患者 1787 名について、効果と安全性をレビューした。10%の FS を 10mL 経口投与し、投与 15 分後から 1 時間に亘って網膜の写真撮影を行った。計 2625 眼のうち 2554 眼(97.3%)は臨床使用に適切な写真が得られた。1787 名のうちアナフィラキシーや重篤な副作用を呈する例はなかった。31 名の患者では軽度の痒疹、不快感、悪心が見られた。結論として、FS の経口投与による血管造影は、標準的な臨床実施に当って一般的に有効且つ安全である。¹²⁾ (Hara et al., 1998)

8.3.3 フルオレセインによる血管造影をした眼の炎症疾患を有する 3 名の患者をレビューした。フルオレセイン静注数分後に患眼に焼灼感、催涙感を訴求している。続いて結膜浮腫の悪化、充血が見られ、2 名では結膜の黄色化が見られた。いずれの患者においても非炎症眼には何ら変化は見られず、目に見える反応もなかった。これらの患眼の所見は特別の処置をすることなしに急激に改善した。¹³⁾ (Foster et al., 2004)

引用文献

- 1) Walthall WK, Stark JD. The acute and chronic toxicity of two xanthene dyes, fluorescein sodium salt and phloxine B, to *Daphnia pulex*. *Environmental Pollution* 1999; 104(2): 207-15
- 2) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. *Salmonella* mutagenicity test: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 1986; 8(SUPPL.7): 1-119
- 3) Mcenerney JK, Wong WP, Peyman GA. Evaluation of the teratogenicity of fluorescein sodium. *Am. J. Ophthalmol.* 1977; 84(6): 847-50
- 4) Chang YS, Tseng SY, Tseng SH, Chen YT, Hsiao JH. Comparison of dyes for cataract surgery. Part 1: Cytotoxicity to corneal endothelial cells in a rabbit model. *J. Cataract Refract. Surg.* 2005; 31(4): 792-8
- 5) Johnson RN, McDonald HR, Schatz H. Rash, fever, and chills after intravenous fluorescein angiography. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 126(6): 837-8
- 6) Lopez-Saez MP, Ordoqui E, Tornero P, Baeza A, Sainza T, Zubeldia JM, Baeza ML. Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81(5 Pt 1):

428-30

- 7) Fineschi V, Monasterolo G, Rosi R, Turillazzi E. Fatal anaphylactic shock during a fluorescein angiography. *Forensic Sci. Int.* 1999; 100(1-2): 137-42
- 8) Hitosugi M, Omura K, Yokoyama T, Kawato H, Motozawa Y, Nagai T, Tokudome S. An autopsy case of fatal anaphylactic shock following fluorescein angiography: a case report. *Med. Sci. Law.* 2004; 44(3): 264-5
- 9) Kearns GL, Williams BJ, Timmons OD. Fluorescein phototoxicity in a premature infant. *J. Pediatr.* 1985; 107: 796-8
- 10) Danis RP, Wolverton S, Steffens T. Phototoxicity from systemic sodium fluorescein. *Retina.* 2000; 20(4): 370-3
- 11) Sargento L, Zabala L, Saldanha C, Souza-Ramalho P, Martins e Silva J. The effect of sodium fluorescein angiography on erythrocyte properties. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1998; 18(2-3): 135-9
- 12) Hara T, Inami M, Hara T. Efficacy and safety of fluorescein angiography with orally administered sodium fluorescein. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 126(4): 560-4
- 13) Foster RE, Kode R, Ross D, Kelly MP, Lowder C. Unusual reaction to fluorescein dye in patients with inflammatory eye disease. *Retina.* 2004; 24(2): 263-6

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年09月21日	新規作成(検索式;MEDLINE/PubMed : fluorescein sodium/to、fluorescein sodium/ae、Toxnet : fluorescein sodium)

和名：ヘスペリジン

英名：Hesperidin

No.: 1163

コード：008600

CAS 登録番号：520-26-3

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：

歯科外用及び口中用 微量

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 1群雌雄 10匹の B6C3F1 マウスに、メチルヘスペリジンの 0、0.3、0.6、1.25、2.5 又は 5.0%含有食を 13 週間与えた。体重、摂餌量、摂水量、血液学的及び臨床化学的検査、臓器重量等には投与に起因する有意な変化は見られなかった。主要臓器の肉眼的、顕微鏡的観察においても影響は見られなかった。以上の結果、メチルヘスペリジンは食餌に混入して 5.0%の高濃度を投与しても明らかな毒性を示さなかった。¹⁾(Kawabe et al., 1993)

2.2 ラット

2.2.1 1群雌雄 20匹の Wistar ラットに、ネオヘスペリジンジヒドロカルコンの 0、0.2、1.0 又は 5.0%含有食を 91 日間与えた。投与に起因する肉眼的、血液学的及び病理組織学的な変化は見られなかった。雌雄共に高用量の 5.0%群では投与初期に軟便が見られ、剖検時に著しい盲腸の肥大が見られた。この群では軽度ながら血清中の尿素窒素の低下、ALP (アルカリホスファターゼ)の上昇、尿pH の低下が見られた。更に、雄では全期間を通じた体重の相対的低下傾向及び血清総蛋白量の低下が、雌ではビリルビンの上昇が見られた。高用量で認められたこれらの変化は、明瞭な毒性所見であるというよりは適応性の変化若しくは偶発的なものと思われる。以上の結果から、1.0%の混餌、即ち、約 750mg/kg/day が無影響量である。²⁾(Lina et al., 1990)

3 遺伝毒性

3.1 Toxinet 資料

試験系	インジケーター	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98、 TA100、TA1535、TA1537、 TA1538	0.033-10mg/plate in DMSO standard plate	陰性	Prival et al.,1991 ³⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98、 TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 代謝活性化(ラッ ト肝、S-9、Aroclor 1254)	0.033-10mg/plate in DMSO standard plate	陰性	Prival et al.,1991 ³⁾
復帰突然変異	大腸菌 WP2	0.033-10mg/plate in DMSO standard plate	陰性	Prival et al.,1991 ³⁾
復帰突然変異	大腸菌 WP2 代謝活性化(ラット肝、 S-9、Aroclor 1254)	0.033-10mg/plate in DMSO standard plate	陰性	Prival et al.,1991 ³⁾

4 癌原性

4.1 B6C3F1 マウスに、メチルヘスペリジン(ビタミン P グループの一つ)の 0、1.25 又は 5% 含有食を 96 週間投与し、その後、正常食に戻し 8 週間飼育した。5%群の雌雄及び 1.25%群雌では成長遅延が見られ、それに伴った変化が臓器重量にも見られた。しかし、死亡率、一般症状には変化なかった。更に、血液学的、臨床化学的及び尿検査には異常は見られなかった。組織形態学的な検査では、悪性新生物、新生物発生頻度にも有意な変化は見られなかった。以上の結果は、メチルヘスペリジンには B6C3F1 マウスに対し発癌性がないことを示唆している。⁴⁾(Kurata et al., 1990)

5 生殖発生毒性

5.1 1 群 28 匹の Wistar Crl:(W1)WU BR 妊娠ラットを用い、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン(NHDC)の 0、1.25、2.5 又は 5%含有食を妊娠 0-21 日まで与えた。帝王切開時の動物数は夫々 25、22、23、23 匹であった。NHDC の摂取量は夫々 0、0.8-0.9、1.6-1.7、3.1-3.4g/kg/day であった。母獣の体重には影響は見られなかった。剖検時の観察では盲腸の肥大を除き、NHDC に起因する変化は見られなかった。繁殖率、妊娠率、黄体数、着床数、生仔数、死仔数、初期及び晩期吸収胚数、性比にも異常は認められなかった。妊娠子宮、胎仔摘出後の子宮、卵巣、胎盤等の平均重量にも変化なかった。胎仔の検査においても、外形、内臓及び骨格の異常は観察されなかった。以上、NHDC は 5%混餌投与、即ち、約 3.3g/kg/day の投与で有害作用はない。盲腸の肥大は、低消化性物質の大量投与に伴う生理的な適応現象であり、毒性所見ではないことが一般的に知られている。⁵⁾(Waalkens-Berendsen et al., 2004)