

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 ウルソデオキシコール酸
英文名 Ursodeoxycholic Acid

CAS 128-13-2

別名

収載公定書 JP(15)

用途 溶解剤

■最大使用量

静脈内注射 14mg

■単回投与毒性

該当文献なし

■反復投与毒性

ラット

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)

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)

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)

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)

■遺伝毒性

(Toxinet 資料)

試験	試験系	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, 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)

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)

■癌原性

該当文献なし

■ 生殖発生毒性

Sラット

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回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)

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)

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)

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)

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)

ウサギ

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)

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

肝に対する作用

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。空胞は一樣であり、青白い塩基性物質を含んでいた。炎症性の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)

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)

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。顕微鏡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)

■ヒトにおける知見

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ヵ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ヵ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)

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 ± 1.4 mg/min/kg)及びアミノピリン呼吸試験(0.60 ± 0.33 dose/kg/mmolCO₂)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 μ mol/Lに達し、その内UDCAは夫々90、103 μ 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)

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Ursodeoxy-chol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Ursodeoxy-chol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, Dodero 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 biliary 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

| メニューへ |

和名 液化石油ガス
英文名 Liquefied Petroleum Gas

CAS 68476-85-7

別名 LPガス

収載公定書 外原規(2006)

用途 噴射剤

■ 最大使用量

一般外用剤 47.4 mg/g、殺虫剤

以下については該当文献なし

■ 単回投与毒性

■ 反復投与毒性

■ 遺伝毒性

■ 癌原性

■ 生殖発生毒性

■ 局所刺激性

■ その他の毒性

■ ヒトにおける知見

■ 引用文献

| [メニューへ](#) |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 液糖
英文名 Liquid Sugar

CAS
別名
収載公定書 薬添規(2003)
用途 甘味剤、矯味剤

■ 最大使用量
経口投与22g

液糖100g中に精製白糖(Sucrose: CAS 57-50-1)を66.6～68.5gを含むために、精製白糖の成績を以下に記載する

■ GRAS (Sucrose: GRAS 184.1854)

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	腹腔内	14000 mg/kg	Babakina et al., 1965 ¹⁾
ラット	経口	雄: 35.4 g/kg 雌: 29.7 g/kg	Boyd et al., 1965 ²⁾
イヌ	静脈内	> 10 g/kg	Kuriyama, 1917 ³⁾

■ 反復投与毒性

ラットに精製白糖、果糖、ブドウ糖を80%濃度に混入した飼料を26週間与えた結果、摂餌量はいずれの投与群も対照群と比較して低値を示した。体重増加は対照群と差が認められなかったが、ブドウ糖群では体重増加抑制がみられた。心臓・肝臓・腎臓重量の増加、肝臓の脂肪沈着、血漿コレステロールの上昇、屠体及び肝臓の水分含量の減少、肝臓の蛋白含量の減少が認められ、その程度はブドウ糖、精製白糖、果糖の順に明らかであった。Harper & Worden, 1964 ⁴⁾

■ 遺伝毒性
ショ糖の成績

試験	試験系	濃度	結果	文献
染色体異常	CHO細胞	275nmol./L	陰性	Galloway et al., ⁵⁾
マウスリンフォーマTK試験	マウスリンフォーマL5178Y	直接法: 156.2-5000 µg/mL 代謝活性化法: 312.5-5000 µg/mL	陰性	McGregor et al., 1987 ⁶⁾
マウスリンフォーマTK試験	マウスリンフォーマL5178Y	直接法: 156-5000 µg/mL 代謝活性化法: 500-5000 µg/mL	陰性	Mitchell et al., 1988 ⁷⁾

■ 生殖発生毒性

糖尿病ラット及び健常ラットに精製白糖を飼料に7%混入して催奇形性を調べた。精製白糖群は糖尿病ラットで妊娠期間中に、健常ラットで妊娠前3-4週間及び妊娠期間中及び妊娠期間中に設けた結果、健常ラットに精製白糖を投与した2群では、いずれも胎児に奇形が認められた。しかし、血糖濃度の増加を考慮すると精製白糖による変化とは言い難い。一方、糖尿病ラット対照群では血糖濃度が低下しているにもかかわらず、奇形の発現は糖尿病ラット精製白糖群より低値であった。そのため、胎児への影響は、血糖濃度の変動によるものと考えられた。Ornoy & Cohen, 1980 ⁸⁾

BHE妊娠ラットに精製白糖を飼料に65%混入して、妊娠期間中、授乳期間中、妊娠期間及び授乳期間、離乳後の出生児への投与をそれぞれ設 行 った。出生児は142日目に屠殺した結果、出生児数及び出生児体重に変化は認められなかった。しかし、授乳期間中の体重増加は対照群と比較して妊娠期間中投与群及び授乳期間中投与群ともに抑制がみられた。Berdanier, 1975⁹⁾

フェレットに精製白糖及びエタノールを妊娠15～35日に強制経口投与した結果、精製白糖43.5%液を12 mL/kg (54810 mg/kg)を投与した群では、胎児毒性が認められた。McLain & Roe 1984¹⁰⁾

以下については該当文献なし

- 癌原性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

■ 引用文献

- 1) Babakina GS, Berezovskaya IV, Dmitrieva NV, Kagramanova KA, Kivman Gya, Kolbikova AS et al. Use of ionizing radiations for increasing the microbial purity of solid drugs. Pharm. Chem. J. 1981; 15: 139-146
- 2) Boyd EM, Godi I, Abel M Acute oral toxicity of sucrose. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1965; 7: 609-618
- 3) Kuriyama S the fate of sucrose parenterally administered. Am. J. Physiol. 1917; 43: 343-350
- 4) Harper KH, Worden AN Comparative toxicity studies on glucose, fructose and sucrose. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1964; 6: 365
- 5) Galloway SM, Deasy DA, Bean CL, Kraynak AR, Armstrong MJ, Bradley MO Effects of high osmotic strength on chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and DNA strand breaks, and the relation to toxicity. Mutation Research. 1987; 189:15 - 25
- 6) McGregor DB, Martin R, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ Responses of the L51178Y tk-/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay to coded chemicals 1. Results for nine compounds. Environ Mutagen 1987; 9: 143-160
- 7) Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI international. Environ. Mol. Mutagen 1988; 12: 103-194
- 8) Ornoy A, Cohen AM Teratogenic effects of sucrose diet in diabetic and nondiabetic rats. Isr. J. Med. Sci. 1980; 16: 789-791
- 9) Berdanier CD Effect of maternal sucrose intake on the metabolic patterns of mature rat progeny. Am. J. Clin. Nutr. 1975; 28: 1416-1421
- 10) McLain DE, Roe DA Fetal alcohol syndrome in the ferret (*Mustela putorius*) Teratology 1984; 30: 203-210

| メニューへ |

和名 エタノール
英文名 Ethanol

CAS 64-17-5

別名 アルコール(109611)、エチルアルコール

収載公定書 JP(14) USP/NF(28/23)(Alcohol) EP(5)(Ethanol) FDA

用途 安定(化)剤、可溶(化)剤、基剤、矯味剤、懸濁(化)剤、着香剤・香料、消泡剤、乳化剤、分散剤、防腐剤、保存剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤

■ 最大使用量

経口投与 3mL、その他の内用 0.997mL、静脈内注射 800mg、筋肉内注射 0.15mL、一般 外用剤 300mg/mL、経皮 0.6mL/mL、舌下適用 0.36mL/mL、直腸腔尿道適用 0.05mL/mL、眼科用剤 0.08mL/mL、耳鼻科用剤 0.01mL/mL、歯科外科用及び口中用 0.75mL/mL、その他の外用 0.7mL/mL、皮下注射 2mg

■ GRAS(184.1293)(Ethyl alcohol)

■ JECFAの評価

本溶剤の使用はGMPで特定されるものに制限すべきである。食事における役割を考慮するとごく少量の残留溶媒を確認することは緊急の案件ではないが、GMPの結果として生じる残留溶媒が重篤な毒性を有することはないと考えられる。

■ 単回投与毒性

LD50 (FAO Nutrition Meetings Report) ²⁾

動物種	投与経路	LD50	LD100	文献
マウス	経口	9488	—	Spector, 1956
	皮下	8285	—	Spector, 1956
	皮下	—	4700	Browning, 1953
	静脈内	1973	—	Spector, 1956
	吸入	—	29300ppm	Browning, 1953
ラット	経口	13660	—	Spector, 1956
	腹腔内	5000	—	Spector, 1956
	吸入	—	12700ppm	Browning, 1953
モルモット	腹腔内	5560	—	Spector, 1956
	吸入	—	21900ppm	Browning, 1953
ウサギ	経口	6300	—	Spector, 1956
	経口	9500	—	Spector, 1956
	経口	—	7890	Spector, 1956
	経口	—	9000-10000	Browning, 1953
ウサギ	腹腔内	—	3500	Browning, 1953
	静脈内	—	9400	Spector, 1956
ネコ	静脈内	—	3940	Spector, 1956
イヌ	経口	—	5500-6500	Spector, 1956
	皮下	—	6000-8000	Spector, 1956
	静脈内	—	5265	Spector, 1956
ヒト	経口	—	6000-8000	Wvon Oettingen, 1943

■ 反復投与毒性

マウス

1群10匹のマウスに通常飼料及び0.8, 4, 20%のエチルアルコールを含む飲料水を5週間供与した。投与量に依存した死亡率の増加がみられたが、生存動物の平均体重に影響は認められなかった。²⁾ (College Pharmaceutical Society, 1962)

16匹のマウスに50% アルコール溶液の0.1 mLを2日に1回、547日間直腸内投与した。2匹の動物に腫瘍がみられ、1匹では肉腫であった。別の実験では、雌雄各10匹に50%アルコール溶液の0.1 mLを2日に1回、554日間経口投与した。背部に2つの腫瘍が観察された。²⁾ (Krebs, 1928)

ラット

5匹の雌性ラットに40%アルコール水溶液の1 mLを、週3回41日間経口投与した。腫瘍の発現は認められなかった。²⁾ (Russell et al. 1941)

雄性ラットに15%アルコールを飲料水として供与した。177日後、腫瘍発現は認められなかった。²⁾ (Best et al. 1949)

エチルアルコール含有飼料を300日間供与したラットにおいて、病理学的変化は認められなかった。²⁾ (Nakahara & Mori, 1939)

ウサギ

64匹のウサギに20%アルコールの20-100 mL/日を、胃管を用いて304日間投与した。13匹が感染症により死亡したが、生存例に腫瘍の発現は認められなかった。²⁾ (Connor, 1940)

イヌ

23匹のイヌに40%水溶液の10 mL/kgを6～26ヵ月間投与した結果、腫瘍の発現は認められなかった。²⁾ (McNider & Donney, 1932)

■ 遺伝毒性

試験	試験系	濃度 μg/plate	結果	文献
復帰突然変異	ネスミチフス菌 (TA104, TA100, TA1535, TA98, TA97)	100-10000 μg/plate (± S9)	陰性	Zeiger E, 1992 ⁸⁾
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマL5178細胞	0.0922-0.738 mol/L (-S9) 0.414-0.517 mol/L (+S9)	陰性	Wangenheim IM, 1988 ⁷⁾

■ 癌原性

SD系雌雄ラットに、1及び3%濃度のエタノールを含む飲水を104週間供与した結果、がん原性を示唆する変化は認められなかった。⁴⁾ (Holmberg B et al. 1995)

■ 生殖発生毒性

妊娠イヌに妊娠1日から20週間、500 mL/日を混餌投与した結果、児動物に軽度ながら明らかな中枢神経系の形態学的及び生化学的変化が認められた。⁵⁾ (Marcinik et al. 1974)

SD系妊娠ラットの妊娠6日～12日に12.5%エタノールの0.015 mL/gを腹腔内投与した。妊娠12日に母動物の帝王切開を行い、胎児の検査を行った。150例中4例の胎児に心臓原基の発達の遅延が認められた。心臓の分化の変わりに、“S”状心管の拍動がみられた。頭部の変形及び中枢神経系の欠損も何例かにみられた。⁶⁾ (Ross et al. 1986)

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

エタノールによる直接の心臓機能低下が、実験動物への急性投与により認められた。心筋の収縮性及び運動効率に対する有害作用が、100 mg/dLという低い血中濃度で発現する。³⁾ (Gilman, 1980)

数種類の系統 (Swiss, BALB/c, DBA/2, CBA, C57BL/6, B6D2F1) の雌雄マウスに、95%エタノールの経皮投与(day 0, 2) 及びFCAの皮下投与 (day 2) を行い、day 9に95%エタノールの0.05 mLを耳介皮膚に経皮投与し、投与24時間後に厚さを計測した結果、皮膚の肥厚はみられなかった。Swiss系マウスにFCAとエタノール

の混合物の0.05 mLを背部皮下に投与するとともに腹部に経皮投与した。day 3, 5, 7, 10, 12, 14にエタノールを経皮投与し, day 7にFCAを皮下投与した。day 26に耳介皮膚に経皮投与し, 24及び48時間後に厚さを測定した結果, 変化は認められなかった。¹⁾ (Descotes, 1988)

■ヒトにおける知見

誤用

該当文献なし

その他 (FAO Nutrition Meetings Report)²⁾

エチルアルコールは経口もしくは吸入により主に脳に作用し, 初めは高次機能の抑制に働き, それから麻酔のようになる。ヒトの致死量は8-10 mL/kgもしくは1クオートのウイスキーあるいは0.5%以上の血液中濃度である。²⁾ (Haag et al. 1951, von Oettingen, 1943)

重篤でおそらく非可逆的な中枢神経系の障害により死亡が発現する。急性中毒は視力, 視野, 目の協調運動及び距離の判断に影響を及ぼす。蒸気は, 目及び気道系粘膜に軽度の刺激性を示す。ヒトと同様に動物においても耐性の形成が認められている。吸入では3500 ppmまでの濃度においては, 刺激性を示さないか, 自覚症状がないか, もしくは血中アルコール濃度の上昇も認められ。²⁾ (Treon, 1958)

中等度の用量は, 欲求及び食事の吸収を刺激する。高濃度では, 胃粘膜に対する刺激性を示す。²⁾ (Jacobs, 1947)

0.5 g/kg未満の摂取量ではヒトの行動への影響は認められず, 0.5-2 g/kgでは何らかの障害が現れ, 2 g/kgを超えると重篤な酩酊を示す。²⁾ (von Oettingen, 1943)

慢性的摂取により, 視覚障害及び随意筋の非協調運動を示す。²⁾ (Browning, 1965)

毎日160 gを超えるアルコールの10年以上の摂取により, 肝硬変を誘発する。²⁾ (Thaler, 1969)

肝臓におけるエタノールの特異的な酸化は, アルコール脱水素酵素活性の抑制にもかかわらず細胞内生化学の変化及び病理学的損傷を誘導し, NADを他の箇所から移動させる。²⁾ (Mistilis & Birchall, 1969)

ヒトでは栄養不足の二次的変化として, 電解質及び無機質の不均衡が生じる。心臓毒性は, マグネシウム減少症及び亜鉛減少症により発現する。エタノールは利尿剤であり, 比較的大量の水分を消費すると, 結果としてマグネシウム尿及び亜鉛尿が生じる。長期化した場合, 心臓のマグネシウム²⁾ (Heggtveit, 1964) もしくは亜鉛 (Wendt et al. 1966) の低下の二次的変化として心臓の障害が発現する。

20% w/v濃度の腹腔内投与により, 化学物質による腹膜炎, 脾炎及び腹腔内臓器の癒着が生じる。²⁾ (Wiberg et al. 1969)

■引用文献

- 1) Descotes J: J Toxicol Cutan Ocular Toxicol 7(4): 263-72. 1988.
- 2) FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48A (accessed; Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48aje18.htm>)
- 3) Gilman AG, Goodman LS, and Gilman A (eds.): Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co. Inc. 1980., p.378.
- 4) Holmberg B and Ekstroem T: The effects of long-term oral administration of ethanol on Sprague-Dawley rats ? a condensed report; Toxicology 96(2): 133-145, 1995.
- 5) Marciniak M et al: Neuropatol Pol 12(1): 27-33, 1974.
- 6) Ross CP et al: Can J Cardiol 2:160-163, 1986.
- 7) Wangenheim J and Bolcsfoldi G: Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds: Mutagenesis 3(3): 193-205, 1988.
- 8) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: Salmonella mutagenicity tests. V. Results from testing of 311 chemicals: Environ Mol Mutagen 19(suppl 21): 2-141, 1992.

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 エチレンジアミン
英文名 Ethylenediamine

CAS 107-15-3

別名 1,2-ethanediamine

収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 安定(化)剤、溶解補助剤

■ 最大使用量

静脈内注射 30mg、皮下注射 30mg

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50orLC50	文献
マウス	腹腔内 皮下	200 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
		424 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
ラット	経口 腹腔内 皮下	500 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
		76 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
		300 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
モルモット	経口	470 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾
ウサギ	経皮	730 mg/kg	Lewis, 1996 ⁷⁾

■ 反復投与毒性

ウサギにおいて、エチレンジアミンの反復投与により、出血及び気管支肺炎、腎炎、肝臓の変性を伴う肺浮腫が認められた。²⁾ (Clayton (ed.) 1993-1994)

エチレンジアミン含有飼料 (2.7 g/kg/day) を7日間、ラットもしくはマウスに供与した。体重増加量及び臓器重量の低下が高用量でみられた。ラットに混餌飼料を用いて0.05, 0.25, 1.00 g/kg/dayを3か月間供与した結果、体重増加量の顕著な低下が高用量群の雌雄で認められた。投与期間中の死亡はみられなかった。用量依存的な肝臓の多形性及び軽度の肝細胞変性が認められた。¹⁰⁾ (Yang et al. 1983)

マウスを用いた90日間経口投与試験において、600 mg/kg群では全例が死亡した。無毒性量は100 mg/kg/dayであった。より高い用量において、腎臓の障害が認められた。ラットでは、800 mg/kg群で65%が死亡した。腎臓及び子宮への影響が、600及び800 mg/kg群で認められた。眼の変化 (白内障、結膜炎、角膜の混濁、網膜の萎縮) が、ラットのすべての用量でみられた。¹⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991)

■ 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	0.01-1 mg/plate (±S9)	陰性	Leung, 1994
	ネズミチフス菌 (TA7001, TA7002, TA7003, TA1537, TA98)	50-1000 µg/mL (-S9)	陰性	Gee, 1998
	ネズミチフス菌 (TA7004, TA7005, TA7006)	50-1000 µg/mL (-S9)	陽性	Gee, 1998
	ネズミチフス菌 (TA7006)	50-500 µg/mL (-S9)	陰性	Gee, 1998
優勢致死試験	ラット	? (交配前23週間投与)	陰性	Slesinski RS, 1983 ⁸⁾

■ 癌原性

Classification: D (ヒトのがん原性物質には分類されない)⁹⁾ (IRIS, 2000)

C3H系雄性マウスに、1%エチレンジアミン水溶液の25 μ Lを一生涯に相当する期間経皮投与した。がん原性を示唆する変化は認められなかった。⁴⁾ (Depass et al. 1984)

■ 生殖発生毒性

CD-1系妊娠マウスにエチレンジアミンの400 mg/kgを、妊娠6～13日に飲水に混じて供与した。出生児体重の低下がみられた。母動物への影響は認められなかった。⁶⁾ (Hardin et al. 1987)

妊娠ウサギ (NZW) の妊娠6～19日に、エチレンジアミン0, 10, 40, 80 mg/kgを経口投与した。ウサギの器官形成期投与における無毒性量は80 mg/kg以上と考えられた。(NTO, 1993)

■ 局所刺激性

エチレンジアミンの蒸気は眼、粘膜、気道に対する刺激性を示し、液体は皮膚腐食性及び角膜損傷の原因となる。ラットにおける蒸気 (484 ppm) の反復曝露により、脱毛、肺、腎臓、肝臓の損傷が発現し、225及び132 ppmにおいてもより軽度の発現が認められる。125 ppmの37時間曝露では、影響はみられなかった。ラットにおいて、300 mg/kgの腹腔内投与により尿細管障害及び蛋白尿が認められた。²⁾ (Clayton (ed.), 1981-1982)

エチレンジアミンの原液はウサギの皮膚において腐食性を示し、6～12分で組織は完全に破壊された。10%濃度では中等度の、1%では軽度の刺激性を示し、0.1%では皮膚反応は認められなかった。¹⁾ (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991)

■ その他の毒性

感作性

Hartley系アルビノモルモットを用いてEDTA Naもしくはエチレンジアミンのパッチテストを行った。エチレンジアミン投与動物において、感作性が確認された。(Henck JW et al. 1980)

モルモットを用いて、エチレンジアミン (EDA) の感作性をDNCBと比較した。EDAの感作能が認められた。経口投与による免疫寛容は、いずれの化合物においても誘導されなかった。⁵⁾ (Eriksen K, 1979)

■ ヒトにおける知見

該当文献なし

■ 参考文献

- 1) American Conference of Government Industrial Hygienists, Inc. Documentation of the Threshold Limit Value and Biological Exposure Indices. 6th ed. Volume I, II, III. Cincinnati, OH: ACGIH, 1991. , p.603.
- 2) Clayton GD and Clayton FE (eds.): Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. volume 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 3rd ed. New York John Wiley Sons, 1981-1982., p3136.
- 3) Department of Health, Human service, National Institute of Environmental Health Sciences. National Toxicology Program; Developmental Toxicity Studies of ethylenediamine (CAS no. 107-15-3) in New Zealand White rabbits. NTP study no. TER92020. (March 1993). <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/pub-TT0.html> as of August 19, 2002.
- 4) Depass LR, Fowler EH, Tang RSH: Dermal oncogenicity studies on ethylenediamine in male C3H mice; Fundam Appl Toxicol 4(4):641-645, 1984.
- 5) Eriksen K: Contact Dermatitis 5(5): 293-296, 1979.
- 6) Hardin BD et al: Teratog Carcinog Mutagen 7: 29-48, 1987.
- 7) Lewis RJ (ed.): Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volume 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p.1947.
- 8) Slesinski RS et al.: Mutat Res 124(3-4): 299-314, 1983.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) on Ethylene diamine (107-15-3) Available form: <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris> on the substance file list as of March 15, 2000.
- 10) Yang RSH et al: Fundam Appl Toxicol 3(6): 512-520, 1983.

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 エリスリトール

英文名 Erythritol

CAS 149-32-6

別名 エリスロー、Erythrol

収載公定書 薬添規(2003) EP(5)

用途 矯味剤

■ 最大使用量

経口投与5 g

■ GRAS(GRN000076)

■ JECFAの評価

甘味料としての1日許容摂取量(ADI)は、規定できない。

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス ?	☐ 腹腔内	☐ 7000-9000 mg/kg	Beck et al., 1936 ¹⁾
マウス ?	☐ 腹腔内	☐ 約8000-9000 mg/kg	Beck et al., 1936 ¹⁾
ラット ?	☐ 経口	☐ >18000mg/kg	Beck et al., 1936 ¹⁾
ラット雄	☐ 静脈内	☐ 6600 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット雌	☐ 静脈内	☐ 9600 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット雄	☐ 皮下	☐ >16000 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット雌	☐ 皮下	☐ >16000 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット雄	☐ 経口	☐ 13100 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
ラット雌	☐ 経口	☐ 13500 mg/kg	Yamamoto et al., 1987 ¹⁾
イヌ 雄	☐ 経口	☐ >5000 mg/kg	Ozeki et al., 1988 ¹⁾

■ 反復投与毒性

マウス

1群各10匹の雌雄CD-1マウスにエリスリトールの7.5、15および30 g/kg/day相当量を13週間混飼投与した。15および30 g/kg/dayでは、雌雄とも摂水量、尿量、尿中蛋白排泄量およびマーカー酵素が増加し、30 g/kg/dayでは、雄で体重減少、雌で腎重量の増加、雌雄とも盲腸重量の増加がみられた。しかしながら、これらの変化は生理的な変動範囲内であり、毒性変化ではないと思われた。無影響量は7.5g/kg/dayであった。¹⁾ (Til et al., 1992, 1996)

ラット

1群各6匹の雌Wistarラットにエリスリトールの5および10 g/kg/day相当量を28日間混飼投与した。5 g/kg/day以上で尿量の増加が、10 g/kg/day群では一過性の下痢、摂水量の増加、盲腸重量の増加および血清中のトリグリセロール量の減少が認められた。最小影響量は5 g/kg/dayであり、無毒性量は求められなかった。¹⁾ (Oku & Noda, 1990)

1群各10匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールの、雄では5.4および11 g/kg/day相当量を、雌では5および9.9 g/kg/day相当量を28日間混飼投与した。低用量および高用量とも雄では、腎重量の増加、雌では盲腸および脾臓重量の増加がみられ、高用量では雄で盲腸重量の増加、雌で腎重量の増加が、また雌雄とも血漿アルカリフォスファターゼの上昇がみられた。最小影響量は5 g/kg/dayであり、無毒性量は求められなかった。

¹⁾ (Til & Wijnands, 1991; Til & Modderman, 1996)

1群各12匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールの0、1、2、4および8 g/kg/dayを13週間経口投与した。さらに0、4および8 g/kg/day投与では、1群各6匹の雌雄ラットに4週間の回復期間を設定した。4 g/kg/day群では、雄では血漿中Naの減少、腎重量の増加および副腎の類洞拡張が、雌では血中尿素窒素の増加が、また雌雄とも下痢および/または軟便、尿中のNaおよびCl排泄量の増加がみられた。8 g/kg/day群では下痢と

ともに、自発運動の減少、摂水量の増加、血漿中のNaおよびCl濃度の減少、血中尿素窒素の増加、尿量、尿中のNa、KおよびClの排泄量増加、腎および副腎重量の増加および尿細管の拡張がみられた。雄の腎重量増加を除いて、これらの所見には回復性が認められた。無影響量は2 g/kg/dayであった。¹⁾ (Yamamoto et al., 1989)

1群各15匹の雄Wistarラットにエリスリトールの0、2.5、5および10 g/kg/day相当量を13週間混餌投与した。10 g/kg/dayでは尿量、摂水量、尿中NAG、血清アルカリフォスファターゼおよび盲腸重量の増加がみられた。無影響量は5 g/kg/dayであった。¹⁾ (Til et al., 1991, 1996)

1群各22匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールの0、1、1.73および3 g/kg/dayを180日間静脈内投与した。さらに、1 g/kg/day群を除いて各群6匹のラットに4週間の回復期間を設定した。1.73g/kg以上の用量で、雄では体重および血清Kの減少、雌では血中尿素窒素の増加が、また雌雄ともに摂水量、尿量、網赤血球、副腎および腎重量の増加がみられた。回復期間終了時には、雄の高用量で体重増加抑制がみられ、雌の中間および高用量で尿量増加が継続していた。無影響量は1 g/kg/dayであった。¹⁾ (Kamata et al., 1990a)

イヌ

1群各3匹の雌雄ビーグルにエリスリトールの0、1.25、2.5および5 g/kg/dayを13週間経口投与した。さらに0、2.5および5 g/kg/dayでは、1群各2匹の雌雄に4週間の回復期間を設定した。雌雄とも2.5および5 g/kg/day群において、嘔吐、下痢および/または軟便、摂水量の増加、胸腺の萎縮がみられた。また5 g/kg/dayでは、尿量増加、尿潜血および腎臓の病理組織学的変化がみられた。症状、生化学検査および尿パラメータは、4週間の回復期間で消失したが、胸腺の萎縮および腎臓の異常は回復しなかった。無影響量は、1.25 g/kg/dayであった。¹⁾ (Yamaguchi et al., 1990)

1群各4匹の雌雄ビーグルにエリスリトールの0、1、2.2および5 g/kg/dayを180日間静脈内投与した。さらに0、2.2および5 g/kg/day投与では、1群各2匹の雌雄に4週間の回復期間を設定した。雄では1 g/kg/dayで摂水量の増加、雌で血中尿素窒素の増加および嘔吐がみられた。高用量群では、雄で尿中Cl増加およびK減少、前立腺間質の繊維化および腺房上皮の萎縮が、雌雄で嘔吐、摂水量および尿量の増加、膀胱出血による赤色尿、尿中Na増加がみられた。無影響量は求められなかった。¹⁾ (Kamata, 1990b)

1群各4匹の雌雄ビーグルにエリスリトールの0、0.7、1.7および3.8 g/kg/day相当量を53週間混餌投与した。3.8 g/kg/day群で雌雄とも摂水量および尿量の増加がみられたことから、無影響量は1.7 g/kg/dayであった。

¹⁾ (Dean & Jackson, 1992; Dean et al., 1996)

■ 遺伝毒性

試験	試験系	濃度 μg/plate	結果	文献
復帰変異	ネズミチフス菌TA98、 TA100、TA1535、TA1337 およびTA1538	370-30000 μg/plate	陰性	Blijleven, 1990 ¹⁾
復帰変異	ネズミチフス菌TA98、 TA100およびTA1337 大腸 菌WP2uvrA	15.8-5000 μg/plate	陰性	Kawamura et al., 1996 ¹⁾
染色体異常	チャイニーズ・ハムスター 由来CHL/IU	1.25-10 mmol/L	陰性	Nakatsuru et al., 1988 ¹⁾ Kawamura et al., 1996 ¹⁾

■ 癌原性

長期毒性試験とがん原性

ラット

1群各20匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールを雄で0、0.46、1.4および5 g/kg/day相当量、雌で0、0.54、1.7および7.5 g/kg/day相当量を78週間混餌投与した。高用量群で飲水量の増加、血漿アルカリフォスファターゼの上昇、尿量および尿中Ca排泄の増加が認められた。無影響量は1.4 g/kg/dayであった。¹⁾ (Til & van Nesselrooij, 1994)

1群各50匹の雌雄Wistarラットにエリスリトールを雄で0、0.86、2.2および4.6 g/kg/day相当量、雌で0、1、2.6および5.4 g/kg/day相当量を104週間混餌投与した。最高用量でもがん原性は認められなかった。中用量

以上で、雄では尿量の増加、また雌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)

■ 生殖発生毒性

受胎能および着床までの初期胚発生

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(陰栓が認められた日)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(陰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)

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(陰栓が認められた日)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(陰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)

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)

胚・胎児発生

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)

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 Prooije et al., 1996b)

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)

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

腎毒性

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)

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)

■ヒトにおける知見

誤用

該当文献なし

その他

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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人の健康男性(27-59歳で平均45歳、56-61kg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)

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)

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)

3人の男性(平均年齢65.6歳)および8人の女性(平均年齢50.4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>)

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council