

和名 エリソルビン酸
英文名 Erythorbic Acid

CAS 89-65-6

別名 Gイソアスコルビン酸、アラボアスコルビン酸、Isoascorbic acid、D-Araboascorbic acid、D-Erythro-hex-2-enonic acid-lactone、INS 315

収載公定書 薬添規(2003) 食添 外原規(2006)

用途 安定(化)剤、抗酸化剤

■ 最大使用量

経口投与 539.52mg

■ GRAS (182.3041)

■ JECFAの評価

各種の実験動物、微生物等における毒性試験等にもとづいて、一日許容摂取量(ADI)は特定しない(第37回会議 (1990))¹⁾。

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50orLC50	文献
マウス 雄	□ 経口	□ 8300 mg/kg	Orahovats, 1957 ¹⁾
ラット	□ 経口	□ 18000 mg/kg	Orahovats, 1957 ¹⁾

■ 反復投与毒性

ラット36週間反復投与試験: 1群10匹の雄ラットに、エリソルビン酸を1%若しくは0%含む餌を36週間与えた。生育速度、死亡率は検体投与群と対照群間で差がなかった。種々臓器の肉眼及び顕微鏡検査の結果、エリソルビン酸投与による病変は認められなかった。¹⁾(Fitzugh & Nelson, 1946)

ラット2年間反復投与試験: 1群10匹のラットに、エリソルビン酸を1%若しくは0%含む餌を2年間与えた。生育速度、死亡率及び病理組織検査結果は、エリソルビン酸投与による異常は認められなかった。¹⁾(Lehman et al, 1951)

ラット長期反復投与試験: 1群 匹のF344雄ラットに、エリソルビン酸を5%若しくは0%含む餌を168日間与えた。8, 16, 24週に尿検査すると共に膀胱上皮を走査顕微鏡で調べた。エリソルビン酸投与群ラットの尿は投与日数の経過と共にpHが上昇し、濃度は低下した。しかし、肥厚など形態学上の変化は粘膜では認められなかった。²⁾(Shibata et al., 1985)

モルモット¹⁾

(Williams & Hughes, 1972) 記載未了

イヌ

イヌ長期反復投与試験: 一群雌雄それぞれ2匹のビーグル犬に、エリソルビン酸を経口で連日1g 240日間、若しくはクエン酸を経口で連日5g 50日間次いで7.5g 190日間与え、第三群は無添加の対照群とした。その結果、検体投与による毒性はいずれの群でも認められなかった。すなわち、血液生化学、血液学試験では、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、沈降速度、尿素窒素、フィブリノーゲン、グルコース、総及び遊離体コレステロール、総たん白、アルブミン、グロブリン、無機体リン、アルカリフォスファターゼ、尿素S.G.、pH、尿試験では尿中血液、糖、たん白において、検体投与に関連する変化はなかった。投与終了後全動物を解剖した。肉眼及び組織学的検査でも変化は認められなかった。¹⁾(Orahovats, 1957)。なお、本試験報告は要約のみであった。

■ 遺伝毒性¹⁾

試験	試験系	濃度	結果
Ames	S. typhimurium TA100 TA92、TA1532 TA94、TA98、TA1537	Erythorbic acid 5-50mg/plate □	□ 弱陽性 陰性

(他 多数あり、記載未了)

■ 癌原性

該当文献なし

■ 生殖発生毒性

マウス

マウス妊娠期催奇形性試験: CD-1マウスにエリソルビン酸0、10.3、47.6、221.9、若しくは1030 mg/kg体重を強制経口で妊娠6日から15日まで与えた。17日目に帝王切開して胎児を取り出し着床数と母動物の尿性器異常を検査した。生存胎児数と胎児体重を測定した後、胎児の外観を検査し異常の有無を調べた。次いで胎児を剖検して骨格及び軟組織(soft tissue, 内蔵?)異常を検査した。これら指標において処置群は対照群と有意な差を認めなかった。¹⁾ (Food and Drug Res. Labo., 1974)。

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

(Effect on bone mineralization)

(Collagen and elastin synthesis in vivo)

(Effect on bioavailability and toxicity of metals)

(Interactions between erythorbic acid ascorbic acid)

(Nitrosation in vivo)

■ ヒトにおける知見

組織中のアスコルビン酸がエリソルビン酸で置き換えられる可能性を検討する目的で、予め500 mgのアスコルビン酸を7日間与えた健康人5人に300 mgのエリソルビン酸を摂取させ、尿中のアスコルビン酸濃度を測定した。尿分析の結果エリソルビン酸はアスコルビン酸排泄に影響を与えず、組織のアスコルビン酸を有意に置換することはなかった。¹⁾ (Kadin & Osada, 1959)。

アスコルビン酸の代謝、状態(status)にエリソルビン酸が与える影響を健康な非妊娠の女性11人で検討した。被検者は代謝装置下、ビタミンCを除いた規定食を54日間摂った。24日後に、エリソルビン酸600mg/日の有り、なしの条件下、アスコルビン酸量を次第に増加させて摂取させた(30mg/日、60mg/日、90mg/日、それぞれ10日間)(以下、要約未了)(Sauberilich, et al, 1989)。

■ 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.28 Erythorbic acid and its sodium salt 1991 (accessed: Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono>)
- 2) Shibata et al., J. Toxicol. Soc 1985; 10: 197-208

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 エリソルビン酸ナトリウム

英文名 Sodium Erythorbate

CAS 6381-77-7

別名 イソアスコルビン酸ナトリウム, Sodium isoascorbate, Sodium salt of 2,3- didehydro-D-erythro-hexono-1,4-lactone

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7)

用途 安定(化)剤、懸濁(化)剤

■最大使用量

経口投与786.2mg、一般外用剤 1mg/g、その他の内用 786.2mg

■JECFAの評価

各種の実験動物、微生物等における毒性試験等にもとづいて、一日許容摂取量(ADI)は特定しない。¹⁾(第37回会議, 1990)

■単回投与毒性

該当文献なし。エリソルビン酸を参照。

■反復投与毒性

マウス

マウス10週間反復投与試験: 1群10匹の8週令B6C3F1雌マウスに、エリソルビン酸ナトリウムを0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 若しくは10%含む飲水を10週間与えた。投与終了後全ての生存動物をと殺、解剖し主要内臓臓器につき病理組織検査した。5%雄群の平均体重増は対照群の90%以下であったが、同雌群は対象群より高く、最大許容量(MTDは雄、雌それぞれ2.5、5%であった。同最大許容量以上の濃度を与えた動物の臓器を組織学的に検査した結果、肝臓細胞の顕著な萎縮、脾臓リンパ節の顕著な萎縮と腎小管上皮の水疱が認められた。対象群及びMTD若しくはそれ以下の濃度群動物ではこれら変化は認められなかった。なお、本試験では処理群の飲水中のナトリウムイオンに対する対照は設けられていない。¹⁾(1, Inai et al, 1989)

ラット

ラット13週間反復投与試験: 1群10匹のF344/DuCrj雌雄ラットに、エリソルビン酸ナトリウムを0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 若しくは10%含む飲水を13週間与えた。10%投与群動物は全て飲水を摂ることなく、2-5週で死亡した。5%投与雄群動物の3匹、同雄群動物の1匹が投与開始後4日以内に死亡下。2.5%投与群動物は全て投与終了まで生残した。増体重は、飲水中2.5%投与群は雄で12%、雌で6%対照群より抑制された。¹⁾(1, Abe et al, 1984)

■遺伝毒性

Ames試験、染色体異常試験において陰性であった。

■癌原性

長期毒性・癌原性

マウス

マウス長期毒性・癌原性試験: 1群50匹のB6C3F1雄マウスに、エリソルビン酸ナトリウムを0, 1.25, 若しくは2.5%(MTD)含む飲水を、また、雌マウスには同上物質を0, 2.5.若しくは5%(MTD)含む飲水を8週令から96週間与え、次いで通常の飲水を14週間与えた。試験動物は定期的に体重を測定し、飼育途中で死亡若しくは瀕死状態の動物は解剖した。飼育期間終了後全ての動物をと殺、解剖した。全ての内臓及び腫瘍は重量を測定し、剖検及び組織学的検査を行った。検体投与群動物の平均体重は対照群と全般的に同等であったが、試験終了時点の体重は用量依存的に検体投与群で増加し、連動して心臓、肺、腎臓、及び脳の相対重量は低下した。肝臓、造血器官、肺、外皮組織を含め様々な部位で腫瘍が認められたが、頻度及び腫瘍原因で死亡に到る期間が、対照群に比べて投与群が有意に高い部位はなかった。エリソルビン酸ナトリウムはB6C3F1マウスへの経口投与で腫瘍誘発性はないものと結論される。¹⁾(Inai et al, 1989)

ラット

ラット104週間反復投与試験:雄、雌それぞれ1群52匹、50匹のF344/DuCrjラットに、エリソルビン酸ナトリウムを0、1.25若しくは2.5%含む飲水を8週令から104週間与え、次いで通常の飲水を8週間与え、飼育を終了した。全てのラットを剖検し、主要臓器、病変(詳細情報掲載なし)について病理組織検査した。2.5%投与群は両性とも40週から90週までの体重増が抑制され、対照群に比べての不足量は雄、第88週において8.5%、雌、第85週において15.5%であった。1.25%投与群では体重増の抑制はなかった。投与群における検体の総摂取量は、雄の1.25%、2.5%投与群においてそれぞれ217g/ラット、430g/ラット;雌の1.25%、2.5%投与群においてそれぞれ206g/ラット、583g/ラットであった。試験期間生存動物数の割合は60%から82%、腫瘍を認めた動物の平均寿命は3群間で同等であった:即ち、雄の対照群、1.25%、2.5%群でそれぞれ117週、114週、111週、雌ではそれぞれ114週、113週、113週であった。高用量群の2匹を除いて雄動物では、精巣の間質細胞腫が認められた(本ラット系統株に特徴)。雄動物における他の腫瘍の頻度は対照群、1.25%、2.5%群で、それぞれ80%、69%、78%で、白血病、好クローム細胞腫、乳腺線維線腫、及び中皮腫(mesothelima)が6-18%と、比較的多かった。雌動物における腫瘍頻度は対照群、1.25%、2.5%群で、それぞれ94%、88%、78%であり、高投与群の頻度は対照群より有意に低く、腫瘍の種類は3群間で同様であった。投与に基因する腫瘍の誘発若しくは良性腫瘍から悪性腫瘍への変移(transformation)はなく、エリソルビン酸ナトリウムはF344ラットで発がん性はない、と結論されている。¹⁾ (Abe et al,1984)

■ 生殖発生毒性

ラット

ラット妊娠期催奇形性試験:Wistarラットにエリソルビン酸ナトリウムを0、0.05%、0.5%、若しくは5%含む餌を妊娠7日から14日まで与えた。妊娠20日目にそれぞれの群の母動物5-7匹をと殺し、胎児の催奇形性を調べた。外表異常を記録し、同腹胎児の半数について骨格異常を調べた。残りの半数胎児はBouin液で固定し、軟組織(soft tissue、内蔵?)異常をWilson法で調べた。別に、それぞれの群の5匹の母動物を分娩させ生存児数及び死産児数を記録した。同腹の小動物数は雄・雌それぞれ4匹に標準化し、新生児の生育を離乳まで10週間さらに飼育した。離乳後母動物をと殺し、着床残遺物数を数えた。妊娠中母動物の増体重の異常、毒性の兆候が認められた母動物はなかった。投与群と対照群間で、子宮内胎児死亡数、母動物当たりの生存胎児数、胎児性別比、胎児体重若しくは胎盤重量の有意差はなかった。投与母動物群からの新生児の外表、骨格、軟組織検査で催奇形性はなく、又、生後発達には正常であった。¹⁾ (Ema et al., 1985)

ラット妊娠期催奇形性試験:Wistarラットにエリソルビン酸ナトリウムを0、9.0、41.8、194若しくは900mg/kg体重で妊娠6日から10日まで経口投与した。投与群と対照群間で着床率、出産生存児数に差はなく、又、外表、骨格及び軟組織の形態異常は認めなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Laboratories, 1974)

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

Effect on bone mineralization

Collagen and elastin synthesis in vivo

Effect on bioavailability and toxicity of metals

Interactions between erythorbic acid ascorbic acid

Nitrosation in vivo

Tumor promotion

■ ヒトにおける知見

該当文献なし

■ 引用文献

1) WHO Food Additive Series No.28 Eryorbic acid and its sodium salt 1991 (accessed: Oct.

| [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 塩化亜鉛
英文名 Zinc Chloride

CAS 7646-85-7

別名

収載公定書 JP(15)、外原規(2006)、USP/NF(28/23) EP(5)

用途 安定(化)剤、持続化剤

■ 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、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。

■ 単回投与毒性

化合物	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	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	1374	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	2460	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⁾

■ 反復投与毒性

ラット

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)

ウサギ

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)

■ 遺伝毒性

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)

■ 癌原性

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(辜丸)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)

■ 生殖発生毒性

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)

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

該当文献なし

■ ヒトにおける知見

該当文献なし

■ 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>)

| メニューへ |

和名 塩化亜鉛溶液
英文名 Zinc Chloride Solution

CAS

別名

収載公定書

用途 安定(化)剤

■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、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。

以下の項目については、【塩化亜鉛】の項を参照

- 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

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>)

| メニューへ |

和名 塩化アルミニウム
英文名 Aluminium Chloride

CAS 7446-70-0

別名 Aluminum Chloride, Pearsall, Trichloroaluminum, Aluminium Trichloride

収載公定書 薬添規(2003)、外原規(2006)、USP/NF(28/23)、EP(5)

用途 増強剤

■ 最大使用量

筋肉内注射 1.5mg、皮下注射 1.5mg

■ JECFAの評価

アルミニウムの暫定週間耐容摂取量は7.0mg/kgである。

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。

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	3800mg/kg (770mgAl/kg)	Ondreicka et al.,1966 ¹⁾
ラット	経口	3700mg/kg	Spector,1956 ¹⁾
ラット	経口	1100mg/kg	Berlyne et al.,1972 ¹⁾
ラット	経口	1500mg/kg	Berlyne et al.,1972 ¹⁾

■ 反復投与毒性

ラット

ラット20匹に塩化アルミニウムを毎日3カ月間腹腔内投与した。骨中にアルミニウムが蓄積した(163±9ppm骨灰中)。それらは透析患者中に観察される量に匹敵し、約8週で骨軟化症に進んだ。投与終了後、軟骨内骨化は正常に復したが、増加した骨アルミニウムと骨軟化症は、49日間持続した。⁴⁾ (Ellis et al.,1979)

アルミニウム経口投与後の血液形態学的パラメータの経時的・用量依存的变化を評価することを目的に研究を行った。雌性Wistarラットに塩化アルミニウム(100mgAl/kg)を21日間投与した。形態学的評価項目は赤血球(RBC)、ヘモグロビン(HGB)、ヘマトクリット(HCT)、血清鉄濃度(Fe)、MCH、MCHC、絶対補正網状赤血球数、白血球数、血小板数であり、3、7、14、21日目に評価した。その結果、投与1週後にラット血中のRBC、HCT、HGB、Feが減少した。血小板数の増加が他のパラメーターの変化に先駆けて起こった。ラットへのアルミニウム経口投与は正球性貧血を引起すことが明らかになった。⁶⁾ (Chmielnicka et al.,1994)

4週齢の正常Wistar Kyotoラットを無作為にアルミニウム投与群と対照群に分割した。投与群は16週間毎日、1日量として4%塩化アルミニウム0.3mlを腹腔内投与した。網膜は塩化アルミニウム投与開始8、12、16週後に透過型電子顕微鏡(TEM)とエネルギー分散型X線分析器(EDXA)で観察した。アルミニウム投与群では血清アルミニウム濃度が統計的に有意に増加した(P<0.001)。また注射開始16週後に網膜の顕著な病理学的変化:網膜色素上皮層の非薄化、視細胞の外節膜、内節膜及び核の消失、外網状層・内網状層、外顆粒層・内顆粒層の高密度の不規則顆粒、網膜色素上皮層と内顆粒層の間に残った細胞の高密度顆粒を認めた。EDXAでは高密度不規則顆粒中にアルミニウムを認めた。腹腔内投与されたアルミニウムはラット網膜に集まり視細胞を破壊し網膜に有害であることが明らかになった。⁸⁾ (Lu et al.,2002)

■ 遺伝毒性
該当文献なし

■ 癌原性
該当文献なし

■ 生殖発生毒性

マウスに塩化アルミニウム平均19.3mgAl/kg/dayを飲水として与え、3世代観察した。第1世代仔では、生殖発生への有害作用あるいは肝臓、脾臓、腎臓への組織病理学的変化を示さなかった。血液学的にも変化は示されなかった。しかし、アルミニウム用量を2倍にすると第2、3世代仔では成長が遅れた。¹⁾ (Ondreicka et al.,1966)

BALB/C雌マウス40匹に妊娠7-16日の間塩化アルミニウムを与え、母体、胎仔に対する毒性、組織蓄積を検討した。用量は腹腔内投与で200mgAlCl₃/kg/day、経口投与で最高300mg/kg/dayであった。腹腔内投与では200mgAlCl₃/kg/dayで母動物が全例妊娠10日目に死亡、150mgAlCl₃/kg/dayで肝臓アルミニウム含量が有意に上昇した。胎盤、胎仔中アルミニウム含量も有意に上昇したが用量反応性は明確でなかった。経口投与では母体肝臓中のアルミニウム含量、胎仔あるいは胎盤重量に影響を与えなかった。胎盤、胎仔中のアルミニウム含量はわずかに上昇したが、用量反応性は示さなかった。アルミニウム投与群の母体では用量に依存して胎仔吸収が増加し産仔数が低下した。¹⁾ (Cramer et al.,1986)

妊娠ラットへ塩化アルミニウムあるいは乳酸アルミニウムを妊娠第1日から第21日まで種々の用量で経口投与した。胎仔の致死率、体重増加、運動神経の成熟への影響を検討した。胎仔数に対する影響は認められなかったが、第1週に致死率が増大し、その作用は乳酸アルミニウムより塩化アルミニウムが強かった。体重増加は一時的に遅延し回復したが、回復は胎仔数の減少に帰せられた。生存胎仔の運動神経の成熟の検討では、生後2週間重大な障害を示した。²⁾ (Bernuzzi et al.,1989)

雌ラットに分娩後12日間塩化アルミニウム(10mgAl/kg/day)を腹腔内投与した。摂食量減少とそれに伴う体重減少が観察された。出生後7日目より、薬物投与された雌親の仔らは成長遅延を示した。対照に比較して、投与1日目に雌親の母乳中にかなり高レベルのアルミニウムが認められた。更に血漿、肝臓、脾臓、腎臓のアルミニウムレベルも対照に比較して有意に高値を示した。他方、投与群、非投与群の雌親の仔らの同一組織ではアルミニウムレベルに相違はなかったアルミニウム投与による血漿珪素レベルの変化は母仔共に認められなかった。⁵⁾ (Muller et al.,1992)

若齢ラットに胃内挿管法により、塩化アルミニウム(100mgAl/kg/day)と乳酸アルミニウム(100と200mgAl/kg/day)を生後5~14日に投与した。この処置により体重が減少し、 α 1グロブリンは増加したが、全タンパク及びアルブミンの血漿中濃度が減少した。平均体重の減少は摂食量低下、一時的栄養不足、肝臓の蛋白合成低下など種々の理由に帰せられる。 α 1グロブリンの増加は炎症の進展を示す。⁷⁾ (Cheroret et al.,1995)

■ 局所刺激性
該当文献なし

■ その他の毒性
マウス

マウスを用い、rota-rod treadmill上での熟練運動機能に対する塩化アルミニウムの影響を検討した。その結果、塩化アルミニウムはその投与期間に応じてマウスの運動協調性を障害した。⁹⁾ (Sahin et al.,1995)

ウサギ

ウサギに塩化アルミニウム、塩酸(対照群)の脳室内注射を行なった。また、無処置群も用意した。手術後6日目より4日間、条件刺激(音調)と無条件刺激(空気吹音)への瞬膜反射の古典的条件付け(1日100回)を行なった。無処置群、塩酸群では容易に条件付け応答を獲得し

た。一方、アルミニウム投与群では4日経っても条件付け応答を得られなかった。アルミニウム投与群での条件付けの破壊は、感覚あるいは運動過程の欠落、病気に帰せられなかった。神経病理学的分析により、広範囲の神経原繊維濃縮体の生成によることが示された。さらに神経原繊維変質の程度は条件付けの程度と有意な負の相関を示した。³⁾ (Pendlebury et al., 1988)

■ヒトにおける知見

ヨウ素デンプン法で片側分節性皮膚多汗症と診断された若齢女性(原因不明)にアルコール性20%塩化アルミニウム6水和物溶液(Drysol)をプラスチック製ラップを使用し適用した。反応は良好であったが、繰り返しの使用で汗疹(あせも)を生じた。¹⁰⁾ (Dworin et al., 1978)

アルミニウムに対する過敏性反応はかなり遅発性でアルミニウム含有制汗剤の連続使用や減感作療法・ワクチンのアルミニウムアジュバントによって起ることが報告されている。免疫療法を受けて、持続そう痒性皮下結節を生じた5人の患者を診るとその結節は、組織学的にはアルミニウムに対する遅延型過敏症と同様肉芽腫反応を呈していた。2%塩化アルミニウム水溶液でのパッチテストでは3人が陽性で、他の金属(ニッケル、コバルト)の陽性結果とよく相関していた。¹¹⁾ (Garcia-Patos et al., 1990)

1985年1月1日から1990年12月31日にDi-Te-Polワクチンで免疫された領域にかゆみ、皮下浸潤を起こした子供らがフィンチャンバーあるいは2%塩化アルミニウム水溶液でパッチテストを受けた。Di-Te-Polワクチンは水酸化アルミニウムを含む。アルミニウム接触アレルギーを起こしたのは32人(女20、男12)であった。3つのパッチテスト法の中最も高感度を示したのはフィンチャンバーで被覆された2%塩化アルミニウム水溶液での試験であった。したがって、アルミニウムアレルギーのある子供らはアルミニウムを含有しないワクチンで免疫接種すべきである。¹²⁾ (Hudklinikken et al., 1992)

通常のパッチテストでアルミニウムフィンチャンバーに反応した10歳男子は、更に塩化アルミニウム水溶液でのパッチテストで、アルミニウムに対する接触アレルギーと診断された。8歳の弟もアルミニウムフィンチャンバーに反応し、兄弟共に幼時より顔と四肢の落屑性皮疹を患っていた。¹³⁾ (Dwyer et al., 1993)

■引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.24 Aluminium. (accessed; Sep. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je07.htm>)
- 2) Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Developmental alternations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology*. 1989; 40: 21-7
- 3) Pendlebury WW, Perl DP, Schwenker A, Pingree TM, Solomon PR. Aluminum-induced neurofibrillary degeneration disrupts acquisition of the rabbit's classically conditioned nictitating membrane response. *Behav. Neurosci.* 1988; 102:615-20
- 4) Ellis HA, McCarthy JA, Herrington J. Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium chloride. *J.Clin.Pathol.* 1979; 32: 832-44
- 5) Muller G, Hutin MF, Burnel D, Lehr PR. Aluminum transfer through milk in female rats intoxicated by aluminum chloride. *Biol.Trace Elem.Res.* 1992; 34: 79-87
- 6) Chmielnicka J, Nasiadek M, Pinkowski R, Paradowski M. Disturbances of morphological parameters in blood of rats orally exposed to aluminum chloride. *Biol.Trace Elem.Res.* 1994; 42: 191-9
- 7) Cherroret G, Capolaghi B, Hutin MF, Burnel D, Desor D, Lehr PR. Effects of postnatal aluminum exposure on biological parameters in the rat plasma. *Toxicol.Lett.* 1995; 78: 119-25
- 8) Lu ZY, Gong H, Amemiya T. Aluminum chloride induces retinal changes in the rat. *Toxicol.Sci.* 2002; 66: 253-60
- 9) Sahin G, Taskin T, Benli K, Duru S. Impairment of motor coordination in mice after ingestion of aluminum chloride. *Biol.Trace Elem.Res.* 1995; 50:79-85
- 10) Dworin A, Sober AJ. Unilateral segmental hyperhidrosis. Response to 20% aluminum chloride solution and plastic wrap. *Arch.Dermatol.* 1978; 114: 770-1
- 11) Garcia-Patos V, Alomar A, Leonart R, Cistero A, Matias-Guiu X. Subcutaneous nodules and sensitivity to aluminum in patients undergoing hyposensitivity immunotherapy.

Med.Cutan.Ibero.Lat.Am. 1990; 18: 83-8

12) Nielsen AO, Kaaber K, Veien NK. Aluminum allergy caused by DTP vaccine.

Ugeskr.Laeger. 1992; 154: 1900-1

13) Dwyer CM, Kerr RE. Contact allergy to aluminium in 2 brothers. Contact Dermatitis.
1993; 29: 36-8

| 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 塩化カルシウム水和物
英文名 Calcium Chloride

CAS 10035-04-8

別名 塩化カルシウム

収載公定書 JP(15) 食添(7) USP/NF(28/23) EP(5) (Calcium chloride dehydrate)

用途 安定(化)剤、懸濁(化)剤、等張化剤

■ 最大使用量

経口投与150mg、静脈内注射3.455mg/kg(体重)、眼科用剤0.16mg/g、一般外用剤3.2mg/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)

■ 単回投与毒性

該当文献なし

■ 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) (Sollmann, 1921)

以下については該当文献なし

■ 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

1) WHO Food Additive No.5 Calcium Chloride 1973 (accessed ; Feb. 2005)

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je83.htm>

| メニューへ |

和名 塩化セチルピリジニウム
英文名 Cetylpyridinium Chloride

CAS 6004-24-6, 123-03-5(Anhydrous)

別名

収載公定書 局外規(2002) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 安定(化)剤、乳化剤、防腐剤、保存剤

■ 最大使用量

歯科外用及び口中用 1mg/g

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口 腹腔内	108 mg/kg 10 mg/kg	Lewis, 1996 ³⁾ Lewis, 1996 ³⁾
ラット	経口 静脈内 皮下 腹腔内	200 mg/kg 30 mg/kg 250 mg/kg 6 mg/kg	Lewis, 1996 ³⁾ Lewis, 1996 ³⁾ Lewis, 1996 ³⁾ Lewis, 1996 ³⁾
ウサギ	経口 静脈内	400mg/kg 36mg/k	Lewis, 1996 ³⁾ Lewis, 1996 ³⁾
ラット	吸収(4時間)	0.09mg/L (LC ₅₀)	Lin, 1991 ⁴⁾

■ 反復投与毒性

塩化セチルピリジニウムの腹腔内投与による一般状態悪化のため殺処分したラットにおいて、血漿中コリンエステラーゼ活性の低下はみられなかったが、赤血球中コリンエステラーゼ活性の50%抑制が認められた。¹⁾ (Gosselin, 1984)

ラット、ウサギ及びイヌにおける塩化セチルピリジニウムの非経口的注射により、急性に一過性の四肢麻痺が発現し、時に致死的な呼吸器筋の麻痺が認められた。¹⁾ (Gosselin, 1984)

ウサギにおいて、塩化セチルピリジニウムを含む陽イオン界面活性剤の硝子体内投与により、脱水、乾燥重量の低下、ナトリウム濃度の増加、カリウム濃度の低下を特徴とする白内障発現の可能性が示唆された。⁵⁾ (Sanders et al, 1974)

以下については該当文献なし

■ 遺伝毒性

■ 癌原性

■ 生殖発生毒性

■ 局所刺激性

軽度の皮膚刺激性あり。⁷⁾ (Sitting M, 1985)

眼粘膜刺激性あり。³⁾ (Lewis RJ, 1996)

塩化セチルピリジニウムの10～1000 µg/eyeにおける眼一次刺激性について検討した。100 µg/eyeまでの用量では、刺激性変化はみられたが角膜の変化は認められなかった。100 µg/eyeを超える用量では角膜の変化が認められ、1000 µg/eyeで28日間の観察期間において回復性は確認されなかった。安全な反復使用濃度として、3 mM未満が推奨された。²⁾ (Green, 1985)

■その他の毒性
該当資料なし

■ヒトにおける知見
その他

妊娠1期に、この化合物の投与を受けた292人の妊婦の出生児について検査した結果、9例の奇形が認められた。平均発生率が16/1000であるのに対し、その発生率は31/1000であった。発現率の増加に、統計学的有意差は認められなかった。⁶⁾ (Shepard, 1986)

大量投与により、悪心、嘔吐、虚脱、痙攣及び昏睡の発現が推察された。⁷⁾ (Sittig, 1985)

■引用文献

- 1) Gosselin RE, RP Smith, HC Hodge: Clinical Toxicology of Commercial Products. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984., p. III-65.
- 2) Green K and Mermelstein R: Dose-effect response of the rabbit eye to cetylpyridinium chloride; J. Toxicol Cut & Ocular Toxicol 4(1), 13-26, 1985.
- 3) Lewis, RJ: Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold. 1996. 691.
- 4) Lin G HY, Voss KA and Davidson TJ: Acute inhalation toxicity of cetylpyridinium chloride; Food Chem Toxicol 29(12): 851-854, 1991.
- 5) Sanders et al: Exp Eye Res 19(1): 35-42, 1974.
- 6) Shepard, T.H.: Catalog of Teratogenic Agents. 5th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1986., p. 112
- 7) Sittig M: Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens, 2nd ed. Park Ridge, NJ: Noyes Data Corporation, 1985, p. 200

| メニューへ |

和名 塩化第二鉄
英文名 Ferric Chloride

CAS 7705-08-0

別名 塩化鉄、黄色塩化鉄

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7) 外原規(2006)

用途 安定(化)剤

■ 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)

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	□経口	□500mg/kg	Hoppe et al., 1955 ¹⁾
ラット	□経口	□28mg/kg	Hoppe et al., 1955 ¹⁾

以下については該当文献なし

■ 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

1) WHO Food Additive No.18 Ferric Chloride 1983 (accessed ; Feb. 2005)

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je18.htm>

| メニューへ |

和名 塩化ナトリウム
英文名 Sodium Chloride

CAS 7647-14-5

別名 食塩

収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 安定(化)剤、可溶(化)剤、緩衝剤、基剤、矯味剤、懸濁(化)剤、等張化剤、賦形剤

■ 最大使用量

経口投与 240mg、その他の内用 84mg、静脈内注射 9g、筋肉内注射 700mg、皮下注射 540mg、動脈内注射 201.6mg、脊椎腔内注射 9.75mg、皮内注射 9mg、歯科注射 18mg、局所 麻酔注射 1.5g、その他の注射 425mg、一般外用剤 40mg/g、眼科用剤 7.14mg/g、耳鼻科 用剤 9mg/g、歯科外用及び口中用 9mg/g、吸入剤 6.67mg/mL、直腸腔尿道適用 0.03 mg/mg

■ GRAS(182.1)

■ 単回投与毒性

LD₅₀ (RC Rowe (ed), 2003) ¹³⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口	4.0g/kg	Lewis, ed. 2000
	静脈内	0.65g/kg	Lewis, ed. 2000
	腹腔内	6.61g/kg	Lewis, ed. 2000
	皮下	3.0g/kg	Lewis, ed. 2000
ラット	経口	3.0g/kg	Lewis, ed. 2000

■ 反復投与毒性

塩化ナトリウムを2.8～9.8%含む飼料を供与することにより、数週間もしくは数ヵ月間で高血圧症の進行がみられる。この試験に任意に抽出したラットを使用した場合、高血圧の発現頻度及び程度は、飼料中の塩化ナトリウム濃度に伴い変化する。¹⁰⁾ (National Research Council, 1977)

■ 遺伝毒性

試験	試験系	濃度 μg/plate	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌 (TA100, TA1535, TA97, TA98)	100-10000 μg/plate (±S9)	陰性	Zeiger et al. 1988
	ネズミチフス菌(TA1537)	0100-5000 μg/plate (±S9)	陰性	Zeiger et al. 1988
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマL5178細胞	19.1-95.3mmol/L (-S9)	陽性	Wangenheim et al.1988
	チャイニーズ・ハムスターCHO細胞	500-14000 μg/mL (-S9) 500-5000 μg/mL (+S9)	陰性	Oberly et al. 1990

■ 癌原性

4.5Mの塩化ナトリウムの1 mLをWistar系ラットに経口投与することにより、MNNGの前胃における扁平上皮がんの発現を促進する (Sorbye et al, 1994)。5%塩化ナトリウム添加飼料をラットに供与することにより、MNNGが腺胃に誘導する過形成及び腺癌の発現頻度の増加が認められた (Nishikawa et al, 1995)。

N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) 処置後のラットにおいて、胃の腫瘍の進行に対する塩化ナトリウム及びエタノールの影響について検討した。4週齢のACIラットに、蒸留水に溶解したMNNG (5 g/L) の0.25 mL/10 gB.wt.を、胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。この発癌性物質によるイニシエーション後、動物には塩化ナトリウム10% 含有飼料 (Group 2) もしくは普通飼料及びエタノール10%含有飲水 (Group 4) を供与した。

MNNG群 (Group 1), 塩化ナトリウム群 (Group 3), エタノール群 (Group 5), 並びに対照群 (Group 6) を設定した。全ての生存動物を, MNNG投与の1年後に殺処分した。Group 2における前胃と腺胃における腫瘍の発生率は, Group 1に比較して有意に増加 ($p<0.05$) した。Group 2における胃の幽門部粘膜の高さが, Group 4, 5もしくは6に比較して増大した。Group 4における基底部粘膜の高さはGroup 6に比較して有意に低下した ($p>0.05$)。これらの結果より, 腺胃及び前胃の腫瘍はいずれも塩化ナトリウムにより促進されること, エタノールの影響はみられないことが示唆された。さらに, 腺胃における腫瘍形成のプロモーターである塩化ナトリウムは, 細胞増殖も増加させる。¹⁵⁾ (Watanabe H et al., 1992)

■ 生殖発生毒性

動物における催奇形性試験において, マウスに高用量 (1900, 2500 mg/kg) 投与により胎児毒性及び催奇形性が認められた。¹²⁾ (Nishimura & Miyamoto, 1969)

■ 局所刺激性

涙液中ナトリウム濃度を上回る濃度の塩化ナトリウム溶液は, 眼に対して激しい刺激性を示す。10% 濃度までの溶液は角膜上皮の浸透性に影響を及ぼさないが, 0.9% 以下に希釈した塩化ナトリウム溶液は透過性を増大した。0.3~0.6M, pH 6.0~8.0の塩化ナトリウム溶液にてウサギの眼を3時間洗浄したところ, 角膜の形態学的変化は認められなかった。⁷⁾ (Grant WM, 1986)

ネコにおいて, 2M 塩化ナトリウム溶液の頸動脈内投与により, 同側に急性の白内障の進行が認められた。⁷⁾ (Grant WM, 1986)

ウサギの眼において, 塩化ナトリウムの高張液の結膜下投与により, 充血及び眼圧の増加が認められた。⁷⁾ (Grant, 1986)

■ その他の毒性

該当文献なし

■ ヒトにおける知見

誤用

粉ミルク中のラクトースの塩化ナトリウムへの偶然の置換により, 致死的な中毒を引き起こした。²⁾ (Budavari S (ed), 1989)

0.5~1 g/kgの摂取は, 殆どの患者において毒性を示した。⁴⁾ (Ellenhorn, 1988)

その他

小児: 致死量は一般に約3 g/kgであるが, 0.75 g/kgのように低用量でも致命的な場合がある。⁵⁾ (Elton et al., 1963)

乳児: 初期の血清ナトリウム濃度189 mEq/Lの12ヵ月齢の幼児に, 400 mEqの塩化ナトリウムを12時間にわたり経鼻胃管投与した後の血清浸透圧は381 mOsm/kg waterであった。³⁾ (El-Dahr et al., 1987)

乳児: 砂糖の代わりに塩を処方された幼児の血清中ナトリウム濃度は274 mEq/Lであったが, 生存した。⁶⁾ (Finberg et al, 1963)

成人: グラスの約1/3の塩を摂取した41歳のダウン症男性の初期の血清ナトリウム濃度は209 mEq/mLであった。⁹⁾ (Moder & Hurley, 1990)

食事による塩化ナトリウムの多量摂取は胃がんの発生に関連している。プエルトリコ人の胃がん患者136名には, 性別, 教育環境, 喫煙の有無を考慮しても151名の対照群に比較して明らかに摂取量依存性が認められた。¹⁾ (Bishop, 1978)

食塩の毒性は, 血漿中ナトリウム濃度及び体内の総ナトリウム濃度を増加する。それに加えて, 食塩の毒性は, 過剰な溶質を排出する腎臓の機能を低下させる。尿細管の空胞化及び急性壊死が発現する可能性を否定できない。脳の萎縮と血液量の増加に関連する頭蓋内血管の拡張により, 心室内出血, 毛細管血栓症及び脳出血を誘発する可能性が示唆された。⁸⁾ (Haddad, 1983)

■ 引用文献

- 1) Bishop C: Canad Pharm J 111:357-358, 1978.
- 2) Budavari S(ed): The Merck Index – Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Rahway, NJ: Merck and Co., Inc., 1989., p. 1359
- 3) EI-Dahr S, Gomez A, & cambell FG: Rapid correction of acute salt poisoning by peritoneal dialysis. Pediatr nephrol 1:602-604, 1987.
- 4) Ellenhorn, M.J. and D.G. Barceloux: Medical Toxicology – Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988, p. 545
- 5) Elton NW, Elton WJ, & Nazareno JP: Pathology of acute salt poisoning in infant. Am J Clin Pathol 39:252-264, 1963.
- 6) Finberg L, Kiley J, & Luttrell CN: Mass accidental salt poisoning in infancy. JAMA 184: 187-190, 1963.
- 7) Grant WM: Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986, p. 830 8) Haddad LM and Winchester JF: Clinical Management of Poisoning and Drug Overdosage. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co., 1983, p. 681
- 9) Moder KG & Hurley DL: Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature. Mayo Clin Proc 65:1587-1594, 1990.
- 10) National Research Council: Drinking Water & Health Volume 1. Washington, DC: National Academy Press, 1977, p. 401.
- 11) Nishikawa A, Furukawa F, & Mitsui M: Dose-dependent promotion effects of potassium chloride on glandular stomach carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and the synergistic influence with sodium chloride; Cancer Res 55:5238-5241, 1995.
- 12) Nishimura H & Miyamoto S: ACTA Anat Nippon 741:121-124, 1969.
- 13) RC Rowe, PJ Sheskey: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th ed., Pharmaceutical Press, London UK, 2003, p. 556-559.
- 14) Sorbye H, Maartmannmoe H. & Svanes K: Gastric carcinogenesis in rats given hypertonic salt at different times before a single dose of n-methyl-n'-nitro-n-nitrosoguanidine; J Cancer Res Clin Oncol 120:159-163, 1994.
- 15) Watanabe H et al: Jpn J Cancer Res 83(6): 588-93, 1992.

| メニューへ |