

和名 塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液
英文名 Alkyldiaminoethylglycine Hydrochloride Solution

CAS 123650-65-7

別名

収載公定書 外原規(2006)

用途 乳化剤

■最大使用量

一般外用剤 10mg/g、眼科用剤 1mg/mL

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

消毒製剤ポビドンヨードの皮膚刺激性を培養ヒト皮膚モデル(三次元皮膚モデル)を用い、臨床使用条件下で他の消毒製剤、塩酸ペンザルコニウム、塩酸ペンゼトニウム、クロルヘキシジン、グルコネート及び塩酸アルキルジアミノエチルグリシン製剤と比較した。その結果、ポビドンヨードは他の消毒製剤と比較して有意に弱刺激性を示した。このin vitroの結果は、以前ウサギ皮膚を用いたDraize皮膚刺激試験で得られた結果と相関を示した。¹⁾ (Nagasawa M. et al., 2002)

■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) Nagasawa M, Hayashi H, Nakayoshi T. In vitro evaluation of skin sensitivity of povine-iodine and other antiseptics using a three-dimensional human skin model. Dermatology. 2002; 204 Suppl 1: 109-13.

| メニューへ |

和名 塩酸グルコサミン
英文名 Glucosamine Hydrochloride

CAS 66-84-2
別名 グルコサミン塩酸塩
収載公定書 外原規(2006)
用途 緩衝剤

■最大使用量
経口投与 1000mg

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](#) |

和名 クロルヘキシジン塩酸塩

英文名 Chlorhexidine Hydrochloride

CAS 3697-42-5

別名 塩酸クロルヘキシジン ヒビテン、*Hiditane*, *Lisium*

収載公定書 JP(15) 外原規(2006) EP(5)

用途 防腐剤、保存剤

■ 最大使用量

一般外用剤 0.5mg/g

■ 単回投与毒性

該当文献なし

■ 反復投与毒性

該当文献なし

■ 遺伝毒性

純度99.23%の塩酸クロルヘキシジンの遺伝子突然変異をマウスリンホーマL5178細胞を用いて、濃度0(DMSO)及び0.25～16.0 μ g/mL、4時間暴露の代謝活性化及び非代謝活性化条件で評価した。濃度は溶解性と細胞毒性から選択した。2日の突然変異発現期間後、各3枚のディッシュで突然変異頻度及び播種効率を観察した。陽性対照は非代謝活性化でethylmethane sulfonate、代謝活性化では3-methylcholanthreneであった。塩酸クロルヘキシジンには、突然変異頻度に有意な増加はなかった。¹⁾ (California Environmental Protection Agency)

最低純度95.6%であるロットS-140の塩酸クロルヘキシジンの遺伝子突然変異をラット肝細胞を用い、0, 0.0242, 0.0484, 0.0968, 0.242, 0.484, 0.968, 2.42, 及び4.84 μ g/mLの濃度、18～19時間で評価した。塩酸クロルヘキシジンには、ラット肝細胞の核ラベリングに有意な変化はなかった。¹⁾ (California Environmental Protection Agency)

純度99.6%以上の塩酸クロルヘキシジンの遺伝子突然変異をチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、0(DMSO), 0.1, 0.3, 1.0, 3.3, 及び10 μ g/mLの濃度で、代謝活性化では2時間、非代謝活性化では10時間の暴露で評価した。陽性対照は非代謝活性化ではmitomycin Cを、代謝活性化ではcyclophosphamideを用いた。塩酸クロルヘキシジンには、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても染色体異常の頻度に増加は認めなかった。¹⁾ (California Environmental Protection Agency)

以下については該当文献なし

■ 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) California Environmental Protection Agency/ Department of Pesticide regulation; Toxicology Data Review Summaries. Available from:

<http://www.cdpr.ca.gov/docs/toxsums/toxsumlist.htm> on Chlorhexidine diacetate as of March 11, 2004.] **PEER REVIEWED**

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 塩酸システイン
英文名 Cysteine Hydrochloride

CAS 52-89-1

別名 塩酸L-システイン、L- α -アミノ- β -チオレチン酸

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7)(L-システイン塩酸塩) USP/NF(28/23) EP(4)

(Cysteine hydrochloride monohydrate) FDA

用途 安定(化)剤、抗酸化剤

■ 最大使用量

静脈内注射 16.8mg, 筋肉内注射 16.8mg, 経口投与 0.5mg/kg

■ GRAS(184.1272 L-Cysteine monohydrochloride)

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	□腹腔	□□>1,250mg/k	1)
マウス	□静脈	□□>771mg/k	2)
マウス	□未報告経路	□□>3mg/kg	3)

■ 反復投与毒性

該当文献なし

■ 遺伝毒性

細胞遺伝子学分析 ハムスター繊維芽細胞 2gm/L ⁴⁾

微生物変異 Salmonella typhimurium 20 mg/plate ⁴⁾

以下については該当文献なし

■ 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) National Technical Information Service. AD691-490

2) Japanese Journal of Antibiotics.,38,137,1985

3) British Journal of Cancer.,6,160,1952

4) Food and Chemical Toxicology. 22,623,1984

| メニューへ |

和名 塩酸トリエタノールアミン
英文名 Triethanolamine Hydrochloride

CAS 102-71-6

別名 Ethaol, 2,2',2''-nitritoltris-,hydrochloride, Tris(2-hydroxyethyl)ammonium chloride, Triethanolammonium chloride

収載公定書 薬添規(2003)

用途 緩衝剤

■ 最大使用量

その他の外用 49mg/g

■ 単回投与毒性

該当文献なし

■ 反復投与毒性

雌雄C3Hマウス(性別、用量別に1群15匹)の皮膚にトリエタノールアミンを、毎週3回95日間(計37回)適用した。トリエタノールアミンは、0(アセトン溶媒)、10、33、100%(無希釈)の濃度で50 μ l投与し、1日の投与量は雄で約0.14、0.46、2.0g/kg、雌で約0.16、0.54、2.3g/kgであった。動物は週毎に体重測定し、皮膚刺激を含む臨床徴候を観察した。各群15匹中10匹は屠殺後、臨床化学、血液学的検査に使用した。完全剖検に掛け、肝臓、腎臓、脳、心臓、脾臓、胸腺、辜丸の重量を測定し、対照群と高用量群の組織、標的器官の組織病理学的検討を行った。薬剤投与の影響は全ての濃度において適用部位でのわずかな表皮過形成に限定された。トリエタノールアミンは緩徐な局所反応を惹起するが、上記条件では全身毒性は示さないことが明らかになった。¹⁾(DePass LR et al.,1995)

■ 遺伝毒性

該当文献なし

■ 癌原性

トリエタノールアミンは様々な家庭用品、化粧品、医薬品に広く使われており、癌原性物質Nニトロソジエタノールアミンに変換されることから、米国立癌研究所はトリエタノールアミンを調査品目に指定した。

以前に行われた国家毒性プログラムによるF344/Nラット、B6C3F1マウスの3ヶ月及び2年間の試験ではラットの2年間の試験で腎尿管腺腫発生率の僅かな増加から癌原性が示唆されたが、マウスの2年間の試験結果の解釈はヘリコバクターの感染の複雑で再試が必要であった。雄性雌性B6C3F1マウスにトリエタノールアミンを2年間経皮適用し検討を行った。吸収、分布、代謝、排泄試験は別枠のマウスで検討した。遺伝毒性試験はネズミ腸チフス菌、培養CHO細胞、ショウジョウバエとマウス末梢血赤血球で行った。

[2年間の試験] 1群雄50、雌50匹のマウスの各群に、週5日、雄は104週間、雌は104～105週間トリエタノールアミンのアセトン溶液を皮膚適用した。適用量は雄は0、200、630、2,000mg/kg、雌は0、100、300、1,000mg/kgであった。全ての薬物投与群での生存率は溶媒のみの対照と同じであった。体重は2,000mg/kg雄群で溶媒対照と比較し、17～37週と適用期間の最後で低下していたが雌ではすべての投与群で対照と同じであった。処置に関連した臨床所見としては、適用部位の皮膚刺激が認められたが、用量増加に応じ強まり、また雌より雄において激しかった。

剖検時の肉眼所見としては、投与群の雌において肝臓の結節あるいは塊が観察された。また雌の全ての投与群で肝細胞腺腫、肝細胞癌合併肝細胞腺腫の出現率が有意に増加した。630mg/kg雌群で肝臓の血管肉腫の出現率が僅かに増加した。投与群で溶媒対照群よりも好酸球の集簇が多数見られた。剖検肉眼所見として投与部位の痂皮が投与全群に見られた。処置による上皮過形成、化膿性炎症、潰瘍、皮膚慢性炎症が殆どの用量群で認められ、これらの症状は用量と共に漸次増加し悪化した。

遺伝毒性:トリエタノールアミンはin vitro in vivoいずれの試験においても変異原性を示さなかった。ネズミ腸チフス菌(Ames試験)で変異を惹起せず、ETAに暴露されたCHO細胞を用いた

姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験でも変異は見られなかった。これらのinvitro試験は全てS9による代謝活性化有無両条件で行った。トリエタノールアミンはショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験も陰性で、トリエタノールアミンを13週間皮膚塗布した雌雄マウスの小核試験(末梢血試料赤血球)も陰性であった。

結論: 上記の様な2年間の皮膚投与試験条件で、雄性B6C3F1マウスの肝血管肉腫の発現により、雌性B6C3F1マウスの肝細胞腺腫増加により、癌原性が疑われた。皮膚塗布によるトリエタノールアミン暴露は雌雄マウスの肝臓で好酸球の集簇を増加させた。投与群では塗布部位に薬物処理による非腫瘍性の病変を生じた。²⁾(National Toxicology Program, 2004)

以下については該当文献なし

- 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

トリエタノールアミン感受性によるIgE関与の難治性のくしゃみは花粉や吸入抗原に対する鼻アレルギー反応の1つとして一般に認められているが、アレルギー患者で難治性くしゃみが単独で発現することは少ない。8歳の少女が秋に屋根のコールタール塗りの現場を歩いていた時に難治性のくしゃみに襲われた。彼女の個人歴・家族歴ではアレルギー病やその兆候は皆無であった。身体的症状としては鼻粘膜の炎症(ジクジク)が見られたが、花粉と吸入抗原の皮膚テストは陰性であった。経鼻的投与されたクロモリンとベクロメタゾンへの反応は部分的なものに留まり、抗ヒスタミン剤はほとんど効果がなかった。

履歴を注意深く見ると、Miracle White Laundry Soil and Stain Removerで処理された衣類を付けると症状を呈し、脱いでよく洗うとくしゃみが止まり、着ると再発した。ブリックテストは10⁻⁷~10⁻⁴Mのトリエタノールアミンに陽性であったが他の成分には陰性であった。トリエタノールアミン(10⁻⁴~10⁻⁷M)に対して用量依存性の白血球ヒスタミン遊離(25~27%特異的遊離)が認められ、この遊離(10⁻⁵Mで50%)はクロモリンナトリウム(5×10⁻⁶M)の前処置で阻害された。

受動皮膚アナフィラキシーがトリエタノールアミン(10⁻⁷~10⁻⁴M)で惹起され、トリエタノールアミン特異的IgE抗体がポリスチレンチューブラジオイムノアッセイで検出された。対照はヒスタミン遊離あるいはトリエタノールアミン特異的IgE抗体を示さなかった。以上よりトリエタノールアミンへの暴露はIgEによる難治性くしゃみを発現することが明らかになった³⁾(Herman et al., 1983)

トリエタノールアミンとその化合物は化学産業で乳化剤、安定剤、けん化剤として使われる。アレルギー性湿疹接触皮膚炎の疑いのある患者1,357名に対してトリエタノールアミンのパッチテストを行なった。1,357名中41名で陽性であった。その中29名は静脈不全あるいはスポーツ障害を患っており、しばらくの間、局所消炎薬を使用していたことがあり、多分それらの薬剤中のトリエタノールアミンに感作したと考えられる。⁴⁾(Scheuer, 1983)

トリエタノールアミンは多くの局所適用製剤中に乳化剤として使用されており、まれに接触アレルギーの原因となる。パッチテストで使われるトリエタノールアミン含有蛍光マーカーペンに反応することから偶然発見されたトリエタノールアミン接触アレルギーの女性患者について報告する。更なる検討でトリエタノールアミンは、この女性の所有する局所適用製品中に存在することが見つけられた。⁵⁾(Hamilton et al., 1996)

■ 引用文献

- 1) DePass LR, Fowler EH, Leung HW. Subchronic dermal toxicity study of triethanolamine in C3H/HeJ mice. Food Chem. Toxicol. 1995; 33: 675-80
- 2) National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of triethanolamine(Cas No. 102-71-6) in B6C3F1 mice(dermal studies). Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 2004; May: 5-163
- 3) Herman JJ. Intractable sneezing due to IgE-mediated triethanolamine sensitivity. J. Allergy Clin. Immunol. 1983; 71: 339-44
- 4) Schuer B. Contact allergy caused by triethanolamine. Hautarzt. 1983; 34: 126-9
- 5) Hamilton TK, Zug KA. Triethanolamine allergy inadvertently discovered from a

| [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 塩酸メプリルカイン
英文名 Meprylcaine Hydrochloride

CAS 956-03-6

別名

収載公定書 局外規(2002)

用途 無痛化剤

■ 最大使用量

静脈内注射 0.04mg、筋肉内注射 200mg、皮下注射 200mg

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 塩酸リジン

英文名 Lysine Hydrochloride

CAS 10098-89-2

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

収載公定書 JP(14) 食添(7)(L-リジン塩酸塩) 外原基 USP/NF(28/23) EP(5)

用途 安定(化)剤

■最大使用量

静脈内注射 8mg、皮下注射 0.05mg

■単回投与毒性

該当文献なし

■反復投与毒性

ラット

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

ウシ

140-150kgのホルスタイン種の雄ウシに、実験1(30匹)では塩酸L-リジンとしてリジンの0-64g/dayのを強制経口投与した。DMIと窒素利用効率は用量依存的に低下し、特に64g/day群で顕著であった。しかし、ADGと体重/摂餌量比は影響されなかった。血中アルギニン及びオルニチンの低下は見られず、むしろ増加気味であった。尿中には遊離のリジンが検出されたがアルギニンは認められなかった。遊離のオルニチンは64g/day群でのみ尿中排泄が見られた。この群では激しい一過性の下痢が認められた。予備実験でも32g以上の単回投与で下痢を認めており、この下痢はリジンそのものに起因するものであって塩酸部分に起因するものではない。実験2(15匹)では40又は60gを単回投与した。遊離リジンとオルニチンの糞中排泄が増加し、特に後者で著しかった。しかし、遊離アルギニンの糞中排泄は認められなかった。糞中へのオルニチンの著明な排泄増加は、リジンの過剰投与による下痢と何らかの関係があるかも知れない。²⁾ (Abe et al., 2001)

■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

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

かった。³⁾ (Funk et al., 1991)

■ 局所刺激性 該当文献なし

■ その他の毒性 腎に対する作用

溶質利尿を受けているSD系ラット31匹を用い、塩基性アミノ酸としてリジン又はアルギニンを、酸性アミノ酸としてグルタミン酸又はアスパラギン酸を、中性アミノ酸として粗に又はグリシンを125mmol/kg/minの速度で80分間点滴静注した。対照には8匹のラットを用い、等量の尿素又はデキストロースを同様に投与した。糸球体濾過率(GFR)を投与40分前、投与中及び投与40分後に測定した。アミノ酸投与群では全てアミノ酸で対照群に比し有意にGFRが減少した(塩基性アミノ酸 $62\pm4\%$ 、酸性アミノ酸 $57\pm5\%$ 、中性アミノ酸 $33\pm1\%$ 、対照群 $8\pm4\%$)。アルブミン排泄能の促進は塩基性アミノ酸でのみ有意に見られた($360\pm72\%$)。アミノ酸投与ラットでは対照群に比し、軽度の尿細管障害を伴った組織学的な変化が見られた。以上のデータは①アミノ酸は一般的に腎毒性誘発能を有する。②腎毒性は部分的にはアミノ酸の非可変部分に由来する。何故なら可変部分を持たないグリシンもGFRを低下させる($32\pm1\%$)。③GFRを低下させる能力は可変部分によって増強されるが、可変部分の電荷は重要な因子ではない。④アミノ酸によるアルブミン排泄の促進とGFRの低下は夫々別のメカニズムによる。以上、アミノ酸輸液投与は急性腎障害時の一般的な治療法となっているが、急性腎障害の回復や腎機能に悪影響を及ぼす可能性を考慮すべきである。⁴⁾ (Zager et al., 1983)

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

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

■ 脾に対する作用

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

■ヒトにおける知見

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

■引用文献

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

| メニューへ |

和名 塩酸リドカイン
英文名 Sodium Acetyl Tryptophan

CAS 73-78-9

別名

収載公定書 USP/NF(28/23) EP(5)

用途 無痛化剤

■ 最大使用量

筋肉内注射 320mg

下記情報については、【リドカイン】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

| [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 黄酸化鉄
英文名 Yellow Oxide of Iron

CAS 1309-37-1

別名 黄色酸化鉄、フェリットエロー、マルスエロー、Hydrated iron oxide

収載公定書 外原規(2006)

用途 着色剤

■ 最大使用量

一般外用剤 2.915mg/g

■ JECFAの評価

1日許容摂取量(ADI)は、酸化鉄類として0-0.5mg/kgとされている。

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

誤用

その他

43歳の眼瞼皮膚炎のある非アトピー性白人女性に皮膚パッチテストを行った結果、本女性はマスカラに使用されている着色料の黄酸化鉄に対しアレルギーのあることが判明した。褐鉄鉱又は黄土として知られている黄酸化鉄は化粧品に一般的に使用される着色料であるが、これまでは接触性皮膚炎の原因物質としては記述されておらず、天然の黄酸化鉄の分類ならびにマスカラの処方について議論した。¹⁾ (Zugerman, 1985)

■ 引用文献

1) Zugerman C. Contact dermatitis to yellow iron oxide. Contact Dermatitis 1985; 13: 107-9

| [メニューへ](#) |

和名 黄色ワセリン
英文名 Yellow Petrolatum

CAS 8009-03-8
別名 Yellow Soft Paraffin
収載公定書 JP(15)
用途 基剤

■ 最大使用量
一般外用剤 984mg/g

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](#) |

和名 黄色三二酸化鉄
英文名 Yellow Ferric Oxide

CAS

別名 Diiron trioxide

収載公定書 薬添規(2003)

用途 着色剤

■最大使用量

経口投与 5.67mg、一般外用剤 0.8mg/g

■GRAS(186.1300)

■JECFAの評価

1日許容摂取量(ADI)は、酸化鉄類として0-0.5mg/kgとされている。

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](#) |

和名 オキシベンゾン
英名 Oxybenzone

CAS 131-57-7

別名 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone

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

用途 安定(化)剤

■ 最大使用量

一般外用剤 5mg/g

■ 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	□□>12.8g/kg	(Lewerenz) ¹⁾

■ 反復投与毒性

マウス

1群雌雄各5匹のB6C3F1マウスに2週間、1群雌雄各10匹のB6C3F1マウスに13週間、オキシベンゾン0、3125、6250、12500、25000あるいは50000ppmを摂餌投与した。2週間投与したマウスのみ、投与量依存の肝細胞の細胞質空胞化を伴う肝重量の増加が見られた。13週投与したマウスでは、投与量依存の体重増加の抑制と肝重量の僅かな増加が両性ともに見られた。腎重量は、雌のみ不定の増加を示した。5000ppm投与群の雄で、鏡検での病変として、拡張した尿細管中には蛋白質円柱を含み、尿細管拡張に伴う炎症がみられた。最高投与量群では、精巣上体の精子密度の減少と発情周期の延長が認められた。1群雌雄各5匹のB6C3F1マウスにアセトンあるいはローションビークルに溶解したオキシベンゾン0.5-8mgを2週間、局所投与した。その影響は僅かであり、主として高用量群において肝及び腎重量の不定の増加が見られた。1群雌雄各10匹のB6C3F1マウスにアセトンに溶解したオキシベンゾン22.75-364mg/kgを13週間、局所投与した。雄マウスで腎重量の不定の増加が見られた。精巣上体の精子密度の減少は、3投与量群(22.5、91、200mg/kg)で見られた。²⁾ (French, 1992)

ラット

1群雌雄各5匹のF344/Nラットに2週間、1群雌雄各10匹のF344/Nラットに13週間、オキシベンゾン0、3125、6250、12500、25000あるいは50000ppmを摂餌投与した。2週間投与した高投与量の雌ラット1匹が死亡した。投与量依存の肝重量の増加が見られた。13週投与したラットでは、体重増加の抑制が高用量群の雌雄ともに見られた。肝重量と腎重量の増加が2週、13週投与ともに見られた。5000ppm投与群では、13週投与の末期に、精巣上体の精子密度の減少と発情周期の延長が認められた。1群雌雄各5匹のF344/Nラットにアセトンあるいはローションビークルに溶解したオキシベンゾン1.25-20mgを2週間、局所投与した。その影響は僅かであり、主として高用量群において統計的に有意な肝及び腎重量の不定の増加が見られた。1群雌雄各10匹のF344/Nラットにアセトンに溶解したオキシベンゾン12.5-200mg/kgを13週間、局所投与した。雌ラットで腎重量の増加が見られたが、それ以外に、オキシベンゾンによる所見は何も見られなかった。²⁾ (French, 1992)

雄Sprague-Dawleyラットに軟膏を基剤にしてオキシベンゾン100mg/kgを1日2回、4週間、皮膚に塗布した。体重、体重当たりの組織重量、血液及び臨床化学的検査値に影響はなかった。病理所見も対照群に比べて有意な変化はなかった。顕著な外形異常も観察されなかった。この他、一過性に血中グルタチオン濃度の変動が見られた。フェノバルビタール前処置は、オキシベンゾンの代謝を変化させ、ヒドロキシ体が増加したが、O-脱アルキル体の増加はなかった。この結果から、本条件での試験では、ラットに毒性がないことが示唆された。³⁾ (Okereke et al. 1995)

■ 遺伝毒性

ネズミサルモネラ菌による復帰変異原性試験で、代謝活性化系存在下で弱い変異原性を示

した。チャイニーズハムスター由来細胞によるin vitro染色体異常試験で、代謝活性化系存在下で姉妹染色分体交換と染色体異常を誘発した。オキシベンゾンを13週投与したマウス骨髓細胞による小核試験で、小核の増加は見られなかった。²⁾ (French, 1992)

ショウジョウバエの体軸変異と組換え (SMART) 試験として、多翼毛の雌と異型接合の赤雄を交配した幼虫に、オキシベンゾン0、3000、3500ppmあるいは陽性対照としてジメチルニトロソアミン (DMN) 25ppmを72時間暴露した。オキシベンゾン処理群は、非暴露群と比べて有意な単あるいは多翼スポットの増加は見られなかった。DMN処理した幼虫は、非暴露群と比べて有意な単あるいは多翼スポットの増加が見られた。オキシベンゾンの染色体異常誘発能の評価のためにラット骨髓細胞によるin vivo遺伝発生試験を行った。Sprague-Dawleyラットにオキシベンゾン0.0、0.5、1.67あるいは5g/kgの単回投与、あるいは5g/kg/dayを1日1回、5日間反復単独強制経口投与した。陽性対照として、シクロフォスファミド (CP) 20mg/kgが同じ投与方法で投与された。コルヒチンで成長を惹起された骨髓細胞が単回投与後8、12時間後、反復投与では最終投与後12時間後に採取された。いずれの投与方法においても、オキシベンゾンのどの濃度でも、染色体異常の有意な増加をもたらさなかった。これら2つの試験結果から、オキシベンゾンはin vivoで遺伝子毒性を有しないことが強く支持される。⁴⁾ (Robinson SH et al., 1994)

■ 癌原性

該当文献なし

■ 生殖発生毒性

雄B6C3F1マウス各10匹に13週間 (週5日投与)、オキシベンゾン0、10、20、100、あるいは400mg/kg/dayを局所投与した。91日後 (あるいは中間点で) マウスを安楽死させ、精巣上体精子濃度、活動性及び異常精子の比率、精巣精細胞濃度を測定した。オキシベンゾンはどの測定ポイントでも体重増加や雄性生殖パラメータに影響がなかった。このことは、雄B6C3F1マウスに400mg/kg/dayという高投与量においても、生殖毒性がないことを示している。⁵⁾ (Daston et al., 1993)

■ 局所刺激性

該当文献なし

■ その他の毒性

エストロゲン様作用

6種の紫外線 (UVA、UVB) 除去剤のエストロゲン様作用について、in vitro及びin vivoで調査した。MCF-7乳癌細胞での試験において、オキシベンゾンを含む5つの化合物は、細胞増殖の増加のED50濃度 (中央値) が1.56–3.73μMであり、1化合物は不活性であった。4日間、粉餌で化合物を与えた未熟Long-Evansラットを用いた子宮発達への影響を見た試験では、オキシベンゾン (1525mg/kg/dayで活性あり) は、僅かな子宮重量の増加が見られた。⁶⁾ (Schlumpf, et al., 2001)

■ ヒトにおける知見

15名の青年男性と17名の閉経後の女性からなる32名の健康志願者に3種類の日焼け止剤を2週間投与 (1週目は日焼け止剤なし、2週目は日焼け止剤あり) の単盲検試験が行われ、10% (wt/wt) 濃度の日焼け止剤をクリーム基剤にしてオキシベンゾンを2mg/cm²を全身に毎日、局所投与した。最大血漿中濃度は、女性では200ng/mL300、男性では300ng/mLであり、尿中でも検出された。生殖ホルモンFSH、LHは変動なく、テストステロンは2週間の間に僅かな変動が見られた。血清エストラジオールとインヒビン B濃度の僅かな変動が男性のみ見られた。ホルモン濃度のこれらの変動は、日焼け止剤暴露のとの関連はなかった。⁷⁾ (Janjua, et al., 2004)

種々の日焼け止剤について、患者を用いてパッチテスト及び光パッチテストを行い、オキシベンゾンでは、直接及び遅延型の過敏反応が観察された。パッチテストの陽性は、光で増強された。日焼け止剤の抗原であるオキシベンゾンは、パッチテスト及び光パッチテストの両方で接触性蕁麻疹と遅延型の過敏症をきたした。パラアミノ安息香酸 (PABA) とそのエステル

は増感剤として知られているが、PABAを含有していない日焼け止剤中のベンゾフェノン、特にSPF8以上の日焼け止剤ではより顕著になる。⁸⁾ (Landers M et al., 2003)

■ 引用文献

- 1) Merck Index 2001; 13ed.: 7028
- 2) French JE.. NTP technical report on the toxicity studies of 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenone (CASNo.131-57-7) Administered Topically and in Dosed Feed to F334/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxic. Rep. Ser. 1992; 21: 1-E14
- 3) Okereke CS, Barat SA, Abdel-Rahman, MS. Safety evaluation of benzophenone-3 after dermal administration in rats. Toxicol. Lett.; 1995: 80(1-3): 61-7
- 4) Robinson SH, Odio MR, Thompson ED, Aardema MJ, Kraus AL. Assessment of the in vivo genotoxicity of 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone. Environ. Mol. Mutagen. 1994; 23(4) : 312-7
- 5) Daston GP, Getting SD, Carlton BD, Chudkowski M, Davis RA, Kraus AL, Luke CF, Oellette RE, Re TA, Hoberman AM et al. Assessment of the reproductive toxic potential of dermally applied 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone to male B6C3F1 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 1993; 20(1): 120-4
- 6) Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. Environ. Health Perspect. 2001; 109(3): 239-44
- 7) Janjua NR, Mogensen B, Andersson AM, Petersen JH, Henriksen M, Skakkebaek NE, Wulf HC. 2004; J. Invest. Dermatol. 123(1): 57-61
- 8) Landers M, Law S, Storrs FJ. Contact urticaria, allergic contact dermatitis, and photoallergic contact dermatitis from oxybenzone. Am. J. Contact Dermat. 2003; 14(1): 33-4

| メニューへ |