

日本医薬品添加剤協会

[Home | Top | menu]

和名 アルギン酸
 英文名 Alginate

CAS 9005-32-7
 別名 Norgine, polymannuronic acid
 収載公定書 薬品規(2003) 食品(7) USP/NF(27/22) EP(4)
 用途 賦形剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤

最大使用量
 884 mg, 取料用剤 1 mg/g

□JECFAの評価
 委員会は第55回会議の報告書の2.2.3項にある同様の作用を有する低級吸着化合物(セルロース類, 多価アルコール, ゴム, デンプン類)では, 通常『ADを特定しない』と設定していることから, アルギン酸, 及びそのアムモニウム塩, カルシウム塩, カリウム塩及びナトリウム塩において『ADを特定しない』と設定した。しかしながら, この作用を有する他の化合物と同様に, 多量の摂取により腫下作用を生ずる可能性があることを指摘した。

□単回投与毒性

化合物	剤形	投与経路	LD50	文献
アルギン酸	ラット	腹腔内	1800	¹⁾ (Thienes et al., 1957)

□反復投与毒性

1群5匹のラットにアルギン酸5, 10, 20%含有飼料を2ヵ月間供与した。20%含有飼料群において肝臓量及び体重増加量の低下が認められた。5%および10%含有飼料群では影響はみられなかった。¹⁾ (Thienes et al., 1957)

□遺伝毒性

試験	試験系	濃度 μg/plate	結果	文献
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA98, TA100)	0-4.2 mg/mL	陰性	De Veer I et al., 1984 ²⁾
遺伝致死試験	マウス (Or/He Swiss系)	82, 200, 1000 mg/kg, ip.	陰性	¹⁾ (Epstein et al., 1972)

□発癌性

60日マウス (Ocr/HA系) の生後1, 7, 14及び21日に, それぞれ0.1及び0.2 mLのアルギン酸懸濁液 (10, 100 mg/mL) もしくは媒体を腹腔皮下に投与した (アルギン酸投与群の投与量は4及び80 mg)。通常飼料で49-53週間飼育した。各群の動物数は, 媒体対照群, 8 mg群及び80 mg群でそれぞれ170, 20及び79匹であった。自発発生率は, 正常範囲内であった。投与21日には8 mg群の20匹中18匹が, 80 mg群では79匹中18匹が生存し, 媒体対照群では170匹中147匹の生存が認められた。投与49週には8 mg群の20匹中10匹が, 80 mg群では79匹中11匹のみが生存し, 媒体対照群では170匹中118匹の生存が認められた。投与量群の動物数が設定されていること, 高用量群の生存数が少ないこと及び試験期間が短いことから, 本試験はアルギン

UV-irradiation: investigation of positive mutagenic effects: TOXICOL. LETT. 72(1-3):113-119, 1984

[メニュー]

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

酸のがん原性を評価するのに適当ではないものと考えられた。¹⁾ (Epstein et al., 1970)

□生殖発生毒性
 該当文献なし

□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

6人の健康成人にアルギン酸ナトリウムの8 gを7日間投与したところ, 悪影響は認められなかった。(Mills & Reed, 1947)

臨床症状により塩の制限が必要な3人の患者に, アルギン酸 15 gを1日3回7日間経口投与した。黄中ナトリウム及びカリウム排泄のわずかな増加がみられたが, 血清中電解質濃度の変化は認められなかった。(Feidman et al., 1952)

6人の本態性高血圧患者に, アルギン酸カリウムを10%を含むアルギン酸の45 gを5-6週間毎日服用させた。また, 浮腫状態にある3人の患者には同用量を約1週間服用させた。良好な耐容性がみられ, 両腎臓両者も発現しなかった。(Gib & Duncan, 1952)

5人の健康成人男性ボランティアに, アルギン酸ナトリウムの175 mg/kg/日を7日間投与した後, 200 mg/kg/日を16日間投与した。毎日の服用量は, 1日量を3回に分けて間隔をおいて投与した。投与液は, 冷却したアルギン酸ナトリウムを冷却した蒸留水220 mLに加え速やかに攪拌することにより作製した。その後24時間は, 各ボランティアが服用前にその飲水コップに一定量のオレンジジュースに加え濃厚な液状ゲルに水和することを許した。投与期間中を先行して, 同量のオレンジジュースを投与する7日間の対照投与期間を設けた。投与期間中を通して, 明らかなアレルギー反応に類する質問を行った。対照投与3日, 投与液投与最終日である23日及び休業期間最終日である7日に, 以下の項目について検査した。絶食下の血清, 血漿インスリン, 呼吸中水素濃度, 血液学的検査 (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC, WBC, 白血球分類, 血小板), 及び血液生化学的検査 (Na, Cl, K, CO₂, Urea, LDH, AST, BUN, Al-P, P, Ca, TP, Ab, Cres, 尿酸値, lipid, CHO, HDL, TG)。定期的検査は対照投与期間及び投与液投与期間3週に実施した。5日間の便収集は対照投与期間の2-8日及び投与液投与期間の18-20日に行った。糞便の輸送時間, 湿重量, 乾燥重量, 水分含量, pH, 脂質, 中性ステロール, 脂肪, 揮発性脂肪, 及び胆汁酸を測定した。アレルギー反応の報告及び発現はなかった。糞便の輸送時間に対する明らかな影響を示さず乾燥重量及び湿重量並びに水分含量の顕著な増加が認められたことから, アルギン酸ナトリウムの腸強性物質様の作用が示唆された。pHには変化はみられなかった。揮発性脂肪は4人で増加がみられたが, 1人は減少した。中性ステロール及び胆汁酸に変化はみられなかった。血液学的検査, 血液生化学的検査及び尿検査では, インフルエンザに罹患した1人におけるいくつかの検査値を除いて異常は認められなかった。(Anderson et al., 1991)

製粉中の乾燥海藻ダスト及び純粋なアルギン酸塩化合物に暴露されているアルギン酸塩工場職員の208人の労働者に対して, 肺腫瘍症についての検査を行ったところ, 労働者208人のうち15人において, 明らかに喫煙上のダスト曝露に関連した症状が認められた。血清学的検査において, 明らかな症状がみられた15人のうちの8人及び明らかな症状が認められなかった1人の血清中に抗肺腫瘍抗体が認められた。これらの16人の労働者の胸部レントゲン像は正常であった。業務に関連した呼吸器系症状もしくは血清中抗肺腫瘍抗体のどちらか一方もしくは両方 (12人中3人) が観察された12人の労働者は, 最大1時間の, 生の海藻ダストを含む大気に曝露されていた。曝露前, 曝露直後, 曝露1, 3, 5及び24時間後に肺機能検査を行った。Transfer Factor (ガス拡散能) の低下を伴う潜在的な肺腫瘍の損失を引起す, 急性の重要な気道閉塞でみられる可逆性肺機能の低下が認められた。(Henderson et al., 1984)

□引用文献

- 1) FAO/WHO, WHO Food Additives Series 30, Thirty-ninth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je10.htm>)
- 2) De Veer I, Morieke HJ, Rueden H: Photochemical decomposition of organic compounds in water after

日本医薬品添加剤協会

Safety List

[Home | Top | menu]

和名 アラントイン
 英文名 Allantoin

CAS 97-59-8
 別名 5-ウレイドヒダントイン
 収載公定書 薬品規(2003) 局外規(2002) 製原規-製配規 USP/NF(28/23) EP(5)
 用途 崩壊剤, 軟化剤

最大使用量
 一般外用剤 1mg/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

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, TA1538)	100-1000 μg/plate (±5%)	陰性	Andrews AW, 1984 ¹⁾

□発癌性

F344系ラット1群雄雄20または24例に, アラントインを0.2%含む飼料を108週間供与した。がん原性を示唆する結果は認められなかった。²⁾ (Ljinsky W, 1984)

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

□引用文献

- 1) Andrew AW, Ljinsky W: Snyder SW, Mutagenicity of amine drugs and their products of nitrosation. Mutat. Res., 1984;135: 105-108.
- 2) Ljinsky W: Induction of tumors in rats by feeding nitrosatable amines together with sodium nitrite. Food Chem. Toxicol., 1984; 22: 715-720.

[メニュー]

和名 アルギン酸ナトリウム
英名 Sodium Alginate

CAS 9005-38-3
別名 キワタアルギン、ダウアルギン、ナキザミ、7ルギン酸ナトリウム
Algin, Alginic acid sodium salt [Merk Index]
収載規定書 薬品類(2003)食品(7) USP/NF(27/22) EP(4)
用途 安定(化)剤、基剤、結合剤、懸濁(化)剤、粘固剤、粘固剤、分散剤
最大使用量
錠剤投与 2.4g、その他の内用 90mg、一般外用剤 50mg/g、直腸腸尿道適用 40mg
歯科外用及び口中用 5.5mg/g

口GRAS(184,1724)

口JECFAの評価

ヒトのADI(1日摂取許容量): "Not specified" (特定せず)¹⁾ (1992年, 第39回)

口単回投与毒性

アルギン酸とその塩の急性毒性

Table with 4 columns: 化合物, 動物種, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Lists acute toxicity data for various species and routes.

アルギン酸の1%懸濁液0.1 mlをマウスまたはラットに皮下注射あるいは筋内注射しても、有害反応は認められなかった(Chenoweth, 1948).

口反復投与毒性

ラット 12日間反復投与毒性試験
Charles river CD系ラット雌雄各75匹からなる群に、対照飼料(デンプン)あるいはアルギン酸ナトリウムを10%添加飼料を12日間投与した。糞便中の胆質はアルギン酸群では5倍に増加し、血中コレステロールは低下したが、有意ではなかった。糞便中のコレステロール量は多少増加した(1) (Mokady, 1973).

ラット 2または4週間反復投与毒性試験

雄のSprague-Dawley系ラット(5~7匹/群)に対して、5%スクロースあるいは5%アルギン酸ナトリウムを添加した非難毒性飼料を2または4週間投与したところ、尿液一胆汁分泌が増加した。アルギン酸あるいはアルギン酸ナトリウムを与えても、尿液一胆汁分泌に影響は認められなかった(1) (Keagami et al., 1989).

ラット 4週間反復投与毒性試験

21日齢のWistar系ラット雄10匹の群に、アルギン酸ナトリウムを0、0.5、1、2または3%添加した、10%カフェインまたは10%大豆タンパク質を含有する飼料を4週間投与した。アルギン酸ナトリウムはタンパク質効率(Protein efficiency ratio)に影響は及ぼさなかった(1) (Moucoucou et al., 1980).

ラット 10週間反復投与毒性試験

ラット6匹の群にアルギン酸ナトリウムを5、10、20、30%で4週間投与した。最初の2週間は、明らかな栄養失調のため、20%および30%投与群で死亡率が高くなった。5%および10%投与群では寿命(生存率)に影響は認められなかった。10%投与群の体重増加量はわずかに抑制されたが、5%投与群では体重増加に影響は認められなかった(1) (Nilsson & Wagner, 1951).

ラット 4または13週間反復投与毒性試験

Wistar系ラット雄各10匹からなる群(体重40.0~47.3 g)に低粘度のアルギン酸ナトリウムを0、0.5、1.5または4%または13週間投与した。体重を毎週測定し、便重量を1~4週間、および12~13週間に測定した。最初の1週間は糞便を採取し、90日定期的な糞便の外観を定期的に判定した。4週間後、対照群のうち1群、5%群および45%群を殺菌した。13週間後に血液学的検査(ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球分類)を全ラットに実施した。14週目に全ラットを屠殺し、臓器の相対重量を測定し、全ラットの肉眼的および病理学的検査(約25箇所の組織)を実施した。

ラット 128週間反復投与毒性試験

雄のアルビノラット10匹からなる2群に、アルギン酸ナトリウムの市販製剤2種を5%濃度で生涯にわたって(最高128週)投与した。寿命、最大体重、摂食量および尿量量のデータに有害な影響は見られなかった。肉眼的および病理学的検査は実施されなかった(1) (Nilsson & Wagner, 1951).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群に、アルギン酸を5%、10%、または20%の濃度で2ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、摂食量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった(1) (Thienes et al., 1957).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群に、アルギン酸を5%、10%、または20%の濃度で2ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、摂食量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった(1) (Thienes et al., 1957).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群(雌雄同数に分割)に、アルギン酸ナトリウムを0、5、あるいは15%の濃度で1年間の投与した。体重増加、行動、外観、定期的な血液学的検査、試験終了時の検査、血中尿素窒素、血中グルコースおよび血清アルカリホスファターゼについては、正常であった。肉眼的および病理学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった(1) (Woodard Research Corp., 1959).

ラット(アルギン酸)

雄の成年アルビノラット5匹からなる2群に、アルギン酸ナトリウム1%を10週間投与した。さらに6匹からなる4群より、7ヶ月間投与を行った。有害な影響は認められず、結腸潰瘍は発生しなかった(1) (Wett & Marcus, 1972).

ラット(アルギン酸)

雄の成年アルビノラット10匹からなる2群に、アルギン酸ナトリウムの市販製剤2種を5%濃度で生涯にわたって(最高128週)投与した。寿命、最大体重、摂食量および尿量量のデータに有害な影響は見られなかった。肉眼的および病理学的検査は実施されなかった(1) (Nilsson & Wagner, 1951).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群に、アルギン酸を5%、10%、または20%の濃度で2ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、摂食量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった(1) (Thienes et al., 1957).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群に、アルギン酸を5%、10%、または20%の濃度で2ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、摂食量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった(1) (Thienes et al., 1957).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群に、アルギン酸を5%、10%、または20%の濃度で2ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、摂食量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった(1) (Thienes et al., 1957).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群に、アルギン酸を5%、10%、または20%の濃度で2ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、摂食量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった(1) (Thienes et al., 1957).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群に、アルギン酸を5%、10%、または20%の濃度で2ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、摂食量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった(1) (Thienes et al., 1957).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群に、アルギン酸を5%、10%、または20%の濃度で2ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、摂食量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった(1) (Thienes et al., 1957).

ラット(アルギン酸)

ラット5匹からなる群に、アルギン酸を5%、10%、または20%の濃度で2ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、摂食量が減少し、体重増加が抑制された。低用量群のラットに影響は認められなかった(1) (Thienes et al., 1957).

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

ラット(アルギン酸)

通常の混合食をとった場合と比較してカルシウム吸収に障害は認められなかった1) (Mills & Reed, 1947)。

アルギン酸ナトリウム15gを投与した男性15名中14名では、ストロンチウムの消化管内内容物が1/2に減少した。一方、カルシウムの吸収はほとんど影響を受けなかった1) (Harrison et al., 1986)。

アルギン酸ナトリウムを添加した、または添加しない通常食を取った試験者4名で、47Caおよび85Srの吸収および排泄を比較した。アルギン酸15-20g/日を7日間与えた。アルギン酸添加によって85Srの排泄量は約70%低下し、47Caの排泄量は7%低下した。Na、K、MgまたはPの排泄パターンに変化は認められなかった1) (Carr et al., 1988)。

バリウム(Ba)への影響

ラットに10%アルギン酸塩(3種類)を混入投与した。混入投与3日目または4日目のラットに133Baを経口、腹腔内、皮下投与した。経口投与の場合、様々な種類のアルギン酸塩によって、死後のバリウム排泄量は4倍-8倍低下した。放射性標識バリウムを非経口的に投与した場合、標識バリウムの糞便排泄量がわずかに増加し、バリウム投与4日後に死後のバリウム含量は対照と比較して5-12%低下した1) (Sutton et al., 1972)。

その他の無機物への影響

様々な濃度のCd(水酸化カドミウムとして)を添加した生理食塩水またはPb(酢酸鉛として)水溶液を用いて、アルギン酸添加(1g/100ml)または無添加の状態における平衡透析試験を実施した。平衡状態を室温で24時間以上保った。溶液濃度が増加するにつれ、アルギン酸塩との結合量は増加した。10および50mg/mlのPb濃度で、0.7および5mgのPbがアルギン酸1gとそれぞれ結合した。0.01、0.1、5、10mg/mlのCd濃度で、0.09、0.4、2.1、7.5mgのCdがアルギン酸1gとそれぞれ結合した1) (Rose & Quarterman, 1987)。

雄ラット5匹からなる群に、Pb(酢酸鉛として)とCd(水酸化カドミウムとして)とともに4週間混入投与した。追加量は、Pb 200mg/kg、Cd 5mg/kgであった。さらに、飼料1kgに対してアルギン酸40gを混入した。雄ラット10匹からなる対照群にはアルギン酸無添加のPb/Cd添加飼料を与えた。肝臓、腎臓、大腸骨のPbおよびCd沈着量を測定した。アルギン酸混入群には成長抑制が認められた。アルギン酸はCd沈着量に影響を与えなかったが、大腸骨および腎臓のPb含量は2倍になった。

雄ラット5匹からなる群に、アルギン酸0.1、5、10、40gを4日間混入投与した。投与3日目に、全ラットに対して放射活性のあるPb 27gを含有する生理食塩水0.2mlをソラシドで強制経口投与した。投与4日目にラットを屠殺し、血液、十二指腸粘膜、肝臓、腎臓、および内臓を除いた死後の放射活性を測定した。飼料1kg当たりアルギン酸1gの混入でも、すでにPb排泄量は増加していた1) (Rose & Quarterman, 1987)。

ポランティア被験者3名の限定的な試験では、アルギン酸塩サプリメント摂取により203Pbの吸収量は変化しなかった1) (Harrison et al., 1989)。

離乳した雄のSprague-Dawley系ラット12匹からなる群に、あるいはトウモロコシシエンに代えて10%アルギン酸ナトリウムを混合した飼料を8日間与えた。アルギン酸ナトリウム投与群では、糞便の乾燥重量が増加した。CaおよびZn吸収に対してアルギン酸ナトリウムによる影響はなかった。鉄(Fe)、クロム(Cr)およびコバルト(Co)の吸収はアルギン酸ナトリウム投与群で有意に低下した1) (Harmut-Hoene & Schelenz, 1980)。

ビタミンへの影響

健康男性被験者が経口投与されたリボフラビン5'-リン酸の吸収は、ビタミンを2%アルギン酸塩溶液50mlとともに投与した場合、ビタミンを水のみと投与した場合と比較して有意に増加した1) (Levy & Rao, 1972)。

ヒトにおける知見

健康成人 7日間反復投与試験

健康成人8名にアルギン酸ナトリウム8gを7日間連日投与したところ、有害な影響は認められなかった1) (Mills & Reed, 1947)。

ヒト(患者) 7日間反復投与試験(アルギン酸塩)

臨床において完全にナトリウムが制限されている患者3例に、アルギン酸15gを1日3回7日間経口摂取させた。糞便中のナトリウムおよびカリウム排泄量にわずかな増加が認められたが、血漿電解質濃度に変化はなかった1) (Feldman et al., 1952)。

健康成人 23日間連日投与試験

健康成人被験者5名にアルギン酸ナトリウム175mg/kg体重/日を7日間与え、その後さらに16日間200

mg/kg体重を与えた。1日の投与量は、3回に分けて、各日に一定間隔で投与させた。各服用分は、重量を測ったアルギン酸ナトリウムを早く攪拌しながら冷卻蒸留水220mlに加えて攪拌した。次に、その懸液を24時間水和させて、液体ゲルにした。各被験者は、分量を測定したオレンジジュースをそれに加えて摂取した。投与期間の前に、7日間の初期対照期間を設けた。その期間中に、投与期間に投与するのと同等のオレンジジュースを連日摂取させた。投与期間中に明らかなアレルギー反応を考慮した。初期対照期間の3日目、投与期間23日間の最終日、および回復期間7日間の最終日に、次のようなパラメータについて調べた。空腹時血糖値、血漿インスリン、呼吸水素濃度、血液学的パラメータ(ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数)および生化学的パラメータ(Na、Cl、K、CO₂、尿量、尿酸、乳酸デヒドロゲナーゼ、アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、リン酸、Ca、蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿酸、胆質、コレステロール、高密度リポ蛋白、コレステロール、トリグリセリド)。初期対照期間および投与第3週に一般的な尿検査を実施した。初期投与期間2日目-8日目、および投与期間の18-20日目に、5日間の糞便を採取した。糞便通過時間、糞量、乾燥重量、水分含量、pH、潜血、中性ステロイド、脂肪、揮発性脂肪酸および胆汁酸を測定した。アレルギー反応は報告されず、また認められなかった。腸内通過時間に有意な変化なく、糞便の乾燥重量および湿度、水分含量が有意に増加することから明らかなように、アルギン酸ナトリウムは中等度の効果がある便増量剤として作用する。糞便のpHは正常値を保った。糞便の揮発性脂肪酸は、被験者4名で増加したが、1名で減少した。糞便の中性ステロイド総量および個々の中性ステロイド量、胆汁酸総量および個々の胆汁酸量に変化はなかった。血液学的パラメータ、生化学的パラメータ、および尿検査パラメータには、有意な変化は認められなかった。ただし、インフルエンザに罹患した被験者1名では、いくつかのパラメータに変化が認められた1) (Anderson et al., 1991)。

ヒト(高血圧患者)5-8週間反復投与試験(アルギン酸ナトリウム、アルギン酸) 本邦性高血圧患者8名に、アルギン酸ナトリウムを10%含有するアルギン酸45gを、5-8週間連日投与した。本邦性高血圧患者3名に同用量で約1週間投与した。この投与による有害作用、副作用は認められなかった1) (Gib & Duncan, 1952)。

アルギン酸塩加工工場作業者の所見

肺過敏症について、アルギン酸塩加工場で乾燥粉砕した海藻や純粋なアルギン酸塩化合物の粉塵に曝されている作業員208名を調査した。これらの作業員208名のうち15名は作業時の粉塵曝露に起因する症状を明らかにしていた。血清検査では、明らかな症状が認められた作業員15名中8名および症状を疑った作業員1名の血清で、肺過敏症に対する沈降抗体が認められた。これら作業員18名の胸部X線所見は正常であった。作業関連の呼吸器症状または血清中の沈降抗体のいずれか、あるいはその両方(12名中3名)が認められる作業員12名を、生の海藻粉末で人工的に汚染した環境に最高1時間曝露した。曝露前、曝露直後、1、3、5、および24時間後に、肺機能を評価した。急性で、時に重症の気道閉塞が認められ、その後、遅れて伝達因子(transmission factor)の低下により肺容量の低下が生じたことから明らかなように、回復可能かつ有意な肺機能の低下が認められた1) (Henderson et al., 1984)。

引用文献

1) WHO Food Additive Series No.30 Alginate Alginate acid and its Ammonium, Calcium, Potassium and Sodium salts 1992 (accessed Sep. 2004, <http://www.who.int/documents/jeffa/jeffmono/v30q10.htm>.)

|メニュー|

和名 アルファチオグリセリン

英文名 α -Thioglycerol

CAS 96-27-5

別名 α -チオグリセリン、1-チグリセロール、thioglycerin

収載公定書 薬添規(2003) USP/NF(27/22, Monothioglycerol)

用途 抗酸化剤

☐最大使用量

静脈内注射 25mg、筋肉内注射 25mg、皮下注射 25mg

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

免疫に対する作用

各種生物材料の表面成分に対する免疫反応を動物移植モデルを使って検討した。直径1.2cmのPETディスクを金コーティングし無菌化したうえで、種々のチオール基関連化合物を金表面に修飾した。このディスクをマウス(雄、Swiss-Webster)腹腔内に移植し、18時間後に取り出した。メルカプトグリセロールあるいはメルカプトエタノールに由来する表面成分は好中球接着・単球/マクロファージ接着の蓄積など、強い免疫反応を誘発した。一方で、システイン使用の表面剤やグルタチオン修飾や金インプラントでは、わずかな免疫反応しか起きなかった。メルカプトグリセロール使用の表面剤への炎症細胞の蓄積は、あらかじめ補体を枯渇させたマウスではおきなかったことから、補体活性によることが明らかとなった。以上、表面剤に使用する成分によって補体が活性化され、免疫反応を引き起こすことが示唆された。¹⁾ (Liu, 1998)

☒ヒトにおける知見

該当文献なし

☒引用文献

1) Liu L., Complement activation and inflammation triggered by model biomaterial surfaces. J. Biomed. Mater. Res. 1998; 4: 333-340.

| メニューへ |

和名 安息香酸
 英名 Benzoic Acid

CAS 9005-37-2
 別名
 収載公定書 JP(15) 食品(7) USP/NF(28/23) EP(5)
 用途 安定(化)剤、凝固剤、防腐剤、保存剤

最大使用量
 経口投与 80mg、静脈内注射 44mg、筋肉内注射 44mg、一般外用剤 4mg/g、直腸錠尿道通過用 1mg/g
 GRAS(184.1021)

OECDの試験
 ラットにおける無毒性量は経口投与で1%(10000ppm)であり、これは500mg/kg bwに相当する。ヒトの一日摂取許容量(ADI)は0-5mg/kgbwである。
 [安息香酸及びそのナトリウム、カリウム、カルシウム塩の合計として表す] 安息香酸ナトリウムも参照のこと

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(Na塩)	2,700mg/kg	Deuel et al., 1954 ¹⁾
ラット	静脈(Na塩)	1,714mg/kg±124	Spector, 1956 ¹⁾
ウサギ	経口(Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ウサギ	皮下(Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
イヌ	経口(Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ラット	経口(フリー)	2,000-2,500mg/kg	Ignat'ev, 1985 ¹⁾

2.39%の安息香酸を含む餌を摂取した28匹のネコは、神経過敏、興奮、平衡および視覚喪失などの中毒症状を示した。自棄を生じ、17匹が死亡もしくははたされた。剖検で腸管粘膜炎と肝臓に障害が認められた。ネコの感受性はグルクロン酸生成不全の所為であり、毒性は単回投与では0.45g/kg、反復投与では0.2g/kgを超える用量で発現する。¹⁾ (Bedford & Clark, 1971)

反復投与毒性

マウス
 1群雌雄各25匹のマウスに安息香酸40mg/kg/日、亜硫酸ナトリウム80mg/kg/日及び同量の両者混合物を17ヶ月間与えた。個別群の死亡率が8ヶ月時点で32%であったが、混合物群では62%に上昇した。17ヶ月での死亡率は提示されず、病理所見も報告されていない。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

1群雌雄50匹のマウスに、80mg/kg/dayの安息香酸、180mg/kg/dayの安息香酸ナトリウム及びその両者(用量は同じ)を胃ゾンデにより経口投与した。両者投与群では体重減少が観察され、死亡率は最も高かった2.5ヶ月目に5日間食事制限を行うと双方の群で死亡率は85%になった。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

ラット

1群各20匹のラットに、0、0.5及び1%の安息香酸を含む餌を8週間pair feedingで給餌し、その後4世代にわたって自由摂取させた。2世代は全生涯にわたって給餌し、第3及び第4世代は16週後に剖検した。成長、繁殖率、授乳及び寿命に影響は見られなかった。剖検所見にも異常は見られなかった。¹⁾ (Kieckhefer & Lang, 1980)

1群各20匹のラットに、1.5%の安息香酸を含む餌を18ヶ月間給餌した。対照群には雄13匹、雌12匹を用いた。実験群では15匹が死亡したが、対照群では3匹であった。実験群では摂食量及び体重の減少がみられた。他の系統のラットで実験群20匹、対照群10匹で再実験を行ったが同様の結果であった。¹⁾ (Marwardt, 1980)

1群雌雄各10匹のラットに安息香酸40mg/kg/日、亜硫酸ナトリウム80mg/kg/日及び同量の両者の混合物を餌に混ぜて18ヶ月間与えた。成長は軽度抑制され、赤血球沈降速度は上昇した。安息香酸を投与したラットは試験の最終に致死量を投与したが、耐えた。病理所見は報告されていない。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

モルモット

1群4匹のモルモットに、150mg/kgの安息香酸塩+安息香酸を毎日65日まで与えた結果、有害作用は認められなかった。同用量を造血病の動物に給餌した場合には、寿命の短縮が認められた。¹⁾ (Klug, 1913)

イヌ

17匹のイヌに安息香酸ナトリウム又は安息香酸を1000mg/kgの割合で250日以上給餌試験を行ったが、成長、食欲、健康に影響はなかった。これ以上の用量では運動失調、痙攣性産卵を来し、死亡が見られた。¹⁾ (Rose et al., 1913)

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

マウス
 前述反復投与毒性に記述した17ヶ月間試験に供したマウスの一部を交配し、5世代に亘る繁殖試験を行った。結果の中には、体重だけが記載されている。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

肉所潤滑性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

食事中に0.3-0.4gの安息香酸に亘って与えた6名では、血液像、尿組成、窒素バランス及び腸道状態に異常は見られなかった。¹⁾ (Chilenden et al., 1909)

ベニシリンで治療中の名の患者9名に毎日1200mgの安息香酸を8回に分けて、8名は5日間、1名は14日間与えたが、何ら影響は見られなかった。内因性クレアチニンのクリアランスにも、通常の尿分析にも異常は見られなかった。¹⁾ (Waldo et al., 1949)

引用文献

1) WHO Food Additives Series 18, 1983 BENZOIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je04.htm>

メニューへ

和名 安息香酸ナトリウム
英名 Sodium Benzoate

CAS
別名
収載定書 JPK(15) 食添(7) USP/NF(28/23) EP(5) USP/NF(28/23)
用途 安定(化)剤、可溶(化)剤、緩衝剤、防腐剤、保存剤、溶解補助剤

最大使用量
経口投与 2200mg、静脈内注射 40mg(点滴)、筋肉内注射 20mg、皮内注射 0.08mg、その他の注射 0.3mg、
一般外用剤 5mg/g、歯科外用及び口中用 0.7mg/g、眼科用剤 0.2mg/mL

GRAS(184.1733)

急性毒性
ラットにおける無毒性量は経口投与で1% (10,000ppm)であり、これは500mg/kg bwに相当する。ヒトの一日
摂取許容量(ADI)は0-5mg/kgbwである。
安息香酸及びそのナトリウム、カリウム、カルシウム塩の合計として表示【安息香酸】も参照のこと

単回投与と毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口(Na塩)	2,700mg/kg	Deuel et al., 1954 ¹⁾
ラット	経口(Na塩)	1,714mg/kg±124	Spector, 1958 ¹⁾
ウサギ	経口(Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1958 ¹⁾
ウサギ	皮下(Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1958 ¹⁾
イヌ	経口(Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1958 ¹⁾
ラット	経口(フリー)	2,000-2,500mg/kg	Ignat'ev, 1985 ¹⁾

反復投与と毒性

マウス
マウスに3gの安息香酸ナトリウムを10日間経口投与したところ、グリシンプール(Glycine pool)の枯渇によると思
われるクレアチン産生の減少がみられた。¹⁾ (Polonowski & Boy, 1941)

1群雄50匹のマウスに、80mg/kg/dayの安息香酸、160mg/kg/dayの安息香酸ナトリウム及びその両者(用
量は同じ)を飼育により経口投与した。両者投与群では体重減少が観察され、死亡率は最も高かった2週間
目に5日間食事制限を行うと双方の群で死亡率は85%になった。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

ラット

1群雄5匹のラットに、16-1080mg/kgの用量の安息香酸ナトリウムを30日間経口投与した。体重、食欲、死
亡率に影響は見られず、臓器に組織学的変化も見られなかった。¹⁾ (Smyth & Carpenter, 1948)

1群雄3匹のラットに、安息香酸ナトリウムの0.2又は5%の濃度飼料を28日間与えた。5%群では最初の2週
間で、粗糞量、尿失量及び経糞量を減少させた。2%群では経糞量とともに尿量も減少し、雄では体重
減少がみられた。¹⁾ (Faneli & Halliday, 1983)

1群4日目に尿の気量に5mg/eggの大量の安息香酸ナトリウムを注入したが、奇形誘発作用は生じなかつ
た。¹⁾ (Verrett et al., 1980)

皮膚刺激性

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

ヒトでは5.7gの安息香酸ナトリウムは著明な消化管障害を起こす(Meisner & Shepard, 1888)¹⁾が、一
方25-40gに耐えるとの報告もある(Bignami, 1924)¹⁾。悪影響なく、1日量として12gまでが治療に使われて
いるが(Saenator, 1879)¹⁾。同じ量を5日間以上与えたヒトの30%には胸焼けと食欲不振を生じたとの報告も
ある(Waldo et al., 1949)¹⁾。ヒトでの急性毒性は容易に回復する。その作用はおそらく何らかの組織障害に
関連するよりも酸-塩基平衡の乱れによるものであろう。¹⁾ (Barnes, 1959)

喘息、鼻炎、尋常性癬の患者の中には、安息香酸を含む食事あるいは飲み物の摂取後に症状が増悪し
たとの報告がある。¹⁾ (Freedman, 1977)

引用文献

1) WHO Food Additives Series 18, 1983 BENZOIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM
SALTS <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18p04.htm>

|メニューへ|

1群16匹のラットに、安息香酸ナトリウムを0または5%若しくは5%の安息香酸ナトリウム+1%のグリシンを混入し
た飼料を3週間給餌した。5%群では体重の減少が見られたが、その程度は1%のグリシン投与により軽減され
た。肝のコレステロール含量は変化しなかったが、リン脂質は5%群で有意に低下した。両群では骨格筋のカル
シウム濃度も低下した。グリシンはこれらのカルシウム及びリン脂質の低下を是正した。¹⁾ (Kowalewski, 1980)

1群4-19匹の雄ラットに、0.15、2.0、2.5、3.3、2.5及び3.75%の安息香酸ナトリウムを含む飼料を40日間与え
た。対照群に比べ全投与群では成長は鈍化し、3%以上の投与群では死亡率は高く、食餌効率は悪化して成
長は極めて抑制された。グリシンの添加はこれらの毒性を軽減した。死亡例では運動失調、震動及び呼吸
困難を伴って死亡し、眼には重篤な炎症が見られた。1群10-15匹の幼弱ラットでの安息香酸ナトリウム0.15、
2.0、2.5又は3%を含む別の濃度試験では、3%投与群では体重増加に変化は見られなかった。グリシン添加
はこの体重減少をも改善した。¹⁾ (Griffith, 1980)

1群雄10匹のラットに、0.05、1.2、4及び8%の安息香酸ナトリウムを含む飼料を8週間与えた。8%投与群の
全例及び4%投与群の19例は、投与4週間以内に死亡した。投与8週後の生存例は、1及び0.5%投与群で
夫々19、18及び17匹であった。4%以上の投与群では体重減少が著明であった。投与群では急性毒性所見
として感受性亢進が見られたが、痙攣、その他の症状は観察されなかった。4%及び8%投与群の死亡例の剖
検所見では、脾及びリンパ節の萎縮を除き形態学的な異常は認められなかった。生存例においても形態学
的な異常は見られなかった。¹⁾ (Sodemoto & Enomoto, 1980)

1群8-10匹のラットに、1.2、4および8%の安息香酸ナトリウム含有飼料投与で90日間の試験を行った。8%
投与群では平均13日で4匹が死亡した。生存例4匹の体重増加は同じ濃度で対照群の2/3であった。腎、
肝重量は対照群に比し有意に高かった。低用量群では明らかな影響は見られなかった。¹⁾ (Deuel et al.,
1954)

28匹の幼弱ラットに5%の安息香酸ナトリウムを含有する飼料を3週間与えた。19匹が2週以内に死亡した。尿
量には有意に減少し、尿中の動物が強い下痢を呈した。剖検所見では、腸管出血と鼻出血が見られたが、
原因は正常であった。同様の飼料を与えた5匹の成獣ラットも5週間以内に著しい体重減少を伴って死亡し
た。¹⁾ (Kieckhefer & Lang, 1980)

モルモット

1群5匹のモルモットに、150mg/kgの安息香酸ナトリウム+安息香酸を毎日85日まで与えた結果、有害作用は認めら
れなかった。同用量が造血系の動物に給餌された場合には、寿命の短縮が認められた。¹⁾ (Klug, 1913)

遺伝毒性

0.05x10²-5x10⁴ ppm濃度の安息香酸ナトリウムはゾラマの複分裂細胞に対し影響を与えた。最も著明
な変化はDNA合成の抑制及び分裂後期のbridge、小核誘発であった。¹⁾ (Nagai & Gopalan, 1982)

安息香酸ナトリウムは、in vitro変異原性試験でラット細胞に染色体異常を生じ、また復帰変異試験(REC
assay)で陽性を示した。サルモネラ菌を用いたエームス試験では陰性であった。¹⁾ (Kawachi, 1975, cited by
Sodemoto & Enomoto, 1980)

発癌性

1群雄50匹と雌52匹からなるF-344系ラット(4-5週齢)に安息香酸ナトリウムを1又は2%含有する飼料(夫々
500mg/kg/日又は1000mg/kg/日に相当)を18-24ヶ月間与えた。対照群には雄25匹、雌43匹を用い、基礎
飼料を与えた。飼料は過剰採取を避けるために適切に制限し、水は自由に与えた。生存動物はすべて18-
25ヶ月の間に解剖された。死亡例および解剖例の全てを剖検し、各器官及び組織を病理組織学的に
検査した。加齢動物には癌発症に直接関連する有害な臨床所見は見られなかった。平均体重および死亡率
における投与、対照群間の差は無意味なものであった。腫瘍発生率は雌雄の投与、対照群間に差動が見
られたが、投与群に発生した腫瘍は、対照群のそれとタイプ及び発生数が類似していた。ラットでは安息香
酸ナトリウムによる発癌性の証拠は見出せなかった。¹⁾ (Sodemoto & Enomoto, 1980)

生殖発生毒性

ラット

ラット(群毎の数不明)に安息香酸ナトリウムの100、315及び1000mg/kgの用量を妊娠9-11又は12-14日の
間、腹腔内投与した。対照群には処置動物と同日に80又は100mg/kgの塩化ナトリウムを投与した。
1000mg/kg群では、両胎産期間共に子宮内死亡の増加及び胎児体重の減少が見られた。9-11日間の投与群
の胎児は肉眼的に異常を示したが、そのタイプや頻度は明らかでない。¹⁾ (Minor & Becker, 1971)

ニワトリ

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 安息香酸ベンジル
英文名 Benzyl Benzoate

CAS 120-51-4
別名 Benzoic acid benzyl ester; benzy/benzenecarboxylate; benzyl phenylformate
収載定書 JP(15) 外原類(2008) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 可溶(化)剤、防腐剤、溶剤、溶解補助剤

最大使用量
経口投与 5.8mg、筋肉内注射 371mg

GRAS

JECFAの評価

1日許容摂取量(ADI)は 0-5 mg/kgである(1986)。香料として使用する場合、現在の使用量において安全性上の問題は認められない。1986年のミーティングにて評価した安息香酸、及びそれと同等と表示された安息香酸塩(カルシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩)、ベンズアルデヒド、ベンジルアセテート、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジルのADIは 0-5 mg/kgは、57回ミーティングにおいても支持された。

単回投与毒性

LD50 (WHO Food Additive Series no.48)⁵⁾

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	1600 mg/kg	Draize et al., 1948
ラット	経口	1800 mg/kg	Draize et al., 1948
ラット	経口	2800 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945
モルモット	経口	1100 mg/kg	Draize et al., 1948
ウサギ	経口	2000 mg/kg	Draize et al., 1948
ウサギ	経口	1700 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945
ネコ	経口	2200 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

WHO Food Additive Series no.49⁵⁾

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ヒストミン受容体 (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	3 μmol/plate (±S)	陰性	Florin et al. 1980
復帰突然変異	ヒストミン受容体 (TA98, TA100)	5000 μg/plate (±S)	陰性	Schurk et al. 1988

発原性

該当文献なし

生殖発生毒性

妊娠ラットに妊娠0日から分娩21日まで、安息香酸ベンジルの10,000 ppmを飼料に混ぜて供与した。胎児の外観、内臓及び骨格検査において、異常は認められなかった。²⁾ (Hayes & Laws, 1991)

局所刺激性

ブタ、ヒツジ、雄ウシ、ウマに、安息香酸ベンジルを5もしくは8日間経皮投与した結果、毒性兆候はみられなかったが、ネコでは毒性が現れた。²⁾ (Clayton & Clayton, 1981-1982)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

薬品: 過敏性の既往がある患者に対しては使用禁忌である。(McEvoy GK, 1994)

安息香酸ベンジルの比較的低毒性であるが、皮膚及び眼に対する刺激性を示す場合がある。眼及び皮膚への適用は避けること。¹⁾ (America Medical Association, 1994)

引用文献

- 1) American Medical Association, Council on Drugs. AMA Drug Evaluations Annual 1994. Chicago, IL: American Medical Association, 1994. p.1615.
- 2) Clayton GD and FE Clayton (eds). Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. New York: John Wiley Sons, 1981-1982. p. 2308
- 3) Hayes WJ Jr., ER Laws Jr. (eds). Handbook of Pesticide Toxicology. Volume 3. Classes of Pesticides. New York, NY: Academic Press Inc., 1991. p. 1507
- 4) McEvoy GK (ed). American Hospital Formulary Service-Drug Information 94. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, Inc. 1994 (plus supplements). p. 2298.
- 5) WHO Food Additive Series No.48 Hydroxy- and alkoxy-substituted benzy/ substituted benzyl derivatives. (accessed: Oct. 28, 2004. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je14.htm>).

|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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 アンソコウ
英文名 Anisole

CAS 8050-35-9
別名 安息香
収載定書 JP(15) USP/NF(28/23)
用途 防腐剤、保存剤

最大使用量
一般外用剤 15mg/g

GRAS

JECFAの評価

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

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ヒストミン受容体 (TA102)	1-5000 μg/plate (±S)	陰性	Baker et al. 1985 ²⁾
復帰突然変異	ヒストミン受容体 (TA97, TA98, TA100, TA102)	32-1000 μg/plate(±S)	陰性	Baker et al. 1985 ²⁾
復帰突然変異	ヒストミン受容体 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	50-5000 μg/plate(±S)	陰性	Rexroat et al. 1985 ¹⁰⁾
不定期DNA合成	ラット肝細胞	0.001-10 mM (-S)	陽性	Glauret et al. 1985 ³⁾
遺伝子突然変異	チヤイニ-スラムスチ-CHO細胞	10-500 μg/mL (-S)	陰性	Oberly et al. 1990 ⁸⁾
遺伝子突然変異	チヤイニ-スラムスチ-CHO細胞	2.5-250 μg/mL (+S)	陰性	
マウス-リンパチ-マ L5178Y細胞	マウス-リンパチ-マ L5178Y細胞	300-900 μg/mL (±S)	陰性	Lee et al. 1985 ⁷⁾
マウス-リンパチ-マ L5178Y細胞	マウス-リンパチ-マ L5178Y細胞	1-500 μg/mL (-S) 0.1-10 μg/mL (+S)	陰性 陰性	Oberly et al. 1985 ⁸⁾
チヤイニ-スラムスチ- V79細胞	チヤイニ-スラムスチ- V79細胞	250-3000 μg/mL (-S) 250-3000 μg/mL (+S)	陰性 陰性	Lee et al. 1985 ⁷⁾
チヤイニ-スラムスチ- V79細胞	チヤイニ-スラムスチ- V79細胞	100-300 μg/mL (-S) 100-400 μg/mL (+S)	陰性 陰性	Kuroda et al. 1985 ⁶⁾

発原性

雌雄B6C3F1系マウスに、2500及び5000 ppm濃度のベンゾインを含む飼料を2年間供与した結果、がん原性を示唆する結果は認められなかった。⁸⁾ (NCI/NTP, 1980)

雌雄F344系ラットに250及び500 ppm濃度のベンゾインを含む飼料を2年間供与した結果、がん原性を示唆する結果は認められなかった。⁸⁾ (NCI/NTP, 1980)

生殖発生毒性

該当文献なし

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

最小致死量 (ヒト): 0.5-5.0 g/kg (Gosselin et al. 1978⁴⁾)

引用文献

- 1) Amacher DE and Turner GN: Tests for gene mutational activity in L5178Y/TK assay system; Prog Mutat Res 5 (Eval. short-term tests carcinog.): 487-498, 1985.
- 2) Baker RSU and Bonin AM: Tests with the Salmonella plate-incorporation assay; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 177-180, 1985.
- 3) Glauret HP, Kennan WS, Sattler GL, and Pitot HC: Assays to measure the induction of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 371-373, 1985.
- 4) Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, and Gleason MN: Clinical toxicology of commercial products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1978. p.11-158.
- 5) Jung R, Engelhart G, Herbol TB, Jasech R and Mueller W: Collaborative study of mutagenicity with salmonella typhimurium TA102; Mutat Res 278(4):265-270, 1992.
- 6) Kuroda Y, Yokoyama A, and Kado T: Assays for the induction of mutation to 8-thioguanine resistance in Chinese hamster V79 cells in culture; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 537-542, 1985.
- 7) Lee CG and Webber TD: The induction of gene mutations in the mouse lymphoma L5178Y/TK+/ assay and the chinese hamster V79/HGPRT assay; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 547-554, 1985.
- 8) NCI/NTP Carcinogenesis technical report series: National Cancer Institute/National Toxicology Program: U.S. Department of Health and Human Services. TR-204 1980.
- 9) Oberly TJ, Roxroat MA, Bewsey BJ, Richardson KK and Michaelis KC: An evaluation of the CHO/HGPRT mutation assay involving suspension cultures and soft agar cloning; Results for 33 chemicals; Environ Mol Mutagen 16(4):260-271, 1990.
- 10) Roxroat MA and Probat GS: Mutation tests with Salmonella using the plate-incorporation assay; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.): 201-212, 1985.

|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

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 イオウ
英文名 Sulfur

CAS 7704-34-9

別名 硫黄(001051)

収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) (Precipitated Sulfur)

用途 安定(化)剤

☒ 最大使用量

経口投与 40mg、一般外用剤 43.8mg/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 イシアヌール酸
 英名 Isocyanuric acid

CAS 108-80-5
 別名 Cyanuric acid
 収載定書 薬添規(2003)
 用途 安定(化)剤

最大使用量
 殺虫剤

JECFAの評価

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	経口	10000mg/kg	1)
ウサギ	皮膚	7940mg/kg	1)

反復投与毒性

シアヌール酸ナトリウム 2000~2200 mg/kg/day をB6C3F1マウスに、また500~700 mg/kg/dayを CDラットにそれぞれ飲水投与した。マウスおよびラットの雄に膀胱上皮細胞の過形成に伴う膀胱結石がみられた。1)

シアヌール酸ナトリウム 500~6000 mg/kg/dayをB6C3F1マウスおよびF334ラットに、14日間経口投与した。マウスおよびラットともに一般症状、肉眼的および病理組織学的所見に異常は認められなかった。1)

遺伝毒性
 復帰突然変異試験

シアヌール酸ナトリウム 10000 μg/plateまでの濃度でネズミチフス菌TA98, TA100, TA1535およびTA1537を用いて復帰突然変異試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず全ての菌株で陰性であった。1)

マウスリンフォーマTK試験

シアヌール酸ナトリウム 2000 μg/mLまでの濃度でL5178Y細胞を用いてマウスリンフォーマTK試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。1)

姉妹染色分体交換試験

シアヌール酸ナトリウム 1500 μg/mLまでの濃度でチャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いて姉妹染色分体交換試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。1)

ラット骨髄染色体異常試験

シアヌール酸ナトリウム 5000 mg/kgまでの用量をラットに経口単回投与し、24および48時間後に骨髄細胞を採取して、染色体異常誘発性を検討した。その結果、陰性であった。1)

口癌原性

マウス

シアヌール酸ナトリウムを100, 400, 1200および5375 ppm濃度でB6C3F1マウス群雌雄各80~100匹に2年間飲水投与した。18ヶ月までは5375 ppm群の雄で若干の体重減少、尿中ナトリウム量の増加、ナトリウム対照群での尿中ナトリウム量の増加以外には、投与に起因した死亡、臨床パラメータ、病理組織学的変化はみられなかった。1)

ラット

シアヌール酸ナトリウムを400, 1200, 2400および5375 ppmの濃度でCDラット1群雌雄各80~100匹に2年間飲水投与した。コントロール群には水道水または高濃度ナトリウム水(ナトリウムイオン濃度を5375 ppm群と同等に調整)を投与した。投与後12ヶ月において5375 ppm群の雄で100例中13例の死亡がみられた(主に泌尿器系の結石)。後半の12ヶ月では、投与に関連した死亡はみられず、肉眼的および病理組織学的変化も認められなかった。体重、尿量、臨床パラメータの変化もなかった。腫瘍の発生頻度は、死亡データとは一致せず、シアヌール酸ナトリウムは、ラットの雌雄に対して、発癌性はないと結論づけた。

無毒性は、

前半の12ヶ月で2400 ppm (平均摂取量: 雄 154 mg/kg/day, 雌 288 mg/kg/day)。

後半の12ヶ月では5375 ppm (平均摂取量: 雄 371 mg/kg/day, 雌 634 mg/kg/day) であった。1)

口生腫瘍発生性

催奇形性試験

ラット

シアヌール酸ナトリウム 200, 1000および5000 mg/kg/dayをCDラット1群25匹に妊娠0~15日の間、経口投与した。対照群として第1胎児群、4%カルボキシメチルセルロース、無知産群(水を投与)および高濃度ナトリウム群(ナトリウムイオン濃度を1000および5000 mg/kg/dayと同等に調整した2群)を設定した。第1胎児群、無知産群、シアヌール酸ナトリウム群では、死亡率、体重変化および有害作用に差は認められなかったが、高濃度ナトリウム群で11匹の死亡例がみられ、胎児の肋骨湾曲が増加した。胎児試験の結果より、シアヌール酸ナトリウムはラットで胎児毒性または催奇形性を示さなかった。1)

ウサギ

シアヌール酸ナトリウム 50, 200および500 mg/kg/dayをDutch-beltedウサギ1群8~10匹(対照群および高用量群は20~21匹)の妊娠0~18日の間、経口投与した。対照群には水を20 mL/kg投与した。試験実施中に薬物投与に起因した死亡および有害作用は観察されなかったが、投与期間中、200および500 mg/kg/day群で軽度の体重減少がみられた。しかし、投与終了18日後には体重は増加していた。胎児毒性は妊娠28日目までみられなかったが、500 mg/kg/day群で胎児の体重および頭部長が対照群と比較してわずかに減少した(腎臓データの範囲内)。胎児に奇形または骨格異常はみられなかった。1)

3世代試験

生殖能を評価するためにシアヌール酸ナトリウム 400, 1200および5375 ppmをCDラットの雄12匹および雌24匹に飲水投与した。対照群には水道水または高濃度ナトリウム水(ナトリウムイオン濃度を高用量群と同等に調整)を投与した。投与は38日齢から交配まで最低100日間とした。体重および投与量に変化はみられなかった。妊娠期間、同胎胎児数、産乳期までの生存率、性比、胎児体重における交配能には変化はみられず、生殖能への影響はみられなかった。5375 ppmの雄で上皮細胞の過形成や慢性膀胱炎に伴う結石がみられた以外は、臓器重量や病理所見に変化はみられなかった。シアヌール酸ナトリウムは3世代試験において生殖毒性を示さなかった。1)

局所刺激性

該当文献なし

眼その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

1) Hammond EG, Barbee SJ, Inoue T, Ishida N, Levinson GJ, Stevens MW, Wheeler AG, Cascleri T. A review of toxicology studies on cyanurate and its chlorinated derivatives. Environ. Health Perspect. 1986; 69: 287-92

和名 イソステアリアルアルコール
 英文名 Isoctearyl Alcohol

CAS 27458-93-1
 別名
 収載定書 薬協規(2003) 外原規(2008)
 用途 溶剤

最大使用量
 一般外用剤 30mg/g

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	口	20.0g/kg	Egan & Portwood, 1974 ¹⁾
ラット	口	15.0g/kg 27.0%含有口紅製品を投与	CTFA 1978 ¹⁾
ラット	口	15.0g/kg 25.0%含有口紅製品を投与	CTFA 1978 ¹⁾

以下については該当文献なし

- 口反復投与毒性
- 経口毒性
- 皮膚刺激性
- 皮膚腐食性
- 皮膚発疹性

皮膚刺激性

皮膚刺激性試験
 雌性アルビノウサギ8例の胸毛背部に25.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品0.1mlを24時間閉塞パッチ法にて適用し、皮膚刺激性試験を実施した。結果はわずかに認められる程度の紅斑7例、軽度紅斑1例、紅斑なし1例で、刺激指数=0.50であった。¹⁾(CTFA, 1978)

同プロトコルにおける25.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品の皮膚刺激性試験では、わずかに認められる程度の紅斑7例、軽度紅斑3例を認めた。¹⁾(CTFA, 1978)

同プロトコルにおける27.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品の皮膚刺激性試験では、わずかに認められる程度の紅斑7例、軽度紅斑1例、紅斑なし1例を認めた。¹⁾(CTFA, 1978)

ニュージーランド系白ウサギ8例(雌雄各3)の背部に5.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤0.5mlを24時間閉塞パッチ法にて適用し、皮膚刺激性試験を実施した。製品は皮膚軽度刺激性と結論された。¹⁾(CTFA, 1978)

眼刺激性試験

雌雄ニュージーランド系アルビノウサギ8例の眼に27.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品0.1mlを適用し、7日後までドレーズスコア(0-110)を評価した。第1日は平均スコア5であったが、第4日で眼刺激症状は消失し、製品は軽度刺激性と考えられた。¹⁾(CTFA, 1978)

同プロトコルにおける25.0%イソステアリアルアルコール含有口紅製品の眼刺激性試験2事例では、第1日に平均スコア2と1、第3日で眼刺激症状は消失し、2製品は最小刺激性と考えられた。¹⁾(CTFA, 1978)

によるものではないかと考えられた。¹⁾(CTFA, 1977)

148名の健康男女被験者で5%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤(通常より高濃度の香料含有)の閉塞パッチを用いてドレーズ累積刺激-感作試験にて感作性を3週間(3回/週)試験した。反応例10例について2ヵ月後製品で再チャレンジを行った結果8例が陽性を示した。8例中4例に再チャレンジ2週後に5%イソステアリアルアルコール(溶媒エタノール)で再々チャレンジを行った結果全例で感作性を示した。また、別の80名の健康男女被験者に対して同一プロトコルで同制汗剤の閉塞パッチを用いて標準ドレーズ法にて感作性試験を実施した。反応例5例に対して5%イソステアリアルアルコール(溶媒エタノール)を再チャレンジし、1例で感作性が認められた。²⁾(Aust et al., 1980)

引用文献

- 1) Final report on the safety assessment of ceteryl alcohol, cetyl alcohol, isoctearylalcohol, myristyl alcohol, and behenyl alcohol. J. Am. Coll. Toxicol. 1988; 7: 359-413
- 2) Aust L B, & Maibach H I, Incidence of human skin sensitization to isoctearyl alcohol in two separate groups of panelists. Contact Dermatitis 1980; 6: 269-271

| メニュー |

雌雄ニュージーランド系アルビノウサギ8例の眼に10.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤を6センチの距離から1秒スプレーし、7日後までドレーズスコア(0-110)を評価した。1時間後で角膜刺激性スコア5(1例)、結膜刺激性スコア10-12(5例)、虹彩刺激性スコア5(4例)であったが、4日後に症状は全て消失した。¹⁾(CTFA, 1978)

上記同様の方法にて、雌雄アルビノウサギ8例の眼に5.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤0.1mlを適用し、14日後までドレーズスコアを評価した。第1日では角膜刺激性が認められ(平均スコア8.7)、第14日(平均スコア2.5)まで持続した。虹彩刺激性は1時間後で認められた(平均スコア0.8)が、23時間後では消失した。結膜刺激性も1時間後で認められたが、第14日では消失した。この製品は中等度刺激性と結論された。¹⁾(CTFA, 1978)

皮膚刺激性

皮膚感作性試験
 アルビノモット(Hartley系、300-350g)を用いた皮膚感作性試験をMagnusson-KligmanのMaximization法に準じて行った。5.0%イソステアリアルアルコール0.05ml含有のプロピレングリコールおよび5.0%イソステアリアルアルコール含有完全フロイントアジュバントの50.0%溶液をそれぞれ20例のモットの上唇刺毛部に皮下注射し、48時間閉塞パッチ法を適用した(誘導期間)。用意された期間、100.0%イソステアリアルアルコールを刺毛部に適用する補助期間を設けた後、5.0%イソステアリアルアルコール含有ワセリン0.5mlを閉塞パッチ法にて24時間制汗剤部に適用するチャレンジを行った。24-48時間後の紅斑を1-5の評点で評価し、いずれの例にも感作性を認めなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

同様のプロトコルによる他の試験においても、同じ結果が報告されている。¹⁾(CTFA, 1978)

アルビノモット10例(体重約300g)を用いた感作試験を行った。5.0%イソステアリアルアルコールの制汗剤スプレー剤エタノール溶液(イソステアリアルアルコール有効濃度0.2%)0.1mlを半閉塞法により、各モット胸部の刺毛部および刺毛部周囲の2箇所(1日1回)9日間適用した。2週間後にチャレンジし、24-48時間後のそれぞれの部位の刺激性を評価した結果、いずれの例にも感作性を認めなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

口における知覚

18名の男女被験者(18-85才)で25.0%イソステアリアルアルコール含有ワセリンを用いて皮膚刺激性を試験した。本被験者0.1mlを前腕部に適用し、24または48時間後に除去し(パッチ適用についての記載なし)。反応をスコア化(0.5-4.0)した結果、いずれの例にも皮膚刺激性は認められなかった(刺激性指数=0.05)。¹⁾(CTFA, 1978)

上記同プロトコルにて25.0、27.0、28.0%イソステアリアルアルコール含有口紅3製品が試験されたが、皮膚刺激性は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

フィリップスの方法により11名の被験者(21-60才)背部に5.0%イソステアリアルアルコール含有制汗剤0.4mlを閉塞パッチ適用し、24時間後除去した。除去30分後適用部をスコア化し、同部位に新しいパッチを適用した。この操作を21日間反復して行い、21日累積スコア49.80(スケール0-60)を得て、重度皮膚刺激性と分類した。¹⁾(CTFA, 1978)

12名の男性被験者(21-80才以上)で25%イソステアリアルアルコール含有95.0%イソプロピルアルコール0.5ml換算パッチを用いて皮膚刺激性と感作性を試験した。パッチは上記に適用し、24時間放置して同部位に再適用することを9日間反復した(誘導期間)。この後2週間目に同部位にチャレンジし、反応をスコア化した。誘導期間に3例でわずかな紅斑を認めたが、チャレンジによる感作性は認められなかった。¹⁾(CLINTEST, INC, 1987)

148名の男女被験者(21-80才)で5.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤(通常の10倍量の香料含有)の0.4ml閉塞パッチを用いて感作性を試験した。パッチは上記適用、24時間放置してスコア評価後のパッチを適用した。本試験は3日/週・3週間行い、回目および9日目のパッチ適用でそれぞれ27、63例が軽度紅斑・紅斑、浮腫、丘疹を示した。チャレンジおよび再チャレンジを同部位および近接部で行ったところ、65-83例が軽度紅斑から高度反応を示した。過剰量の香料が感作を惹起したと結論した。¹⁾(CTFA, 1978)

同一プロトコルにて5.0%イソステアリアルアルコール含有スプレー式制汗剤およびその成分の感作性を148名の男女被験者で試験した。再チャレンジは制汗剤あるいはその特定成分不含の換体および5.0%イソステアリアルアルコールにて行った。感作性を4例(制汗剤)、2例(香料を含まない制汗剤)、1例(香料またはイソステアリアルアルコールを含まない制汗剤)、4例(5.0%イソステアリアルアルコール)に認め、最も高度の反応はイソステアリアルアルコールを含んでいる場合に認められた。制汗剤の感作性はイソステアリアルアルコール含有

和名 イソステアリン酸
英名 Isostearic Acid

CAS 30339-84-9
別名
収載定書 薬品規(2003) 外国規(2002)
用途 安定化剤 基剤

最大使用量
一般外用剤 60mg/g

口鼻回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50, 文献. Row 1: ラット, 経口, 0.2-0.4ml/kg, CTFA, 1970 1)

以下については該当文献なし

- 口反復投与毒性
口播伝毒性
皮膚毒性
生殖発生毒性

皮膚刺激性

皮膚刺激性試験
ウサギにおけるドレーズ皮膚パッチ試験法により皮膚刺激性が評価されている。各試験プロトコールは0.5ml

イソステアリン酸を6例のウサギに適用して、評点0.03、最小刺激性であった。1) (CTFA, 1988)

イソステアリン酸を6例のウサギに適用して、評点0.3、一過性最小刺激性であった。1) (BIORESEARCH, 1980)

15%イソステアリン酸含有コーンオイルを6例のウサギに適用して、評点0.0、刺激性の徴候は認められなかった。1) (CTFA, 1980)

35%イソステアリン酸含有製品を9例のウサギに適用して、評点1.89、中等度刺激性であった。1) (CTFA, 1978)

4%イソステアリン酸含有製品2種をそれぞれ9例のウサギに適用して、各評点0.39、0.06で、共に最小刺激性とされた。1) (CTFA, 1978, 1979)

製品の水溶液(1.25%イソステアリン酸含有)を9例のウサギに適用して、評点0.0、刺激性の徴候は認められなかった。1) (CTFA, 1979)

眼刺激性

ウサギにおけるドレーズ法またはその変法により眼刺激性が評価されている。各試験プロトコールは0.1ml試料を片方の眼の結膜嚢に適用して無洗浄、非適用側眼を対照とし、ドレーズ眼刺激性評点(0-110)を7日後、まで評価した。

期間後に同様の48時間暴露を行った。誘導期間中に反応なし、また感作性は極低度、あるいはなしとされた。1) (Concordia Research Labs, 1980)

2.85%イソステアリン酸含有マスカラ製品をヒト98例で反復傷害パッチ法にて試験した。パッチ適用は10回、2週間にあわって反復し、その10-14日後チャレンジを行った。誘導期間中1例に皮膚刺激性を認めた。チャレンジ期間に皮膚反応は認めず、感作性はなしとされた。1) (CTFA, 1980)

光毒性および光感作作用

における188例のヒトでの35%イソステアリン酸含有鉱物油に対する試験後、ランダムに選択した28例中19例の前腕にUVA(4.4 μW/cm2)、9例にUVA+UVB(平均红斑量2回)を照射した。一過性の反応は認められなかったが、イソステアリン酸に光感作作用はないと結論された。1) (FDRL, 1982)

引用文献

- 1) Final report on the safety assessment of Isostearic Acid. J. Am. Coll. Toxicol. 1983; 2: 61-74
2) Rat polyarthritis: induction with adjuvants constituted with mycobacteria (and oils) from the environment. J. Rheumatol. 1982; 9: 494-501

メニューへ |

3例のウサギでイソステアリン酸を適用し、1時間後に一過性経膜刺激性を認めたが、24時間で症状は消失した。1) (CTFA, 1980)

6例のウサギでイソステアリン酸を適用し、24時間後に評点0.3を認めたが、48時間では症状は消失し、一過性最小経膜刺激性であった。1) (BIORESEARCH, 1980)

35%イソステアリン酸含有スキンクレンザー、4%イソステアリン酸含有顔料、4%イソステアリン酸含有マスカラについて各6例、2%イソステアリン酸含有メーキャップファンデーションについては3例のウサギで試験し、イソステアリン酸のみの場合より強い刺激性を認めた。1) (CTFA, 1978, 1979)

口その他の毒性

光毒性

100%イソステアリン酸200mgをガーゼパッチにてニュージランド系ウサギ(例数、性別記載なし)の背骨左右2ヶ所に2時間適用し、次いで右方の暴露部に320-450nm不可視光を5x107エルグ/cm2照射した。陽性対照オクソラレンとの比較から、イソステアリン酸は光照射なしで軽度刺激性、光照射で中等度刺激性とされたが、照射、非照射間で有意な差はなかった。1) (FOOD AND DRUG RESEARCH LABS, 1980)

面皰疹発作用

9例のウサギ右耳内側面毛部に2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン1mlを5日/週・計20回適用し、毛孔拡張、角質肥厚について肉眼観察し、最終的にパイオプシー腫本で組織学的に対照(左耳)と比較した。その結果、本製品は高度面皰疹発性で、かつ刺激性であった。1) (Consumer Product Testing, 1980, Maibach, 1980)

イソステアリン酸不含有製品を6例のウサギで試験したところ、刺激性であったが面皰疹発性は認められなかった。1) (Wittig, 1980)

関節炎発作用

ラットを用いたマイコバクテリアと各種オイルの組み合わせによる多発性関節炎の誘発試験において、M.Tuberculosisとイソステアリン酸による関節炎の誘発作用が認められている。1) (Whitehouse, 1982)

ロトにおける知覚

100例のヒト(性別、年齢記載なし)でイソステアリン酸の単回傷害閉塞パッチ試験を行い、刺激性「暗性」の結果を得た。1) (CTFA, 1980)

18-104例のヒトで0.2-4%イソステアリン酸含有の顔料、マスカラ、スキンクレンザー、メーキャップファンデーションで同様試験し、最小刺激性のものもあつたが、イソステアリン酸以外の成分によるものと思われた。1) (CTFA, 1978, 1979, 1980)

2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品で1.2-5.0mgのイソステアリン酸相当量を10例のヒト背部に48時間閉塞適用し、刺激性を認めなかった。1) (CTFA, 1980)

35%イソステアリン酸含有スキンクレンザーを19例の女性片腕に適用(第1日:1回、第2-4日:2回)、反対側の頬(石鹼洗浄)を対照とした試験では全例不快感なし、3例に軽度-中等度の乾燥感で、対照と同様であった。1) (CTFA, 1979)

2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品0.2gを19例のヒト背部で24時間閉塞パッチを用いて15回適用計21日間反復傷害法にて試験した。累積刺激性指数は0.87(評点範囲0-84)で、臨床的意義はないとされた。1) (Concordia Research Labs, 1980)

10%イソステアリン酸含有鉱物油を103例のヒト背部で反復傷害半閉塞パッチ法にて試験した。パッチは48または72時間適用を10回反復し、2週間の無試験期間の後再チャレンジした。平均累積刺激性指数は0.243±0.068、対照鉱物油では0.171±0.042、陽性対照プロピレングリコールでは0.388±0.071であり、イソステアリン酸誘発毒性による皮膚反応はないとされた。1) (CTFA, 1982)

35%イソステアリン酸含有鉱物油0.1mlを168例のヒト(女性115、男性53)背部で反復傷害パッチ法にて試験した。パッチは48時間適用し、週3回計3週間反復し、3週間の無試験の後同様のチャレンジを行った。チャレンジは非適用側でも行った。イソステアリン酸は刺激性ではなく、感作剤でもないと思われた。1) (FDRL, 1982)

2.5%イソステアリン酸含有サンスクリーン製品200mg(5mgイソステアリン酸相当量) をコーカサス系女性235例の背部で21日反復傷害パッチ法にて試験した。パッチは48時間適用を10回反復し、2週間の無知量

和名 イソプロピロール
英文名 Isopropanol

CAS 67-63-0
別名 イソプロピルアルコール
収載定章 JP(15) USP/NF(23/23) EP(5)
用途 可溶(化)剤、薬剤、保存剤、溶剤、溶媒補助剤

口最大使用量
一般外用剤 700mg/g

口JECFAの評価

飽和脂肪非環状二級アルコール類、ケトン類及び飽和/不飽和エステル類のグループとしての評価において、クラスIに分類されている。ヒトの推定摂取量 (EU: 89000 µg/日, US: 8900 µg/日) がクラスIの摂取許容量 (1800µg/日) を上回るが、香料としての使用では現在の使用量に安全性上の問題は認められない。¹⁾

口単回投与毒性

動物種別	投与経路	LD50(PM 200) ¹⁾	文献
マウス	経口	4.8 g/kg	
ラット	経口	4.42-5.84 g/kg	
ウサギ	経口	7.9 g/kg	
	(経口)	6.4 mL/kg	Lehman, 1944)
	経皮	13 g/kg	

口反復投与毒性

ラット
イソプロピルアルコールの慢性毒性について、110匹の雄性Wistarラットに0, 1, 2, 3もしくは5%溶液を飲料水として12週間投与することにより検討した。嗜好性の理由により、投与2週に最高用量を4%濃度に低下した。1日平均摂取量は0, 870, 1300, 1700及び2500 mg/kgと報告されている。1700もしくは2500 mg/kg群では、統計学的に有意な体重の減少が認められた。1300 mg/kg以上の群で、肝臓及び腎臓の相対重量の用量依存性増加が、1700 mg/kg以上の群で副腎の相対重量の増加が、2500 mg/kg群で精巣重量の増加が認められた。腎臓の近位尿管に精子円柱形成及び精子減少の増加が、用量依存性に認められた。無毒性量は870 mg/kg/日であった。2) (Pilegaard & Ladefoged, 1983)

口遺伝毒性

試験系統	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ヒス7プラス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	3 µmol/plate (±5%) (174 µg/plate)	陰性	2) Florin et al. 1980
	ヒス7プラス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 大腸菌 (WP2uvrA)	5-5000 µg/plate (±5%)	陰性	2) Shimizu et al. 1985

中毒の一般的な経路である。30分以内に80%が吸収され、2時間以内に完全に吸収される。症状としては嘔吐、消化不良、腹痛、悪心、嘔吐及び下痢がみられ、大量投与により意識消失を伴う死亡が認められた。小児では、70%イソプロピルアルコールを3回以上下痢した場合は、医師による観察が必要な状態となる。イソプロピルアルコール中毒は急速 (30-60分) に発症し、数時間以内に最大の作用を示す。重篤な毒作用は初期の嘔吐及び血圧低下である。その他の症状としては、めまい、一般状態不良、頭痛、錯乱、胃の刺激、腹痛、嘔吐、吐血、血圧低下、頻脈 (循環器系の抑制)、十分な腸反射の消失がみられた。

吸入 (PM 200)¹⁾

中毒の一般的な経路である。軽度の気道系の刺激性は400 ppmで生じる。高濃度により、悪心、頭痛、もうろうとした状態、嘔吐、運動失調、深い昏睡に陥る。

経皮曝露 (PM 200)¹⁾

短時間の曝露は刺激性を示さないが、接触時間の延長により中枢神経系への作用を誘発する。(Martinez, 1986)

免疫調整のため大量のイソプロピルアルコールを吸込んだ小児は、結果としてかなりの量を吸収してしまうかもしれない。

眼への接触 (PM 200)¹⁾

蒸気は400 ppmで軽度の刺激性を示す。液体の眼に対する直接の接触は重篤な刺激性 (Cheminfo, 1989) 及び角膜の損傷を生じる。(Osborn and Rosales, 1981)

慢性毒性

経口摂取 (PM 200)¹⁾

イソプロピルアルコールの6.4 mg/kgを1日1回6週間摂取させた結果、血液もしくは尿における生化学的もしくは細胞学的検査において明らかな変化は認められなかった。(Cheminfo, 1989)

吸入 (PM 200)

イソプロピルアルコール製造業者において、sinus cancer及び喉頭癌の過剰な発現が認められている。これは揮発物質であるイソプロピルアルコールによるものと考えられた。

経皮曝露 (PM 200)¹⁾

慢性的な毒性用量の曝露は、昏睡及び死亡を誘発するかもしれない。(Broughton, 1944)
反復もしくは長期の接触により、乾燥性、クラッキング及び湿疹を誘発するかもしれない。

眼への接触 (PM 200)¹⁾

ウサギにおいて、角膜における酸堿の取り込みの低下が認められた。(Roseman, 1987)

経過、予後、死因 (PM 200)¹⁾

中枢神経系の抑制は致死の24時間にはじらばみられる。低血圧の進行は予後不良における特徴である。重篤な中毒患者においてイソプロピルアルコールの排泄のため、そして昏睡時間を短縮するために、他の補助的処置と共に血液透析を行うべきである。
昏睡中の中枢神経系及び呼吸器系の抑制の結果として、死亡が発見する。

臨床における毒作用に発現する作用

循環器系 (PM 200): 末梢血管拡張による低血圧、頻脈 重篤な不整脈は報告されていない (Ellenhorn, 1988)

呼吸器系 (PM 200): 呼吸の低下及び死亡

呼吸からアセトンが検出可能である (Teramoto, 1987; Buckley, 1988)

神経系 (PM 200)¹⁾

中枢神経系: めまい、協調運動の低下、頭痛、錯乱、昏迷の進行、昏睡、腸反射の消失。重篤な神経系の抑制は最後の24時間で認められる。興奮状態は発現しない。
自律神経系: しばしば縮瞳がみられ、一般に拡張が認められる。
骨格及び平滑筋: 昏睡において反射抑制が認められない。

胃腸管 (PM 200): 胃の刺激性が初期に認められ、腹痛及び嘔吐が顕著であり、さらに吐血が認められる場合もある。(Buckley, 1988)

肝臓 (PM 200): 肝機能障害が報告されている。(Kullig, 1984)

泌尿器系 (PM 200)¹⁾、腎臓 (PM 200)¹⁾: 急性尿管結石及びミオグロビン尿症が報告されている。(Buckley, 1988)

	ヒス7プラス菌 (TA97, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537)	≤ 10 mg/plate (±5%)	陰性	2) Zeiger et al., 1982
遺伝突然変異	ヒス7プラス菌-細菌細胞、Hprt locus	0.5-5 mg/mL (±5%)	陰性	2) Chemical Manufacturers' Association, 1980
	ヒス7プラス菌-細菌細胞、Hprt locus	0.5-5 mg/mL (±5%)	陰性	2) Kapp et al., 1983

口がん原性 (PIM 200)

動物実験において、がん原性はみられなかった。1) (Cheminfo, 1989)
劣化品 (イソプロピルアルコール) には、職業上の曝露により呼吸器系の腫瘍の発現が懸念されている。1) (Wall et al., 1952)

口生殖発生毒性

生殖毒性が発現する用量の吸入により、胎児体重の低下及び骨格異常の増加が認められた。1) (PM 200, Nelson et al., 1988)

1群25匹のSD系妊娠ラットの妊娠6日～15日に、イソプロピルアルコールの0, 400, 800及び1200 mg/kgを経口投与した。800及び1200 mg/kg群では死亡がみられた。母動物の妊娠期間に体重増加の抑制がみられ、800及び1200 mg/kg群の胎嚢子重量の低下との関連が認められた。400 mg/kg群では母動物毒性及び胎児の発生への影響はみられなかった。いずれの群においても催奇形性は認められなかった。2) (Tyl et al., 1984)

1群15匹の妊娠ウサギ (ニュージランドホワイト) の妊娠6日～18日に、イソプロピルアルコールの0, 120, 240, 480 mg/kgを経口投与した。480 mg/kg群の4例が死亡し、重篤な毒性兆候がみられ、統計学的に有意な胎嚢量の低下が認められた。120及び240 mg/kg群では母動物並びに胎児の発生への影響はみられなかった。いずれの群においても催奇形性は認められなかった。2) (Tyl et al., 1984)

イソプロピルアルコールを飲水に混ぜてラットに3世代にわたって供与した。イソプロピルアルコールの平均摂取量は、第1, 第2及び第3世代でそれぞれ1470, 1380, 1290 mg/kgであった。第1世代では、投与初期に成長の遅延がみられたが、投与13週には回復した。成長に対するその他の影響、並びに生殖への影響は認められなかった。2) (Lehman et al., 1945)

口局所刺激性 (PIM 200)¹⁾

刺激性発現用量: 皮膚 (ウサギ): 500 mg/24h (軽度)、眼 (ウサギ): 0.1 mL 70%溶液 (重度)

口その他の毒性

併用毒性 (PM 200)¹⁾ イソプロピルアルコールはハロゲン類 (例: 四塩化炭素) の肝毒性及び腎毒性を増強した。(Ellenhorn, 1981)

口ヒトにおける知見

その他
成人の致死量は240 mL (2-4 mL/kg) より低いものと推定される。死亡時の血中濃度は150 mg/dL (25 mmol/L) であった。しかしながら、遺尿による生存例の血中濃度が560 mg/dLであったことも報告されている。(PM 200)¹⁾

8人の成人にイソプロピルアルコールの0, 2.6もしくは6.4 mg/kgを6週間摂取させた。血液もしくは尿における生化学的もしくは細胞学的検査、肝臓におけるスルホホモグラフィの排泄能、眼の肉眼的性状、ポラントイアの一酸化窒素に明らかな変化は認められなかった。(WHO Food Additive Series No.42, Wills et al., 1988)²⁾

急性毒性

経口摂取 (PIM 200)¹⁾

皮膚 (PM 200)¹⁾: 反復もしくは慢性的な直接接触による、乾燥、刺激性、アレルギー性湿疹

眼、耳、鼻、喉: 局所作用 (PIM 200)¹⁾: 眼: 蒸気は刺激性を示す。液体は角膜の損傷を含む強度の刺激性を示す。

血液 (PM 200)¹⁾: ミオグロビン尿症、溶血性貧血が報告されている。

アレルギー反応 (PM 200)¹⁾: アレルギー性湿疹が報告されている。

口引用文献

- 1) Isopropyl alcohol (PIM 200); accessed: Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/pims/chemios/pim200.htm>
- 2) WHO Food Additive Series No.42 Saturated aliphatic secondary alcohols, ketones, and related saturated and unsaturated esters, (accessed: Oct. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v04j15.htm>)

| メニューへ |

和名 イソチール
 英名 Isochrysin

CAS 859-70-1
 別名 Isopentyl isovalerate, Isoamyl valerianate, Amyl valerate, Amyl isovalerate, Apple oil
 収載公定書 薬品類(2003) 食品
 用途 着色料・香料

口最大使用量
 畜料外用及び口中用 192 μL/mL

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
ラット	経口	5 g/kg	Moreno, 1978 ¹⁾
ウサギ	経口	81mmol/kg	Munch, 1972 ¹⁾
ウサギ	経皮	5 g/kg	Moreno, 1978 ¹⁾

口遺伝毒性

(WHO Food Additive Series No.42)²⁾

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97, TA102	直接法及び代謝活性化法: 0.01-1 mg/plate	陰性	藤田ら, 1994 ³⁾

口局所刺激性

被験者にイソチール原液をウサギの脛骨及び損傷皮膚に24時間閉塞貼付した結果、中等度の刺激性が認められた。Monero, 1978¹⁾

以下については該当文献なし

- 口反復投与毒性
- 口癌原性
- 口生殖発生毒性
- 口その他の毒性

口ヒトにおける知見

被験者にイソチールを流動パラフィンで2%濃度で48時間閉塞パッチ貼付を行った結果、刺激性は認められなかった。Epstein, 1978¹⁾

被験者30名にイソチールを流動パラフィンで2%濃度でマキシメゼーション試験を実施した結果、感作性は認められなかった。Kligman, 1968, Kligman & Epstein, 1975¹⁾

口引用文献

1) Isoamyl isovalerate Food Cosmetics Toxicol. 1978; 18: 789
 2) 藤田 博, 青木直人, 佐々木美枝子 Salmonella typhimurium TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験(第9報) 東京医歯学報 1994; 45: 191-199

和名 イノシトール
 英名 Inositol

CAS 87-89-8
 別名 イノシット(50035), 1β, 2β, 3β, 4α, 5β, 6α-Cyclohexane-hexol, Meso-Inositol, Myo-Inositol
 収載公定書 薬品類(2003) 外原類(2004)
 用途 安定化剤 賦形剤 緩衝化剤

口最大使用量
 経口投与 42mg、静脈内注射 50mg、筋肉注射 80mg

口GRAS(107,100,182,5370,184,1370)

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	口腹腔内投与	> 3g/kg	1)
ラット	口静脈内投与	> 750mg/kg	1)
マウス	口腹腔内投与	> 10g/kg	2)

口反復投与毒性

最小毒性発現量

- マウス 腹腔内投与 18,900mg/kg/9 weeks³⁾
- マウス 腹腔内投与 151.2g/kg/18 weeks³⁾
- マウス 腹腔内投与 428,400mg/kg/17 weeks⁴⁾

以下該当文献なし

- 口遺伝毒性
- 口癌原性
- 口生殖発生毒性
- 口局所刺激性
- 口その他の毒性
- 口ヒトにおける知見

口引用文献

- 1) Japanese Kokai Tokyo Koho Patents, #92-9328
- 2) Toksikologicheski Vestnik, (2),25,1994
- 3) Cancer Letters, 187,1,2001
- 4) Cancer Letters, 37,123,1999

和名 **ε-アミノカプロン酸**
英名 **ε-Aminocaproic Acid**

CAS 60-32-2

別名 **ε-アミノヘキサノ酸、アミノカプロン酸**

収載公定書 **局外規(2002) 外原規(2008) USP/NF(28/23)(Aminocaproic acid) EP(5)(Aminocaproic acid)**

用途 **緩衝剤**

最大使用量
眼科用剤 5mg/g、経皮 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
該当文献なし

発癌性
該当文献なし

生殖発生毒性
ウサギの妊娠初期(妊娠1~5日もしくは1~9日)にε-アミノカプロン酸(EACA)の357 mg/kg/日(4回に分けて投与)を経口投与し妊娠10日に検査した結果、着床率、胚・胎児数及び大きさにEACA投与の影響は認められなかった。1) (Andrade et al. 1978)

局所刺激性
該当文献なし

その他の毒性
ε-アミノカプロン酸の1, 2及び5 mg/kgを人工脳脊髄液としてラットの脳室内に投与した結果、中枢神経系の抑制が認められた。発現した症状として、自発運動の低下、ヘキサバルブタール誘発睡眠時間の延長、カタレプシーが観察された。ε-アミノカプロン酸の1及び2 g/kgの腹腔内投与では、抑制性の症状は認められなかった。これらの結果から、ε-アミノカプロン酸は血液脳関門を通過し難いことが推察された。いずれの投与経路においても、ベンゼトラゾール及びストリキニーネ誘発痙攣に対するε-アミノカプロン酸の作用は認められなかった。2) (Szurska, 1971)

ヒトにおける知見
血圧低下、痙攣、不整脈の発現を防ぐため、急速静注は避けなければならない。3) (Gilman et al. 1980)

動物において発癌性が報告されているので、ヒトの妊娠2期までの使用は避けなければならない。残りの妊娠3期においては、緊急の場合にのみ使用可能である。4) (Osol, 1980)

DIC患者に投与すると、重篤な、もしくは致死的な血栓形成が発現する可能性がある。フィブリン溶解性の出血に使用する場合は、潜在的なDICがないことを確認した後に使用するべきである。5) (AMA, 1980)

引用文献

- 1) American Medical Association, AMA Department of Drugs. AMA Drug Evaluations. 4th ed. Chicago: American Medical Association, 1980, p. 1110.
- 2) Andrade ATL, Shaw ST, Guerra MO and Aaranson DE: Effects of epsilon-aminocaproic acid on fertility in the rabbit. J Reprod Fert 52, 261-264, 1978.
- 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.1362
- 4) Grant WM: Toxicology of the eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974., p.114.
- 5) Osol A (ed.): Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980, p.771.
- 6) Szurska H: Effect of epsilon-aminocaproic acid on the central nervous system of the albino rat. Disz Pharm Pharmacol 23: 1-7, 1971.

| メニュー |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 イリス根末

英文名 Powdered Iris Root

CAS

別名 イリス根

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 基剤

最大使用量

一般外用剤 170mg/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 |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home | Top | menu]

和名 **インジゴカルミン**
英名 **Indigo Carmine**

CAS 860-22-0
別名 食用青色2号(102385), Food Blue No.2, FD & C Blue No.2
収載公定書 JPI(15) 食薬(7) USP/NF(28/23)
用途 着色料

口最大使用量
その他の外用 微量

口 JECFAの評価
0-5mg/kg bw (Summary of Evaluation Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(1974))

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	口経口	2.5g/kg	Sweet, 1987 ¹⁾
マウス	口経口	2500mg/kg	WHO, 1970 ²⁾
マウス	口皮下	405mg/kg	WHO, 1970 ²⁾
ラット	口経口	2000mg/kg	1), Lu and Levesee, 1984 ³⁾
ラット	口静脈	93mg/kg	WHO, 1970 ²⁾

口反復投与毒性

マウスに本色素2.5mgを1%水溶液として週1回ずつ104週間皮下注射した。多くのマウスが注射後急性中毒症状である虚脱により死亡し、生存例では各種臓器の虚脱がみられたが、対照群(生理食塩水)との間に差を認めることは出来なかった。¹⁾ (Hansen, 1984)

1群雌雄各30匹のマウスに0.2, 0.4, 0.8又は1.6%含有飼料を80週間与えた。対照群には雌雄各80匹を用いた。死亡率、体重増加、臓器重量及び病理組織所見には腫瘍発生頻度を含め毒性は認められなかった。¹⁾ (Hosono et al, 1975)

1群雌雄80匹のCD-1マウスに0.5, 1.5又は5.0%含有飼料を最大23ヶ月まで与え、毒性は全く認められなかった。²⁾ (Borzelleca et al, 1985)

ラット
ラットに250mg/kgずつ1日2回3日間皮下注射し、4日目に屠殺したところ、体重の減少がみられたが子宮重量に変化はなかった。³⁾ (Graham and Allmark, 1959)

1群雌雄各24匹のOsborne-Mendel系ラットに本剤の0.5, 1, 2又は5%含有飼料を2年間与えた。雄の2%及び5%群で成長抑制が見られたが、生存率、3, 11, 17及び22ヶ月目に行った血液学的検査、及び最終時の病理学的検査における臓器重量のいずれにも投与の影響は見られず、また病理組織学的所見においても検体に起因する変化は認められなかった。⁴⁾ (Hansen, 1984)

1群雌雄各80匹のCDラット(F0)に、本剤の0, 0.5, 1.0, 2.0%含有飼料を交配2ヶ月前から与え、得られた動物

(F1)を用い、雌雄1群各70匹に同様の投与量で最高30ヶ月まで投与した。毒性及び発癌性は認められず、わずかに投与量に依存した膵臓重量の増加が認められた。²⁾ (Borzelleca et al, 1985)

口イヌ

6ヶ月齢のビーグル犬10匹を用い、雌雄各2匹を1群として本剤の1及び2%含有飼料を与え、対照群には雌雄各1匹を用いて2年間の実験を行った。10週で2%群の2匹が死亡したので、この2匹と対照群に1匹の動物を補充した。2年の間に2%群の4匹が死亡し、1%群の1匹が死に瀕して切迫腹症、剖検を行ったが、これらの死亡は全て偶発的なウイルス感染によるものと考えられ、検体投与によると考えられる変化は臨床症状、臓器の肉眼的ならびに組織学的所見のいずれにも認められなかった。前記ウイルス感染による死亡のため、本動物における無作用量を決めることは出来なかった。²⁾ (Hansen, 1984)

口ブタ

生後10週齢の同種のブタを用い、1群雌雄各3匹に本剤の0, 150, 450又は1350mg/kg/dayを連続投与により90日間与えた。成長、尿検査及び血液化学検査、臓器重量には異常は見られなかった。1350mg/kg群の雄3匹中の2匹においては、45及び90日後に血中ヘモグロビン量及び赤血球数の軽度の減少がみられた。病理組織学的検査では150mg/kg群の雄1匹に肝腫瘍が認められたが、投与に起因するものではなかった。これらの結果から本剤の無影響量は450mg/kg/dayと考えられた。従って、英国での本剤のヒトでの摂取許容量は0-17mg/kg/dayと推定される。¹⁾ (Gaunt et al, 1989)

口遺伝毒性

E.Coll培地に食用青色2号を0.5g/100mLの濃度で添加培養したが、突然変異を誘発する作用は見られなかった。²⁾ (Lusck and Rickerl, 1980)

ラットの優性致死試験では陰性であったが、マウスのin vivo試験で染色体異常が、哺乳類の培養細胞を用いた試験では変異原性が認められた。²⁾ (BIBRA-working group, 1995)

口癌原性

ラットを用い、はじめに2%水溶液1mL、その後0.5%溶液0.5mLずつを7ヶ月の間に55回皮下注射し、その後生温にわたって観察した。局所には腫瘍発生を認めず、1例の腫瘍に腫瘍発生を認めた。²⁾ (Oatall et al, 1985)

80匹のOsborne-Mendel系ラットに本剤の20mgを2%水溶液として週1回、対照群は100匹のラットに生理食塩水を週1回2年間隔にわたり皮下注射した。対照群では1例の注射部位に腫瘍が見られたのに対し、実験群では14例に腫瘍肉腫が見られ、そのうち2例では転移が認められた。またC3H及びC57BL系マウスの各50匹に2.5mgを1%液として週1回、対照群には各50匹のマウスに生理食塩水を週1回皮下注射してラットと同様な実験を行ったところ、11-102週の間に本剤注射直後に虚脱を起して死亡するものがC3Hマウスでは14%、C57BLマウスでは34%に見られ、有意の死亡率増加があったが、腫瘍発生については検体投与による影響は認められなかった。²⁾ (Hansen, 1984)

口生殖発生毒性

ラットでは1群20匹のCD系妊娠ラットを用い、0.5%メトセル(対照群)、レチノイン酸(陰性対照)7.5mg/kg/day又は本剤の25, 75, 250mg/kg/dayを妊娠6-15日の間、胃ゾンデを用いて経口投与した。ウサギでは1群10匹の妊娠Dutchウサギを用い、0.5%メトセル(対照群)、サリドマイド(陰性対照)150mg/kg/day又は本剤の25, 75, 250mg/kg/dayを妊娠9-18日の間、胃カテーテルを用いて経口投与した。いずれにおいても検体投与に関連した一定の有意な毒性は観察されなかった。胎仔の異常は双方の陰性対照で認められたが、本剤はラット、ウサギの両動物種において催奇形性及び発育毒性を示さなかった。⁴⁾ (Borzelleca et al, 1987)

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

該当文献なし

口引用文献

- 1) 医薬品動物ハンドブック、監修:永井恒司、漢字日報社、2001年pp76
- 2) 食品添加物公定書解説書 第7版、監修:鈴木郁生、野島庄七、岩村麻雄、廣川書店、1999年ppD-784
- 3) Hosono J, Gaunt IF, Kiss IS, Grasso P, Butterworth KR. Long-term toxicity of indigo carmine in mice. Food Cosmet. Toxicol. 1975; 13: 187-78
- 4) Borzelleca JF, Goldenthal EI, Wazeter FX, Schardein JL. Evaluation of the potential teratogenicity of FD & C Blue No.2 in rats and rabbits. Food Chem. Toxicol. 1987; 25: 495-7
- 5) Gaunt IF, Kiss IS, Grasso P, Gengollil SD. Short-term Toxicity Study on Indigo Carmine in the Pig. Food Cosmet. Toxicol. 1989; 7: 17-24

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

[Home] [Top] [menu]

和名 ウコン抽出液
英名文 Turmeric Extract

CAS
別名
収載規定書 食薬(ウコン色素) 外原規(2006)(ウコンエキス)
用途 着色剤

口最大使用量
錠口投与 投量

口JECFAの評価
ターメリックとしてのラットでの無毒量は経口投与で0.5% (=5000ppm)であり、これは1日当り250mg/kg bwに相当する。ヒトでの1日許容摂取量(ADI)は暫定値として、ターメリックは0-2.5mg/kg bw、クルクミンは0-0.1mg/kg bwである。1)

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	口経口	2g/kg bw	Srimai & Dhawan, 1973 ¹⁾
ラット	口経口	6g/kg bw	Wahlstrom & Blennow, 1978 ¹⁾

口反復投与毒性

ラット
1群雄雌各5匹のWistar系ラットに、2.5g/kg bwのターメリック又はターメリックのアルコール抽出液を300mg/kg bwを食餌に混入して1日間投与した。その後、対照食を与え、3週間観察した。投与群では対照群と比べ、死亡数、体重又は心、肝、腎の重量、肉眼的所見及び組織学的検査に異常は観察されなかった。¹⁾ (Shankar et al., 1980)

1群雄雌各7匹の白色ラットに、基礎食又は500mg/kg bw/日相当のターメリック含有食を3ヶ月間与えた。対照・投与群間に体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎の相対重量及び組織学的所見に統計学的に有意な変化はなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

1群雄10匹のWistar系白色ラットに、0.3、1.0、10%のターメリック又は0.1、0.5、2.0%のクルクミンを含有食を8週間与えた。ターメリック10%群では、投与量減少に伴うと思われる食欲低下が見られた。他の用量群では、体重、血液学所見、血清の蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロールに影響は見られなかった。死亡例はなく、胃腸管、肝、脾、腎に肉眼的所見及び組織学的検査に異常は認められなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

1群雄雌各20匹のラットに、0.5%の市販のターメリックを含んだ食餌を420日間与えた。対照群には雄雌各15匹を用いた。試験に供した動物の平均寿命は18ヶ月であった。対照群は17ヶ月であった。経皮、血液学的所見、腎臓組織は対照群と同様、正常であった。肝臓の腫瘍は、試験動物も対照群も同じように見られた。腫瘍は認められなかった。第一世代の全生涯に亘る追跡調査では、雌ラットの1例に良性腫瘍を認めただけ以外に異常はなかった。¹⁾ (Truhaut, 1958)

口モルモット

1群雄6匹のモルモットに、2.5g/kgのターメリック又はターメリックのアルコール抽出液の300mg/kg bwを食餌に混入して1日間与えた。その後、対照食を与え、3週間観察した。投与群では対照群と比べ、死亡数、体重又は心、肝、腎の重量、肉眼的所見及び組織学的検査に異常は観察されなかった。¹⁾ (Shankar et al., 1980)

成熟した雄のモルモット6匹の群に、500mg/kg bwのターメリック又は80mg/kg bwのターメリックのアルコール抽出液を基礎食に混入して3ヶ月間与えた。観察期間中に死亡例はなく、被検物質は、体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎・心の相対重量及び組織学的な影響を与えなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

口イヌ

雄3匹の子犬の群に、500mg/kg bwのターメリック又は80mg/kg bwのターメリックのアルコール抽出液をミルクに混入して3ヶ月間与えた。観察期間中に死亡例はなく、被検物質は、体重増加、血液学的パラメータ、肝・腎・心の相対重量及び組織学的な影響を与えなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

2匹のイヌに、市販ターメリックを約1%含む食餌を1年間与えた。対照群の2匹と比較し、有意な影響は認められなかった。¹⁾ (Truhaut, 1958)

口ブタ

1群雄雌各4匹のブタに、57、288又は1430mg/kg bw/日のターメリック精油抽出液(クルクミン含有率17.5%)を3ヶ月間与えた。対照群には雄雌各6匹のブタを用いた。試験では変化は認められなかった。詳細な生物学的、生化学的、組織学的報告は不明である。¹⁾ (Poulsen, 1982)

口サル

成熟した3匹の雄サル群に、2.5g/kgのターメリック又はターメリックのアルコール抽出液を300mg/kg bwを食餌に混入して3週間与えた。対照群と比較して投与による影響は、死亡数、体重、心・肝・腎の重量及び組織学的所見に認められなかった。¹⁾ (Shankar et al., 1980)

4匹の雄サルに、500mg/kg bw/日のターメリックをバナナに隠して9ヶ月間与えた。同じような群を対照に供した。血液、尿検査、及び肝、腎、心、脾、膵及び精巣の組織に影響は認められなかった。詳細は不明である。¹⁾ (WHO, 1980)

口遺伝毒性

クルクミンの塩基を酸で、水で抽出物を希釈したクルクミン抽出液は、Alkalin capsの種の先相細胞の細胞分裂中期に異常をきたした。主たる異常は染色体破壊であった。加えて、O-ホスホリル、体細胞分離、二核細胞、分裂後期の多核性が観察された。¹⁾ (Abraham et al., 1976)

in vitroにおける哺乳類細胞に及ぼすターメリックのアルコール抽出液の影響を、Chineseハムスター (Cercetatus griseus)の細胞、cactusマウス(Peromyscus eremicus)とIndian muntjac(Muntiacus muntjac)の細胞株Don及び短期のヒトの培養リンパ球を用いて検討した結果、有糸分裂停止と同様な染色体の形態異常(染色体の分離、切断、断端)が見られた。Chineseハムスター細胞による複製スクレオシドの取込みは、ターメリック抽出物の濃度によって著しく抑制されたが、その濃度では染色体の形態に検知する変化は生じなかった。¹⁾ (Goodpasture & Arlight, 1976)

Swiss白色の雌乳マウスを用い、対照食、0.5%のターメリック含有食又は0.015%のクルクミン含有食を12週間与え、以下の遺伝毒性研究を行った。クルクミン、ターメリック投与群は共に、小核試験(1群雄8匹)においても骨髄の染色体(1群雄雌6匹)においても細胞遺伝学的影響は認められなかった。同様に、試験食を与えられた雄15匹と雌45匹のマウスを用いた遺伝毒性試験においても被検物質の影響はなかった。これとは別、1群雄雌各8匹のラットに0、0.05又は0.5%のターメリックを含有する飼料の食餌、又は0.5%のターメリックを含んだ床飼料の食餌を12週間与えた実験においても骨髄の染色体異常は見られなかった。¹⁾ (Vijayalaxmi, 1980)

ターメリックは、染色体イースト株B234系の遺伝子交換試験において反応性を示さなかった。¹⁾ (Murthy, 1978; Sankaranarayanan & Murthy, 1979)

クルクミンは、TA-98とTA-100を使ったサルモネラ/ミクロゾーム試験、ハムスターの肺腫瘍芽細胞とヒト胎児の腫瘍芽細胞を用いた姉妹染色体交換及びカニコの遺伝毒性試験で活性を示さなかった。反応陽性であったのは、右睾腫(B. subtilis)を用いた遺伝毒性試験及びハムスターの肺腫瘍芽細胞の染色体異常試験であった。¹⁾ (Kawachi et al., 1980)

クルクミン及び市販のターメリック精油抽出液(17.5%のクルクミンを含有)は、1.28、6.4、32.0、160 µg/plateの濃度で、TA-1535、TA-100、TA-98を使ったサルモネラ/哺乳類ミクロゾーム試験では反応性を示さなかった。¹⁾ (Jensen, 1982)

ターメリックの温水抽出液を雄のネイロショウジョウバエに投与した時、ターメリックは性染色体の欠如及び遺伝毒性を誘発しなかった。¹⁾ (Abraham & Kesavan, 1978)

クルクミンはin vitroでChineseハムスターの卵巣細胞において染色体損傷を誘発しなかった。¹⁾ (Au & Hsu, 1979)

口癌原性
該当文献なし

口生殖発生毒性

妊娠ラットに、ウコン(Curcuma longa)の根茎を石油エーテル、アルコール又は水で抽出した物の100または200mg/kgを妊娠1-7日に、胃ゾンデで投与した結果、出生率は低下した。ウサギに抽出物を200mg/kgまで投与した研究では、胎毒抑制は見られなかった。¹⁾ (Garg, 1974)

1群10匹の雄と20匹の雌の白色ラットに、毎日、ターメリック500mg/kg又はターメリックアルコール抽出液80mg/kgを食餌に混入して与えた。2群の対照群を比較グループとして使った。F0世代の投与は生後28日から行った。最初の交配は試験食餌開始12週間後から行った(雄1匹に対して雌2匹)。授乳期間は3週間とした。産乳した雌は次の交配まで2週間休ませた。最初の交配で生まれた同腹仔は離乳時に同群に同群に2番目の同腹仔から、雄10匹、雌20匹をそれぞれの群より選んだ。このF1世代は成熟後、親世代と同じように交配させた。研究はF2世代まで続けられた。ここでは、最初のF0世代の2回の交配の結果だけが利用できる。その結果、各群間に受胎率、妊娠率、生育力・授乳回数、仔の体重・数に有意な違いはなかった。¹⁾ (WHO, 1980)

口鼻所刺激性
該当文献なし

口その他の毒性

クルクミンの経口投与は、マウスやラットを用いた種々の試験系で炎症反応を抑制することが見出されている(Ghatak & Basu, 1972; Srimai & Dhawan, 1973)。経口投与で160mg/kgまで用量を上げると、クルクミンはマウスのフェニルキノン誘発writingsを抑制しなかった。80mg/kgでは発熱ラットの体温を低下させなかった。また、麻酔ネコにおける血圧及び呼吸は10mg/kgの静注で影響されなかった。¹⁾ (Srimai & Dhawan, 1973)

1群10匹の白色Porter系ラットに、2%のアラビガムに懸濁したクルクミンを50又は100mg/kg、8日間経口投与をした。高用量では胃の虚腫が見られ、ムチン含有量の減少が潰瘍の原因であると報告された。アプレニン、コリン、トリプタミン及びヒスタミン受容体拮抗薬の前処理によって部分的には潰瘍の進展が抑制された。メチアミド(melamid)では完全にその障害が防衛された。¹⁾ (Gupta et al., 1980)

in vitroで5.15x10⁻³ Mのクルクミンは、ラットの脳標本の過酸化を95%抑制した。¹⁾ (Sharma, 1978)

口ヒトにおける知見
該当文献なし

口引用文献

1) WHO Food Additives Series 17, 1982 TERMIC AND CURCUMIN
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17aj30.htm

[メニューへ]

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 溶剤

口最大使用量
静脈内注射 14mg

口単回投与毒性
該当文献なし

口反復投与毒性
ラット

高橋英彦らの論文「Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic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Ursodeoxycholic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系ラットに対するUrsodeoxycholic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系ラットに対するUrsodeoxycholic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)

口遺伝毒性
(Toxinet 資料)

Table with 5 columns: 試験系, 濃度, 結果, 文献, 備考. Rows include fluctuation tests and Ames tests for various strains.

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 及びそのカウリン配合体(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10µg/mL以上で用量に依存的な小核形成の増加が見られたが、TUDCAでは1000µg/mLでも有意な増加は見られなかった。

検討し、リトール酸(LCA)と比較した。New Zealand whiteウサギにCDCA、UDCA又はLCAの0.5%飼料を14日間与えた後、剖検した。死亡率はLCA群で最も高く(8/8中6死亡)、次いでCDCA群で(8/8中2死亡)、UDCA群では8/8中1匹の死亡も認められなかった。光顕での観察では、3群共に肝には胆嚢化、炎症及び門脈区に胆管増生が見られた。LCA、CDCA両群では嚢嚢はより強く現れ、肝実質の繊維化や肉芽腫死は門脈周囲にまで及んでいた。

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80匹を分け以下の群を設けた。1群:0.5%UDCA食、30日間、剖検(完全溶解作用は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%)の方がCDCA(完全溶解7%)より優れていたが、両群間に有意差は見られなかった。

口ヒトにおける知見

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、安全性を評価した。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%)の方がCDCA(完全溶解7%)より優れていたが、両群間に有意差は見られなかった。

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)の安全性を評価した。ステージII-III胆硬変の患者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。ガラクトース除去試験(4±1.4mg/min/kg)及びアミノピリン呼吸試験(0.60±0.33%dose/kg/mmolCO2)は1年間安定しなかった。

妊娠性肝内胆汁酸増高症(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。胆石溶解の最初の徴候は平均経緯27.7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に有効な治療法であるが、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。

口引用文献

1) 高橋日日出、戸塚和男、宮下武典、薄井啓子、宮本甲生

遺伝毒性があると考えられるが、その生化学的な代謝産物を考慮するとUDCAの長期投与は安全であるかもしれない。(Fimognari et al., 2001)

口偽毒性
該当文献なし

口生殖発生毒性

ラット

Wistar系ラットに、雄には交配前90日間、雌には交配前14日間と交配後経緯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。母鼠の体重増加、投餌・排水量に変化は見られなかったが、最高用量の2000mg/kgで吸収率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、運動的所見、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。

Wistar系経緯ラットに、経緯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、母鼠、F1及びF2に対する影響を評価した。母鼠の体重増加、投餌・排水量に変化は見られなかったが、最高用量の2000mg/kgで吸収率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、運動的所見、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。

Wistar系経緯ラットに、経緯17日から分娩後21日までの産後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、母鼠、F1及びF2に対する影響を評価した。母鼠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。

経緯ラットに、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、胚毒性及び母鼠の肝臓における胆色素はCDCAの方が程度が高かったが形態学的な異常は認められなかった。母鼠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。

経緯ラットに、ウルソデオキシコール酸(UDCA)の1000mg/kgを経緯及び授乳期間中 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。授乳のF1世代には溶血(ポリエチレングリコール400)のみを投与した。対照群の母鼠及びF1世代に投与の群を投与した。その結果、繁殖性、妊娠、母鼠への毒性、生存数には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、排水量は最初の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程度上昇、数匹のラットではALT(GOT)、AST(GPT)の上昇が見られた。臓器の重量及び肉内所見には異常はなかった。組織形態学的には肝臓の単細胞壊死の頻度がわずかに高かった。

口ウサギ

1群11匹のNew Zealand(白色)系の経緯ウサギに、経緯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鼠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。

口鼠所創毒性
該当文献なし

口その他の毒性

肝に対する作用

30日経性的ハムスターを用い、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の肝臓に対する影響を評価した。30日後に全動物を屠殺し、肝臓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に空胞が見られた。空胞は一種であり、黄白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み(folding)が観察された。

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

- Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic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) 高橋日日出、戸塚和男、宮下武典、薄井啓子、宮本甲生
Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic酸経口投与による亜急性毒性について基礎と臨床 1975; 9: 3187
3) 高橋日日出、戸塚和男、宮下武典、宮本甲生
Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic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) 高橋日日出、戸塚和男、宮下武典、宮本甲生
Wistar系ラットに対するUrsodeoxycholic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, Centelli-Forti G, Hralic 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 進、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) 特にラットの妊娠並びに妊娠初期に投与された時の胎仔の発生並びに胎仔に及ぼす影響 応用薬理 1978; 15(5): 923-30
8) 豊島 進、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 進、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) 特にラットの産後期・授乳期に投与された時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) Calle G, Cavanna M, Bocchini R, Robbiano L, Dodaro M, Volci G, Dellapiane F, Cuneo-Crovari P, Scarvaglieri-Guidano R, Sigari-Cenu 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) Stitnova V, Horout 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 進、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) 特に妊娠家鼠の器官形成期に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) Mamanietti A, Laguena RP, Labonia NA, Lopez Giavenelli JJ, Lentino D, Fioridiali HH. Hepatotoxicity of ursodeoxycholic acid in hamsters. Evaluation by electronic micro-scopy. 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) Mamanietti A, Konopka HF, Lago N, Vaschina C, Scaricato E, Carducci GN. 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(8): 1257-84
17) Lottterer E, Stuehl A, Raedach 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, Brihier D, Merviel P, Wolf G, 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