

和名 オクチルデシルトリグリセリド

英文名 Octyldecyl Triglyceride

CAS 3296-43-3

別名

収載公定書

用途 賦形剤, コーティング剤

☑最大使用量

経口投与 480mg

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 オクテルドデカノール
英名名 1-Octyldodecanol

CAS 5333-42-8
別名
収載公定書 薬品類(2003)外原標(2006) USP/NF(28/23)(Octyldodecano) EP(2005)(Octyldodecanol)
用途 基剤、乳化剤、溶剤、溶解補助剤

□最大使用量
一般外用剤 350 mg/g

□単回投与毒性

ラット
5匹のラットにオクテルドデカノール5 g/kgを経口投与した結果、明らかな毒性は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

10匹のラットに10.2% オクテルドデカノール含有口紅を50%に希釈し、25g/kg(オクテルドデカノールとして1.28 g/kg)を経口投与した結果、死亡は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1977)

モルモット

8匹のモルモットの有傷または無傷皮膚にオクテルドデカノール3.0 g/kgを閉塞塗布し、7日目に剥脱したところ明らかな毒性は認められなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 急性毒性
- 生殖発生毒性

□局所刺激性

6匹のウサギに100%オクテルドデカノールを点眼した。眼平均刺激性評点(最高110)は、1日目では4、4日目では0であった。¹⁾(CTFA, 1978)

同様6匹のウサギに100%オクテルドデカノールを点眼した結果、眼平均刺激性評点は、1日目および2日目は1、3日目は0であった。¹⁾(CTFA, 1978)

9匹のウサギの背中に100%オクテルドデカノールまたは30%オクテルドデカノールを24時間閉塞塗布した。皮膚刺激指数(0~4)は、100%オクテルドデカノールでは1.131)(CTFA, March 1, 1973)、0.51)(CTFA, July 28, 1978)および01)(CTFA, Oct. 5, 1978)であり、30%オクテルドデカノールでは01)(CTFA, 1978)であった。

□その他の毒性

該当文献なし

□ヒトにおける知見

誤用
該当文献なし

その他

40人の被験者に100%オクテルドデカノールを24時間閉塞塗布したところ、1人の被験者に軽い炎症がみられた。¹⁾(CTFA, 1973)

50人の健康男性の臀部に0.05 gのオクテルドデカノールを48時間閉塞塗布した。処置後30分に評価したところ皮膚の炎症はみられなかった。¹⁾(Motoyoshi et al., 1978)

1664人の被験者に30%オクテルドデカノールを貼付したところ、6人でアレルギー皮膚反応がみられた(0.35%)。¹⁾(Jorth & Troile-lassen, 1983)

20人の被験者に4%オクテルドデカノール含有保湿クリームを24時間閉塞塗布したところ、1人の被験者で軽い炎症(0.03、最大:4)がみられた。¹⁾(CTFA, 1978)

23人の被験者に10.2%オクテルドデカノール含有口紅を貼付し、光毒性試験で評価したところ、光毒性および光アレルギー性はみられなかった。¹⁾(CTFA, 1978)

□引用文献

1) Anonymous. Final report on the safety assessment of stearyl alcohol, oleyl alcohol and octyl dodecanol. J. Am. Coll. Toxicol. 1985; 4: 1-29

|メニューへ|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 オクチルフェノキシエトキシエチルエーテルスルホン酸ナトリウム

英文名 Sodium Octylphenoxy Ethoxyethyl Sulfonate

CAS

別名

収載公定書

用途 基剤

最大使用量

一般外用剤 500mg/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 オリーブ油
英名 Olive Oil

CAS 8001-25-0
別名 オリーブ油
収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 基剤、コーティング剤、医薬調整剤、軟化剤、賦形剤、防曇剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤

最大使用量
450mg、一般外用剤 584.4mg/g、舌下適用 200mg/g、経腸経尿道適用 5mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	腹腔	50 g/kg	1)
マウス	静脈内	1320 mg/kg	1)

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性
EPA's Gene-Tox Programの報告において、遺伝毒性に関する結論は出ていない²⁾。

発癌性
該当文献なし

生殖発生毒性
雌性ラットに交配前、1mL/kgを単回筋内投与した結果、着床数の減少、死亡胚・吸収胚の増加、胎児数の減少がみられた¹⁾。

局所刺激性
Draize法による皮膚刺激性
モルモット 中等度刺激(100 mg, 48時間)¹⁾
ウサギ 中等度刺激(100 mg, 48時間)¹⁾

その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見
Draize法による皮膚刺激性-軽度刺激(50mg, 48時間)¹⁾

引用文献

- 1) The NIOSH registry of toxic effects of chemical substances (RTECS), Issue : 2004-3.
- 2) Leifer Z, Kade T, Mandel M, Zeiger E, Stafford R, Rosenkranz HS. An evaluation of tests using DNA repair-deficient bacteria for predicting genotoxicity and carcinogenicity. A report of the U.S. EPA's Gene-Tox Program. Mutat Res. 1981 Nov;87(3):211-97.

[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 オレイルアルコール
英名 Oleyl Alcohol

CAS 143-28-2
別名
収載公定書 薬局(2003) 外原(2006) USP/NF(28/23)
用途 乳化剤、溶解補助剤

最大使用量
一般外用剤 100 mg/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
発癌性
生殖発生毒性

局所刺激性
ウサギ 皮膚 500 mg, 24時間 軽度の刺激作用 JACTDZ, 1985¹⁾
ウサギ 眼 100 mg, 24時間 軽度の刺激作用 JACTDZ, 1985¹⁾
モルモット 皮膚 100mg, 24時間 重度の刺激作用 CTODIG, 1979²⁾

その他の毒性
依存性、抗原性に関する文献なし。

ヒトにおける知見
皮膚刺激性: 75mg(3日間、間歇的) 軽度の刺激作用 85DKAB, 1977³⁾

- 引用文献
- 1) JACTDZ: Journal of the American College of Toxicology (Mary Ann Liebert, Inc., 1651 third Ave., New York, NY 10128) 1985; 4(5):1
 - 2) CTODIG: Cosmetics and Toiletries (Altured Pub. Corp., POB318, Wheaton, IL 60189) 1979; 84(8): 41
 - 3) 85DKAB: "Cutaneous Toxicity, Proceedings of the 3rd Conference, 1976," Dr. L.V.A. and P.Lazar, eds., New York, Academic Press, Inc. 1977; :127

[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 オレイン酸
英名 Oleic Acid

CAS 112-80-1
別名 Oleinic acid.
収載公定書 薬品収載(2003) 外原収(2008) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 基剤、分散剤、溶剤 懸濁(化)剤

口最大使用量
経口投与 237mg、静脈内注射 4.8mg、一般外用剤 8 mg/g、吸入剤0.1688mg、経皮 71mg/g 殺虫剤

口JECFAの評価
調味料として使用する際には、通常の摂取量では安全性に問題はない。オレイン酸塩(カルシウム、カリウム、ナトリウム)に関する1日許容摂取量(ADI)は規定されていない。

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
ラット	経口	25g/kg	TOVEFN 2000 ¹⁾
マウス	静注	230mg/kg	APTOA6 1981 ²⁾
ラット	静注	2400 μg/kg	AJPAA4 1981 ³⁾
サル	静注	LD>40 μL/Kg	LUNGD9 1988 ⁴⁾

以下については該当文献なし

- 口反復投与毒性
- 口遺伝毒性
- 口感原性
- 口生殖発生毒性

口局所刺激性

ウサギ 皮膚 500 mg 軽度の刺激作用 UCDS, 1983⁵⁾
ウサギ 眼 100 mg 軽度の刺激作用 JACTDZ, 1987⁶⁾

口その他の毒性
依存性、抗原性に関する文献なし。

口ヒトにおける知見

皮膚刺激性: 15mg(3日間 間歇的) 中等度の刺激作用 85DKA8, 1977⁷⁾

口引用文献

- 1) TOVEFN: Toksikologicheskii Vestnik (18-20 Vadkovskii per. Moscow, 101479, Russia) 2000; (1):39
- 2) APTOA6: Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenhagen, Denmark) 1981; 18: 141

- 3) AJPAA4: American Journal of Pathology (Lippincott/Harper, Journal Fulfillment Dept., 2350 Virginia Ave., Hagerstown, MD 2140) 1981;103:376
- 4) LUNGD9: Lung (Springer Verlag New York, POB 2485, Secaucus, NJ 07096) 1988;164:259
- 5) UCDS: Union Carbide Data Sheet (Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Derby, CT 06817) 1983;1129
- 6) JACTDZ: Journal of the American College of Toxicology (Mary Ann Liebert, Inc., 1851 third Ave., New York, NY 10128) 1987; 6(3):321 .
- 7) 85DKA8: "Cutaneous Toxicity, Proceedings of the 3rd Conference, 1976," Dr.L.V.A. and P.Lazar, eds., New York, Academic Press, Inc. 1977;--127

|メニューへ|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 オレイン酸エチル

英文名 Ethyl Oleate

CAS 111-62-6

別名 Oleic acid, ethyl ester

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

用途 溶剤

☐最大使用量

筋肉内注射 微量、皮内注射 0.6mL

☐JECFAの評価

調味料として使用する場合、通常の摂取量において安全性に問題ない。

☐単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
ラット	<input type="checkbox"/> 経口	<input type="checkbox"/> >5g/kg	FCTOD7 1982 ¹⁾
ウサギ	<input type="checkbox"/> 経皮投与	<input type="checkbox"/> >5g/kg	FCTOD7 1982 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) FCTOD7: Food and Chemical Toxicology (Pergamon Press Inc., Maxwell House, Fairview Park, Elmsford, NY 10523) 1982; 20: 683

| メニューへ |

和名 オレイン酸オレイル

英文名 Oleyl Oleate

CAS 3687-45-4

別名 オクタデセン酸オクタデセニル

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 溶解剤

☐最大使用量

一般外用剤 60mg/g

オレイン酸オレイルとしての下記毒性試験データなし。【オレイン酸】の項参照。

☐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 |

和名 オレイン酸デシル

英文名 Decyl Oleate

CAS 3687-46-5

別名

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006) EP(5)

用途 基剤

☐ 最大使用量

一般外用剤 50mg/g

オレイン酸デシルとしての下記毒性試験データなし。【オレイン酸】の項参照。

☐ 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](#) |

和名 オレンジ
英文名 Orange

CAS

別名

収載公定書

用途 矯味剤, 着香剤・香料

最大使用量
 経口投与 75mg

オレンジ単独としての該当文献はない。【オレンジ油】の項参照。

- 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](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 オレンジエキス
英文名 Orange Extract

CAS

別名

収載公定書 外原規(2006)

用途 着香剤・香料

☐ 最大使用量
経口投与 0.51mL

オレンジエキスとしての該当文献はない。【オレンジ油】の項参照。

- ☐ 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](#) |

和名 オレンジエッセンス
英名 Orange Essence

CAS 80514-75-0
別名 Oil, orange juice, Orange juice oil, Essence of orange
収載公定書 薬品目録(2003)
用途 着色剤・香料、着色剤

最大使用量
使用割合 15mg

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
以前に橙皮油はマウス皮膚癌のプロモーターであることが示されており、この活性は95%を占める主成分d-リモネンによると考えられている。7,12-dimethylbenz[a]anthraceneで開始される皮膚2段階発癌モデルで、橙皮油と精製d-リモネン両方の皮膚癌プロモーター活性をテストした。局所投与された橙皮油は皮膚乳癌腫と癌腫の両方の非常に弱いプロモーターであることを確認した。しかし、この促進活性は局所適用d-リモネンでは説明できなかった。したがって、橙皮油の1あるいはそれ以上のマイナー成分が促進活性を有しているように思われる。橙皮油もd-リモネンも食餌として与えられた時は発癌プロモーター活性を示さなかった。¹⁾(Elegbeade JA, 1988)

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
抗原性
レモンオイルはフロクマリン誘導体を含み光毒性を引き起こすことが知られている。本研究ではレモンオイルを分離し生物学的検定法により光毒性活性を測定した。レモンオイル中の光毒性を起こす物質は高濃度液体クロマトグラフィーによりoxyeucedaninとbergaptenと特定された。Oxyeucedaninの光毒性作用はbergaptenのわずかに4分の1であった。しかし、これらの2つの光毒性化合物のレモン中の存在量は生産される地域により20倍以上の開きがあり(bergapten 4-87ppm;oxyeucedanin 26-728ppm)、その比も一定ではなかった。これらの2つの化合物により全てのレモンオイルサンプルの光毒性活性がほぼ完全に説明できた。検定された種々の他の柑橘類精油中で、ライム油、橙油もまた大量のoxyeucedaninを含有した。Oxyeucedaninは事前に目に見える紅斑を誘発せずに、有色モルモット皮膚で光色素沈着を起こすことが見出された。²⁾(Naganuma, 1985)

ロフトにおける知見
低pH洗口剤が歯の侵食を引き起こすことについてはこれを示唆する色々白い臨床データや実験データがある。これに関しては、クロルヘキシジンに匹敵する歯垢抑制作用を持つクロルヘキシジンの低なく知られた局所副作用がない酸性亜塩素酸ナトリウム(ASC)製剤がどうか特に興味を持たれる。目的:低pH洗口剤によるエナメル質の侵食をin situ(生体位)及びin vitro(試験管内)で行う。In situの検材はASC、精油、ヘキシジン洗口剤によるエナメル質侵食を15日間測定した。陽性コントロールとしてオレンジジュース、陰性コントロールとして水を用いた。5群15人の健康な成人による単盲検クロスオーバー試験で、陽性対照としてオレンジジュース(飲料)、陰性対照として水(漱ぎ)を用いた。ヒトに知らずから得られた2つのエナメル質標本をアクリル版に取付け、この版を月曜日から金曜日、午前8時から午後5時まで、3週間口蓋上側に装着させた。洗口剤は1日2回使用され、オレンジジュース250mlは1日4回摂取された。エナメル質の減少は5、10、15日にプロフィロメトリー(断面解析法)で定量化した。In vitro研究では酸性度を減じたASC処方と他の2つの試験溶液中にエナメル質標本を浸漬下4時間浸した。エナメル質の減少を1時間毎にプロフィロメトリーで測定した。結果: In situにおけるエナメル質の減少は3つの洗口剤とオレンジジュースで時間の経過とともに進行したが水による変化は無視できるものだった。ASCはオレンジジュースと似た侵食性を示し、他の2つの洗口剤や水より有意に侵食性が高かった。精油とヘキシジン洗口剤の侵食性は似通っていたが水より有意に高かった。In vitroのエナメル質の減少は時間の経過とともに進行し、その順序は侵食性の低い方から酸性中和ASC、ASC、精油、ヘキシジン洗口剤、オレンジジュースの順であった。結論:In situの実験結果から低pHの洗口剤は長期適用されてはならず、歯磨き前の漱ぎ剤としても用いられてはならない。しかしASCの歯垢抑制効果の観点からクロルヘキシジンと同様の短期から中期の使用は考えうる³⁾(Pontefract et al,2001)

引用文献
1) Elegbeade JA, Maltzman TH, Verma AK, Turner MA, Elson CE, Gould MN. Mouse skin tumor promoting activity of orange peel oil and d-limonene: a re-evaluation. Carcinogenesis. 1988; 7: 2047-9
2) Naganuma M, Hirose S, Nakayama Y, Nakajima K, Someya T. A study of the phototoxicity of lemon oil. Arch.Dermatol.Rev. 1985; 278: 31-8
3) Pontefract H, Hughes J, Kemp K, Yates R, Newcombe RG, Addy M. The erosive effects of some mouthrinses on enamel. J.Clin.Periodontol. 2001; 28: 319-24

| メニューへ |

用量(組)	腎臓			腎臓総量			
	石灰化	上皮過形成	腎症の種類 ^{a)}	過形成	腫瘍	腺癌	腺癌+腺癌
対照群	7/50	0/50	1.5	0/50	0/50	0/50	0/50
75mg/kg群	43/50	35/50	1.8	4/50	4/50	4/50	8/50
150mg/kg群	48/50	43/50	2.2	7/50	8/50	3/50	11/50

a) 変化なしを0とし、著者を4とした時の平均値

口生腫瘍発生毒性

マウス
妊娠マウスに、d-リモネンの0、591又は2383mg/kgを妊娠7-12日に1日1回経口投与した。胎児の体重は高用量群で低下した。高用量群の胎児には、体重低下をはじめ胎動骨、胎骨癒合等の骨格異常及び骨質低下が認められた。¹⁾(Kodama et al, 1977a)

ウサギ

妊娠した日本白色ウサギに、d-リモネンの0、250、500又は1000mg/kgを妊娠8-18日に経口投与した。250、500mg/kg両群では体重増加の有意な抑制が見られ、1000mg/kg群では母体の生存率は有意に低下した(40%)。胎仔の観察では確率的には認められなかった。¹⁾(Kodama et al, 1977b)

猫胚

d-リモネンは、オリーブオイルに混じった25 µM/embryoを胚葉上部に単回注射すると異常胎児の数が約50%増加することが報告されている。¹⁾(Abramovici & Rachmuth-Roizman, 1983)

皮膚刺激性

皮膚刺激性
d-リモネンはヒト(Pirila et al, 1980)、Kieck et al, 1977)、ウサギ(Research Institute for the Development of Fragrance Materials Inc., 1984)、Research Institute for Fragrance Materials Inc., 1985)、モルモット(Kieck et al, 1977)及びマウス(Gad et al, 1988)で皮膚刺激性作用のあることが知られている。

ロその他の毒性

免疫に対する作用
d-リモネンはヒト皮膚(De Groot et al, 1985)、マウス皮膚(Gad et al, 1988)でアレルギー反応を惹起するという報告と、ヒト皮膚ではアレルギー反応を起こさないという報告(Greif, 1987)がある。

d-リモネンによりラット皮膚に局所内皮の食作用が誘発されること(Gozsy & Kato, 1957)及びd-リモネンはモルモット皮膚にin vivoで、マウス皮膚にin vitroで食作用を増強し(Gozsy & Kato, 1958)、モルモットで毛細管透過性を亢進させること(Kato & Gozsy, 1958)が報告されている。

BALB/c高雄性マウスに、d-リモネンの0、0.002、0.008、0.033、0.133、0.531又は2.125mg/mLを毎日経口投与した。8週後に脾細胞を抽出し、in vitroでT細胞を刺激するコンカナバリンA及びフィトアルゲニン、及びB細胞を刺激するリボポリサッカライドに曝露した時、脾細胞の分裂反応はd-リモネン投与により抑制された。この現象は4週後の時点では見られなかった。他の1群10匹からなるマウスに同用量のd-リモネンを7日間投与し、投与前及び投与8日後にkeyhole limpet haemocyanin (KLH)で免疫した。10日後に1次的な効果としてT細胞及びB細胞の反応を見た。2次的な効果としてはKLH投与21日後に再接種し、24日後に測定した。1次及び2次的な反応は、KLHをd-リモネン投与前に接種するならば抑制されるが、d-リモネン投与後に接種した時には刺激された。組織学的にはd-リモネン投与マウスから抽出したリンパ腺内葉組織では有意な2次的な濾胞の発達及び脾、小腸粘膜における顕著なリンパ節の集合体を示した。これらはd-リモネンの最高投与群で明白であった。¹⁾(Evans et al, 1987)

ヒトにおける知見

雄ラットのα₂-グロブリン腎症に関連した化合物に曝露される精製工場、化学プラント、その他に従事する

社員についての多数の回顧的、予測的な研究がある(Harris et al, 1979¹⁾, Schottenfeld et al, 1981¹⁾, Harris et al, 1982¹⁾, Thomas et al, 1982¹⁾, Austin & Schmitter, 1983¹⁾, Higginson et al, 1984¹⁾, Raabe, 1984¹⁾, Wen et al, 1984¹⁾, Wong & Raabe, 1989¹⁾, Page & Mahman, 1989¹⁾。しかし、腎症の発生頻度がこれらに関連しているという統計的に有意のある証拠はない。

d-リモネンは安全であり、胆石溶解剤として動物及びヒトで有効である。ヒトにおける副作用は上腹部から胸にかけての鋭い放散痛、吐き気、嘔吐、下痢である。¹⁾(Izumi et al, 1988)

口引用文献

1) Limonene (WHO Food Additives Series 30) The thirty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) World Health Organization, Geneva 1993 (accessed: Nov, 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30q05.htm>)

|メニューへ|

和名 カアトレジン
英文名

CAS 別名 ミリストイル-ガンマー塩化ピコリニウム (Myristoil gamma-picolinium chloride)
収載定書 用途 保存剤

最大使用量 筋肉内注射 0.8mg、局所皮内注射 0.2mg、その他の注射 0.2mg、注腸 0.5mg、吸入剤 0.15mg、耳鼻科用剤 0.15mg

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
- 発癌性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性

その他の毒性

Myristyl-gamma-picolinium chloride(MGP)は関節内ステロイド療法に使用される酢酸メチルプレドニゾロン製剤の新しい構成成分である。正常大の滑膜細胞の培養におけるヒアルロン酸合成はMGPの添加濃度に比例して低下した。同様にMGPによる用量依存的なNa²³⁵SO₄-グルコサミノグルカン合成の抑制がイスの関節軟骨の培養において見られた。一方、培養大腸関節軟骨では、MGPによるグルコサミノグルカン合成抑制に対する感受性は弱かった。MGP又はその塩をイスの関節腔内に注射し、その4時間後に軟骨と滑膜を取り出して凍結して供したところNa²³⁵SO₄-グルコサミノグルカンの合成は、MGP処理した関節から採取した軟骨と、反対側に滑膜を処理した関節から採取した軟骨の培養で、両者間に差は認められなかった。しかし、5匹のイスのうち4匹ではMGP処理した関節から得た滑膜の方が反対側の滑膜のみを処理した関節から得た滑膜よりも軟骨培養によるヒアルロン酸合成は有意に低下していた(P<0.05)。MGP処理関節から得た滑膜には食作用が働いていた。これらの知見は臨床的に関連する濃度のMGPは局所でのヒアルロン酸合成を抑制し得るということである。しかし、正常な関節軟骨への影響は少ししかない。¹⁾ (Myers & Stack, 1988)

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

ヒトにおける知見

該当文献なし

参考文献

1) Myers SL, Stack S. Myristyl-gamma-picolinium chloride suppress cartilage and synovial membrane glycosaminoglycan synthesis. J. Lab. Clin. Med. 1988; 111(2): 203-10

2) Zemel E, Loewenstein A, Lazar M, Periman I. The effects of Myristyl gamma-picolinium chloride on the rabbit retina: morphologic observations. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993; 34(7): 2380-8

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

和名 カカオ脂
英文名 Cacao Butter

CAS 8002-31-1
別名 Oleum Cacao

収載定書 JP(15)

用途 安定(化)剤、基剤、滑沢剤、コーティング剤、賦形剤

最大使用量 錠剤投与 120mg、一般外用剤 30mg/g、直腸剤投与 3.5g

単回投与毒性 該当文献なし

反復投与毒性

28週齢のWistar系雄性ラットにCocoa Butterを18%含む高脂肪食を6週間摂取させ、グルコースならびにグルタミン代謝と、腸内リンパ節、脾臓、胸腺のリンパ球の増殖について評価した結果、Cocoa Butter摂取によりリンパ球増殖の抑制、ヘキソキナーゼ活性の抑制、リン依存性グルタミナーゼ活性の抑制、クエン酸合成酵素活性の抑制、グルコースおよびグルタミン酸濃度の増加が観察された。¹⁾ (Otton et al., 1988)

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

ラットにcocoa butterを7%含有した飼料を妊娠前から哺育期にかけて摂取させた結果、生殖発生毒性は観察されなかった。²⁾ (Baldrick et al., 2001)

局所刺激性 5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

参考文献

1) Otton R, Graziola F, Souza JA, Curi TC, Hirata MH, Curi R. Effect of dietary fat on lymphocyte proliferation and metabolism. Cell Biochem. Funct. 1988 Dec; 16(4): 253-9

2) Baldrick P, Robinson JA, Hepburn PA. Reproduction studies in the rat with shea oleine and hardened shea oleine. Food Chem. Toxicol. 2001 Sep; 39(9): 923-30

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 加水分解ゼラチン末

英文名 Powdered Hydrolyzed Gelatin

CAS 68410-45-7

別名 水溶性粉末たん白質

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 結合剤

最大使用量

経口投与 8mg

JECFAの評価

評価は終了していない

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

1) anonymous, Final report on the safety assessment of Hydrolyzed Collagen. J. Am. Coll Toxicol. 1985; 4 (5):. 199-221

2) Niimaki A, Niimaki M, Makinen-Kiljunen S., Hannuksela M., Contact urticaria from protein hydrolysates in hair conditioners. Allergy (COPENHAGEN). 1998; 53 (11):. 1078-1082

| メニューへ |

和名 カゼイン製ペプトン

英文名 Peptone, casein

CAS

別名

収載公定書

用途 安定(化)剤

最大使用量
皮下投与 0.025g/mL

GRAS(184.1553)(Peptones)

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

抗原性

スキムミルクから分離した β カゼインをトリプシンで加水分解したリン蛋白質(CPP)、スキムミルク、 β カゼインをそれぞれアジュバントとともにSD系ラットに170 μ gを腹腔内投与(誘導)した後、誘導後2および3週後に得られた血清を用いて間接ELISA法により抗体産生量を比較した結果、 β カゼイン誘導では、 β カゼイン特異的IgG、CPP特異的IgGおよびスキムミルク特異的IgGの産生量が有意に高かった。CPP誘導では β カゼイン、スキムミルクに対する交叉反応は見られず、CPPは β カゼインよりも抗原性が減弱しているものと考えられた。¹⁾(Heddleson et al., 1997)

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

1) Heddleson RA, Park O, Allen JC. Immunogenicity of casein phosphopeptides derived from tryptic hydrolysis of beta-casein. J Dairy Sci. 1997 Sep;80(9):1971-6.

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 カプリル酸ナトリウム
英名 sodium caprylate

CAS 1984-08-1
別名 オクタノ酸ナトリウム, sodium octanoate
収載公定書 薬品添(2003) EP(5)
用途 安定化(化)剤

最大使用量
皮下注射 135mg、静脈内注射 332.5mg

ADJECFAの評価
1日許容摂取量(ADI)を規定していない。(No ADI allocated)

回帰投与毒性
ウサギへの静脈内回帰投与(150 mg/kg)では明らかな過剰な血小板の凝集の抑制を認めた。軽口鼻回帰投与では血小板の機能に対して影響がなかった。¹⁾(Tangen et al, 1975)

回反投与毒性
ウサギへの2、3週間の経口投与(250 mg/kg)では生理食塩水を投与した対照群と比較して血小板の凝集の進行性が著しく低下を示した。ヘマトクリット、血漿コレステロール、トリグリセリド、ケトン体の濃度には変化がなかった。¹⁾(Tangen et al, 1975)

回遺伝毒性
該当文献なし

回腐毒性
該当文献なし

回生殖発生毒性
該当文献なし

回局所刺激性
該当文献なし

回その他の毒性
血小板機能に対する影響
5例のウサギにカプリル酸ナトリウムの150 mg/kgを単回静脈内投与した結果、明らかな過剰な血小板反応の低下が認められたが、粘着能への影響はみられなかった。250 mg/kgの単回経口投与では血小板に対する影響はみられなかった。9例のウサギにカプリル酸ナトリウムの250 mg/kgを21日間経口投与した結果、血小板粘着能の有意な(p<0.05)が認められた。血小板数、ヘマトクリット、血漿コレステロール、トリグリセリド、ケトン体濃度に変化はみられなかった。¹⁾(Tangen et al, 1975)

回抗原性
ウサギ血清とカプリル酸ナトリウムをインキュベートしてウサギに免疫した。得られた抗血清のカプリル酸塩依存的アルブミン凝集性(OA)を評価した。免疫した3羽のうち2羽からOA反応を示す抗血清を得た。カ

プリル酸塩でインキュベートしたアルブミンを細胞/血清混合物に添加した場合もしくはカプリル酸塩を含まないアルブミンおよびカプリル酸塩を細胞/血清混合物に添加した場合に凝集が生じた。この凝集はウサギの赤血球細胞を用いたときには起こらなかったが、ヒト成人赤血球細胞およびヒト胎児赤血球細胞を用いた際には起こった。²⁾(Hosseini et al, 1977)

回燃性

5例の雌性アマガサザルにオクタノ酸ナトリウムの5 mmol/kgを20分間かけて静脈内投与した。その結果、2分後に筋緊張低下及び悪態時のような重症で大きな痙攣の副波が出現した。その後の10分間に眼球運動及び筋緊張の消失が認められた。40分後に回復が確認された。³⁾(Rabinowitz et al, 1978)

ウサギに0.2 Mのオクタノ酸ナトリウムを0.19 mL/minの流速で4時間かけて点滴静脈内投与した。対照群には生理食塩水を同様に点滴静脈投与した。静脈内投与後、ペントバルビタール麻酔下で脳を抽出し、局所のNa⁺K⁺ ATPase活性を測定した。その結果、対照群と比較してオクタノ酸塩を投与したウサギに脳に局所的なNa⁺K⁺ ATPaseの活性の顕著な低下が皮質、視床、視床下部、核、腎臓で認められた。⁴⁾(Trauner, 1980)

ウサギに0.2 Mのカプリル酸ナトリウムを0.19 mL/minの流速で4時間かけて点滴静脈内投与した。この結果、最大血中濃度は200-500 mmol/L、投与開始2時間後の脳内濃度は600-700 mmol/kgであった。注入時に動物は明らかな過呼吸、軽度の呼吸性アルカローシスを示した。重大な高アンモニウム血症および乳酸血症も認められた。⁵⁾(Trauner et al, 1978)

9例の幼小ウサギ(離乳直後)及び4例の成熟ウサギにオクタノ酸ナトリウムの0.2 Mを0.1 mL/minの流速で4-4時間かけて点滴静脈内投与した。幼小及び成熟動物のいずれにおいても、注入開始15分後に血中グルコースの顕著な減少を観察した。この低血糖は1時間程度続いたが、2時間後には正常な血糖値を示した。幼小動物で測定した肝臓のグリコーゲン濃度は、投与開始4時間後にオクタノ酸塩投与前において低下が認められた。⁶⁾(Trice et al, 1985)

回ヒトにおける知見
該当文献なし

回引用文献

- 1) Tangen O, Wallenbeck IA, Bergqvist D. Platelet reactivity *ex vivo* and *in vivo* after acute and chronic treatment with sodium caprylate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1975; 35: 19-23
- 2) Hosseini AA, Hazeghi K, Amiri P. Experimental induction of caprylate-dependent albumin antibodies. *Transfusion.* 1977; 17: 54-58
- 3) Staeffen J, Arnaud E, Ferrer J, Serres C. Coma induced in *Macaca mulatta* by intravenous sodium octanoate. *Polygraphic study C R Seances Soc Biol Fil.* 1973; 187: 1595-1599
- 4) Rabinowitz JL, Staeffen J, Aumonier P, Blanquet P, Vincent JD, Daviaud R, Ballan P, Ferrer J, Terme R, Seres C, Myerant RM. The effects of intravenous sodium octanoate on the rhesus monkey. *Am J Gastroenterol.* 1978; 69: 187-190
- 5) Trauner DA. Regional cerebral Na⁺K⁺ ATPase activity following octanoate administration. *Pediatr Res.* 1980; 14: 844-845
- 6) Trauner DA, Huttanlocher PR. Short chain fatty acid-induced central hyperventilation in rabbits. *Neurology.* 1978; 28: 940-944
- 7) Trice JE, Trauner DA. Alterations in serum glucose and hepatic glycogen concentrations during octanoate administration in rabbits. *Pediatr Neurol.* 1985; 1: 284-287

| 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 加水ワラン
英名 Hydrous Lanolin

CAS
別名 Hydrous Wool Fat
収載公定書 JP(16)
用途 基剤、粘着剤

加水ワランは精製ワラン(白濁)に水を加えたものであるのために、精製ワランの成績を以下に記載する

最大使用量
経皮 0.49g/g、歯科外用及び口中用 300mg/g、その他の外用 1.13mg/g

回GRAS(172.615)(ワラン)

回単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
ラット	経口	→16 g/kg ラッカセイ油に40%濃度に溶解	CTFA, 1980 ¹⁾
ラット	経口	→32 g/kg トウモロコシ油に1:1に溶解	CTFA, 1980 ¹⁾
ラット	経口	→84 mL/kg 原液	CTFA, 1980 ¹⁾
ラット	経口	→5.0 g/kg トウモロコシ油に25%濃度に溶解	CTFA, 1980 ¹⁾
ラット	経口	→20.0 g/kg トウモロコシ油に25%濃度に溶解	CTFA, 1980 ¹⁾

回局所刺激性

ワラン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Galvery法(J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944; 82: 377-390)により調べた結果、刺激性インデックスはゼロで刺激性はないとみなされた。CTFA, 1980¹⁾

ワラン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Galvery法により調べた結果、刺激性インデックスは0.58で軽度な刺激物とみなされた。CTFA, 1980¹⁾

ワラン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Galvery法により調べた結果、刺激性インデックスは0.1で刺激性はないとみなされた。CTFA, 1980¹⁾

ワラン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Galvery法により調べた結果、刺激性インデックスは0.38で軽度な刺激物とみなされた。CTFA, 1980¹⁾

ワラン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Galvery法により調べた結果、刺激性インデックスは0.71で軽度な刺激物とみなされた。CTFA, 1980¹⁾

ワラン原液の眼科刺激性をウサギ6匹でDraize法により調べた結果、刺激性は認められなかった。CTFA, 1980¹⁾

ワラン原液の眼科刺激性をウサギ6匹でDraize法により調べた結果、一過性で軽度な刺激性が認められた。CTFA, 1980¹⁾

ワラン原液の眼科刺激性をウサギ6匹でDraize法により調べた結果、眼に傷害は認められなかった。CTFA, 1980¹⁾

以下については該当文献なし

回反投与毒性
回遺伝毒性
回腐毒性
回生殖発生毒性
回その他の毒性
該当文献なし

回ヒトにおける知見

被験者200名の皮膚にワラン原液を週3回、合計10回適用して試験を行い、Draize法で感作性を調べた結果、感作性は認められなかった。CTFA, 1980¹⁾

被験者50名の皮膚にワラン原液を隔日、合計10回適用して10-14日後に試験を行い、Draize法で感作性を調べた結果、皮膚一次刺激はみられず、感作性も認められなかった。CTFA, 1980¹⁾

回引用文献

- 1) Final report on the safety assessment for acetylated lanolin alcohol and related compounds, J. Env. Path. Tox. 1980; 4: 83-92.

| 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 カラギーナン
英名 Carrageenan

CAS 9000-07-1
別名 アイリッシュモス、カラギナン、カラゲナン、カラゲナン、カラゲニン、Carrageenin
収載公定書 薬価通(2003) 食品(7) USP/NF(27/22) FDA
用途 薬剤、薬液(化)剤、乳化剤

最大使用量
経口投与 423mg、その他の内用 423mg、一般外用剤 30mg/d
GRAS (182.7255 Chondrus extract)

RJECFAの評価
ADI(1日許容摂取量)は「特定せず」と評価されている。ただし、新生児及び12歳以下の乳幼児は適用外である。1) (第51回会議、2001年)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(PM 200)	文献
マウス 雄雌	経口	9150 ± 440 mg/kg κとλ混合タイプ(原料C. crispus)	Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
ラット	経口	> 10mg/kg	Morard et al. (1984) ¹⁾
ラット雄雌	経口	5400 ± 260mg/kg κとλ混合タイプ(原料C. crispus)	Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
ラット	経口	> 5000mg/kg λタイプ(原料G. radula)	Weiner (1991) ¹⁾
ラット	吸入(4h LC ₅₀)	> 930 ± 74 mg/m ³	Weiner (1991) ¹⁾
ラット	吸入	> 930 ± 74 mg/m ³ (4h LC ₅₀)	Weiner (1991) ¹⁾
ハムスター雄雌	経口	8750 ± 570mg/kg κとλ混合タイプ(原料C. crispus)	Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
モルモット	経口	> 10mg/kg κとλ混合タイプ(原料C. crispus)	Morard et al. (1984) ¹⁾
ウサギ雄雌	経口	2840 ± 360mg/kg κとλ混合タイプ(原料C. crispus)	Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
モルモット	経口	< 1mg/kg λタイプ(原料C. crispus又はG. pistallata)	Anderson & Soman (1980) ¹⁾
ウサギ雄雌	経口	2840 ± 360mg/kg κとλ混合タイプ(原料C. crispus)	Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
ウサギ	経口	< 50mg/kg	Morard et al. (1984) ¹⁾
ウサギ	経皮	> 2000mg/kg λタイプ(原料G. radula)	Weiner (1991) ¹⁾

反復投与毒性

量反応性はなかった。平均生存期間、血液及び血液化学検査、病理解剖及び病理組織検査に被験物質投与に起因する変化は認められなかった¹⁾ (Abraham et al., 1983)。

遺伝毒性

In vitro / in vivo
S. typhimurium TA1535及びTA1537株、S. cerevisiae D4株を用いた復帰変異試験において、κとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus)は陰性を示した¹⁾ (Brusick, 1975)。

宿主遺伝復帰変異試験(Litton Bionetics, 1972)及びラットを用いた慢性致死試験(Stanford Research Institute, 1972)において、κとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus)はいずれも毒性と報告されているが、実施された試験法は現行の基準に合致していない。追加試験(κとλ混合タイプ、原料C. crispus)の結果は陰性と報告されている(Mori et al., 1984)。最近実施された試験では一貫した結果が得られていない¹⁾ (Sydanco et al., 1993)。

生殖毒性

マウス

1群雄雌各5匹の2系統(詳細不明)のマウスにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus又はG. mamillosa) 0、0.1、5、15又は25%含有食を生涯与えたが、異常は認められなかった¹⁾ (Nilson & Wagner, 1959)。

ラット

1群雄雌各5匹の2系統(詳細不明)のラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0、0.1、5、15又は25%含有食を生涯与えた。25%濃度群に肝硬変が認められたが、死亡例は観察されなかった¹⁾ (Nilson & Wagner, 1959)。

1群雄雌各30匹のMRCラットにκタイプカラギーナン(原料C. crispus) 0.5、2.5又は5%含有食を与えた。対照群には雄雌各100匹を飼育した。良性的乳腺腫瘍及び精巣腫瘍の発生率の上昇傾向が中用量群に認められたが、統計学的有意差はなかった¹⁾ (Rustie et al., 1980)。

出生発生毒性

ニトリ

カラギーナン1又は5mgを発育期胎児の胎白又は胎黄に投与し、観察した。眼瞼及び上唇の奇形がカラギーナン投与群に認められたが、胎児対照群には異常は認められなかった¹⁾ (Hwang & Connors, 1974)。

1群240個の発育期胎児を用い、胎黄にκタイプのカラギーナン0又は10mgを投与し、観察した。無胎児対照群に240個の発育期胎児を飼育した。カラギーナン投与群に致死率上昇、発育遅延、結腸の萎縮を主とする奇形の発生率上昇が認められた¹⁾ (Rovasio & Monis, 1980)。

530個の発育期胎児にκタイプの0.1%カラギーナン0.1mlを投与し、48-50時間観察した。対照群には生理食塩水を投与した288個、無胎児284個の発育期胎児を飼育した。カラギーナン投与群に認められた胎児及び神経管などの奇形発生率は対照群に比べ有意に高かった¹⁾ (Monis et al., 1981)。

κタイプのカラギーナン投与後48時間観察した発育期胎児を病理組織検査した。神経管の閉鎖不全が高率に認められ、神経管周囲に発生する神経細胞の欠損あるいは過剰発生が神経管の奇形に關与していることが示唆された¹⁾ (Rovasio et al., 1987)。

マウス

1群22-27匹のOD1マウスに妊娠8日から15日までκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0、10、45、470又は900mg/kgを経口投与した。被験物質投与群に吸収経路及び胎児死亡の増加が認められ、生産児数減少、胎児体重の低下、骨化遅延に用量反応性が観察された¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a)。

ラット

1群21-27匹のラットに妊娠8日から15日までκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0、40、100、240又は600mg/kgを経口投与した。被験物質投与群に吸収経路の阻害性増加が認められたが、生産児数に異常はなかった。骨化検査で胸骨分節癒合の発生率の上昇が用量反応性に観察され、出生児の低体重が最高用量群に認められた¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a, b)。

1群21-24匹のラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0、1又は5%含有食を妊娠8日から18

ラット

1群10匹のWistar系雄ラットにκタイプタイプのカラギーナン(原料C. epineosum) 5%含有食を与えた58日間反復投与試験において、軽度の下痢が認められた¹⁾ (Grasso et al., 1973)。

1群2匹の雄ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0、5、10又は20%含有食を与え、10週間反復投与試験を実施した。最高用量群にのみ50%の死亡率が観察されたが、体重増加に影響は認められなかった¹⁾ (Nilson & Schaller, 1941)。

1群雄雌各20匹(含む回復試験用10匹)のSD系ラットにκタイプ(原料C. epineosum)又はλタイプ(原料C. cottonii)のカラギーナン0又は5%含有食を与え、90日間反復投与試験及び28日間回復試験を実施した。投与期間中に認められた変化は、被験物質投与群の飼料栄養価が対照群に比して低いため誘発されたもので、回復試験の結果から可逆性の変化であることが示唆された¹⁾ (Robbins, 1997)。

雄雌ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 2、5、10、15又は20%含有食を与え、23-143日間反復投与試験を実施した。10、15及び20%濃度群に体重増加の遅延が認められた以外に異常は見られなかった¹⁾ (Hawkins & Yapho, 1985)。

1群雄雌12匹、雄25匹のSD系ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン加糖加工品4%含有食を与え、6ヶ月間反復投与試験を実施した。体重、盲腸及び結腸の病理解剖及び組織検査に異常は認められなかった¹⁾ (Tomarelli et al., 1974)。

雄雌のオズボーンメンデル系又はSD系ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 5%含有食を与え、9ヶ月間反復投与試験を実施した。一般行動に異常は認められなかったが、病理組織検査においてオズボーンメンデル系雄ラットの1例に胆管増殖、雄雌ラットの1例に肝小葉の萎縮及び変形が認められた¹⁾ (Goulston et al., 1976)。

1群雄雌各15匹のSD系ラットにκタイプのカラギーナン抽出物(原料H. muscifurmis又はL. crispata)又は5%含有食を与え、1年間反復投与試験を実施した。被験物質投与群に体重増加の遅延、5%濃度群に収便及び血液が見られた。病理組織検査において、原料L. Crispataを用いた5%含有食の15例中10例に肝臓萎縮、肝表面硬化が認められ、被験物質投与との関連性が示唆された。肝臓の病理組織検査及び電子顕微鏡検査では被験物質蓄積を示唆する所見は認められなかった¹⁾ (Goulston et al., 1975)。

モルモット

1群10匹の成熟モルモットを用いたκタイプの精製カラギーナン(原料C. epineosum) 0又は1%投与による反復投与試験において、20日間投与群の4例中2例、30日間投与群の8例全例に盲腸腫瘍が報告されているが(Wett & Marcus, 1989)、κタイプのカラギーナン5%濃度投与においても盲腸腫瘍が認められた¹⁾ (Sharratt et al., 1970)。

7匹の雄モルモットにκタイプのカラギーナン(原料C. epineosum) 5%含有食を与えた58日間反復投与試験において、盲腸及び結腸に局限した多発性腫瘍が認められた¹⁾ (Grasso et al., 1973)。

ブタ

1群雄雌各3匹のデンマークランドレース種ブタに体重1kg当たり0、50、200又は500mgのκタイプカラギーナン(原料C. crispus)を含有する飼料を与え、83日間反復投与試験を実施した。死亡率、一般行動、外観、血液検査、血液及び血清化学検査、尿検査に被験物質投与に起因する変化は認められなかった。病理組織検査において、腸管近位部の粘膜面層にマクロファージ及びリンパ球の浸潤が200及び500mg/kg群に認められた¹⁾ (Poulsen, 1973)。

サル

雄雌の赤毛サルにκタイプのカラギーナン(原料C. crispus) 1%を飲水投与し、7-11週間反復投与試験を実施した。病理組織検査において、7週間投与群の1例に盲腸管に充血及び粘膜浮腫が認められたが、11週間投与群には異常は見られなかった。11週間の休養後、雄雌各2例を用いて50-1250mg/kg濃度投与による12週間の反復投与試験を実施したが、病理解剖及び病理組織検査に異常は認められなかった¹⁾ (Benitz et al., 1973)。

ヒトの雄雌乳児にκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0、1又は5%含有ミルクを出生時から112日間反復投与した。体重、尿、糞便、血液検査、臨床化学検査、臓器重量、盲腸管の病理解剖及び病理組織検査に異常は認められなかった¹⁾ (McGill et al., 1977)。

雄19匹、雌21匹の赤毛サルにκとλ混合タイプのカラギーナン0、50、200又は500mg/kgを5年間(週6日)強制経口投与し、その後2.5年間の遊離投与を実施した。被験物質投与群に軟便、滯血便、慢性の消化器症状、投与量低下、あるいは腸管に認められた。雄の被験物質投与群に体重増加抑制が認められたが、用

日まで与え、妊娠20日に投与終了。母獣及び胎児の生存率、着床率、胎児の発育に被験物質投与に起因する異常は認められず、催奇形性も観察されなかった¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1973)。

1群雄雌各40匹のオズボーンメンデル系ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(カルシウム塩) 0.5、1、2.5又は5%含有食を親世代ラットに交配12週間前から与え、3世代にわたる次世代試験を実施した。親世代母獣の体重に異常は見られなかった。受胎率、一度胎児数、出産児数に異常は観察されなかった。出産児の観察では胎児体重の顕著な低下が用量反応性に、下痢が2.5及び5%濃度群に見られた。第2及び第3世代の胎児観察において、催奇形性は認められなかった¹⁾ (Collins et al., 1977a,b)。

SD系ラットにカラギーナンカルシウム塩0.45、0.9又は1.8%含有食を親世代ラットの交配前14日から第1世代の90日まで与え、次世代試験を実施した。親世代ラットの生殖能及び出生児の一般行動に異常は認められなかった¹⁾ (Vorhees et al., 1979)。

ハムスター

1群23-30匹のハムスターにκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0、40、100、240又は600mg/kgを妊娠8日から10日まで投与した。骨化遅延が用量反応性に認められたが、着床率及び胎児生存率に異常は見られなかった¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a, b)。

1群21-25匹のハムスターにκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0、1又は5%含有食を妊娠8日から11日まで与え、妊娠14日に投与終了した。5%カルシウム塩濃度群に妊娠率の低下が見られたが、催奇形性は認められなかった¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1973)。

シリアンハムスターにカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩) 0、10、40、100又は200mg/kgを妊娠8日から10日まで強制経口投与し、妊娠14日に投与終了した。1群胎児数は精製カラギーナン投与用12匹以上、半精製カラギーナン投与用10匹を飼育した。催奇形性及び胎児毒性は認められなかった¹⁾ (Collins et al., 1979)。

ウサギ

1群12-13匹のウサギにκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0、40、100、240又は600mg/kgを妊娠8日から18日まで強制経口投与した。着床率、奇胎及び胎児の生存率、胎児の骨格及び外形に異常は認められなかった¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a)。

皮膚刺激性

ウサギ

ウサギを用い、κタイプのカラギーナンの皮膚刺激性試験を実施した。前記の試験では被験物質を被験動物の皮膚に塗布した場合、軽度の刺激性が認められた。後者の試験では被験物質は透過皮膚に対して軽度の刺激性を示したが、無傷の皮膚に対して刺激性を示さなかった¹⁾ (Weiner, 1991)。

その他の毒性

抗原性

モルモットを用いた試験において、κタイプカラギーナンは皮膚に対する感作性を示さなかった¹⁾ (Weiner, 1991)。

その他

F344系ラットの哺乳乳児にκとλ混合タイプの精製カラギーナン0又は15%含有飼料を与え、7週齢からアゾキシメタン(8mg/kgを週1回10週間皮下投与、47週齢で投与終了)又はN-メチルニトロソ尿素(2mgを週3回3週間皮下投与、37週齢で投与終了)の併用投与による大腸癌誘発試験を実施した。いずれの試験においても、カラギーナン濃度群は対照群より大腸癌発生率が高かった¹⁾ (Watanabe et al., 1978)。

κとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus)初投与は、DAラットの脾臓培養細胞に対するPHA刺激反応を抑制した。カラギーナン10-100 μg/mlとマクロファージの培養上澄も同様の影響を示した¹⁾ (Bash & Cochrane, 1980)。

κとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0.5-500mg/kgを1回経口投与しLewis系ラットの脾臓及びリンパ節の細胞に対するPHA刺激反応をin vitroで調べた。低用量群では反応の顕著な抑制が認められたが、高用量群では変化はみられなかった。同様の結果がカラギーナン0、0.1又は1mg/mlを飲水投与したDAラットの脾臓において、in vivoでも観察された¹⁾ (Bash & Vago, 1980)。

κとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 5-500mgを母乳から1週間(週5日)投与したDA Aq-B4雄ラットの脾臓細胞、PHA又はCon Aの刺激に対して特異的な抑制を示した。この作用は低用量の方が強かつ

た。リステリア菌に対する宿主抵抗性の低下も認められた¹⁾ (Cochran & Baxter, 1984)。

1群12匹のPVG雄ラットに、タイプ(原料E. spinosum)、κタイプ(原料E. cottonii又はC. crispus)又はλタイプ(原料G. radula)のカラギーナン0.5%含有水を90日間飲水投与した。胆汁又は全身の抗体反応に影響は認められなかったが、腹腔内投与したヒツジ赤血球に対する凝集反応に一過性の低下が観察された。この反応はκタイプの方が弱かった¹⁾ (Nicklin & Miller, 1984)。

SD系ラットに、タイプ(原料E. spinosum)又はκタイプ(原料C. crispus)のカラギーナン5%含有飼料を30日間与えた。胆汁中のIgA抗体価には影響が認められなかったが、百日咳菌に対するIgA結合特異性は両タイプのカラギーナン投与群ともに増加した¹⁾ (Madetz et al., 1985)。

ラットの結腸筋及びヒラメ筋にカラギーナンにより誘発される筋筋の病理組織学的特徴は、毛細血管及び小動脈周囲への多形核白血球の浸潤であった¹⁾ (Diehl et al., 1988)。

1群4匹のPVG雄ラットに、タイプのカラギーナン(原料E. spinosum) 0又は0.25%を184日間飲水投与後、ヒツジ赤血球を腹腔内投与した。被験物質投与群では血清抗体産生の顕著な遅延及び抗体反応の低下が認められた¹⁾ (Nicklin et al., 1988)。

1群10匹のWistar系雄ラットにカラギーナン(タイプ及び原料不明) 0又は20%含有飼料を4週間与え、ポリエチレングリコール誘発試験を実施した。ポリエチレングリコール4000の誘発において、カラギーナン投与群と対照群との差はなかったが、ポリエチレングリコール9000の誘発遅延が認められた¹⁾ (Eisenhans & Caspary, 1989)。

Brown Norway系ラットに、タイプのカラギーナン(原料E. spinosum) 1mgを腹腔内投与下した結果、全身性のアジュバント作用が認められたが、この作用は10mgの経口投与ではみられなかった¹⁾ (Coote et al., 1989)。

1群15又は20匹の7週齢F344系雄ラットにκタイプのカラギーナン(原料不明) 8%含有飼料と1,2-dimethyl-4-hydroxyethylamine (20 mg/kg、週1回18週間皮下投与)の併用投与による18又は24週間の大腸発癌試験を実施した。カラギーナン投与群で結腸癌発生の増加及び腫瘍サイズの増大が認められた(Arakawa et al., 1988)。胆汁分泌促進によるプロモーター作用が示唆された(Arakawa et al., 1988)。結腸癌細胞中のN-アセチルノイラミン酸/N-グリコシルノイラミン酸比は癌細胞中の比より高かったが、この比に対するカラギーナン投与の影響は認められなかった¹⁾ (Arakawa et al., 1988)。

κとλ混合タイプのカラギーナン(原料Gigartina spp) 5%含有飼料を4週間与えたF344系雄ラットの結腸組織において細胞増殖マーカーであるチミンキナーゼ活性の上昇が報告されている(Calvert & Reicks, 1988)。0、0.05、1.5又は2.5%に最大投与量の25、50、100倍に相当する含有飼料を用いた濃度でも最高用量群で活性の有意な上昇が認められた。病理組織学的検査において、異常は観察されなかった¹⁾ (Calvert & Setchithandam, 1992)。

1群4匹のF344系ラットに、タイプのカラギーナン0.5、1.5又は5%含有飼料を28又は91日間反復投与した結果、5%濃度群で結腸粘膜中チミンキナーゼ活性の上昇が認められた。28又は64日間の休養により、結腸癌における増殖細胞数の回復性が認められた。0.5及び1.5%群では異常は認められなかった¹⁾ (Witcox et al., 1992)。

F344系雄ラット9匹に、飲料水の代わりにκタイプのカラギーナン10%ゲルを8日間投与した結果、大腸異常腫瘍(aberrant crypt foci)は認められなかった¹⁾ (Corpet et al., 1997)。

34週齢のF344系雄ラットにアゾキシメタンの腹腔内投与による結腸癌発生に至るイニシエーション処置後、κタイプが主のカラギーナン0.25%溶液又は2.5%ゲルを飲料として100日間投与した。発癌過程におけるプロモーター作用を大腸異常腫瘍(aberrant crypt foci)発生率で評価した結果、カラギーナン投与群で大腸異常腫瘍の発生率の上昇が認められた¹⁾ (Corpet et al., 1997)。

κタイプのカラギーナン(原料E. cottonii又はG. radula) 0.25%溶液又は2.5%ゲルを飲料として併用したコンベンショナルラット、又はカラギーナンに対して適応性を有するヒトの腸内細菌叢を定着させたノブバイオラットを用いて、アゾキシメタンによるイニシエーション処置後の結腸における微小腫瘍の発生率を比較した。コンベンショナルラットでは発癌促進が認められたが、ノブバイオラットでは促進は認められなかった¹⁾ (Millet et al., 1997)。

参考文献

- 1) WHO Food Additive No.42. Carrageenan. 1998 (accessed : Oct., 2004)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je08.htm>

- 2) Diehl B, Hohisel U, Mense S. Histological and neurophysiological changes induced by carrageenan in skeletal muscle of cat and rat. Agents Actions. 1988 Dec;25(3-4):210-3.
- 3) Rovasio RA, Monis B. Carrageenan induces anomalies in the chick embryo. A Eight microscopic study. Toxicol Pathol. 1987;15(4):444-50.
- 4) Monis B, Rovasio RA. Teratogenic effect of lambda-carrageenan on the chick embryo. Teratology. 1981 Apr;23(2):273-8.

【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 カルバコール
英文名 Carbachol

GAS 51-83-2
別名 CARBACHOL CHLORIDE, 塩化カルバチルコリン, グラウマリン
収載公定書 局外規(2002) USP/NF(28/23)
用途 鎮味剤

最大使用量
経口投与 40mg

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	40mg/kg	H.molitor 1936 ¹⁾
ラット	腹腔内	2mg/kg	J.BRODEUR 1984 ²⁾
ラット	皮下	4mg/kg	H.molitor 1936 ¹⁾
ラット	静脈内	100ug/kg	H.molitor 1936 ¹⁾
マウス	経口	15mg/kg	H.molitor 1936 ¹⁾
マウス	皮下	3mg/kg	H.molitor 1936 ¹⁾
マウス	静脈内	300ug/kg	H.molitor 1936 ¹⁾

ラット (Wistar系統, 体重300-350g) に saline 10 mL の腹腔内投与の15分後に, カルバコール 10 (μgを腹腔内投与した。結果, 血糖値の上昇が認められた。この血糖値の変化は, mecamylamine 50 (gの前処置では抑制されなかったが, atropine 10(gの前処置により有意な抑制が認められた最大 glucose 濃度が約 138mg/100mL から約 275mg/100mL へ上昇した。)¹⁾ (Gurun et al., 2002)

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 発癌性
- 発生障害毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

引用文献

- 1) H.molitor A comparative study of the effects five choline compounds used in therapeutics: acetylcholine chloride, acetyl beta-methylcholine chloride, carbaminoyl choline, ethyl ether beta-methylcholine chloride, carbaminoyl beta-methylcholine chloride. Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1936, 58,337-360.
- 2) J.BRODEUR,K.P.DUBOIS Studies on the mechanism of acquired tolerance by rats to 0,0-diethyl S-2-(ethylthio) ethyl phosphorodithioate (D10-syston). Arch. Int.Pharmacodyn 1984 149 560-570.
- 3) Gurun MS, Icol YO, Tega Y, Ulus IH. Hyperglycemia induced by intracerebroventricular choline: involvement of the sympatho-adrenal system. Eur J Pharmacol. 2002 Mar 8;438(3):197-205.

和名 カプリン酸
英文名 Capric Acid

GAS 334-48-5
別名 デカン酸
収載公定書 薬品規(2003) 外原規(2008)
用途 増解補助剤

最大使用量
一般外用剤 9.75mg/g

JECFA の評価

現在の香料としての使用量において, 安全性上の懸念はない¹⁾

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(PIM 290)	文献
ラット 雄, 雌	経口	3300 mg/kg	Leung et al., 1990 ¹⁾
ラット 雄, 雌	経口	3300 mg/kg	Smyth et al., 1982 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
雌雄混合の10匹のアルビノラットに5000 mg/kgを摂取させるように, 米食に10%のデカン酸を混合して, 150日間投与した。胃を肉眼で観察した結果, 前胃および, 腸胃に顕著な変化は見られなかった。¹⁾ (Mon, 1953)

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA97, TA98, TA100 TA1535, TA1537	0.05 ml/plate	陰性	Zeiger et al. 1988 ¹⁾

発癌性

該当文献なし

発生障害毒性

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

2か所の研究所において, オクタン酸, デカン酸, ドデカン酸を希釈せずに4時間パッチ貼付し, 陽性対照である20% SDSを貼付したものと比較した。すべての物質において刺激性が認められ, その刺激性はデカン酸<オクタン酸> SDS >> ドデカン酸の順であった。経時的な応答パターンは2か所の研究所の試験結果が類似しており, また, 各物質間における応答パターンも類似していた。¹⁾ (Robinson et al., 1999)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.48 Safety evaluation of certain food additives and contaminants. (accessed; Dec. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48j17.htm>) 2) Robinson MK, Whittle E, Basketter DA. A two-center study of the development of acute irritation responses to fatty acids. Am J Contact Dermat. 1999; 10: 138-145