

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| [Home](#) | [Top](#) | [menu](#) |

和名 軽質無水ケイ酸

英文名 Light Anhydrous Silicic Acid

CAS 7631-86-9

別名

収載公定書 JP(14)

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 基剤, 吸着剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, 光沢化剤, コーティング剤, 湿潤剤, 湿潤調整剤, 着色剤, 粘着増強剤, 粘稠剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤, 防湿剤, 帯電防止剤

最大使用量

経口投与 2.6 g、一般外溶剤 60 mg/g、経皮 32 mg、直腸腔尿道適用 105 mg、歯科外用及び口中用 50 mg/g、その他の外用 1 mg/g、殺虫剤

以下については該当文献なし

単回投与毒性

反復投与毒性

遺伝毒性

癌原性

生殖発生毒性

局所刺激性

その他の毒性

ヒトにおける知見

引用文献

| [メニューへ](#) |

和名 結晶セルロース
英名名 Microcrystalline cellulose

CAS 9004-34-6

別名 微結晶セルロース, Crystalline cellulose, Cellulose gel

収載定書書 JP(14) USP/NF(28/21) EP(4) FDA

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 基剤, 吸着剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, コーティング剤, 糖衣剤, 軟化剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤, 流動化剤

口最大使用量

錠投与 3.7g, 一般外用剤 70mg/g, 経皮 40mg, 舌下適用 120mg, 直腸腔尿道適用 300mg, 歯科外用及び口中用 250mg*

口JECFAの評価

ヒト及び動物実験の毒性データからは、結晶セルロースがGMPに従って生産される食品に使用される時には、結晶セルロースの摂取がヒトへの毒性を示唆するとの懸念はない。微小粒子は吸収される可能性があり、その程度はミクロン以下の粒子が多くなるほど大きくなると思われるが、ラットにおける最近の研究では結晶セルロースが吸収されることを実証したデータはない。
にも関わらず当委員会では予防的措置として5µm以下の粒子径を有するものの含有を制限するよう規格を改定した。また、委員会では、これらの規格にあった結晶セルロースの1日許容摂取量(ADI)は規定できないと保留している。

口単回投与毒性

被験動物	動物種	投与経路	LD ₅₀ 又はLO _{EL}	文献
Ceflan 300	ラット(雄)	口	▷3,180 mg/kg	Pallotta, 1959
Ceflan 300	ラット(雄)	口	▷3,180 mg/kg	Pallotta, 1959
Avicel RCN-15	ラット(雄,雌)	口	▷5,000 mg/kg	Freeman, 1991a
Avicel RCN-15	ラット(雄,雌)	口	▷2,000 mg/kg	Freeman, 1991b
Avicel AC-815	ラット(雄,雌)	口	▷5,000 mg/kg	Freeman, 1998d
AAvicel AC-815	ラット(雄,雌)	口	▷2,000 mg/kg	Freeman, 1998e
Avicel AC-815	ラット(雄,雌)	口	▷5.35 mg/L	Signorin, 1998

口反復投与毒性

ラット
結晶セルロースを0.25, 2.5又は25%の割合で食品に混合して3ヶ月間投与したが、発育及び体重増加に悪影響はなく、消化管にも病理組織学的な異常は認められなかった。(Frey et al., 1928)

ラットに通常のセルロース、乾燥結晶セルロース又は結晶セルロースゲルを30%の割合で食品に投入し72週間投与した。外観、一般行動には異常はなかった。結晶セルロースゲルを与えた雄では対象群に比し体重は重かった。肝及び腎の重量も重かった。食餌効率、生存率及び血液学的検査は全ての群で類似していた。組織形態学的には、結晶セルロース群の雄で腎臓細胞の萎縮性石灰化が所々に認められた以外著実な変化はなかった。腫瘍発生頻度には各群間に差はなかった。(Hazelton Labs, 1963)

雄ラットに結晶セルロースを0.5又は10%の割合で食品に投入して8週間投与した。発育に変化は認められなかった。10%群では体重がやや低下した。血液学的及び血液生化学的所見には異常なく、血中及び尿中のビタミンB₁₂レベルも対照群と異ならなかった。(Asahi Chemical Industry Co., 1980)

ラット(ウイスター系)に、粒子サイズの異なる4種の結晶セルロースの混合物を食品に投入し、5.0%添加群では30日、10%添加群では90日間投与した。10%群では体重増加は対照群と異ならなかったが体重増加の抑制が見られた。体重減少は3~4週後から始まった。しかし、8週目と12週目に同群のみ実施した血液学的検査、生化学的検査及び尿検査結果には異常は見られなかった。剖検時の所見では腎臓のラットでは腎臓は膨張し、内腔に大量の食物が溜まっていた。また、肝及び腎の絶対重量ならびに腎臓重量比は増加したが、組織学的な異常は認められなかった。5.0%群では体重増加の著しい増加にも拘らず、かなりの体重増加の抑制が見られた。当群では最終日にセルロース染色色素を結晶セルロースの5%に相当する量を添加して予、各臓器への染色粒子の取り込みを組織学的に検査したが、染色組織は認められなかった。(Forch, 1973ab)

雄ラット(Sprague-Dawley系)に酸洗浄セルロースを0.5, 10又は20%の割合で食品に投入して投与し、17日間にわたって栄養バランス試験を連続3回実施した。10及び20%群ではZn及びZnの吸収は有意に低下した。組織病理学的所見としては消化管の細胞分裂活性が増加し、特に十二指腸及び空腸の小腸上皮細胞に好中球数の増加が見られた。(Gordon et al., 1983)

ラットに330mg/kgの結晶セルロースを食品に投入して食餌を6ヶ月間与え、腸器組織を病理学的に検査したが結晶セルロース投与による影響は観察されなかった。(Yasawa et al., 1989)

ラット(Sprague-Dawley Crit-CD (SD) BR/VAF/Plus)を用い、結晶セルロース(Avicel)を慢性対照としてセルロース繊維であるCellulonの約13週間間にわたる短期毒性試験を実施した。ラットにセルロース繊維を0.5又は10%の割合で食品に投入し自由に摂取させた。体重増加はセルロース繊維投与群で増加したが、体重には変化はなかった。血液学的及び臨床生化学的検査では結晶セルロース5%群の雄でマクロ球値の上昇が見られたが用量反応性はなかった。組織形態学的な検査ではいずれの群においても結晶セルロース投与による影響はみられなかった。(Schmitt et al., 1991)

ラット(Crit-CD (R) BR/VAF/Plus)に、Avicel RCN-15を食餌1kg当り、25000又は50000mg投入した。雄を90日間与えた。結晶セルロースの1日摂取量は計算上、体重1kg当り雄では3789mg、雌では4448mgであった。投与群の中には血液生化学的検査の結果も異常な変化は認められなかった。投与初期には体重増加が見られたが、体重には影響はなかった。血液学的、臨床生化学的検査及び臓器重量にも投与による影響はなかった。消化管や腸内の腸菌叢(細菌を含む腸器組織の病理所見)においても結晶セルロースの影響を示唆するものはなかった。(Freeman, 1992a)

ラット(Sprague-Dawley CD)にAvicel CL-811(結晶セルロース85%カルボキシメチルセルロースナトリウム15%)を食餌1kg当り0.25000又は50000mg投入した。雄を90日間与えた。高用量群の雄に平均した試験物質1日摂取量は雄では2788-5577mg/kg、雌では3673-6045mg/kgであった。雄では体重に影響はみられなかったが、雌では摂取カロリー減少に起因する体重増加の抑制が見られた。Avicel投与による抑制すべき異常は見られなかった。剖検時の臓器重量では、高用量群の雄の腎臓及び低用量群の雄の腎臓及び腎臓の絶対重量に増加が見られたが投与に起因するものと思われなかった。消化管や腸内の腸菌叢(細菌を含む腸器組織の病理学的所見)においても結晶セルロースの影響を示唆するものはなかった。(Freeman, 1994a)

ラット(Sprague-Dawley CD)に1日当り、500, 2500又は5000mg/kg体重の結晶セルロース(粒子径中央値6µm)を8週間投与して90日間観察投与した。投与期間中に死亡例はなかった。投与に関連した所見としては黄ばんだ色調が観察されたがこれは投与に起因するものではない。食餌量、体重、臓器重量、尿所見及び血液学的検査には生化学的有意な変化は認められなかった。また、5000mg/kg群において投与に起因する病理組織学的な変化は認められず、微小粒子と肉芽腫性炎症病変もなかった。(Kotkoškie et al., 1998)

口ウサギ

ウサギに5mg/kgの結晶セルロースを1週間に2回、10日間投与した。肺には重篤な結晶の蓄積が見られた。赤血球数、白血球数、血液像、赤血球の浸透圧抵抗、血清総ビリルビン、血清タンパク及びその成分等の臨床検査値には変化はなかった。ヘモグロビン、ヘマトクリット値、GOT、GPTには多少の影響が見られた。肝及び腎の機能検査では実質的な障害又は微小循環への影響を示唆する所見はなかった。結晶セルロースを動脈内に注入した際には末梢への血液供給、血圧及び心拍動に影響が見られた。(Moritz et al., 1979)

口遺伝毒性

種々の結晶セルロースの製品を用いての試験結果は以下の通りである。①

被験動物	試験	試験系	濃度 µg/plate	結果
Avicel RCN-15	復帰突然変異	サルモネラ菌	50-5000 µg/plate	陰性
Avicel AC-815	復帰突然変異	サルモネラ菌、大腸菌	10-5000 µg/plate	陰性

Avicel RCN-15	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞	100-1000 µg/mL	陰性
Avicel CL-811	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞	125-1000 µg/mL	陰性
Avicel RCN-15	不定期DNA合成	ラット初代培養肝細胞	10-1000 µg/mL	陰性
Avicel RCN-15	小核試験	マウス骨髓多発性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性
Avicel PH101	小核試験	マウス骨髓多発性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性
Avicel CL-811	小核試験	マウス骨髓多発性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性

口癌原性

該当文献なし

口生殖発生毒性

ラットに通常のセルロース(対照群)、結晶セルロースの粉末又はゲルを30%の割合で食品に投入して与え、3世代にわたって繁殖に及ぼす影響を検討した。カロリーのない非栄養物質の大量投与は繁殖率を低下させた。生存率も比較的低く、全ての世代において生存の全身体態及び胎児の発育は良く、新生仔は小さく、かつ弱々であった。また、協調運動にも異常が見られた。結晶セルロースゲルを投与した群では全ての世代で肝重量の増加を来した。病理組織学的には全ての世代の雌に腎の異常(皮質の凹凸、時には拡大や区域化)が認められた。また、他の臓器組織には異常はなかった。催奇形性は認められなかった。(Hazelton Labs, 1964)

妊娠ラット(Sprague-Dawley CD)に、粒子サイズの異なる4種の結晶セルロースの混合物を0.25, 5又は10%の割合で食品に投入し、妊娠8日目から15日までの10日間投与し21日に産後した。投与群では用量依存的な吸収率の増加、及び水晶体濁動の可能性が示唆されたが、悪影響ある解釈には至らず、著者は催奇形性はないと結論した。(Forch, 1973ab)

妊娠ラットにセルロース、小葉ふすま又はグアーガムを10又は15%の割合で食品に投入して投与した。グアーガムを10%以上投与した群では母体の体重増加が抑制され、一部の母体は18日目に産後した。胎仔を産後したとごころ化率が抑制されていた。また、5及び10%群で産乳期まで生存させた生存の生存率は、セルロース又は小葉ふすま群では100%であったがグアーガム群では低下した。(Olejane et al., 1992)

妊娠ラット(G.C.D.(R) BR VAF/Plus)にAvicel RCN-15を食餌1kg当り、25000又は50000mg投入した。雄を妊娠8日目から15日までに自由に摂取させた。高用量群では投与期間中の体重増加が多かった。妊娠20日目に産後した結果、着床率、吸収率、生存率に異常は見られなかった。また、胎仔の外観、内臓及び骨格異常についても検査したが試験物質の影響はみられなかった。(Freeman, 1992b)

妊娠ラット(Charles River Sprague-Dawley CD)にAvicel CL-811を食餌1kg当り、25000又は50000mg投入した。雄を1日2.2, 4.6/kg(体重に相当)を妊娠8日目から15日までに自由に摂取させた。投与期間中の体重増加は有意に増加したが妊娠20日目に産後して検附した項目は上記(Freeman, 1992b)と同じであるが、試験物質投与による胎仔への影響は認められなかった。胎仔の性別にも変化はなく、胎児も異常は認められなかった。(Freeman, 1994b)

口局所刺激性

ウサギ(New Zealand White)の腹にAvicel RCN-15を投与した結果、微細小ながら刺激性が認められた。(Freeman, 1991c)

ウサギ(New Zealand White)の皮膚にAvicel RCN-15を4時間閉塞性接触後の判定で、皮膚への刺激性はなかった。(Freeman, 1991d)

ウサギ(New Zealand White)の腹にAvicel AC-815を投与した結果、微細小ながら刺激性が認められた。(Freeman, 1999a)

ウサギ(New Zealand White)の皮膚にAvicel AC-815を4時間閉塞性接触後の判定で、皮膚への刺激性はなかった。(Freeman, 1998b)

口その他の毒性

抗原性

モルモット(Hartley)にAvicel RCN-15を局所投与しても感作性はなかった。(Freeman, 1991e)

モルモット(Hartley)にAvicel AC-815を局所投与しても感作性はなかった。(Freeman, 1998c)

その他

ラット(Sprague-Dawley)の気管支内に15mgのセルロース、石英又は生体適合水と投与した後、1-30日後に気管支洗浄液(BAL)を採取し、肺を抽出した。投与初期のBAL中の総蛋白及び乳酸脱水素酵素(LDH)は、セルロース及び石英投与群で有意に上昇した。総蛋白及びLDHは有意に上昇していた。リン脂質濃度は石英群の方が高かった。7日後にはBAL中の成分には差は認められなかった。セルロース投与初期には白血球遊走を伴った炎症性変化が、1週間後には間質や肺動脈に炎症が認められ、食後されたセルロースは多核異型巨細胞の中に存在していた。投与1ヶ月後には肺動脈の隔壁が拡大し、間質、肺動脈及び気管支には多核異型巨細胞の洞には組織球が増加した。石英投与群では炎症反応は更に広範囲に及び、著しい線維化が1ヶ月後に見られた。培養液マクロファージにセルロースを暴露してもLDHの放出は認められなかったが、石英を暴露した際には膜に障害が認められた。セルロース産生は肺動脈に於いては細胞毒である。(Ademis et al., 1997)

口ヒトにおける知見

誤用

ペンタシリン服用例では肺炎球菌に加え、注射部位及び右心室内膜にも肉芽腫を認めた。主要な血管病変は血栓性であった。(Tomashofski et al., 1981)

ペンタシリンの静注による誤用(添付は8ヶ月間以上)で致死性の肺炎球菌を来した。(Zeltner et al., 1982)

誤った錠剤を静注した時の添加物(タルク)シリコン酸マグネシウム及び結晶セルロースについて、33名の肺がん患者に死亡例の組織学的に結晶セルロースは21例に、タルクは31例に検出され、中には肉芽腫病変に関連するものもあった。(Kringholm & Christoffersen, 1987)

その他

便秘治療用の製剤セルロース添加剤を用いた臨床研究で有害作用は見られなかった。18名の乳児に食用セルロースを3ヶ月間投与し、唯一認められた変化は腸運動の亢進であり、下痢及びその他の消化管症状は認められなかった。(Frey et al., 1928)

男女各6名のボランティアに、結晶セルロースの粉末又はゲル(15%水溶液)を補助剤として1日30gを6週間投与し、7日後2週間休薬した。外観、体重等に変化はなく、殆どの者の腸運動にも変化なく、血液生化学的検査、尿の血液生化学的検査に異常は見られず、肝又は腎機能障害を示唆する所見もなかった。尿検査も正常であった。糞便中のセルロース排泄量は試験中に5-8倍増加したが、結晶セルロースには変化は認められなかった。(Hazelton Labs, 1962)

8名の男性健康者に、結晶セルロースを補助剤として1日30gを15日間投与した。投与期間中キシロースの吸収が抑制されたが、131I-トリオレインの吸収には影響はなかった。糞便中の総重量にも変化なく、血液生化学的検査にも異常はなかった。尿、血液及び糞便中のビタミンB₁₂レベルにも変化はなかった。(Asahi Chemical Industry Co., 1988)

3名の男性に低繊維食を与えたと同様にエネルギーバランスに酸化を来したので1日10gのセルロース繊維の食事への添加を主張している。(Imai-Beigi et al., 1977)

11名の女性に結晶セルロース(40g)を含む種々の食物繊維を与え、ビタミンA(1日必要量の約60%)の吸収に及ぼす影響を検討した。食物繊維はすべて2時間以上わたってビタミンAの吸収を促進した。(Kasper et al., 1978)

健康な少女にセルロース(21g)添加剤を与えたと同様に血清Ca²⁺及びFe濃度が低下し、高繊維食の投与は好ましくないことを示唆した。(Godare et al., 1981)

妊娠又は授乳中でない女性に結晶セルロースを6ヶ月投与したが、鉄の吸収を抑制するようには思われなかった。(Gilloly et al., 1984)

12名の女性に種々の起因を有する繊維を食事と共に4週間投与させた。血清中のコレステロール、中性脂肪

及び遊離脂肪酸レベルは、基本食摂取後もセルロース繊維食(セルロース90%、ヘミセルロース10%を含む)摂取後も変わらなかった。LDL-コレステロールの増加は有意であったが、VLDL-及びHDL-コレステロール並びにHDL/(VLDL+LDL)コレステロール比には変化なかった。¹⁾(Behall et al., 1984)

4名の男性及び4名の女性に α -セルロースを1日15gを添加した食事を与えた同様の実験でも血清の総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール及びHDL/総コレステロール比に変化は認められなかった。¹⁾(Hilman et al., 1985)

11名の男性に1000kcal当り7.5gのセルロースを添加した食事を4週間与え、Ca、Mg、Mn、Fe、Cu及びZnのミネラルバランスへの影響を検討したが、セルロース添加の影響は見られなかった。但し、セルロース繊維の起源については明示されていない。¹⁾(Behall et al., 1987)

22名の9空腸原疾患患者を用いてグアーガムと結晶セルロースの二重盲検クロスオーバー試験を行い、代謝物及び血清脂質に及ぼす影響を検討した。各試験で試験物質は1日15gを2週間投与し、その後1日5gを10週間投与した。結晶セルロースの空腹時血糖値、酸化ヘモグロビン、血清のHDL-コレステロール、中性脂肪、2,3-エリチン及び尿中Mg排泄量へ及ぼす影響は見られなかった。¹⁾(Niemi et al., 1988)

27-48才の20名の女性に1日20gのセルロースを3ヶ月間投与し、インドール-3-カルビノールのエストロゲン代謝に及ぼす影響を検討した。食事がまずく何名かは脱落したが、若者らは高繊維食を与えた群のエストロゲン代謝には変化なかったことを示唆している。¹⁾(Bradlow et al., 1994)

胆汁酸排泄の多い患者各20名に結晶セルロース又はトウモロコシデンプンを夫々1日5gを投与した。糞便中への胆汁酸排泄の正常化は前者では最初の1ヶ月で95%、2ヶ月で100%に見られたが、後者では1ヶ月で65%、2ヶ月で80%しか正常化しなかった。⁹⁾(Paniguo et al., 1988)

健康人ボランティア10人に食物繊維(グアーガム、イヌバグール又は結晶セルロース)を補助食として1日5gを添加した食料を与えた24時間後に基本食を与え検討した結果、いずれの群でも胃内容物空き時間及び食物の消化管内通過時間には影響なかった。ガス産生と関連のある症状が両2者の繊維群では認められたが、結晶セルロース群ではこれらの症状は少なかった。⁹⁾(Bianchi & Capurso, 2002)

引用文献

- 1) Greig JB. WHO Food Additive Series No.40. Microcrystalline Cellulose. The forty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). Wld Hth Org, Geneva 1998. (accessed : June 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je03.htm>)
- 2) Moritz KU, Griak A, Schroder LW, Siegmund W, Hegewald G, Konigstedt B, et al. Acute and subchronic experiments on the effects of microcrystalline cellulose on various pharmacological and biochemical parameters in mongrel rabbits. *Nahrung* 1979; 23: 611-20
- 3) Olejame U, Knight EM, Johnson AA, Adkins JS. Effects of different types and levels of dietary fiber on fetal development of rats. *FASEB J* 1992; 6: A1941
- 4) Adams Z, Tetral E, Horne K, Ungvary G. In Vitro and In Vivo Assessment of the Pulmonary Toxicity of Cellulose. *J Appl Toxicol* 1997; 17: 137-41
- 5) Paniguo M, Velozes L, Gerdan A, Castro R. Effect of microcrystalline cellulose on the excretion of total biliary acids in feces. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1988; 28: 173-8
- 6) Bianchi M, Capurso L. Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, orocecal transit time and gas production in healthy volunteers. *Dig Liver Dis* 2002; 34 Suppl 2: S129-33

| メニューへ |

和名 ゲンチジン酸エタノールアミド

英文名 Gentsylenthanolamide

CAS 61969-53-7

別名 Gentsic acid ethanolamide

収載公定書 薬添規(2003) FDA

用途 防腐剤

☐ 最大使用量

静脈内注射 100mg

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 高度精製卵黄レシチン
英文名 Highly Purified Yolk Lecithin

CAS 8002-43-5
別名 卵黄レシチン
収載公定書
用途 乳化剤

最大使用量
静脈内注射 36mg

以下については該当文献なし【卵黄リン脂質】を参照

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 癌原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

| メニューへ |

和名 合成ケイ酸アルミニウム

英名 Synthetic Aluminum Silicate

CAS 12141-48-7

別名

収載定書 JP(14) 製薬基準(1999)・配剤規程(2003)

用途 填充剤、基剤、吸着剤、結合剤、コーティング剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、防湿剤、流動化剤

最大使用量

錠口投与1.8g、一般外用剤120mg/g、舌下適用200mg、歯科外用及び口中用30mg

半数致死量

ラット

1群10匹のHarlan-Waterラットに32g/kgのSodium aluminosilicateを単回錠口投与した。体重に影響はなく、病理組織学的変化も認められなかった。¹⁾(Mellon Institute, 1974)

5匹のラットに1.5及び10 mgのケイ酸アルミニウムを気管内点滴投与した。炎症反応として、終末細気管支周囲を中心としたリンパ球及び上皮種巨大細胞の顕著な増加が認められた。初期細菌化膿も認められた。10 mgまで用量依存的に反応は増大した。気管支肺動脈洗浄液中にはマクロファージ、好中球及びリンパ球の顕に細胞数が認められた。¹⁾(Lemaire et al, 1989)

雌雄ラット(24匹/群)にケイ酸アルミニウムを20 mg胸腔内投与した。対照群には生理食塩水を投与した。ほぼすべての動物で、わずかな癒着とともに限局性の慢性胸膜炎及び肺線維化が認められた。心臓の癒着と中皮の増殖が認められた。一部(3/67例)に悪性中皮腫を発症した個体が認められた。²⁾(Pigott and Ishmael, 1992)

ウサギ

ウサギ(2-3 kg, 1匹/群)に1.5, 16, 32 g/kgのSodium aluminosilicateを胃内投与した。その結果、投与1-2時間後に、胃内壁はわずかに白色化及び中等度の浮腫が認められたが、病理組織学的所見は認められなかった。³⁾(Mellon Institute, 1974)

半数致死量

ラット

1群雌雄各10匹のラットにSodium aluminosilicateを1, 3, 10%になるよう飼料に混入し30日間投与した。Sodium aluminosilicate投与群では、尿水量、尿量の増加、尿pHの上昇、尿比重及び体重の減少が認められた。高、中用量群では、雌雄少数例に間質性腎炎、わずかな膀胱の炎症(移行上皮肥厚、粗大黄色癒着)が認められたが、低用量群ではほとんど認められなかった。⁴⁾(Mellon Institute, 1974)

イヌ

1群雌雄各3匹のイヌにSodium aluminosilicateを1, 3, 10%になるよう飼料に混入し30日間投与した。Sodium aluminosilicate投与群では、尿水量、尿量の増加、尿pHの上昇、尿の比重及び体重の減少が認められた。高用量群では、雌の腎重量の低下、雌雄の白血球数及び尿素窒素の上昇、単球数の増加及び好酸球数の減少(高及び中用量群)、体重の減少が認められた。低用量群ではこれらの変化はわずかであった。⁵⁾(Mellon Institute, 1974)

以下については該当文献なし

口途伝毒性

口経毒性

口生殖発生毒性

口局所刺激性

その他の毒性
目撃における知見

参考文献

- 1) Lemaire I, Dionne PG, Nadeau D, Dunnigan J. Rat lung reactivity to natural and man-made fibrous silicates following short-term exposure. *Environ Res* 1989; 48: 193-210.
- 2) Pigott GH, Ishmael J. The effect of intrapleural injections of aluminium and aluminium silicate (ceramic fibers). *Int Exp Pathol* 1992; 73: 17-46.
- 3) Mellon Institute. Molecular sieves in powder, pellet and crystal form, single peroral doses to rats and rabbits. Report 34-65. Prepared for Union Carbide Corporation. Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, PA. 5 pp.

| 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 合成ケイ酸マグネシウムナトリウム
英文名 Synthetic Sodium Magnesium Silicate

CAS 53320-86-8

別名 ラポナイトXLG

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(1991)(合成ケイ酸ナトリウム・マグネシウム)

用途 基剤

☐ 最大使用量

一般外用剤 10 mg/g、直腸腔尿道適用 90mg

☑ 単回投与毒性

該当文献なし

☑ 反復投与毒性

ウサギ

1群雌雄各5匹の日本白色種ウサギに、ラポナイトXLG 45, 600 mgにハードファットを配合し真珠状に造粒した坐剤を1日1回28日間直腸内投与した。対照群にはハードファットのみ造粒した坐剤を投与した。ラポナイト投与群では、いずれの用量においても雌雄とも、一般状態、投与部位、体重、血液学検査、剖検所見、器官重量および病理組織学的所見において、ラポナイトXLG投与に起因する変化は認められなかった。ウサギの直腸内反復投与による無影響量は、600 mg/animalと考えられる。¹⁾(永露 ほか, 1991)

以下については該当文献なし

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

1) 永露博昭, 上月裕一, 田中千晶, 松本浩子, 平間伸一, 吉原久美, 柳 雅史 ほか ラポナイトXLG (CMS) 坐剤のウサギにおける反復投与毒性試験 薬理と治療 1991; 19(4):1441-1454

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 コハク化ゼラチン

英文名 Succinylated Gelatin

CAS 39340-57-3

別名 コハク酸ゼラチン、ゼライス、ニッピ

収載公定書 薬添規(2003)

用途 基剤, コーティング剤, 剤皮

☑最大使用量

経口投与 1.2 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

6名の健康男性被験者にコハク化ゼラチンを330 mL注入したあと、腎機能検査および尿蛋白排泄が測定された。本剤の注入により、血圧と糸球体濾過への影響は小さいが、腎血流量および免疫グロブリンやアルブミンの尿排泄には影響した。そのために低分子量蛋白質の β 2-ミクログロブリンおよび α 1-ミクログロブリンの尿中排泄は増加した。 β -NAGの尿排泄は変わらないことより、尿細管細胞への損傷はないと思われ、この作用は尿細管における蛋白質の再吸収を競合的に抑制することに起因すると思われた。¹⁾ (ten Dam et al., 2001)

48才の男性に冠動脈バイパス手術が施行された。そのさい代用血漿としてコハク化ゼラチンが注入され、さらに麻酔導入後に突然血圧が低下して(100/50 → 40/10 mmHg)、コハク化ゼラチンによると考えられるアナフィラキシー反応が発生した。主な反応は心臓血管の抑制であり、アンジオテンシンアミドを注入する治療法により改善し、手術は無事に終了した。²⁾ (McKinnon et al., 1994)

手術のさい、コロイド状血漿増量剤として注入されたコハク化ゼラチンに対し、非常に重篤なアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応が報告された。患者の主症状は、頻脈および陰性ST波と同時に血圧の低下であった。³⁾ (Israelian et al., 2004)

☑引用文献

1) ten Dam MA., Branten AJ., Klasen IS., Wetzels JF. The gelatin-derived plasma substitute Gelofusine causes low-molecular-weight proteinuria by decreasing tubular protein reabsorption. J. Crit. Care 2001; 16 (3): 115-120

2) McKinnon R. P., Sinclair C. J. Angiotensinamide in the treatment of probable anaphylaxis to succinylated gelatin (Gelofusine). Anaesthesia 1994; 49(4): 309-311

3) Israelian L. A., Lubnim A. Iu. Intraoperative anaphylactic/anaphylactoid reaction to infusion of a modified liquid gelatin. Anesteziologija i reanimatologija (Russia) 2004; (2): 36-40

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 コポリビドン
英文名 Copolyvidone

CAS 25086-89-9
別名 コリドンVA64、プラスドンS-630
収載公定書 薬添規(2003)
用途 結合剤

最大使用量
経口投与 12mg

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 ゴマ油
英文名 Sesame Oil

CAS

別名

収載公定書 JP(14) 粧原基(1999)・粧配規 USP/NF(28/23) FDA

用途 安定(化)剤, 可塑剤, 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 賦形剤, 溶剤, 溶解補助剤

☐ 最大使用量

経口投与 1.78g, 静脈内注射 30mg, 筋肉内注射 300mg, その他の注射 2mL, 皮下注射 300mg, 一般外用剤 909mg/g, 直腸腔尿道適用 4.31g

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 コレステロール
英名 Cholesterol

CAS 57-88-5

別名 コレステリン

応用公定書 JPM(14) 経腸薬-錠剤(1989) USP/NF(28/23) EP5/FDA
用途 賦形剤、基剤、界面活性剤

最大使用量

錠剤投与 260mg、一般外用剤 50mg/g、直腸剤原薬過用 40mg

日単回投与毒性

該当文献なし

日反復投与毒性

アルビノマウス30匹にコレステロールおよびコレステリンを、それぞれ1%、0.45%飼料に添加して投与した。対照群30匹は0.45%コレステリンの飼料投与とした。投与4週間後に各群10匹を屠殺して、肝臓の病理組織学的検査およびヒドロキシプロリン、グリコサミン/グリコサンを測定した。各群10匹は24週間投与を行い、残りの各群10匹は、4週間投与後、対照群の飼料を4週間与えて回復性を調べた。その結果、4および24週間投与群では、肝臓重量の増加、肝臓へのコレステロールの蓄積(10-25%)、ヒドロキシプロリン、グリコサミン/グリコサンの増加、壊死・線維化は認められなかったが、びまん性の肝細胞脂肪化が認められた。コレステロールを4週間投与後の4週間休養例では、対照群に比べ肝細胞におけるコレステロール濃度の軽度増加のみであった。このことから、肝臓の変化は可逆性のものであるとみなされた。Lee, 1981¹⁾

日慢性毒性

試験法	試験薬	濃度	結果	文献
慢性突然変異	サルモネラ菌TA98, TA100, TA1535, TA1538	2500 μg/plata	陰性	Anderson, 1978 ¹⁾
慢性突然変異	サルモネラ菌TA1535, TA1537, TA1538	40 μg	陰性	Bejarski, 1982 ¹⁾
突然変異	チヤイニース・ハムスターV79細胞	25 μM	陰性	Chang, 1988 ²⁾
細胞形質転換 (in vitro)	ゴールデン・シリアン・ハムスター胚細胞	10 μg/mL	陰性	Pienta, 1980 ¹⁾
細胞形質転換 (in vitro)	代謝物 cholesterol-α-epoxide cholestan-3β,5α,β-triol		陽性	Pienta, 1980 ¹⁾

日急性毒性

コレステロールをマウスの皮下に連日投与して急性毒性を調べた結果、局所に肉腫が認められたが、個体死は認められなかった。Hieger, 1947, 1949, 1954, 1957, 1958, 1959, 1962¹⁾

Fisher 244系ラットの無繁殖動物、コンベンショナル動物を用いて、コレステロール、cholesterol epoxide, cholesterol triol, sodium itocholateの経腸薬のプロモーション作用を調べた。MNINGN-methyl-N'-nitro-

日その他の毒性

該当文献なし

日ヒトにおける知見

1.4%コレステロール含有保湿剤6製品の皮膚刺激性を被験女性23名で調べた。また、流動パラフィンを用いた対照群も設けた。保湿剤0.3gを閉塞パッチにして、背部に72時間貼付した。パッチ除去直後(72時間目)および24時間後(96時間目)に刺激性を0-4(潰瘍、水疱)までの時点で評価した。平均値で、投与72時間目は0.31、96時間目は0.22であった。この保湿剤の皮膚刺激性は極めて軽微(minimally)ない軽度な(mild)皮膚刺激物とみなされた。CTFA, 1982¹⁾

1.4%コレステロール含有保湿剤3製品について上記と同様な方法で皮膚刺激性を評価した。第1の製品は25名で行い、72時間目で平均値0.24、96時間目で0.28を示し、軽度な(mild)皮膚刺激物とみなされた。第2の製品は26名で行い、72時間目の評価は0.17、96時間目の評価は0.23であった。第3の製品は25名で行い、72時間目は0.42、96時間目は0.48であった。CTFA, 1982¹⁾

1.4%コレステロール含有製品について、Kligman and Woodingの方法に従い10日間異種刺激性試験を実施した。製品0.3gを被験者10名の掌に閉塞パッチを連日10日間行なった。投与局所の刺激性は、パッチ交換時に0-4(浮腫を伴う軽微な紅斑、小疱性びらん)までの時点で評価した。いずれの10名ともに、試験終了時は評価点1の軽微な紅斑が認められた。最も早期にみられた例は投与4回後より終了時までであった。群平均刺激性評価点は3.5であった。このことから、閉塞パッチでは軽度な皮膚刺激物(mild irritant)とみなされた。CTFA, 1979¹⁾

2.7%コレステロール含有保湿剤5製品について、21日間異種刺激性試験を被験者15名で実施した。製品各0.3gを週間月曜日から金曜日まで閉塞パッチを交換した。合計15回交換となる、金曜日に貼付したパッチは週末をそのままとした。投与局所の刺激性は、パッチ交換時に0-4(紅斑、潰瘍、水疱)までの時点で評価した。いずれの刺激性変化も評価点は1(紅斑)に留まった。このことから、5製品は極めて軽微(minimal)ない軽度な皮膚刺激物(mild irritant)とみなされた。CTFA, 1980¹⁾

1.4%コレステロール含有保湿剤をマキシメゼーション法で感作性を調べた。被験物質に対する刺激性を認めない被験者24名に予め1% sodium lauryl sulfate(SLS)を含む保湿パッチを24時間貼付した。その後、保湿剤0.3gを閉塞パッチで48時間貼付し、24時間間隔の後、再度閉塞パッチを5回行ない感作した。5回目のパッチを除去後10日目に閉塞パッチを48時間貼付し、除去後24時間目に評価点をつけた。誘発部位は10% SLSを1時間貼付した。その結果、誘発部位に感作反応は認められなかった。このことから、保湿剤には感作性はないものとみなされた。CTFA, 1980¹⁾

1.4%コレステロール含有保湿剤の光毒性を被験者10名で調べた。5 μL/cm²の保湿剤を顔面に閉塞状態で6時間適用した。パッチを除去後、150Wのキセノンランプ(UVAおよび可視光、0.82 mW/cm²曝露、UVA 25 mW/cm²相当)を照射後、直後、24時間、48時間後に局所の評価点をつけた。流動パラフィンで対照群を用いた。その結果、いずれの部位にも反応は認められなかった。このことから、本試験条件下では光毒性はないものとみなされた。CTFA, 1979¹⁾

8%コレステロール含有美顔用クリームをSchwarz-Peack法を用いて刺激性、感作性、光感作性を調べた。さらに、異種皮膚(unsuit)パッチテストも実施した。本試験には被験者110名が参加し、開放、閉塞パッチの両方を使った。背部への48時間の閉塞パッチ後、直ちに右耳に開放パッチを貼付した。48時間後に投与部位の評価点をつけた。14日間の無処置後、2回目の開放、閉塞パッチを実施し、48時間後に評価点をつけた。2回目の閉塞パッチ除去後、Hanovia Tanette Mark 1ランプ(300-370nm)で照射後48時間目に評価点をつけた。その結果、いずれの部位にも刺激性は認められなかった。45名について、異種皮膚パッチテストを実施した。各々に開放および閉塞パッチを10個ずつ貼付した。パッチは月曜日、水曜日、金曜日に貼付して、48時間後に刺激性を調べた。14日間の休養後、開放および閉塞パッチを行い、1.4,7,10,11回目に評価点をつけた。UV照射では、照射後48時間目に評価した。その結果、コレステロール含有美顔用クリームは、刺激性、感作性、光感作性を2つの方法で調べたが、認められなかった。Research Textile Laboratories, 1974¹⁾

日引用文献

- 1) Anonymous, Final report on the safety assessment of cholesterol. J. Am. Coll. Toxicol. 1988; 5: 491-518
- 2) Chang C.C, Jones C, Trosko J.E, Paterson A.R, Sevastian A. Effect of cholesterol epoxides on the inhibition of intercellular communication and on mutation induction in Chinese hamster V79 cells. Mutat. Res., 1988; 206: 471-478

N-nitrosoquaridine) 2.5 mgを生理食塩液あるいはトウモロコシ油に溶解して2回2回2週間隔内投与した後、各被験物質20 mgは0.2mLの生理食塩液あるいはトウモロコシ油に溶解して、週3回46週間隔内投与した。対照群にはMNING投与後、投与を投与した群と48週間隔のみでインシベーションを行わない群を設けた。その結果、いずれの動物も48週間隔に、試験・組織学的検査から、MNING+codium itocholate群では、結腸癌の発生頻度がMNING単独群より有意に増加した。MNING+コレステロールおよびコレステロール代謝物群では、MNING+投与群と比較して、腫瘍の頻度は認められなかった。これらのことから、コレステロール、cholesterol epoxide, cholesterol triolは本試験では結腸癌へのプロモーション作用はないとみなされた。Raddy, 1979¹⁾

日皮膚刺激性

アルビノラット2群各10匹を用いてコレステロールによる口重製を調べた。第1群ではコレステロール15mgを植物油2mLに溶解して、連日皮下投与を行った。第2群では植物油2mLのみを皮下投与した。投与は妊娠8-14日に実施した。母動物は妊娠18日目に屠殺して、胎児の口重異常を肉眼的、組織学的に調べた。対照群10例中7例が妊娠し、1例あたりの胎児は平均12.5匹で、奇形は認められなかった。コレステロール群では、10例中5例が妊娠し、1例あたりの胎児は平均10匹であった。57%の胎児で口重異常がみられた。Buresh, 1984¹⁾

上記と同様な方法で、コレステロールによる口重製をアルビノラット群3群各10匹を用いて調べた。コレステロール5 mg、10 mg群では、口重異常がそれぞれ27%、52%に認められた。Buresh, 1987¹⁾

コレステロールによる口重製はSDラット群でも妊娠7-14日に15 mg、20 mgを投与した群で認められている。Istaiten, 1971¹⁾

日局所刺激性

コレステロール原液の皮膚刺激性をアルビノウサギ9匹を用いて調べた。閉塞パッチを剃毛した皮膚に24時間貼付して、パッチ除去2時間目及び24時間目に刺激性の評価点をつけた。その結果、コレステロール原液の評価点はいずれもゼロで、一次刺激性インデックスもゼロであった。このことから、コレステロール原液にはウサギの皮膚刺激性はないものとみなされた。CTFA, 1977¹⁾

1.7%コレステロール含有保湿剤の皮膚刺激性をアルビノウサギ9匹を用いて調べた。保湿剤の閉塞パッチを剃毛した皮膚に24時間貼付した後、パッチ除去2時間、24時間目に刺激性の評価点をつけた。その結果、パッチ除去2時間目に1例死亡し、5例の評価点は0.5で、1例は1であった。24時間目の評価点は2例で0.5、1例で1であった。このことから、コレステロールを含む保湿剤のウサギ皮膚刺激性は軽微で、軽微な皮膚刺激物(slight skin irritant: 皮膚刺激性インデックス0.5)とみなされた。CTFA, 1980¹⁾

コレステロール結晶の皮膚刺激性はラットの足趾皮下に投与した場合に認められる。0.20 mLの皮下投与によって惹起された刺激性および浮腫はプロスタグランジンE₂あるいはスロンボキササンB1の投与により抑制される。コレステロール結晶注射により惹起された刺激性と浮腫の程度は、必須脂肪酸欠損のラットでは軽微であった。Denko, 1980¹⁾

5%コレステロール含有トウモロコシ油溶解液の眼刺激性をDrize法に従ってアルビノウサギ2群各5匹を用いて調べた。被験液0.1mLを片目に点眼し、他眼は対照とした。点眼後の洗浄は行わなかった。点眼1日目目の評価は第1群ではいずれの例もゼロであった。第2群では、結膜に軽度な刺激性が認められた。点眼2日目の評価はいずれの例もゼロであった。眼刺激性評価点は第1群ではゼロ、第2群では1となった。このことから、5%コレステロールのトウモロコシ油液は極めて軽微な眼刺激性物(minimal eye irritant)とみなされた。CTFA, 1977¹⁾

8%コレステロール含有美顔用クリーム中の眼刺激性をウサギ9匹を用いて調べた。被験液0.1mLを片目に点眼し、他眼は対照とした。被験物質を点眼後、30秒後に洗浄する3匹については、点眼後1、2、3、4、7日目の眼刺激性評価した。洗浄しない3匹は、角質に軽微な紅斑、結膜の紅斑が6例中それぞれ2例、5例に認められた。点眼後3-7日目に刺激性は認められなかった。洗浄を行った3例中2例では、点眼1日目に結膜の軽微な紅斑が認められた。これらのことから、美顔用クリームは軽微な眼刺激性物(slight eye irritant)とみなされた。Toxicological Resources, 1973¹⁾

1.7%コレステロール含有保湿剤原液の眼刺激性をウサギ6匹を用いて調べた。点眼後の洗浄は行わなかった。0.1mLを片目に点眼し、他眼は対照とした。点眼後24時間目に結膜の軽微な刺激性が5例例に認められたが、48時間目には刺激性は認められなかった。刺激性評価点が2であったことから、保湿剤は極めて軽微な眼刺激性物(minimal eye irritant)とみなされた。Kritchevsky, 1958¹⁾

|メニュー|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| [Home](#) | [Top](#) | [menu](#) |

和名 コロイド性含水ケイ酸アルミニウム
英文名 Colloidal Hydrous Aluminum Silicate

CAS

別名 オスモスN
収載公定書 薬添規
用途 基剤

☑ 最大使用量
一般外用剤 36mg/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 コロジオン
英文名 Collodion

CAS 9004-70-0
別名 セルロイド
収載公定書 JP(8) USP/NF(26/21)
用途 溶剤, 粘着剤, 基剤

☐最大使用量
一般外用剤 適量, その他の外用 0.42mg/mL

以下については該当文献なし

- ☐単回投与毒性
- ☐反復投与毒性
- ☐遺伝毒性
- ☐癌原性
- ☐生殖発生毒性
- ☐局所刺激性
- ☐その他の毒性

☐ヒトにおける知見

その他

著者は、wart paintの媒体、フレキシブルなコロジオンBPの組成に含まれるコロホニウムによるアレルギー性の接触皮膚炎の2つのケースを述べた。パッチと開放反復貼付テストによってその他の成分の接触アレルギーの欠如を確認した。患者は様々な粘着性の膏剤に対してアレルギーを起こすことが知られていた。コロホニウムを含んでいないフレキシブルなコロジオンUSPはいつでも推奨される。¹⁾ (Lachapelle et al., 1990)

☐引用文献

1) Lachapelle JM, Leroy B. Allergic contact dermatitis to colophony included in the formulation of flexible collodion BP, the vehicle of a salicylic and lactic acid wart paint. Dermatol Clin. 1990; Jan; 8(1): 143-6.

| メニューへ |

和名 サッカリン
英名 Saccharin

CAS 81-07-2
別名
収載定書 食品(7) 外原規(2008) USP/(27/22) EP(4)
用途 甘味料、増味料

口最大用量
経口投与 8mg

日JECFAの評価
ADI(1日許容摂取量): 0-5 mg/kg bw/日(サッカリン、同カルシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩)ADIとして(第28回 1984)、(第41回 1983年) サッカリンは、1968年JECFA第11回で評価され、その後第21回(1978年)、第24回(1980年)、第28回(1982年)、第29回(1984年)に評価され、第21回JECFAで既に設定されていたconditional ADI 5 mg/kg bwを暫定ADI 0-2.5 mg/kg bwに改定すると共に、特殊用途のみに限定して設定していたADI 0-15 mg/kg bwを削除した。この理由は動物試験により、サッカリンを長期にわたり、過量摂取した場合に、発がん性リスクが懸念されたためである。その後、暫定ADIを継続し、第28回(1984年)JECFAで、これまでに得られたデータの再評価を行って、サッカリン、同カルシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩のグループADIとして0-5 mg/kg bwとした。無作用量(NOEL): ラット1%濃度(500 mg/kg 体重/日に相当)¹⁾

以下のデータには、サッカリンナトリウムのデータも含まれる

動物種	投与経路	LD ₅₀ 又はLO _{EL}	文献
マウス	経口	17,500 mg/kg bw	Taylor et al., 1968 ¹⁾
	腹腔内	6,300 mg/kg bw	Taylor et al., 1968 ¹⁾
	皮下	17,500 mg/kg bw	Tanaka, 1964 ²⁾
ラット	経口	14,200-17,000 mg/kg bw	Taylor et al., 1968 ¹⁾
	腹腔内	7,100 mg/kg bw	Taylor et al., 1968 ¹⁾
ハムスター	経口(F)	8,700 mg/kg bw	
(8-day LD50値)	経口(M)	7,400 mg/kg bw	Althoff et al., 1975 ³⁾
ウサギ	経口	5,000-8,000 mg/kg bw(LD)	Folin & Harter, 1912 ⁴⁾
イヌ	腹腔内	2,500 mg/kg bw(LD)	Becht, 1920 ⁵⁾

反復投与毒性

ラット
1群雌雄10匹の雌ラットに次に示す飼料を13週投与した。(1)対照群、(2)サッカリンナトリウム20,000ppm(2%), (3) *o*-sulfameroyl安息香酸(*o*-SABAと略)20,000ppm(2%)、(4) *o*-カルボキシベンゼンスルホン酸アンモニウム(A-CBSと略)20,000ppm(2%)、(5) サッカリンナトリウム(100ppm(0.01%) + *o*-SABA450ppm(0.045%) + A-CBS 4450ppm(0.045%)、(6) サッカリンナトリウム500ppm(0.05%) + *o*-SABA2250ppm(0.225%) + A-CBS A2250ppm(0.225%)、(7) サッカリンナトリウム2000ppm(0.2%) + *o*-SABA900ppm(0.9%) + A-CBS A2250ppm(0.9%) (なお、*o*-SABA及び*o*-SABAはサッカリンの加水分解物である。) 体重増率、摂食量は1週間毎に検査し、行動観察を行った。血液学的検査(RBC、Hb及び奇形白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット)、血液化学的検査(ブドウ糖、BUN、血清アルカリ

できない。³⁾(Fahrig, 1982)

生殖毒性

マウス
1群50匹の雌Swissマウスに18ヶ月、対照群(2群)、5%サッカリンをそれぞれ経口投与した。実験開始1週間前、妊娠のマウスには0.2mlのポリエチレングリコールを胃へ強制投与し、週1回のマウスにはペンバシリン500µgを含むポリethyleneグリコールを同様へ強制投与した。体重、生存率は対照群と比較し、有意差は全く認められなかった。ペンバシリンの投与は明らかに前胃上皮neoplasmの発生率を高めたが、他の投与群にはこのようなneoplasmに対し効果はなかった。全てのマウスについて、注意深く肉眼観察を行った結果、膀胱にneoplasmの発生は認められなかったが、顕微鏡観察は行わなかった。¹⁾(Roe et al., 1970)

Bio-Research Consultants Inc. で2度行った実験で、1群8週令の雌マウス25匹にサッカリン0、10000又は50000ppm(0、1、5%に相当)を24ヶ月間、経口投与した。

各投与群に発生した膀胱腫瘍は次のとおりであった。対照群の雄: 19匹中1匹、1%サッカリン投与群の雄: 1度目の試験では15匹中0、2度目の試験では15匹中0、5%サッカリン投与群の雄: 1度目の試験では15匹中1匹、2度目の試験では19匹中2匹であった。各投与群の雌マウスではいずれの群も膀胱腫瘍の発生はなかった。¹⁾(Homburger, 1978)

1群雌雄50匹の30日令マウスにサッカリン0、0.2、1.0又は5%を21ヶ月間、経口投与した。投与による膀胱癌は認められなかった。¹⁾(Miyah, 1974)

ハムスター
1群雌雄30匹の8週令のマウスに、サッカリン0、0.156、0.312、0.625、又は1.25%を飲料水で一生投与した。平均生存期間は50-60週であった。全体の腫瘍発生数は、対照群において10.1%(188匹中)、サッカリン投与群において14.7%(289匹中)で、腫瘍のタイプは対照群と同じであった。又、尿管neoplasmの発生は両群とも認められなかった。¹⁾(Althoff et al., 1975)

ラット(1世代投与試験)
サッカリンの2年間投与試験を最初に行い、対照群(雄7、雌8匹)、サッカリン1.0%(雄10、雌10匹)、5.0%(雄9、雌9匹)経口投与した。サッカリンの投与により、死亡、血液学的検査、臓器重量(肝臓、腎臓、脾臓)には明らかな影響が認められなかった。第一保導管の質化が認められたのは5%投与群で7日にリンパ肉腫が観察された点である。膀胱の組織学的検査は行わなかった。¹⁾(Fitzhugh et al., 1951)

1群雌雄20匹のラットからなる5群に、サッカリンを2年間、0、0.005、0.05、0.5又は5.0%を経口投与した。更に、陽性対照群として、トリベンブルーの1%水溶液を2週間1度、1年間、終生投与した。サッカリン5%投与群並びにトリベンブルー投与群では対照群に比べ死亡率が高かった。また、0.05%投与群では、対照群よりも死亡率は低かった。 サッカリン5%投与群の膀胱では、対照群に比べ膀胱癌が多量にもみられるが、成長遅延が観察された。5%投与群の雄1匹、雌1匹に膀胱結石が観察され、雄1匹では更に腎臓結石も認められた。結石が認められた雌ラットでは膀胱に移行性上皮乳頭腫が認められたが、5%投与群の結石を認めなかったその他の雌ラットにおいては、過形成、乳頭腫が観察された。全てのラットに結石は認められなかった。¹⁾(Lesell, 1967)

1群54匹の40日令雌ラットにサッカリン0、0.2、1.0又は5%を28ヶ月経口投与した。サッカリン投与による腫瘍の発生は何ら認められなかった。¹⁾(Miyah, 1974)

Litton Bioneticsで行われた試験で、1群雌雄20匹のラットからなる3群に、サッカリン0、1又は5%を24ヶ月経口投与した。なお、試験は2度繰り返した。24ヶ月時点における腫瘍の発生割合は、最初の試験の対照群で45%及び5%と、2度目の試験で80%、2度及び5%であった。このように対照群においても高い腫瘍発生率であるように、試験結果も幅広い変動があることを留意することが必要である。2度目の試験で、サッカリン高投与群の雌ラットの膀胱に乳頭腫が認められたが、他のラットでは認められなかった。¹⁾(NRC, 1974)

1群8週令の雌ラット25匹からなる3群に、サッカリン0、10000又は50000ppm(0、1又は5%に相当する。)を24ヶ月経口投与した。試験は重複して行った。膀胱癌の発生は、最初の試験で、対照群: 10匹中1匹、1%サッカリン投与群: 13匹中1匹、2度目の試験では15匹中1匹、5%サッカリン投与群: 最初の試験では12匹中1匹、2度目の試験では14匹中0であった。¹⁾(Homburger, 1978)

出生発生毒性

マウス
21匹の妊娠マウスに40-168 mg/kg bw/日のサッカリンを、3度出産を行う期間を通じ投与したが、成長、同腹児数、出産時の生存数については、砂糖を投与した対照群と比較し差は認められなかった。¹⁾(Lahmann, 1929)

マウスによる催奇形性試験結果は陰性であった。¹⁾(Tanaka, 1964; Lorke, 1969; Kroes et al., 1977)

オスターゼ、SGPT)、尿検査(アルブミン、ブドウ糖、顕微鏡観察項目、pH、比重)について、試験開始前、試験中間点、試験最終時点それぞれ検査した。全ての動物を慎重に組織学的検査を行った。肝臓、腎臓、脾臓、生体重量を測定し、体重に対する割合を算出した。これらの結果は全ての相群において、対照群及びサッカリン投与群の間で有意な差異は認められなかった。¹⁾(Kennedy et al., 1978)

1群25匹(雄15、雌10匹)のラットにサッカリン0、1.0、10%を38週間、経口投与した。 同グループには一生サッカリンを0、0.1、1.0%のサッカリン。第2の試験で、各群から雄1匹を選び交配させ、各同腹児数から4匹の子ラットを選び、親と同じ濃度のサッカリン含有飼料で一生飼育した。10%投与群では成長が抑制されたものの、低投与群における主要な組織学的検査結果には悪影響は認められなかった。¹⁾(Fantus & Hektoen, 1923)

雄、雌各1匹のイヌにサッカリン150mg/日を、18ヶ月間、経口投与した。体重、妊娠、及びその他体健に悪影響は認められなかった。胎児も正常に成長した。¹⁾(Bonjean, 1922)

サル
1群雌雄3匹のrhesus monkeysにサッカリン0(対照群)、500mg/kg/日、及び1群雌雄2匹のサルに20、100mg/kg/日をそれぞれ6日間、78週間投与した。投与群では1匹、対照群では2匹のサルが実験終了前に死亡したが投与によるものではなかった。試験期間中様々な機会に行った代謝試験において、大部分のサッカリンは速やかに代謝されないまま尿中に排泄された。病理学的検査及び成長、血液学的検査、臨床化学的検査結果はいずれもサッカリンの投与による有意な変化は認められなかった。¹⁾(McGhesney et al., 1977)

1群10匹のサルからなる2群にサッカリン25mg/kg bwを経口投与した。1群は平均122ヶ月間5回/週の頻度で投与し、他の群は同様に36ヶ月間投与した。試験開始後、動物の死亡はなく、毒性或いは損傷の発生は認められなかった。²⁾(Anderson & Sieber, 1983)

遺伝毒性

サッカリンの遺伝毒性試験結果まとめ³⁾

試験項目	試験系	濃度 µg/plate	結果	文献
Cell mutation/オウバイン抵抗性	人RS細胞	10-22.5mg/ml	陽性	Suzuki and Suzuki 1988
In vitro染色体異常試験	フイニース/ハムスター肺腫瘍細胞	8-10 mg/ml	陽性	Asby and Ishida 1986
In vivo染色体異常試験	ICR/Swiss雌マウス	0、0.5、1.0、1.5 g/kg bw/day, p.p. 24週間	陽性	Prasad and Rai 1987
遺伝毒性試験	ICR/Swiss雌マウス	0、1及び2 g/kg bw/12時間 x 5, p.p.	陽性	Prasad and Rai 1986
昆虫による遺伝子毒性試験	シロジウバ/mealworm repair deficient	0.5、5.0、50mg 栄養素へ添加	陽性	Lamm et al. 1989

Asby (1985) のレビューによると、サッカリンによる家鼠胚の膀胱はサッカリンとDNAが相互にイオン対を共有するようのものでなく、測定に使用した濃度が高いもののイオン対によるものではないからとしている。In vitroで見られるSukaryoticセルの損傷とin vivo試験で見られる非常に弱い活性の断続は食塩の遺伝毒性プロファイル似たものと結論される。

サッカリンの異なる濃度でも(8-18mg)チヤイニース/ハムスター肺細胞で同様な染色体異常誘発の活性を示しており(Asby and Ishida 1988)。このような活性は塩のイオン対及び塩濃度の変化が原因とする。サッカリン投与マウスのカラスポットの発癌率は対照区が0.9(P=1 x 10⁻⁶)であるのに対し、3.8%多かつたが、有意差はなかった。²⁾(Mahon & Dawson, 1982)

様々なコートカラー遺伝子を持つヘテロ接合体マウスの胎児に、親マウスを通して0.075、0.75、1.5、3.0、5.0又は7.5g/kg bw/日のサッカリンを、妊娠8、9又は10日目に強制投与し子宮内暴露した。 サッカリン投与マウスのカラスポットの発癌率は対照区が0.9(P=1 x 10⁻⁶)であるのに対し、3.8%多かつたが、有意差はなかった。²⁾(Mahon & Dawson, 1982)

これに対し、Fahrig (1982) はサッカリン(Remmen-Fahrig法で製造したもので、OTSが27ppm含有している)を非突然変異物質に分類している。サッカリンを妊娠10日目に1g/kg bw ip投与した結果、701匹の子動物中、遺伝子に基づくと判断されるものは1%のみであった。1g/OTS kg体重の影響(経口投与)も3回繰り返しテストしたが、統計的に有意差が見られたのは1度だけであった。従って、OTSは突然変異物質であるかどうかはこの試験のみでは判断できない。

ラット

Remmen-Fahrig法で製造したサッカリンを0、0.05、0.5又は5%を14週間経口投与した後、各グループの対で交配した。雌ラットには交配期間、妊娠期間、産乳期間を通じ試験投与を投与した。分娩5日前に隔離し出産させ、出産後哺乳するまで新生児と同居させた。新生児の生存数を28日間記録した。記録には親の健康、出産児数(数、生存数、死亡率)、出生後4、21日目の生存数、28日閉存児の体重が含まれる。この結果は、サッカリンは交配率、生存率、生存率の体重増加率に影響を及ぼさなかった。 サッカリンを投与した全ての群では、対照群に比較し胎児平均数は少ない、平均出生産数も減少した。結果については統計的処理をしていないが、これらの低下に関しては母とグループ全体の傾向ではなく、各グループに極度に低下した1-2匹の結果が寄与しているものもあつた。従って、これらの変化は通常の試験における動物内におけるものとも推測される。生存及び死亡胎児の内臓観察では異常は認められなかった。¹⁾(NAS, 1974)

ラットによる催奇形性試験結果は陰性であった。¹⁾(Boug et al., 1967; Frit & Hess, 1969; Lesell, 1970; Taylor & Friedman, 1974)

サッカリンを0.3%含有する妊娠経産期に投与した。対照群の胎児の異常水晶体の発生頻率は12.4%であったのに対し、サッカリンを投与した母の胎児で37.9%であった。¹⁾(Lederer & Pottier-Arnould, 1973)

ウサギ

ウサギによる催奇形性試験結果は陰性であった。¹⁾(Boug et al., 1967; Koltzsch, 1969; Lesell, 1970; Tanaka et al., 1974)

母系毒性試験

該当文無し

その他の毒性

尿成分及び膀胱上皮増殖に及ぼすサッカリンの影響³⁾
塩の塩類
異なるサッカリンの塩(ナトリウム、カリウム、カルシウム及び塩)を10週間投与したところ、塩の種類により膀胱上皮における濃縮した[3H]-thymidine)異なる影響を与えることが判明した(Haeghebaert & Cohen 1986)。ナトリウム塩の摂取が最も大きな影響をもつ種別指数(0.8±0.2)で、カリウム塩は有意差が認められたものの弱い影響(0.2±0.1)、カルシウム塩は対照群と変わらない(0.1±0.1)、塩(サッカリン)は対照群と同じ(0.05±0.04)となつた。この場合、全ての実験群で尿中の濃縮陰イオン(サッカリン)は同じ濃度になるよう投与している。ナトリウム、カリウム塩は尿中の濃縮陰イオン(サッカリン)に比較し高くなる。一方、カルシウム塩は尿中濃縮陰イオンが低くなる。尿中には変化がみとめられなかった。これらの結果は、以下の試験でも確認されている。即ち、200 µmol/gの異なるサッカリンの塩類(ナトリウム塩として5%に相当)を含有する尿を10週間投与した。ナトリウム塩及びカリウム塩を摂取したラットでは膀胱上皮細胞の過形成が認められたが、カルシウム塩及び塩を摂取した群では認められなかった。この影響は尿中のサッカリンの濃度や尿中の濃度とは関連しない独立した現象である。²⁾(Anderson et al., 1988)

無毒プロモーター作用又はコーカルシノジェン作用
N-hydroxy-(4-hydroxybutyl) nitrosocoumarin (BNH) 又はN-2fluoronitrosocoumarin (2-FNA)を4週間投与した後、サッカリン5%濃度又は0.5%フェニルピタール含有飼料で3週間飼育した際の肝臓、腎臓腫瘍の発生を誘発、増加させるかどうか試験した。F344ラットに予め0.02%FAA又は0.01%BNH含有飼料を投与した。その結果、0.02%FAA及び0.01%BNH共に肝臓、腎臓の発癌を誘発したが、サッカリン、フェニルピタールのプロモーター作用は特定の腫瘍のみに認められた。²⁾(Nakanishi et al., 1982) 同様の結果はTada et al.も報告している。²⁾(Tada et al., 1983)

F344雄ラットに0.01%BNH含有飼料を4週間与え、その後試験対象物質を投与した。 サッカリンの用量相関の雌雄ラットで、BNH投与後32週間、サッカリン0、0.04、0.2、1.0及び5%を投与した。ドーズレスポンスカーブは0.2-5%投与区で過形成を増加させる結果が得られた。同様に臓器毒性も認められた。²⁾(Ito et al., 1983a)。同様の研究結果は然にも報告されている。²⁾(Nakanishi et al., 1982; Tada et al., 1983)

母体における知見

人で1.5-3.0 g/日のサッカリンを投与すると、しこり金魚の甘味を感じるようになる(Carlson et al., 1923)。5-10 g

の単回投与では十分に耐えられ、経口で100g投与しても何ら害は認められなかった。致命的ではないが急性の中量症状及びアレルギー症状が観察された。¹⁾ (NAS-NRC, 1955)

これまで報告されているサッカリン摂取に伴う悪影響の基本的なものは次のとおりである。

(1) サッカリン1-1.5g/日を摂取した人で、弱い消化不良が認められた。¹⁾ (Hertz & Folin 1911) サクラメートとサッカリンを7g/日投与すると軟便が観察された。¹⁾ (Berryman et al. 1968) この投与量でサッカリンの摂取量は7g/日となった。他の研究報告ではサイクラメートのみを5-7g/日投与した場合に軟便が生じると報告している。

(2) アレルギー反応については、基本的には光毒性或いは光感受性の反応であるが、その発生頻度は低い。あるケースでは同時に摂取したサイクラメートに起因するとしている。¹⁾ (Fujita et al. 1965; Stritzler & Samuels, 1956; Kingsley, 1966; Boros, 1965; Meisel, 1952; Gordon, 1972; Tsub, 1972) また、ある研究者はスルフォニルウレアと光毒性皮膚反応を示す同様の医薬品で、交差感受性が起こるのではないかとしている。接触皮膚炎と光感受性又は光毒性反応に関しては、仕事上でサッカリンに接触する人では報告されていない。¹⁾ (NAS, 1974)

疫学的データ

サッカリンの摂取と膀胱癌との関係に関する1983年に報告されている疫学的データをMorgan & Wongは再評価し、その結果を報告している。評価した報告の中には、新報告及びJECFA提出されなかった報告(Walker et al., 1982; Hoover & Hartge, 1982; Jensen & Kamb, 1982; Morrison et al., 1982; Nakajima et al., 1982) が含まれている。これらのデータの統計学的分析結果から、サッカリンの摂取による膀胱癌発生リスクの相関性は1.13以上で95%の信頼性で相関性が認められた。²⁾ (Morgan & Wong 1985)

1985年以降も、サッカリン摂取による膀胱癌発生リスクの疫学データも報告されている。の中には検死標本を用い、人の膀胱組織切片について組織学的検査を行い、組織中の異常核酸の存在、数等を調査した面白い研究もある。282名の患者から採取した膀胱癌503枚の切片を調査したところ、膀胱上皮における酸化とサッカリン使用との関連性は認められなかった。³⁾ (Garfinkel 1988)

他の重要なデータとしては、先にサッカリンに関連したリスクは男性で増加(発生確率1.4)し、女性では増加しないとする報告を行ったグループ(Howe et al. 1977)が、最近行ったケースコントロール調査結果では、828名の組織学的に異なる膀胱癌患者について調査したところ、サッカリンを含む多数の人工甘味料の利用と膀胱癌との関連性は、男女共に認められなかったとしている。⁴⁾ (Rusch et al., 1988)

2種のケースコントロール研究結果がアメリカで報告されており、膀胱癌と人工甘味料の摂取との関連性はなかったと報告している。その1つの研究報告は、173名の膀胱癌患者を、人工甘味料の摂取量で2グループに分け、人工甘味料使用飲料やテーブルトップ用甘味料を生産にわたり100倍以上使用していたグループとそれ以下のグループで調査しており(Piper et al., 1988)⁵⁾。他の研究は人工甘味料使用飲料を含めた溶液の摂取量を増加した場合の膀胱癌発生率増加の可能性を調査している。その結果は人工甘味料使用飲料の摂取量の増加と膀胱癌発生率の間には関連性が認められなかったとしている。⁶⁾ (Slattery et al., 1988)

前記報告を含め、1983年に報告されている疫学的データの総合評価と同様、Morgan及びWongはそれ以降の疫学的データの評価を行っている。この結果は前回と同様であり、15報告の評価結果によるとサッカリンの摂取と膀胱癌の発生には相関性が認められなかった。³⁾ (Elicoek & Morgan 1992)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series 17 (1983) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je25.htm>
- 2) WHO Food Additive Series 19 (1985) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je11.htm>
- 3) WHO Food Additive Series 32 (1993) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je09.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 サフラワー油
英文名 Safflower Oil

CAS 8001-23-8
別名 紅花油、Liposyn、Cernthamus tinctorius
収載公定書 薬品類(2003) 外原類(2006)(サフラワー油脂肪酸グリセリル) USP/NF(28/23) EP(4)
(Safflower oil, refined)
用途 賦形剤、分散剤、溶剤

最大使用量
経口投与 920mg

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
サルモネラ菌(TA-97、TA-98、TA-100、TA1535)を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。¹⁾ (NTP Working group, 1984)

発癌性
ラットを用いた2年間の発癌性試験において、2.5、5、10mg/4kgの紅花油投与群で腸外分泌腺の過形成と胸腺の発生率が優位に増加した¹⁾ (NTP Working group, 1984)

生殖発生毒性
該当文献なし

局所刺激性
皮膚への刺激性 純粋な紅花油はウサギに対し、ニキビを軽度から中程度発生させた。しかし、最大5%紅花油を含む製品ではウサギに対しなら影響も与えなかった。動物試験においては、目および皮膚に対して軽い皮膚刺激あるいは接触性皮膚感作を生じさせた。²⁾ (J Am Coll Toxicol, 1985)

その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見
最大5%紅花油含有製品は、人の皮膚のかぶれ、およびかゆみ・光感受性などには陰性であった。このことから、紅花油が5%含有されている製品は、現在の段階で、化粧品成分として安全であるといえる。³⁾ (J Am Coll Toxicol, 1985)

10%、及び20%紅花油乳液の臨床効果、及び毒性を、5人の幼児及び子供を用いて2週間を超える期間比較検討した。それぞれの被験者は第1週に10%を、2週目に20%の乳液を投与された。10%乳液を投与された被験者では有意な体重増加が認められたが、栄養状態等において有意な変化は認められなかった。また、

いずれの被験者にも重大な副作用は認められなかった。³⁾ (Goran et al., 1981)

引用文献

- 1) NTP working group. Comparative toxicology studies of corn oil, safflower oil, and tricresyltin in male F344/N rats as vehicles for gavage. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 1984; 426: 1-314.
- 2) Final report on the safety assessment of safflower oil. J Am Coll Toxicol. 1985; 4(5): 171-97
- 3) Goran AG, Drongowski R, Sarahan TM, Wesley JR. Comparison of a new 10% and 20% safflower oil fat emulsion in pediatric parenteral nutrition. JPN J Parenter. Enterl Nut. 1981; 5: ISS May-Jun 236-39

|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 サフラワー油脂肪酸
英文名 Safflower Oil Fatty Acid

CAS 8001-23-8

別名 紅花油、Liposyn、Carthamus tinctorius

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 溶剤

■ 最大使用量
経口投与 198mg

サフラワー油脂肪酸としての該当文献はない。以下については【サフラワー油】を参照。

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 癌原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

| メニューへ |

和名 サラシミツロウ
英名 White Beeswax

CAS 8012-89-3
別名 オウロウ、ビーズワックス、白蠟(110532)、White Wax
収載公定書 JP(15) 食品(7)(ミツロウ) 外原規(2008) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 滑沢剤、基剤、結合剤、懸濁(化)剤、充沢化剤、コーティング剤、乳化剤、賦形剤、分散剤

口最大使用量
経口投与270mg、一般外用剤550mg/g、舌下適用100mg/g、耳鼻腔尿道適用100mg、歯科外用及び口中用47.4mg/g

GRAS (184,1973 Beeswax (yellow and white))

JECFAの評価
ADIはミツロウ(Beeswax, White and Yellow)として「現行の使用条件下で許容」と記載されている。(39回会議、1992年)

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>5000mg/kg	ACT, 1984 ¹⁾

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性
in vitro
サルモネラ菌TA1535、TA1537、TA1538及び*Saccharomyces cerevisiae* 菌 D4を用いた変異原試験において、プレート及び浮遊の培養条件下で代謝活性系の有無にかかわらず、5000又は10000ppmサラシミツロウは変異原性を示さなかった。¹⁾(FASEB, 1976)

以下については該当文献なし
発癌性
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

この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

引用文献
1) FAO nutrition Meetings Report Series No 30 Beeswax 1992 (accessed ; Mar. 2005)
<http://www.inohem.org/documents/jecfa/jemono/v30p11.htm>

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 サリチル酸エチレングリコール

英文名 Ethyleneglycol Salicylate

CAS 87-28-5

別名 サリチル酸グリコール

収載公定書

用途 基剤, 溶剤

■ 最大使用量

一般外用剤150 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

■ 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

47歳男性で、骨軟骨症のためDolo-Arthrosenex GelRを塗布した結果、2週間後に投与部位に急性接触皮膚炎が発症した。8ヶ月後再度Dolo-Arthrosenex GelRを塗布したところ、再度急性接触皮膚炎が発症した。パッチテストを行った結果、Dolo-Arthrosenex GelR(as is)および0.1～10%のサリチル酸エチレングリコールで陽性となった。サリチル酸エチレングリコールで陽性部位についてバイオプシーを行い病理組織学的検査を行った結果、急性接触皮膚炎の特徴的な所見がみられた。¹⁾(Boden, 1995)

■ 引用文献

1) Reichert C,Gall H. Contact dermatitis from hydroxyethyl salicylate.Contact dermatitis 1995;33:275-6

| メニューへ |

和名 サリチルメチル
英名 Methyl Salicylate

CAS 50-81-7
別名
収載公定書 食品(JP(15), USP/NF(27/22), EP(4))
用途 清涼剤, 芳香剤, 着香剤, 香料, 調味料

最大使用量
一般外用剤 8mg/mL, 歯科外用及び口中用剤0.01g/g, その他の外用1.25mg/mL

JECFAの評価
ADIは0.5 mg/kg 体重/日。(第57回会議, 2001年)

単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50 (mg/kg体重), 文献. Rows include Rat (oral, subcutaneous), Mouse (intraperitoneal), Rabbit (oral, intraperitoneal).

急性毒性の見解は、試料の粘性により異なり、一般的に腹腔内投与>10ml/kgで観察された。Child et al., 1951

試されたシリコーン樹脂エマルジョンのうち、ヘキサメチルシロキサンとドデカメチルシロキサンのみが、ウサギの皮内及び皮下投与において刺激性を示した。経皮投与においては、試した20種類の全てのシリコーンがヶ月間毒性を示さなかった。Rowe et al., 1948

反復投与毒性

雌ラット(5匹/群)にシリコーン樹脂エマルジョンをそれぞれ0%及び0.1%混ぜた飼料を3ヶ月間投与したところ、ラットの体重、体長、血液尿素量及び臓器重量に変化は見られなかった。また、主要臓器の病理学的所見にも異常はなかった。Child et al., 1951

雌ラット(5匹/群)にシリコーン樹脂(液体:350 cSt)をそれぞれ0.1, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0及び20.0 g/kg体重の用量で28日間隔にわたり、20回投与したところ、ラットの体重、血液尿、臓器重量及び病理学的所見に異常は見られなかった。Rowe et al., 1948

粘り度が50, 350, 1,000, 10,000及び60,000 cStのシリコーン樹脂をそれぞれ1%混入した飼料でラット(雌雄各10匹/群、対照群は雌雄各20匹)を90日間飼育したところ、ラットの生存率及び摂食量、血液尿の指標、臓器重量及び病理学的所見に異常は見られなかった。MacDonald et al., 1960

ジメチルポリシロキサン(DC151)をそれぞれ0.3%及び1.0%混入した飼料でラット(15匹/群、対照群は10匹)を飼育したところ、摂食量、血液尿及び生存率に異常は見られなかった。しかし、最大投与群に軽い体重抑制の傾向が認められた。Pollard, 1960

粘り度が50及び350 cStのシリコーン樹脂をそれぞれ1%混入した飼料でラット(雌雄各5匹/群、対照群は雌雄各10匹)を1年間飼育したところ、ラットの体重、血液尿、血液尿素、尿素量、SGPT、コレステロール量、血清アルカリフォスファターゼ、尿分析及び臓器重量に異常は見られなかった。また、主要臓器の病理学的所見も正常であった。Carson et al., 1958

シリコーン樹脂混合物(88%ジメチルポリシロキサン及び4%シリカエアロゲル)を1%混入した飼料でラット(雌雄各5匹、対照群は雌雄各10匹)を1年間飼育したところ、ラットの皮膚、体重、血液尿、血液尿素、尿分析、血清ビリルビン値/転移酵素活性、臓器重量(10臓器)及び病理学的所見(13臓器)に異常は見られなかった。Carson et al., 1958

50%アンチフォームA(シリコーン・エイス・シリカ)及び2%ベンタエリスリール-ジステアレート(乳化剤として)からなるシリコーン樹脂エマルジョンをそれぞれ0.05及び2%混入した飼料でラット(雌雄各5匹/群)を約280日間飼育したところ、ラットの体重及び臓器重量に異常は見られなかった。血液尿も正常で、各グループの個々に出生させたがその仔も正常であった。Frodsham, 1958
上記で用いたのと同様なシリコーン樹脂混合物を1%混入した飼料でウサギ(雌雄各3匹/群、対照群は雌雄各6匹)を8ヶ月間飼育したところ、2.6のラットで観察した全ての指標において投与群と対照群における差は見られなかった。Carson et al., 1962

粘り度が50及び350 cStのシリコーン樹脂をそれぞれ1%混入した飼料でウサギ(雌雄各3匹/群、対照群は雌雄各6匹)を8ヶ月間飼育したところ、ウサギの体重、血液尿、血液尿素、尿素量、SGPT、コレステロール、血清アルカリフォスファターゼ、尿分析及び臓器重量に異常は見られなかった。Carson et al., 1960

シリコーン樹脂0.300、1.000及び3.000mg/kg体重を毎日5日間投与で8ヶ月間イヌに投与したところ、投与群に軟便や頻便が見られたほかは体重等の変化は見られなかった。3,000mg/kg体重投与群のイヌの便に少量のシリコーン樹脂が見受けられた。尿分析及び血液尿にも変化は見られなかった。さらに、肉眼的及び病理学的所見にも異常はなかった。シリコーン樹脂の全ての投与群において、肝のクッパー細胞や実質細胞に致欠乏脂肪による褐色/黒色の沈着物が見られ、その現れ方にはシリコーン樹脂の用量相関性があった。また、同様な沈着物は最高投与群のイヌの肝小葉間の胆汁管にも見られたが、毒性学的な解釈は明確でない。Chad et al., 1951

ジメチルポリシロキサン(DC151)1.0及び313g/kg体重/日をイヌ(雌2匹/群)に8ヶ月間投与したところ、イヌの行動学的所見、体重、血液尿及び尿分析には異常は見られなかった。また、毎月行った肝、脾臓、腎及び骨髄の生検でも異常は見られなかった。Pollard, 1960

シリコーン樹脂0及び0.3%混入した飼料でラット(雌雄各25匹/群)を2年間飼育したところ、ラットの外見、成長、生存率、血液尿、血液尿素、肝臓、臓器重量、肉眼的及び病理学的所見に異常は見られなかった。Rowe et al., 1950

シリコーン樹脂0.001及び0.1%混入した飼料でラット(雌30匹、雄10匹/群)を2年間飼育し、さらに2世代同飼育飼育を続けた。F1世代は28週で、F2世代は25週で観察したところ、ラットの体重及び肉眼的と病理学的所見には異常は見られなかった。小腸のわずかな重量増加が認められたが、統計的な有意差はなかった。鼠腎臓におけるシリコーン樹脂の沈着や他の臓器の過度な増大も認められなかった。また、腫瘍形成、肝臓、尿分析、脂肪沈着、腎臓能及び血液尿においても異常は見られなかった。Fraser, 1959

シリコーン樹脂0及び0.1%混入した飼料で幼若ラット(10匹/群)を2年間飼育したところ、ラットの体重、行動学的所見及び病理学的所見に異常は見られなかった。Gloxhuber & Hecht, 1955

遺伝毒性
該当文献なし

以下については反復投与毒性の項参照

- 発癌性
生殖発生毒性
皮膚刺激性

その他の毒性
該当文献なし

18) Anonymous (1974) Report No. 4244 from Dow Corning Corp., Sines 10030 Project No. 0831

メニューへ

ヒトにおける見解
ジメチルポリシロキサンを含む製剤を胃カメラ検査時の清涼剤及び抗酸剤としてヒトに最高投与量200mg/日で用いられている。Dailly & Rider, 1954; Garry, 1956; Oswald, 1961; Hock, 1962; Entine, 1962; Reinhardt, 1981

ジメチルポリシロキサン(DC151)48mlを27名の患者に分割して3~13ヶ月間投与したところ、時折、吐き気を催す以外に著大な副作用は見られなかった。Pollard, 1960

低分子量ポリマーを含まないポリジメチルシロキサンM及び低分子量ポリマーを含むポリジメチルシロキサンAをゴマ油に溶解した又は乳化した試料を飲食物を管理したヒトに単回経口投与(ゴマ油溶解試料100mg/kg又は乳化試料30mg/kg)した。低分子量ポリマーを含まないポリジメチルシロキサンM投与した場合は、投与後72時間の尿中の総シリコーン量及び溶解性シリコーン量の有意な増加は見られなかったが、低分子量ポリマーを含むポリジメチルシロキサンAの場合は、尿中の総シリコーン量及び溶解性シリコーン量の増加が見られた。投与されたポリジメチルシロキサンAの1.8~3.2%のシリコーン樹脂が尿中に排泄され、その中の約25%のシリコーン樹脂が溶解性シリコーンであった。シリコーン樹脂Mを投与されたヒトの呼吸を調べたところ、溶解性シリコーンは認められなかったが、シリコーン樹脂Aを投与されたヒトの呼吸中には、投与後8時間までに投与量の約0.35%のシリコーン樹脂が溶解性シリコーンとして検出された。検出された溶解性シリコーンは、主としてオクタメチルシクロテトラシロキサンであり、少量のデカメチルシクロペンタシロキサンを含んでいた。Anonymous, 1974

この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用と並に研究である

引用文献

1) WHO Food Additive Series No.8 Dimethylpolysiloxane ascorbate, 1981 (accessed, Dec. 2008 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je08.htm)
2) Frazer, A. C. (1959) Unpublished report dated November
3) Child, G. P., Paquin, H. O., Jr & Deichmann, W. B. (1951) Arch.Industr. Hyg., 3, 479
4) Rowe, V. K., Spencer, H. C. & Bass, S. L. (1948) J. industr. Hyg., 30, 332
5) W. E., Lainer, G. E. & Deichmann, W. B. (1960) Arch.Industr. Hyg., 21, 514 size:10.0pt>DJJ
6) Pollard, H. M. (1960) Unpublished report supplied by Dow Corning Co
7) Toilet Goods Association, No. 45, 8-19 Carson, S., Weinberg, M. S. & Oser, B. L. (1966)
8) Frodsham, J. (1958) Unpublished report No. IHR/83, Imperial Chemical Industries Ltd., Industrial Hygiene Research Laboratories
9) Rowe, V. K., Spencer, H. C. & Bass, S. L. (1950) Arch. industr. Hyg., 1, 539
10) Frazer, A. C. (1959) Unpublished report dated November
11) Gloxhuber, C. & Hecht, G. (1955) Arzneimittel. Forsch., 5, 10
12) Dailly, M. E. & Rider, J. A. (1954) J.A.M.A., 155, 859
13) Garry, M. W. (1956) Amer. J. Gastroent., 25, 7
14) Oswald, W. J. (1961) Curr. Ther. Res., 3, 443
15) Hock, C. W. (1962) Med. Times, 90
16) Entine, J. H. (1962) J. Abdom. Eng., 4, 123
17) Reinhardt, W. L. (1981) Med. Times, 89, 1099

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 三二酸化鉄
英文名 Red Ferric Oxide

CAS 1309-37-1

別名 ベンガラ、Diiron trioxide

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7)

用途 着色剤

■最大使用量

経口投与 95.4mg、一般外用剤 93mg/g、舌下適用 微量、その他の外用 微量、殺虫剤

■GRAS(186.1300)

■JECFAの評価

1日許容摂取量(ADI)は、酸化鉄類として0-0.5mg/kgとされている

以下については該当文献なし

■単回投与毒性

■反復投与毒性

■遺伝毒性

■癌原性

■生殖発生毒性

■局所刺激性

■その他の毒性

■ヒトにおける知見

■引用文献

| メニューへ |