

用いた突然変異性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 163-71

7) 植島基雄、竹本義枝、丸岡久雄 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第8報) マウスにおける器官形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 743-63

8) 丸岡久雄、門田雄三、上迫卓司、竹本義枝、 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第4報) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 682-9

9) 門田雄三、上迫卓司、竹本義枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第5報) ラットにおける器官形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 690-712

10) 門田雄三、上迫卓司、竹本義枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第6報) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 713-34

11) 植島基雄、竹本義枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第7報) ウサギにおける器官形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 735-42

|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 アセチルトリプトファンナトリウム
英文名 Sodium Acetyl Tryptophan
用途 安定(化)剤
CAS
別名
収載公定書 薬添規(2003) EP(4) FDA

最大使用量
静脈内注射 536.5mg、皮下注射 215mg

以下についてはアセチルトリプトファンの項を参照

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

| [メニューへ](#) |

和名 アセトアニリド
英文名 Acetanilide

CAS 103-84-4

別名 アセタニリド、Acetylaniline

収載公定書 外原規(1991)

最大使用量

一般外用剤 0.004g/mL、耳鼻科用剤 0.3mg/mL、その他の外用 0.3mg/mL

下記について文献を絞りきれず、該当文献の有無不明。

動物実験ではヘモグロビン酸化によるメトヘモグロビンの形成、小核試験での変異原性陽性、ヒトでは貧血、チアノーゼ等がいくつかの総説、成書に記載されている。

- 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

|メニューへ|

和名 アセトン
英文名 Acetone

CAS 67-64-1

別名

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7) 粧原基・粧配規(1999) USP/NF(28/23) EP JP

用途 可溶(化)剤, 溶剤, 溶解剤, 溶解補助剤

□最大使用量

一般外用剤 392mg/g

□JECFAの評価

暫定評価として、この溶剤の使用は、最小量の残留物(不純物)の結果が期待できるGMP(good manufacturing practice)に従って製造されたものに制限されるべきである。これらの制限内では、残留物はあったとしてもなんら意味ある毒性作用を持つとは考えられない。¹⁾

□単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	LD100	文献
マウス	吸入	-	46000ppm	Schultze, 1932 ¹⁾
	経口	10700mg/kg	-	Smyth et al., 1962 ¹⁾ Shell Chemical Co., 1969 ¹⁾
	-	9700mg/kg	-	Spector, 1956 ¹⁾
	静脈内	-	4mL/kg	Walton et al., 1928 ¹⁾
	吸入	-	32000ppm/4h	Smyth et al., 1962 ¹⁾ Shell Chemical Co., 1969 ¹⁾
ラット	吸入	76mg/m ³ /4h 50.1mg/m ³ /8h	-	Pozzani, et al. 1959 ³⁾
ウサギ	経口	5340mg/kg	-	Spector, 1956 ¹⁾
		-	5-10mL/kg	Walton et al., 1928 ¹⁾
	静脈内	-	6-8mL/kg	Walton et al., 1928 ¹⁾
	経皮	>20mL/kg	-	Smyth et al., 1962 ¹⁾ Shell Chemical Co., 1969 ¹⁾
イヌ	経口	-	8g/kg	Albertoni, 1884 ¹⁾

□反復投与毒性

マウス

1群雌雄各5匹のB6C3F1系マウスに、0, 5000, 10000, 20000, 50000又は100000ppm濃度のアセトン飲料水に混入して14日間自由に摂取させた(夫々0, 1250, 2500, 5000, 12500又は25000mg/kg bw/日に相当)。

対照群と比べて、12500及び25000mg/kg 群では摂水量が減少した。25000mg/kg群では雌雄共に体重増加抑制がみられ、雄の方が著しかった。

12500及び25000mg/kg では雌雄共に腎の相対重量に統計的に有意な増加が見られた。1250, 2500 mg/kg群の雄、5000, 12500mg/kg群の雌雄及び25000mg/kg 群の雌には、肝の相対重量に有意な変化が観察された。病理組織学的には5000mg/kg群の雄及び12500, 25000mg/kg 群の雌雄に、極微ないし軽度

の小葉中心性の肝細胞肥大が、25000 mg/kg 群の雄に中等度のそれが認められた。²⁾ (Dietz, 1991)

1群雌雄各10匹のB6C3F1系マウスに、雄では0, 1250, 2500, 5000, 10000又は20000ppm濃度の、雌では0, 2500, 5000, 10000, 20000又は50000ppmの濃度のアセトン飲料水を混入して13週間自由に摂取させた(夫々雄では0, 313, 625, 1250, 2500又は5000mg/kg bw/日に相当、雌では0, 625, 1250, 2500, 5000又は12500mg/kg bw/日に相当)。対照群と比べ、雌の全群で摂水量の減少がみられた。

雌の最高用量の12500mg/kg群では肝、脾の絶対及び相対重量の有意な増加が見られ、極めて軽微な小葉中心性肝細胞肥大が同群の2匹に認められた。

しかし、雄では被験物に関連した病変は見られなかった。無影響量(NOEL)は2500mg/kg bw/日であった²⁾ (Dietz, 1991)。

ラット

1群雌雄各5匹のFischer 344/Nラットに、0, 5000, 10000, 20000, 50000又は100000ppm濃度のアセトンを飲料水に混入して14日間自由に摂取させた(夫々0, 500, 1000, 2000, 5000又は10000mg/kg bw/日に相当)。2000mg/kg群の雌及び5000, 10000mg/kg群の全てにおいて、摂水量が減少したが脱水の徴候は見られなかった。5000mg/kgの雄及び10000mg/kg群の雌雄では体重の減少が見られた。2000及び5000mg/kg群では雌雄共に肝、腎の相対重量に有意な増加が観察された。更に、5000mg/kg群では精巣の相対重量の増加がみられたが、10000mg/kg群では見られなかった。組織病理学的には、いずれの投与群においても異常は認められなかった。²⁾ (Dietz, 1991)

1群雌雄各10匹のラットに、0, 2500, 5000, 10000, 20000又は50000ppm濃度のアセトンを飲料水に混入して13週間自由に摂取させた(夫々0, 250, 500, 1000, 2000又は5000mg/kg bw/日に相当)。

2000mg/kg群の雌及び5000mg/kg群の雄では摂水量が減少したが、脱水の徴候は見られなかった。

5000mg/kg群では雌雄共に体重増加抑制が観察された。2000mg/kg群雌、5000mg/kg群雌雄では、腎の相対重量の有意な増加が認められた。ニューロパシー害の発症頻度は対照群を含む全ての群の雄に見られたが、2000mg/kg以上の高用量群では頻度も高くかつ重篤であった。

2000mg/kg群及び5000mg/kg群の雌雄に肝の相対重量増加が見られたが、2000mg/kg未満の用量では相対重量に有意な差は認められなかった。精巣の相対重量の有意な増加は5000mg/kg群で見られた。著者は、上記の器官重量の変化はアセトン大量投与における体重の変化を伴っていることから、その解釈は困難で、生物学的な意義はないとみなした。さらに、精巣に対する毒物は典型的に精巣重量を減少させる。

精子の運動性、尾重量及び精巣上体重量の低下及び異常精子の発生頻度の増加もまた5000mg/kg群でみられた。無影響量(NOEL)は1000mg/kg bw/日であった。²⁾ (Dietz, 1991)

1群雌雄各30匹のSprague-Dawleyラットに90日間、100, 500, 2500mg/kg bw/日のアセトンを強制経口投与した。中・高用量群の雌では腎絶対重量が増加した。腎、肝、脳の相対重量増加が最高用量群の雌雄に見られた。45日目の雄及び90日目の雌雄の最高用量群では赤血球の有意な増加があった。

病理組織学的な検査では、500mg/kg群の雄及び2500mg/kg群の雌雄に尿細管変性と硝子滴沈着の有意な増加が見られた。しかし、投与に起因した変化は、肝及び腎の組織学的検査で認められなかった。無影響量(NOEL)は100mg/kg bw/日であった。²⁾ (Sonawanes, 1986)

ウサギ又はイヌ

ウサギに8mlを5-22日間、またはイヌに8-10mlを8から35日間強制経口投与によって、アルブミン尿、または腎曲細管の上皮壊死が認められた。¹⁾ (Albertoni and Pisenti, 1887)。

5匹のイヌに1-2.5g/kgのアセトンを9-19日間、毎日強制経口投与することによって、腎尿細管壊死を伴う腎炎がみられた。¹⁾ (Poliak, 1925)

□ 遺伝毒性

試験	試験系	濃度 µg/plate	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌、TA100	0.1-1000	陰性	Rapson et al., 1980 ²⁾
…ibid	ネズミチフス菌 TA98, 100, 1535, 1537	174	陰性	Florin et al., 1980 ²⁾
…ibid	ネズミチフス菌 TA98, 100	—	陰性	Florin et al., 1980 ²⁾
…ibid	ネズミチフス菌 TA98, 100	24mg/plate	陰性	Yamaguchi, 1985 ²⁾

…ibid	ネズミチフス菌 TA97,98,100,1535,1537	<10000	陰性	McCann et al.,1975 ²⁾
…ibid	ネズミチフス菌 TA97,98,100,1535,1537	<10000	陰性	Zeiger et al., 1992 ²⁾
…ibid	ネズミチフス菌 TA100	500	陰性	Yamaguchi 1982 ²⁾
rec突然変異	枯草菌	—	陰性	Kawachi et al.,1980 ²⁾
…ibid	枯草菌	—	陰性	Ishizaki et al. 1979 ²⁾
正突然変異	分裂酵母菌	3.75%	陰性	Abbondandolo et al. 1980 ³⁾
…ibid	マウス リンフォーマ L5178Y TK+/-	0.134-0.421 mol/L	陰性	Amacher et al. 1980 ³⁾
異数性	出芽酵母菌	6.98, 7.41, 7.83%	陽性	Zimmermann et al. 1985 ³⁾
姉妹染色分体交換	CHO細胞	<10μg/ml	陰性	Sasaki et al., 1980 ²⁾
…ibid	CHO細胞	<5020μg/ml	陰性	Loveday et al.,1990 ²⁾
…ibid	二倍体ヒト繊維芽細胞	5μg/ml	陰性	Sasaki et al., 1980 ²⁾
…ibid	ヒトリンパ球	395μg/ml	陰性	Norppa et al., 1983 ²⁾
…ibid	ヒト胎児線維芽細胞	—	陰性	Kawachi et al.,1980 ²⁾
…ibid	ハムスター肺線維芽細胞	—	陰性	Kawachi et al.,1980 ²⁾
染色体異常	CHO細胞	<5020μg/ml	陰性	Loveday et al.,1990 ²⁾
…ibid	ハムスター肺線維芽細胞	—	陰性	Kawachi et al.,1980 ²⁾
小核 (in vivo)	マウス抹消赤血球	5-20g/L 飲水混入投与	陰性	NTP, 1991; Dietz et al.,1991 ³⁾
…ibid	チャイニーズ ハムスター抹 消赤血球	865mg/kg 腹腔内投与	陰性	Basler,1986 ³⁾

□癌原性

マウス

60匹の雌マウスの背中の中を剃り、週3回、447日間(64週間)アセトン塗布した結果、局所の乳頭腫瘍、癌腫はみられなかった。¹⁾ (van Duuren et al.,1965)

□生殖発生毒性

CD-1マウス雌50例にアセトン 0, 3500mg/kgを妊娠6-15日に強制経口投与した。母体毒性(死亡率, 体重, 一般状態), 出生児の生死数, 出生時の児体重, 生後3日目の淘汰時の一腹体重・生児数を調べた結果、投与群2例で死亡に至る臨床徴候がみられたが、アセトンによるものとは著者は考えなかった。生存例では臨床徴候, 体重にも影響はみられなかった。アセトンによる変化としてはreproductive indexの減少, 妊娠期間の延長, 出生時体重の減少, 出生児数の減少, 出生児体重増加の亢進であった。³⁾ (EHRT, 1987)

□局所刺激性

ウサギにアセトン1.0mLを剃毛した背部に閉塞することなく塗布した結果、24時間後には刺激性は認められなかった。³⁾ (Smyth et al.,1962)

CD-1マウスにアセトン0.2mLを塗布した結果、表皮のDNA合成、中等度の過形成がみられたことから、軽度な刺激性があるとみなした。³⁾ (Iversen et al.,1988)

ヘアレスマウスにアセトン0.1mLを週2回18週間塗布した結果、表皮の過形成がみられた。³⁾ (Iversen et al.,1988)

ウサギにアセトン0.005mLを点眼した結果、眼の重度な炎症と角膜壊死が認められた。³⁾ (Carpenter & Smyth,1988; Smyth et al., 1962)

ウサギにアセトン3.9mLを3分間点眼した結果、結膜浮腫が認められた。³⁾ (Larson et al.,1956)

□その他の毒性

該当文献なし

□ヒトにおける知見

多くの業種で長期間使用(e.g.2000ppm 15年間吸入)され、幾つかの軽度の中毒例が報告されたが、血液学的あるいは臓器への持続的障害例は報告されていない。¹⁾ (Browning, 1965; Rowe & Wolf, 1963; Fassett, 1963)。

高用量の経口投与による肝と腎への可逆性の変化は、アルブミン尿、尿沈渣中の赤血球及び白血球の存在、ウロビリノゲン尿及び血中ビリルビンの増加であった。ヒトでの致死量は約50mLと見積もられている。死因は呼吸の低下によるものである。¹⁾(API Toxicological Reviews, 1955) TLVは1000ppmである。¹⁾ (Amer.Conf. GOv. Industr. Hygienists, 1969)

数日間以上にわたって15.2gを経口的に摂取した場合、軽度の嗜眠状態を来す以外、他に異常はない。¹⁾ (Albertoni, 1884)

ヒトにおける急性中毒は、虚脱及び肝、腎臓への障害である。¹⁾ (Sack, 1940; Smith & Mayers, 1944; Harris & Jackson, 1952)

ヒトでは、持続的な皮膚接触による皮膚炎、眼及び鼻粘膜への刺激性が見られた。¹⁾(Parmeggiani & Sassi, 1954)

吸入したアセトンの約10%は皮膚から排泄される。¹⁾(Parmeggiani & Sassi, 1954)

□引用文献

- 1) FAO Nutrition Meetings Report Series 48a, 1970
- 2) WHO Food Additives Series 42, 1999
- 3) Environmental Health Criteria 207, 1998

|メニューへ|

和名 アプロチニン液
英文名 Aprotinin Solution

CAS
別名
収載公定書 JP(14) USP/NF(29/24) EP(5)
用途 安定(化)剤

最大使用量
その他の外用 120 U

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

止血用組織接着剤が臨床導入されて以来、その安全性に関心が持たれている。最もよく利用されているものは蛋白分解阻害剤アプロチニンであり、このものはフィブリン塊を安定化させる。アプロチニンには抗原性がある。一般的なアレルギー反応を呈する患者で外科手術後の?管を閉じるために注射したフィブリンシーラント(アプロチニン含有)に対し、再度曝露したアプロチニンによって発症した。血清学的検査でアプロチニンに対するIgE及びIgG抗体が認められた。1990年から1998年の間に用いられたフィブリンシーラント100万件のうち5件のアレルギー反応が報告されている。結論として、アプロチニンによる過敏反応の頻度は10万件に対し0.5件、重篤なものは10万件に対し0.3件と極めて稀ではあるが、数週間以内に繰り返しフィブリンシーラントを使用する場合には注意を要する。¹⁾ (Beierlein et al., 2000)

アプロチニンのアナフィラキシー危険性について1963年から2003年の約40年間の調査を行い、その危険性は再使用患者で約2.8%であった。アプロチニンによるアナフィラキシーは124例について61の文献に報告されており、この内11名が死亡した。再投与が3ヶ月以内に行われた患者は72%であった(53名中37名)。²⁾ (Beierlein et al., 2005)

引用文献

- 1) Bierlein W, Scheule AM, Antoniadis G, Braun C, Schosser R. An immediate, allergic skin reaction to aprotinin after reexposure to fibrin sealant. *Transfusion* 2000; 40(3): 302-5
- 2) Beierlein W, Scheule AM, Dietrich W, Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79(2): 741-8

| メニューへ |

和名 アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS
英名 Aminoalkyl Methacrylate Copolymer RS

CAS

別名 オイドラギットRS、オイドラギットリタードS(104813)、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、Polyethylacrylate・methylmethacrylate・trimethylammonioethylmethacrylatechlorid

収載公定書 薬添規(2003) FDA

用途 結合剤, コーティング剤, 分散剤, 賦形剤

最大使用量

経口投与 97.6mg、歯科外用及び口中用 20mg/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

雌性New Zealand白色ウサギの眼にDraize変法に従いオイドラギットRS100(RS)またはRL100(RL)を点眼して眼粘膜刺激性を調べた結果、24時間まで角膜、虹彩、および結膜に刺激はみられなかった。これよりRSおよびRLは眼科用製剤として無刺激性の媒体と思われた。¹⁾
(Pignatello et al., 2002)

以下については該当文献なし、

- その他の毒性
- ヒトにおける知見

引用文献

1) Pignatello R, Bucolo C, Puglisi G, Ocular tolerability of Eudragit RS100® and RL100® nanosuspensions as carriers for ophthalmic controlled drug delivery, J. Pharm. Sci. 2002; 91:2636-41

| メニューへ |

和名 アミノ安息香酸エチル
英文名 Ethyl aminobenzoate

CAS 94-09-7

別名 アネスタミン、ベンゾカイン

収載公定書 JP(14) USP/NF(28/23)(Benzocaine) EP(5) (Benzocaine)

用途 無痛化剤

最大使用量

歯科外用及び口中用 70mg、耳鼻科用剤 10mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	腹腔内	216 mg/kg	Fitzelald, 1974 ¹⁾
ウサギ	経口	1150 mg/kg	日本医薬品集, 1982

以下については該当文献なし

反復投与毒性

癌原性

生殖発生毒性

遺伝毒性

局所刺激性

モルモット10匹の皮膚に50%ベンゾカイン溶液(アセトン/PEG400)を48時間閉塞貼付した結果、軽微な刺激性が認められた。モルモット4匹に同じ溶媒の10%ベンゾカイン溶液を24時間閉塞貼付した場合には、刺激性は認められなかった。²⁾ (Kimber et al., 1991)

マウス10匹の皮膚に15%ベンゾカイン溶液(アセトン水/Tween 80)を開放塗布した結果、刺激性は認められなかった。³⁾ (Maisey & Miller, 1986)

その他の毒性

Sprague-Dawleyラット雌雄に20%ベンゾカイン含有Americaine軟膏をポリエチレンカテーテルの潤滑のために用いて実験を実施している。この軟膏0.1 mLをラットの皮下に投与して10分後に採血してメトヘモグロビン濃度を求めた結果、対照群と比較して0.8%~28.5%の上昇が認められた。⁴⁾ (Englebach & Harp, 1986)

被験物質の感作性をモルモットのマキシミゼーション皮膚感作性試験変法で評価した。アジュバントと生理食塩液混液各0.1 mLをPribright白色モルモットの頸部皮膚に4回皮内投与を行った。24時間適用した1週間後に被験物質は白色ワセリンに混ぜ、を皮内投与部位に48時間適用して刺激性を惹起しない最高濃度を調べた。さらに1週間後に刺激性のない最高濃度でモルモットの側腹部に24時間被験物質を適用して24、48時間目に適用部位の紅斑、浮腫の程度を評価した。被験物質は2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB), p-phenylenediamine (PPDA), 1-(3-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline (2CPY), formaldehyde, ベンゾカイン, penicillin-G, benzyl-salicylat, potassium-dichromate, isoeugenolについて調べた結果、全ての9物質は陽性を示し、DNCB, 2CPY, PPDA, formaldehyde, ベンゾカイン, penicillin-Gの程度は標準法と同等であった。⁵⁾ (Mauet et al., 1989)

イヌの掻痒性皮膚治療のためにベンゾカインを含有する製品をイヌ3匹に局所適用した結果、メトヘモグロビン血症を惹起した。この製品はヒト用に販売されているものであった。イヌ2匹には、5%ベンゾカイン含有の皮膚ローションを適用後2-3時間でショック状態に陥った。1匹でメトヘモグロビンを測定した結果、総ヘモグロビンの51%を占めた。イヌ2匹は全量血液交換後に回復した。3番目のイヌには、20%ベンゾカイン含有の麻酔作用のあるエアゾール少量を数週間処置したところ、食思不振、昏睡状態となった。メトヘモグロビン含量は

30%を示し、ハイツ小体が赤血球の20%に認められた。そのスプレイを中断すると速やかにメヘモグロビンとハイツ小体は消退した。このメヘモグロビン血症を惹起させたベンゾカインを含有する2種類の製品を臨床的に健常で皮膚に損傷のないイヌに与えてもメヘモグロビンの増加は検出できなかった。また、これらの製品を健常なイヌに経口投与したところ、メヘモグロビン含量のわずかな増加は認められた。このことから、メヘモグロビン血症を惹起したイヌ3匹の皮膚には何らかの傷害があり、ベンゾカインの吸収が促進された結果、メヘモグロビンが生成されたものと考えられた。⁶⁾ (Harvery et al., 1979)

□ヒトにおける知見

ベンゾカイン(アミノ安息香酸エチル)は内視鏡検査の前に皮膚、粘膜の局所麻酔を目的として一般に用いられる局所麻酔薬である。メヘモグロビン血症(一般に酸素と結合して運ぶことができないヘモグロビン)がベンゾカインを適用した患者で認められている。これは、ベンゾカイン惹起メヘモグロビン血症が健常な被験者で認められた最初の報告である。本被験者では27%のメヘモグロビン含量がみられ、著明なチアノーゼを示した。チアノーゼ以外の有害な続発症は認められなかった。これらの結果から約30%メヘモグロビン濃度は健常被験者における耐量とみなされた。⁷⁾ (Kuschner et al., 2000)

食道からの心エコー図検査前処置した2例でベンゾカイン惹起メヘモグロビン血症を認めたので報告する。2例ともメチレンブルーの静脈内投与によりチアノーゼは消退した。⁸⁾ (Sachdeva et al., 2003)

ベンゾカインによると考えられる4ヵ月齢男児死亡例を報告する。検死時ベンゾカイン濃度は3.48 mg/Lでメヘモグロビン濃度は36%(正常値は0.4-1.5)であった。メヘモグロビン血症はベンゾカイン毒性によるとみなされた。検視官は毒性徴候からみてベンゾカインの供給源を幼児に適用したZenith社Goldline allergen ear dropsと特定し、これにはベンゾカイン0.25% w/v, antipyrine 5.4% w/vが含まれた。幼児は死亡前に看護師により処方量の3倍量を適用された。その他のベンゾカインに依存しない死亡例における血中ベンゾカイン濃度は<0.05~5.3 mg/L(平均1.48 mg/L)であった。9例中7例は薬物乱用者で、1例は良く知られた薬物常習者であった。ベンゾカイン陽性例のメヘモグロビンは6~69%で、検死時にはメヘモグロビン濃度は上昇する傾向があり、診断時には注意が必要となる。⁹⁾ (Logan et al., 2005)

被験者200名を用いて標準パッチ法で化学物質の刺激性を調べた結果、ベンゾカイン5%パッチで陽性を示した。¹⁰⁾ (Duarte et al., 2002)

妊娠16週までにベンゾカインを投与した47人、もしくは妊娠中にいつでもベンゾカインを投与した238人の婦人の子において、先天異常の発現率の増加が認められた。¹¹⁾ (Heinonen et al., 1977)

母親への局所麻酔としての使用において、胎児への影響はなさそうである。ヒトの催奇形性発現の危険性は低いものと考えられている。¹²⁾ (Friedman, 1988)

□引用文献

- 1) Fitzgerald TJ, Doull J, DeFeo FG, Raioprotective activity of p-aminopropiophenone, A structure-activity investigation, J. Med. Chem., 1974; 17: 900-902
- 2) Kimber I, Hilton J, Botham P.A, Basketter D.A, Scholes EW, Miller K. et al., The murine local lymph node assay: results of an inter-laboratory trial, Toxicol. Letters, 1991; 55: 203-213
- 3) Maisley J, Miller K, Assessment of the ability of mice fed on vitamin A supplemented diet to respond to a variety of potential contact sensitizers Assessment of the ability of mice fed on vitamin A supplemented diet to respond to a variety of potential contact sensitizers, Contact Dermatitis, 1986; 15: 17-23
- 4) Englebach I, Harp JR, Benzocaine-induced methemoglobinemia in Sprague-Dawley rats, anesthesiology, 1986; 64: 132
- 5) Maurer T, Hess R, The Maximization Test for Skin Sensitization Potential Updating the Standard Protocol and Validation of a Modified Protocol, Food Chem. Toxicol., 1989; 27: 807-811
- 6) Harvey JW, Sameck JH, Burgard FJ, Benzocaine-induced methemoglobinemia in dogs., J Am Vet Med Assoc., 1979; 175: 1171-1175
- 7) Kuschner WG, Chitkara RK, Canfield J Jr, Poblete Coleman LM, Cunningham BA, Sarinas

- PS, Benzocaine-associated methemoglobinemia following bronchoscopy in a healthy research participant, *Respir. Care*, 2000; 45: 953-956
- 8) Sachdeva R, Pugeda JG, Casale LR, Meizlish JL, Zarich SW, Benzocaine-induced methemoglobinemia: a potentially fatal complication of transesophageal echocardiography, *Tex Heart Inst J*. 2003; 30: 308-310
- 9) Logan BK, Gordon AM, Death of an infant involving benzocaine, *J Forensic Sci.*, 2005; 50: 1486-1488
- 10) Duarte I, Lazzarini R, Buense R, Interference of the position of substances in an epicutaneous patch test battery with the occurrence of false-positive results, *Am. J. Contact Dermatitis*, 2002; 13: 125-132
- 11) Heinonen OP et al: In *Birth defects and drugs in pregnancy*. Edited by Kaufman DW, Publ Sci Group, Inc, Littleton, MA, 1977, 357-65
- 12) Friedmann JM: Teratogen update: Anesthetic agents. *Teratology* 37: 69-77, 1988.

| メニューへ |

和名 アミノエチルスルホン酸
英文名 Aminoethyl sulfonic acid

CAS 107-35-7

別名 タウリン

収載公定書 USP/NF(28/23)(Taurine)

用途 安定(化)剤, 緩衝剤, 矯味剤, 結合剤, 等張化剤, 賦形剤, 防腐剤

□最大使用量

経口投与 210mg、静脈内注射 40mg、筋肉内注射 40mg、眼科用剤 7mg/g

□単回投与毒性

該当文献なし

□反復投与毒性

Wister系ラットにタウリンを0.5%, 5.0%飼料に混入して18ヵ月間与えた結果, 気管支炎, 腎盂腎炎, 糸球体炎, 線維腺腫, 副腎皮質の脂肪化が投与群, 対照群で同様な程度と頻度で観察された。高用量群でみられた毛細胆管の拡張以外, タウリン大量投与による組織学的変化は認められなかった。¹⁾
(Takahashi et al., 1972)

□遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネスミチフス菌 (TA97, TA98, TA100, TA1535)	100-1000 μ g/plate	陰性	Zeiger, et al. 1988 ²⁾

□癌原性

該当文献なし

□生殖発生毒性

ICRマウスにタウリン4 g/kgを妊娠7日~14日に経口投与した結果, 母体の体重増加, 臓器の大きさに影響はみられなかった。一腹あたりの着床数, 出生児数, 出生児体重は投与群と対照群で有意な差は認められなかった。胎児の内臓・骨格観察では奇形は投与群, 対照群ともにみられなかった。ICRマウスにタウリンを5%濃度で飼料に混入して三世代観察した結果, いずれの世代でも投与による発育遅延がみられ, 対照群に比べて投与群の摂餌量の減少が要因とみなされた。タウリンの高用量の摂取がマウスの生殖能に影響を及ぼさないとみなされた。F3マウスの心臓, 肺, 卵巣は対照群と比べて投与群では有意に小さかったが, 組織学的な異常は認められなかった。他の器官は肉眼, 顕微鏡的検査で正常を示したが, 精巣では対照群と比較して精子数の多い例がみられた。³⁾ (Takahashi et al., 1972)

Wisterラットタウリン300, 1000, 3000 mg/kgを妊娠7日~17日に経口投与した結果, 母体の一般状態, 体重, 摂餌・摂水量, 妊娠期間, 分娩に影響は認められなかった。一腹の胎児数, 胎児死亡, 胎児体重に薬物の影響はなかった。胎児の外表観察, 骨格観察で投与による影響はなかった。出生児の発育(体重増加, 分化, 一般行動, 情動性, 学習, 繁殖能)への影響はみられなかった。⁴⁾ (Yamada et al., 1981)

局所刺激性
該当文献なし

その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見
該当文献なし

引用文献

- 1) Takahashi H, Mori T, Fujihira E, Long-term feeding of taurine in rats, Oyo Yakuri, 1972; 6: 529-534
- 3) Takahashi H, Kaneda S, Fukuda K, Fujihira E and Nakazawa M: Studies on the teratology and three generation reproduction of taurine in mice. Oyo Yakuri 1972; 6: 535-540.
- 4) Yamada T, Nogariya T, Nakane S And Ssasajima M: Reproduction studies of taurin. Kiso to Rinsho 1981; 15:4229-4240,
- 2) Zeiger E., Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Salmonella mutagenicity test: IV. Results from the testing of 300 chemicals.; Environ Mol Mutagen, 1988; 11(suppl. 12) :1-158.

| メニューへ |

和名 アラビアゴム

英文名 Acacia

CAS 9000-01-5

別名

収載公定書 JP(14) 食添 粧原規・粧配規 USP/NF(28/23) EP(5)

用途 結合剤,懸濁(化)剤,コーティング剤,粘着剤,賦形剤,分散剤

最大使用量

経口投与 498mg、筋肉内注射 25mg、一般外用剤 8mg/g、舌下に適用 9.6mg、歯科外用及び口中用 46mg

GRAS()

JECFAの評価

制限しない

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	<input type="checkbox"/> 経口	<input type="checkbox"/> 16g/kg,bw	Margareidge, 1972 ²⁾
ラット	<input type="checkbox"/> 経口	<input type="checkbox"/> 18g/kg,bw	Margareidge, 1972 ²⁾
ハムスター	<input type="checkbox"/> 経口	<input type="checkbox"/> 16g/kg,bw	Margareidge, 1972 ²⁾
ウサギ	<input type="checkbox"/> 経口	<input type="checkbox"/> 8g/kg,bw	Margareidge, 1972 ²⁾

反復投与毒性

B6C3F1マウス1群雌雄10匹にアラビアゴム0, 6300, 12500, 25000, 50000, 100000 ppm(0, 0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10%)濃度で飼料に混入して13週間与えた。その結果, 生存率, 剖検, 顕微鏡所見に被験物質に起因した変化は認められなかった。投与群の屠殺時体重, 摂餌量は軽度に減少する傾向がみられた。(National Toxicology Program,1980)²⁾

ラットにアラビアゴム0%および15%混入食を62日間与えたが, 下痢が認められた以外は, 体重増加, 食餌効率, 血液学的所見および臓器重量は正常であった(Booth et al., 1963)²⁾

F344ラット1群雌雄各10匹にアラビアゴム0, 6300, 12500, 25000, 50000, 100000 ppm(0, 0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10%)濃度で飼料に混入して13週間与えた。その結果, 生存率, 剖検, 顕微鏡所見に被験物質に起因した変化は認められなかった。摂餌量は雄では高用量群2群, 雌では全群で減少がみられた。投与群の屠殺時体重, 摂餌量は軽度に減少する傾向がみられた。(National Toxicology Program,1980)²⁾

ウサギ1群4匹にアラビアゴムを20%濃度でカゼイン飼料に44週間摂取させたところ体重増加を促進させた(Hove and Herndon, 1957)²⁾。

イヌ3匹にアラビアゴムを投与期間76日間に32-35回静脈内投与した結果, その累積投与量は15.7-47.7 g/kgであった。最高用量では肝臓肥大を惹起し死亡したが, 4か月間投与の最終投与後に死亡したものの死因は不明であった。残り2匹の一般状態は良好で, 26か月目の最終投与後の肝臓のバイオプシーではアラビアゴムが認められた。(Smalley et al., 1945)¹⁾

遺伝毒性

変異原性

Saccharomyces Cerevisiae D4株, Salmonella typhimurium TA1535, TA1537および TA1538株を用いたinvitro 試験で直接法, 代謝活性化法ともに遺伝毒性は認められなかった。(Brusick, 1975)²⁾

ショウジョウバエを用いる伴性雄性致死試験において突然変異原性はないと結論された (Valencia & Abrahamson)²⁾

□癌原性

マウス

B6C3F1マウス1群雌雄50匹ずつアラビアゴム0, 2500ppm, 5000ppm(0, 2.5, または5%)を飼料に混ぜ103週間摂取させた。その後、屠殺まで2週間は対照群の飼料を与えた。投与群の摂餌取量は低下したが、体重増加、生存率、一般状態肉眼的・顕微鏡的非腫瘍性変化に被験化合物の影響は認められなかった。肝細胞腺腫は対照群雌49例中2例、低用量群雌50例中0例、高用量群雌49例中6例で、肝細胞癌は対照群雌49例中1例、低用量群雌50例中2例、高用量群雌50例中6例であった。肝細胞腺腫、のカルシノーマやアデノマなど対照群や基礎データから見て、アラビアゴムと関連するがんの発生の増加は認められなかった。(National Toxicology Program, 1980)²⁾

ラット

F344ラット1群雌雄50匹ずつにアラビアゴム0, 25000, 50000ppm(0, 0, 5, 5%)を飼料に混ぜ103週間摂取させた。ラットは屠殺前2週間は対照群の飼料を摂取させた。投与群雌では体重増加は対照群と差はなかったが、投与群雄の体重増加はやや減少した。その変化には用量相関性はなかった。摂餌量は対照群と比較して、投与群雌雄は減少した。被験化合物に起因する一般状態、生存率、剖検、顕微鏡学的所見障害は見られなかった。(National Toxicology Program, 1980)²⁾

□生殖発生毒性

Wistar系由来ラット雌1群21-24匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0, 16, 75, 350, 1600mg/kgを妊娠6-15日に強制経口投与した。母体生存率, 着床数, 胎児生存率, 出生児の硬軟組織の奇形頻度に被験物質と関連した変化は認められなかった。出生時平均胎児体重は高用量群でやや減少した。(Margareidge, 1972)²⁾

CD-1マウス1群雌19-21匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0, 16, 75, 350, 1600mg/kgを妊娠6-15日に強制経口投与した。母体生存率, 着床数, 胎児生存率, 出生児の硬軟組織の奇形頻度に被験物質と関連した変化は認められなかった。(Margareidge, 1972)²⁾

ゴールデンハムスター1群雌19-21匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0, 16, 75, 350, 1600 mg/kgを妊娠6-10日に強制経口投与した。母体生存率, 着床数, 胎児生存率, 出生児の硬軟組織の奇形頻度に被験物質と関連した変化は認められなかった。(Margareidge, 1972)²⁾

Dutch-beltedウサギ1群雌14-21匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0, 8, 37, 173, 800mg/kgを妊娠6-18日に強制経口投与した。37mg/kg以下の用量群までは母体生存率, 着床数, 胎児生存率, 出生児に被験物質と関連した変化は明らかでなかった。この群でみられた胎児の軟組織, 骨格の奇形の型, 数は対照群にみられた自然発生の奇形と数的に差はなかったが, 173, 800 mg/kg群では母体毒性がみられ, 800mg/kg群の多くは死亡した。重篤な血便の下痢, 尿失禁, 食欲不振が死亡前48-72時間観察された。剖検では小腸粘膜の出血以外, 著変はなかった。高用量群雌の生存例では, 外見上正常で, 胎児も正常であった。これらのことから, この試験条件下では, ウサギに対する奇形性はないと結論付けられた。(Margareidge, 1972)²⁾

4週齢のOsborne-Mendelラット1群雌雄にアラビアゴムを0, 1, 2, 4, 7.5, 15%濃度で飼料に混入して交配前4週間与えた。交尾期間, 妊娠期間も同様に混餌飼料を与えた。交尾の確認後, 1群雌41-47匹とした。妊娠期間中, 投与群雌では1%混餌飼料では683 g/kg/日, 15%混餌飼料では10647 g/kg/日の摂取量となった。母体所見, 胎児数, 胎児生存数, 胎児の外表・内臓・骨格観察に投与に起因した変化は認められなかった。(Collins et al., 1978)³⁾

□局所刺激性

モルモットで感受性有りとされている。

□その他の毒性

抗原性

モルモットを用いたアラビアゴムの抗原抗体反応で陽性を示した。(Rice, 1955; Silvette et al., 1955)²⁾

□ヒトにおける知見

腎性浮腫患者9名に投与期間8週間に1-6回の静脈内投与を行った結果、累積投与量は80-325 gであった。その結果、肝肥大の徴候はみられず、その他の合併症もなかった。9名中5名の尿中には、投与10-30日間で投与量の5.5%~38%が排泄された。(Johnson & Newman, 1945)¹⁾

□引用文献

- 1) Arabic gum (WHO Food Additives Series No. 5)
- 2) Arabic gum (WHO Food Additives Series 17)
- 3) Gum arabic (WHO Food Additives Series 26)
- 4) Arabic gum (FAO Nutrition Meetings Report Series 46a)

| メニューへ |

和名 アラビアゴム末

英文名 Powdered

CAS

別名

収載公定書 JP(14)

用途 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, コーティング剤, 糖衣剤, 粘着剤, 賦形剤, 分散剤

最大使用量

経口投与 1g、筋肉内注射 40mg、皮下注射 12.5mg、一般外用剤 30mg/g、舌下適用 460mg、直腸腔尿道適用 4g、歯科外用及び口中用 510mg

反復投与毒性

モルモット20匹にアラビアゴム末を15%濃度で飼料に混入して6週間与えた。対照群10例にはアラビアゴム末を加えない飼料を与えた。投与群で体重増加が良かった。(Booth et al., 1949)¹⁾

以下については該当文献なし【アラビアゴム】を参照

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

引用文献

1) WHO Food Additives Series No. 5

| メニューへ |

和名 アラントイン
英文名 Allantoin

CAS 97-59-6

別名 5-ウレイドヒダントイン

収載公定書 薬添規(2003) 局外規(2002) 粧原規・粧配規 USP/NF(28/23) EP(5)

用途 湿潤剤, 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)	100-1000µg/plate (±S9)	<input type="checkbox"/> 陰性	Andrews AW, 1984 ¹⁾

癌原性
F344系ラット1群雌雄20または24例に、アラントインを0.2%含む飼料を106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⁾ (Lijinsky 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, Lijinsky W, Snyder SW, Mutagenicity of amine drugs and their products of nitrosation, Mutat. Res., 1984;135: 105-108.

2) Lijinsky W, Induction of tumors in rats by feeding nitrosatable amines together with sodium nitrite, Food Chem. Toxicol., 1984; 22: 715-720.

|メニューへ|

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council