

和名 アラントイン・dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム
英文名 Allantoin Sodium-dl-Pyrrolidonecarboxylate

CAS

別名 アラントインナトリウムDL-ピロリドンカルボキシレート(108566)

収載公定書 薬添規(2003)

用途 湿潤剤

最大使用量
一般外用剤 2mg/g

以下については該当文献なし

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

| メニューへ |

和名 アルキルアリルポリエーテルアルコール

英文名 Alkylallyl Polyether Alcohol

CAS

別名

収載公定書

用途 界面活性剤

最大使用量

一般外用剤 100mg/mL、その他の外用 100mg/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

引用文献

| [メニューへ](#) |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム液
英文名 Sodium Alkyl-naphthalene Sulfonate Solution

CAS

別名

収載公定書

用途 可溶(化)剤

最大使用量

一般外用剤 0.21mg/g

以下については該当文献なし

単回投与毒性

反復投与毒性

遺伝毒性

癌原性

生殖発生毒性

局所刺激性

その他の毒性

ヒトにおける知見

引用文献

| [メニューへ](#) |

和名 アルギン酸
英文名 Alginic acid

CAS 9005-32-7

別名 Norgine, polymannuronic acid

収載公定書 薬添規(2003)食添(7) USP/NF(27/22) EP(4) FDA

用途 賦形剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤

最大使用量

984 mg, 眼科用剤 1 mg/g

JECFAの評価

委員会は第35回会議の報告書の2.2.3項にある同様の作用を有する低吸収化合物(セルロース類, 多価アルコール, ゴム, デンプン類)では, 通常『ADIを特定しない』と設定していることから, アルギン酸, 並びにそのアンモニア塩, カルシウム塩, カリウム塩及びナトリウム塩においても『ADIを特定しない』と設定した。しかしながら, この作用を有する他の化合物と同様に, 多量の摂取により緩下作用を生ずる可能性があることを指摘した。

単回投与毒性

| 化合物 | 動物種 | 投与経路 | LD50 | 文献 |
|-------|-----|------|------|---------------------------|
| アルギン酸 | ラット | 腹腔内 | 1600 | 1) (Thienes et al., 1957) |

反復投与毒性

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

遺伝毒性

| 試験 | 試験系 | 濃度 µg/plate | 結果 | 文献 |
|----------|--------------------------|------------------------------|----|--------------------------------------|
| 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 (TA98, TA100) | 0-4.2 mg/mL | 陰性 | De Veer I, et al, 1994 ²⁾ |
| 優性致死試験 | マウス (ICr/Ha Swiss系) | 82, 200, 1000 mg/kg, i.p. | 陰性 | 1) (Epstein et al., 1972) |

癌原性

幼若マウス(ICR/HA系)の生後1, 7, 14及び21日に, それぞれ0.1及び0.2 mLのアルギン酸懸濁液(10, 100 mg/mL)もしくは媒体を頸部皮下に投与した(アルギン酸投与群の総投与量は6及び60 mg)。通常飼料で49~53週間飼育した。各群の動物数は, 媒体対照群, 6 mg群及び60 mg群でそれぞれ170, 20及び79匹であった。腫瘍発生率は, 正常範囲内であった。投与21日には6 mg群の20匹中16匹が, 60 mg群では79匹中16匹が生存し, 媒体対照群では170匹中147匹の生存が認められた。投与49週には6 mg群の20匹中10匹が, 60 mg群では79匹中11匹のみが生存し, 媒体対照群では170匹中118匹の生存が認められた。低用量群の動物数が限定されていること, 高用量群の生存数が少ないこと及び試験期間が短いことから, 本試験はアルギン酸のがん原性を評価するのに適当ではないものと考えられた。1) (Epstein et al., 1970)

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

□ヒトにおける知見

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

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

6人の本態性高血圧患者に、アルギン酸カリウムを10%を含むアルギン酸の45gを5～9週間毎日服用させた。また、浮腫状態にある3人の患者には同用量を約1週間服用させた。良好な耐容性がみられ、胃腸管障害も発現しなかった。(Gill & Duncan, 1952)

5人の健康成人男性ボランティアに、アルギン酸ナトリウムの175 mg/kg/日を7日間投与した後、200 mg/kg/日を16日間投与した。毎日の服用量は、1日量を3回に分けて間隔をおいて投与した。被験液は、秤取したアルギン酸ナトリウムを冷却した蒸留水220 mLに加え速やかに攪拌することにより作製した。その後24時間は、各ボランティアが服用前にその親水コロイドを一定量のオレンジジュースに加え濃厚な液状ゲルに水和することを許可した。投与期間に先行して、同容量のオレンジジュースを投与する7日間の対照投与期間を設けた。投与期間中を通して、明らかなアレルギー反応に関する質問を行った。対照投与3日、被験液投与最終日である23日及び休業期間最終日である7日に、以下の項目について検査した。絶食下の血糖、血漿インスリン、呼気中水素濃度、血液学的検査 (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC, WBC, 白血球分画, 血小板), 及び血液生化学的検査 (Na, Cl, K, CO₂, Urea, LDH, AST, Bili, Al-p, P, Ca, TP, Alb, Crea, 尿酸塩, lipid, CHO, HDL, TG)。定期的尿検査は対照投与期間及び被験液投与期間3週に実施した。5日間の便収集は対照投与期間の2～6日及び被験液投与期間の16～20日に行った。糞便の輸送時間、湿重量、乾燥重量、水分含量、pH、潜血、中性ステロール、脂肪、揮発性脂肪酸、及び胆汁酸を測定した。アレルギー反応の報告及び発現はなかった。糞便の輸送時間に対する明らかな影響を示さずに乾燥重量及び湿重量並びに水分含量の顕著な増加が認められたことから、アルギン酸ナトリウムの膨張性物質様の作用が示唆された。pHには変化はみられなかった。揮発性酸は4人で増加がみられたが、1人は減少した。中性ステロール及び胆汁酸に変化はみられなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、インフルエンザに罹患した1人におけるいくつかの検査値を除いて異常は認められなかった。(Anderson et al., 1991)

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

□引用文献

- 1) FAO/WHO. WHO Food Additives Series 30, Thirty-ninth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je10.htm>)
- 2) De Veer I, Moriske HJ, Rueden H; Photochemical decomposition of organic compounds in water after UV-irradiation: Investigation of positive mutagenic effects; TOXICOL. LETT. 72(1-3):113-119, 1994

|メニューへ|

和名 アルギン酸ナトリウム

英文名 Sodium Alginate

CAS 9005-38-3

別名 キミツアルギン、ダックアルギン、テキサミド、アルギン酸ナトリウム

Algin、Alginic acid sodium salt [Merk Index]

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7) USP/NF(27/22) EP(4)

用途 安定(化)剤、基剤、結合剤、懸濁(化)剤、粘稠化剤、粘稠剤、分散剤

□最大使用量

経口投与 2.4g、その他の内用 90mg、一般外用剤 50mg/g、直腸腔尿道適用 40mg

歯科外用及び口中用 5.5mg/g

□GRAS(184.1724)

□JECFAの評価

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

□単回投与毒性

アルギン酸とその塩の急性毒性

| 化合物 | 動物種 | 投与経路 | LD50(mg/kg体重) | 文献 |
|------------|------|------|-----------------------|------------------------------|
| アルギン酸ナトリウム | □マウス | □静脈内 | □200未満 | Solandt, 1941 |
| アルギン酸ナトリウム | □マウス | □腹腔内 | □最小致死量 □(LDLo) 500 | Arora et al., 1968 |
| アルギン酸ナトリウム | □ラット | □経口 | □5000 | Woodward Research Corp. 1972 |
| アルギン酸ナトリウム | □ラット | □静脈内 | □1000 | Sokov, 1970 |
| アルギン酸ナトリウム | □ウサギ | □静脈内 | □約100 | Solandt, 1941 |
| アルギン酸ナトリウム | □ネコ | □腹腔内 | □約250 | Chenoweth, 1948 |
| アルギン酸ナトリウム | □ラット | □腹腔内 | □1600 | Thienes et al., 1957 |
| アルギン酸カルシウム | □ラット | □静脈内 | □64 | Sokov, 1970 |
| アルギン酸カルシウム | □ラット | □腹腔内 | □1407 | Sokov, 1970 |

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

□反復投与毒性

ラット 12日間反復投与毒性試験

Charles river CD系ラット雌雄4匹からなる群に、対照飼料(デンプン)あるいはアルギン酸ナトリウムを10%添加飼料を12日間供与した。糞便中の脂質はアルギン酸群では5倍に増加し、総血中コレステロールは低下したが、有意ではなかった。糞便中の総ステロール量は多少増加した¹⁾ (Mokady, 1973)。

ラット 2または4週間反復投与毒性試験

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

ラット 4週間反復投与毒性試験

21日齢のWistar系ラット雄10匹の群に、アルギン酸ナトリウムを0、0.5、1、2または3%添加した、10%カゼインまたは10%大豆タンパク質を含有する飼料を4週間供与した。アルギン酸ナトリウムはタンパク質効率(protein efficiency ratio)に影響は及ぼさなかった¹⁾ (Mouecoucou et al., 1990)。

ラット 10週間反復投与毒性試験

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

ラット 4または13週間反復投与毒性試験

Wistar系ラット雌雄各10匹から成る群(体重46.0~47.3 g)に低粘度のアルギン酸ナトリウムを0、5、15または45%で4または13週間混餌投与した。体重を毎週記録し、摂餌量を1~4週間、および12~13週間に測定した。最初の1週間は糞便を採取し、90日間定期的に糞便の外観を定期的に判定した。4週間後、対照群のうち1群、5%群および45%群を破棄した。13週間後に血液学的検査(ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球分画)を全ラットに実施した。14週目に全ラットを屠殺し、臓器の相対重量を測定し、全ラットの肉眼的および病理学的検査(約25箇所)の組織を実施した。

1週目に、45%アルギン酸ナトリウム群のラットは異常な脱毛を起こし、完全に脱毛した。試験の初期において45%群では激しい下痢が認められた。15%群では、1週目に異常な糞便の排泄はわずかしかなかった。45%群では、顕著な成長遅滞が見られた。15%群では、成長は正常であった。試験の最終2週間に、アルギン酸ナトリウムを他のロットに変更しなくてはならなくなった。新たなロットによる飼料を与えたところ、体重が急激に減少し、その後回復したが12週目の終わりになっても回復は完全ではなかった。試験最終週に15%群の摂餌量が低値であったのは被験物質のロットを変更したことが原因である。アルギン酸ナトリウムを与えたラットでは、摂餌量100 g当りの糞便量が著しく増加した。血液学的検査には異常は認められなかった。内容物を含む、あるいは含まない盲腸重量は、15%アルギン酸ナトリウム群で有意に増加した。肉眼的な観察では腫脹、拡張、重量増加した盲腸が認められた。病理組織学的検査では、15%投与群の雄10匹中6匹、および雌10例中3匹の膀胱で、乳頭腫の外観を呈する肥厚した尿路上皮を認めた。アルギン酸ナトリウム15%群の雄10匹中6匹、および雌10匹中2匹では、腎盂の肥厚したものも見られた尿路上皮の下、および/または腎乳頭の表面下に、わずかなカルシウム沈着を認めた。このような変化は対照群では認められなかった1) (Feron et al., 1967)。

ラット 128週間反復投与毒性/発がん性試験

雄のアルビノラット10匹から成る2群に、アルギン酸ナトリウムの市販製剤2種を5%濃度で生涯にわたって(最高128週)混餌投与した。寿命、最高体重、摂餌量および摂水量のデータに有害な影響は見られなかった。肉眼による剖検では異常は認められなかった。病理組織学的検査は実施されなかった1) (Nilson & Wagner, 1951)。

ラット(アルギン酸カリウム/カルシウム)

アルギン酸カリウムを5%混餌したところ、下剤として作用(下痢)したが、アルギン酸カルシウムの5%混餌投与では、このような作用は認められなかった1) (Thienes et al., 1957)。

ラット(アルギン酸)

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

イヌ 1年間反復投与毒性試験

ビーグル犬各6頭からなる群(雌雄同数に分割)に、アルギン酸ナトリウムを0、5、あるいは15%の濃度で1年間混餌投与した。体重増加、行動、外観、定期的な血液学的検査、試験終了時の尿検査、血中尿素窒素、血中グルコースおよび血清アルカリホスファターゼについては、正常であった。肉眼的および病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった1) (Woodard Research Corp., 1959)。

モルモット 10週間、7ヶ月間反復投与毒性試験

雄の成熟アルビノモルモット5匹からなる2群に対し、アルギン酸ナトリウム1%を10週間飲水投与した。さらに6匹からなる4群により、7ヶ月間試験を行った。有害な影響は認められず、結腸潰瘍は発生しなかった1) (Watt & Marcus, 1972)。

□遺伝毒性

表. アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸に関する遺伝毒性試験結果¹⁾

| 試験 | 試験系 | 濃度 μg/plate | 結果 | 文献 |
|--------|------------------------|--------------|------------------|----------------------|
| エームス試験 | Salmonella typhimurium | 最高10 mg/プレート | 陰性 ^{※1} | Isidate et al., 1984 |

| | | | | |
|---------|--------------------------------|---------------------------------|------|----------------------|
| 染色体異常試験 | Chinese hamster 肺細胞 (CHL細胞) | 最高10 mg/ml | 陰性※2 | Isidate et al., 1984 |
| 染色体異常試験 | Chinese hamster 卵巣細胞 | 1, 50, 100mg/mL | 陰性※2 | Larripa et al., 1987 |
| 優性致死試験 | マウス ICr/Ha Swiss | 82, 200, 1000 mg/kg, 体重腹腔内投与 | 陰性※3 | Epstein et al., 1972 |

※1 代謝活性化ありの試験

※2 代謝活性化なしの試験

※3 被験物質アルギン酸

□癌原性

マウス 89週間反復投与毒性/発がん性試験

Swiss系マウス(6週齢)雌雄各75匹からなる群に、対照飼料(加熱処理済みデンプン)、またはアルギン酸ナトリウム含有飼料を89週間投与した。アルギン酸ナトリウムの用量は漸増させて25%とした(投与39週目)。状態、行動、糞便の外観について連日観察した。体重は投与1、2、4週目に記録し、その後は4週間に1回記録した。投与87週目に各群の雌雄各5匹以上について摂水量を測定した。投与40週目および78週目に各群の雌雄10匹ずつについて血液学的検査を行った。投与78週目および86週目に一晚絶食後、各群の雌雄各10匹について血中グルコースおよび血中尿素窒素濃度を測定した。82週目に各群雄5匹以上について、投与86週目に各群雌8匹について尿検査を実施した。投与87週目に、生存している半数の雌雄の投与群の飼料を対照飼料に変更し、さらに2~5週間後に雄6~8匹について尿検査を実施した。投与82週目および85週目に各群雄4~5匹の糞便のpHを測定した。投与80週目に各群の雌雄10匹ずつ、および投与89~92週目に全生存動物を屠殺し、臓器重量の測定および肉眼的・病理組織学的検査を実施した。

雄の対照群では投与39~65週目に、雄のアルギン酸ナトリウム投与群では最後の6ヶ月間に、出血性心筋炎による死亡率が上昇した。これはこの系統のマウスで観察される現象である。アルギン酸ナトリウム投与群において、雄では投与8週目以降、雌では投与20週目以降に平均体重が減少した。極端に多量の摂水量(対照値の5~10倍)、尿量の増加、尿失禁の発生(雄8匹、雌2匹)、尿のpH上昇、尿比重の低下、血中尿素窒素量の増加、腎臓重量の増加、腎杯の拡張、遠位尿管拡張発現率の上昇から明らかなように、アルギン酸ナトリウムはマウスに対して腎毒性を示した。さらに、盲腸および結腸の腫脹や泌尿器系の変化が認められたが、これらの変化は、可逆的なものと考えられ、投与87週目に投与を中止した後、2~5週間以内に、完全あるいはほとんどで認められなくなった。回復期において、尿管内石灰沈着あるいは腎盂腔(pelvic space)での結石の発生率は低下しなかった。マウスでは、15%アルギン酸ナトリウムを与えたラットで認められたような、腎乳頭および腎盂上皮の過形成を伴った腎盂の石灰化は認められなかった。おそらく、多量の摂水量とともに低比重の多量の尿排泄があったため、25%アルギン酸ナトリウム投与群のマウス腎盂腔においてカルシウム濃縮による石灰化および石灰沈着が予防されたのであろう。さらにマウスでは、15%アルギン酸ナトリウムを与えたラットで認められたような、膀胱上皮の過形成は認められなかった。マウスにおいて、アルギン酸ナトリウムの発がん性作用は認められなかった1) (Til et al., 1986)。

マウス 21日間反復投与毒性/発がん性試験(アルギン酸)

幼児アルビノマウス(ICR/HA系)の頸部に、アルギン酸懸濁液(10および100 mg/ml)または溶媒のみを生後1日目に0.1 ml、7日目に0.1 ml、14日目に0.2 ml、21日目に0.2 ml皮下注射し(したがって、2試験群のアルギン酸総投与量は6および60 mgである)、通常飼料で49~53週間飼育した。試験開始時、溶媒対照群のマウスは170匹、6 mg投与群は20匹、60 mg投与群は79匹であった。腫瘍発生率は、対照範囲内であった。生後21日目における生存数は6 mg投与群で20匹中16匹、60 mg投与群では79匹中16匹であったのに対し、溶媒対照群では170匹中147匹であった。生後49週目における生存数は6 mg投与群で20匹中10匹、60 mg投与群では79匹中11匹のみであったが、溶媒対照群では170匹中118匹であった。低用量群のマウス匹数が限られており、高用量群の生存率が低く、試験期間が短期であったことから、本試験はアルギン酸の発がん性評価には不適切であったと判断されている1) (Epstein et al., 1970)。

ラット 128週間反復投与毒性/発がん性試験

雄のアルビノラット10匹からなる2群に、アルギン酸ナトリウムの市販製剤2種を5%濃度で生涯にわたって(最高128週)混餌投与した。寿命、最高体重、摂餌量および摂水量のデータに有害な影響は見られなかった。肉眼による剖検では異常は認められなかった。病理組織学的検査は実施されなかった1) (Nilson & Wagner, 1951)。

□ 生殖発生毒性
該当文献なし

□ 局所刺激性
抗原性

マウス 抗原性試験 マウス4匹にヒツジ赤血球を接種する4日前および接種当日に、アルギン酸ナトリウム (Mycrocystis pyriforma由来) 100 μ gを注射した。接種7日後にマウスから採取し、ヒツジ赤血球に対する抗体の有無について赤血球凝集反応により血清を調べた。アルギン酸ナトリウムによって赤血球凝集力価は有意に上昇した。しかし、再試験を行ったところ、結果は陰性であった1) (Mayer et al., 1987)。

□ その他の毒性

ラジウム (Ra) への影響

雄マウス (C57 Black, 3ヶ月齢) に226RaCl₂を単回腹腔内投与し、その3日目以降、10%アルギン酸ナトリウムを含有するパンを与えた(アルギン酸ナトリウム摂取量は13 g/kg体重)ところ、脱石灰化を認めずに大腿骨の226Ra含量が減少した。溶出した226Ra量は、226Raの腹腔内投与用量と無関係であった。血中226Ra量は2倍に増加し、糞便中の226Raは60%増加した。尿中226Ra濃度は有意には変化しなかった1) (Kestens et al., 1980)。

マウス (BALB/c, 3ヶ月齢) に226RaCl₂の強制経口投与2時間前に6%アルギン酸ナトリウム含有のパンを与えたところ、Ra吸収量(全身について測定)が1/100以下に低下した。同様の試験において、47Ca吸収量は、対照と比べて1/1.2しか低下しなかった1) (Vanderborgh et al., 1971)。

ストロンチウム (Sr) への影響

雄のC57 黒色マウス(事前に85Srで3週間曝露した)に5%アルギン酸ナトリウム含有のパン生地 (dough) を与えたところ、血中85Sr量は増加した1) (Vanderborgh et al., 1971)。

血中85Srの増加は、腸管腔、血液および骨格間におけるSrの平衡が変化したためであるという仮説が立てられた1) (Van Barneveld et al., 1977)。

85Srで9週間曝露した雄のBlackマウスに対して、アルギン酸ナトリウムの腹腔内投与および経口投与(デンブンを含んだパン生地状飼料によって)を同時に行ったところ、血中85Srは5倍に増加した。肝臓、腎臓、および脾臓の85Sr含量はこのような併用投与によって4~6倍に増加した。尿による85Srの排泄は1.2倍、糞便による排泄は1.8倍に増加した。アルギン酸塩の混餌投与のみの場合、血中85Sr量は2.5倍に、肝臓、脾臓および腎臓の85Sr含量は1.5~2倍に増加した。糞便による85Srの排泄は2.1倍に増加したが、尿による排泄は多少低下した。アルギン酸塩の腹腔内投与のみの場合、血中85Sr濃度は2.3倍に、肝臓、脾臓および腎臓の85Sr含量は2.3~3.6倍に、尿中85Sr排泄量は1.7倍に増加したが、糞便の排泄量には変化はなかった。Srの生物学的半減期は、アルギン酸の混餌投与と腹腔内投与を併用すると、およそ半分になった。アルギン酸塩の混餌投与のみの場合、骨格からのSrの溶出速度は約40%上昇すると考えられる1) (Vanderborgh et al., 1978)。

ヒトおよび動物に対し、Sr同位体をアルギン酸塩投与前の非常に早い時期に、あるいはアルギン酸塩と共に投与したところ(大半の試験は経口投与)、Sr吸収量が減少した。動物での測定によると、Sr吸収量は1/10~1/1.2に低下した。Srの放射性同位体は死骸、骨格、大腿骨あるいは全身で検出された。ヒトについての報告によると、Sr吸収量は1/24~1/1.6に低下した。Srの放射性同位体は全身あるいは血漿で検出された1) (Vanderborgh et al. 1971)。

カルシウム (Ca) への影響

ラットに対して、10%アルギン酸ナトリウム添加した、または添加しない、カルシウムおよびリン酸塩添加飼料を与えた。カルシウムの吸収および骨格残留に影響は認められなかった1) (Slat et al., 1971)。

アルギン酸ナトリウム8 gを7日間連日服用した健康成人6名においてカルシウムバランスを検査したところ、通常の混合食をとった場合と比較してカルシウム吸収に阻害は認められなかった1) (Millis & Reed, 1947)。

アルギン酸ナトリウム1.5 gを投与した男性15名中14名では、ストロンチウムの消化管内容物が1/2に減少した。一方、カルシウムの吸収はほとんど影響を受けなかった1) (Harrison et al., 1966)。

アルギン酸ナトリウムを添加した、または添加しない通常食を取ったヒト被験者4名で、 ^{47}Ca および ^{85}Sr の吸収および残留を比較した。アルギン酸塩15~20 g/日を7日間与えた。アルギン酸塩によって ^{85}Sr の残留量は約70%低下し、 ^{47}Ca の残留量は7%低下した。Na、K、MgまたはPの排泄パターンに変化は認められなかった1) (Carr et al., 1968)。

バリウム(Ba)への影響

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

その他の無機物への影響

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

雄ラット6匹からなる群に、Pb(酢酸鉛として)をCd(水酸化カドミウムとして)とともに4週間混餌投与した。添加量は、Pb 200 mg/kg、Cd 5 mg/kgであった。さらに、飼料1 kgに対してアルギン酸40 gを混餌した。雄ラット10匹からなる対照群にはアルギン酸無添加のPb/Cd添加飼料を与えた。肝臓、腎臓、大腿骨のPbおよびCd沈着量を測定した。アルギン酸混餌群には成長抑制が認められた。アルギン酸はCd沈着量に影響を与えなかったが、大腿骨および腎臓のPb含量は2倍になった

雄ラット6匹からなる5群に、アルギン酸0、1、5、10、40 gを4日間混餌投与した。投与3日目に、全ラットに対して放射活性のあるPb 2 μg を含有する生理食塩水0.2 mlをゾンデで強制経口投与した。投与4日目にラットを屠殺し、血液、十二指腸粘膜、肝臓、腎臓、および内臓を除いた死骸の放射活性を測定した。飼料1 kg当たりアルギン酸1 gの混餌でも、すでにPb残留量は増加していた1) (Rose & Quarterman, 1987)。

ボランティア被験者3名の限定的な試験では、アルギン酸塩サプリメント摂取により ^{203}Pb の吸収量は変化しなかった1) (Harrison et al., 1969)。

離乳した雄のSprague-Dawley系ラット12匹からなる2群に对照飼料、あるいはトウモロコシデンプンに代えて10%アルギン酸ナトリウムを混合した飼料を8日間与えた。アルギン酸ナトリウム投与群では、糞便の乾燥重量が顕著に増加した。CaおよびZn吸収に対してアルギン酸ナトリウムによる影響はなかった。鉄(Fe)、クロム(Cr)およびコバルト(Co)の吸収はアルギン酸ナトリウム投与群で有意に低下した1) (Harmut-Hoene & Schelenz, 1980)。

ビタミンへの影響

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

□ヒトにおける知見

健常成人 7日間反復投与試験

健常成人6名にアルギン酸ナトリウム8 gを7日間連日投与したところ、有害な影響は認められなかった1) (Millis & Reed, 1947)。

ヒト(患者) 7日間反復投与試験(アルギン酸塩)

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

健常成人 23日間連日投与試験

健常成人被験者5名にアルギン酸ナトリウム175 mg/kg体重/日を7日間与え、その後さらに16日間200 mg/kg体重を与えた。1日の投与量は、3回分に量り分け、各日に一定間隔で摂取させた。各服用分は、重量を測ったアルギン酸ナトリウムを素早く攪拌しながら冷却蒸留水220 mlに加えて調製した。次に、その親水コロイドを24時間水と和させて、液体ゲルにした。各被験者は、分量を測定したオレンジジュースをそれに加えて

摂取した。投与期間の前に、7日間の初期対照期間を設けた。その期間中に、投与期間に摂取するのと同量のオレンジジュースを連日摂取させた。投与期間中に明らかなアレルギー反応を考慮した。初期対照期間の3日目、投与期間23日間の最終日、および回復期間7日間の最終日に、次のようなパラメータについて調べた。空腹時血糖値、血漿インスリン、呼気水素濃度、血液学的パラメータ(ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数)および生化学的パラメータ(Na、Cl、K、CO₂、尿素、乳酸デヒドロゲナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、リン酸、Ca、蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿酸、脂質、コレステロール、高密度リポ蛋白、コレステロール、トリグリセリド)。初期対照期間および投与第3週に一般的な尿検査を実施した。初期投与期間2日目～6日目、および投与期間の16～20日目に、5日間の糞便を採取した。糞便通過時間、湿重量、乾燥重量、水分含量、pH、潜血、中性ステロール、脂肪、揮発性脂肪酸および胆汁酸を測定した。アレルギー反応は報告されず、また認められなかった。腸内通過時間に有意な変化なく、糞便の乾燥重量および湿重量、水分含量が有意に増加することから明らかなように、アルギン酸ナトリウムは中等度の効果がある便増量剤として作用する。糞便のpHは正常値を保った。糞便の揮発性酸総量は、被験者4名で増加したが、1名で減少した。糞便の中性ステロール総量および個々の中性ステロール量、胆汁酸総量および個々の胆汁酸量に変化はなかった。血液学的パラメータ、生化学的パラメータ、および尿検査パラメータには、有意な変化はみられなかった。ただし、インフルエンザに罹患した被験者1名では、いくつかのパラメータに変化が認められた¹⁾ (Anderson et al., 1991)。

ヒト(高血圧患者)5-9週間反復投与試験(アルギン酸カリウム、アルギン酸) 本態性高血圧患者6名に、アルギン酸カリウムを10%含有するアルギン酸45 gを、5～9週間連日投与した。浮腫性疾患患者3名に同用量で約1週間投与した。この投与による有害作用、胃腸障害は認められなかった¹⁾ (Gill & Duncan, 1952)。

アルギン酸塩加工工場作業員の所見

肺過敏症について、アルギン酸塩工場で乾燥製粉した海藻や純粋なアルギン酸塩化合物の粉塵に曝されている作業員208名を検査した。これらの作業員208名のうち15名は作業時の粉塵曝露に起因する症状を明らかに示していた。血清検査では、明らかな症状が認められた作業員15名中8名および症状を認めなかった作業員1名の血清で、調製抽出物に対する沈降抗体が認められた。

これら作業員16名の胸部X線所見は正常であった。作業関連の呼吸器症状または血清中の沈降抗体のいずれか、あるいはその両方(12名中3名)が認められる作業員12名を、生の海藻粉末で人工的に汚染した環境に最高1時間曝露した。曝露前、曝露直後、1、3、5、および24時間後に、肺機能を評価した。急性で、時に重度の気道閉塞が現れ、その後、遅れて伝達因子(transfer factor)の低下により肺容量の低下が発生したことから明らかなように、回復可能かつ有意な肺機能の低下が認められた¹⁾ (Henderson et al., 1984)。

引用文献

1) WHO Food Additive Series No.30 Alginic acid Alginic acid and its Ammonium, Calcium, Potassium and Sodium salts 1992 (accessed ; Sep. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je10.htm>.)

|メニューへ|

和名 アルギン酸プロピレングリコールエステル
英文名 Propylene Glycol Alginate

CAS 9005-37-2

別名 アルギン酸プロピレングリコール

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7) 粧原基・粧配規(1999) USP(27) FDA

用途 安定(化)剤, 基剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, 粘稠化剤, 粘稠剤, 分散剤

□最大使用量

経口投与 240 mg, 一般外用剤 11 mg/g

□GRAS

□JECFAの評価

委員会は、他の低吸収化合物(セルロース類, 多価アルコール, ゴム, デンプン類及び他のアルギン酸塩)を用いた動物実験において認められた同様の作用(成長抑制及び軟便)に注目していた。

委員会は、アルギン酸プロピレングリコールのADIは、開示されるプロピレングリコール量によってのみ制限されることを繰り返した。アルギン酸プロピレングリコールには、36%までプロピレングリコールが含まれる。この量すべてが加水分解すると仮定すると、プロピレングリコールのADIが0-25 mg/kgであることを考慮し、アルギン酸プロピレングリコールのADIとして0-70 mg/kg (100/36 x 25)を設定した。委員会はプロピレングリコールに関する新たな毒性試験に気がついてしたが、その化合物は対象となっていなかったため、そのデータは検討されなかった。

委員会はプロピレングリコールについて将来の会議で討議することを推奨した。アルギン酸プロピレングリコールのADIは、プロピレングリコールのADIをもとに設定されていることから、同化合物についても同じ会議において再度討議することが推奨された。

□単回投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD50(mg/kg体重) | 文献 |
|-------|------|---------------|-----------|
| マウス | □経口 | □7800 | FDRL,1976 |
| ラット | □経口 | □7200 | FDRL,1976 |
| ハムスター | □経口 | □7000 | FDRL,1976 |
| ウサギ | □経口 | □7600 | FDRL,1976 |

1群60匹のラットにアルギン酸プロピレングリコールの5 g/kgを強制経口投与もしくは50%~70%含有飼料の混餌投与により24時間供与した。悪影響は観察されなかった。投与14日後剖検において、化合物投与に関連した異常は認められなかった。(Woodard Res. Corp., 1972)

コーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールの10 gを経口投与したラットにおいて、一過性の機能低下が認められた。他に異常は認められなかった。(Newell & Maxwell, 1972)

滅菌水で調製した2%アルギン酸プロピレングリコール水溶液の2 mLを、ウサギの皮下もしくは筋肉内に投与した結果、剖検及び組織学的検査において異常は認められなかった。腹腔内及び静脈内への同用量の投与において、全身性の影響は認められなかった。(Ouer et al., 1935)

□反復投与毒性

1群10匹のマウス(体重12-18 g)4群に、0, 5, 15あるいは25%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を12か月供与した。投与39週に対照群及び15%含有飼料群の各1例を殺処分した。25%含有飼料群では、死亡率の増加、最大体重の低下、摂餌量の低下及び摂水量の増加が認められた。

15%含有飼料群では、最大体重及び摂餌量の軽度の低下が認められた。これは、おそらく飼料の水分吸収が増加し摂餌量を制限するのに十分な容積になったためと考えられた。(Nilson & Wagner, 1951)

ラット

1群6匹の雌性ラット2群に、21.5%アルギン酸プロピレングリコール及び21.5%グルコース含有飼料もしくは

21.5%グルコース含有通常飼料を4週間供与した。4週間投与後、各群2匹の動物を剖検し、残りの各群4匹の生存例には、さらに4週間通常飼料を供与した。その後、最初の対照群には21.5%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を、被験物質投与群には通常飼料を、それぞれ2週間供与した。被験物質投与群では軽度の発育遅延がみられたが、一般状態及び行動に異常は認められなかった。被験物質投与群では、粘液便が認められた。4週間投与後に剖検した各群2匹における肝臓、腎臓及び腸管の病理組織学的検査において異常は認められなかった。(MRCL, 1951)

15匹の雄性ラットに、5%(w/w)アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を30日間供与した。下痢は観察されず腸の動きも正常であった。尿検査において異常は認められなかった。すべてのラットにおいて盲腸の拡張がみられ、5匹においては回腸の一部の拡張が観察された。12匹のラットにおいては、軟性内容物を含む様々な程度の結腸の拡張が認められた。10匹のラットにおいて、軟らかい異常な型の糞が観察された。剖検においてその他の異常はみられなかった。病理組織学的検査は実施しなかった。(Anderson et al., 1991)

モルモット

1群3匹のモルモットの4群に、0, 5, 10もしくは15%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を26週間供与した。被験物質投与群において体重増加量の低下がみられたが、摂餌量に対照群との差は認められなかった。病理組織学的検査において、明らかな病変は認められなかった。(Nilson & Wagner, 1951)

ネコ

8匹の投与群及び1匹の対照群のネコに、ドッグフード及びサケ缶からなる飼料に、0, 5, 10あるいは15%の濃度でアルギン酸プロピレングリコールを添加し88日～111日間供与した。被験物質投与群の動物は、飼料の物性により摂食及び嚥下が困難であった。これらの動物は1日当たり100g以上のドッグフード及び30g以上のサケ缶を摂取できず、そのため体重が減少した。10及び15%含有飼料投与群では、軟便の発現頻度の増加が認められた。剖検及び病理組織学的検査において明らかに異常は認められなかった(詳細は不明)。(Nilson and Wagner, 1951)

ニワトリ

13日齢のニワトリ4群(1群の例数は不明)に0, 5, 10あるいは15%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を3～7週間供与した。すべての投与群において、摂食困難による成長率の低下が認められた。病理組織学的検査において、軽度の一過性の組織学的変化が対照群及び投与群で認められた(詳細は不明)。(Nilson & Wagner, 1951)

イヌ

1群雌雄3匹のビーグル犬3群に、0, 5あるいは15%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を1年間供与した。糞便の状態は15%含有飼料群で変動した。体重増加及び摂餌量は正常であった。血液学的検査値(詳細は不明)、血清尿素窒素、血清アルカリホスファターゼ及び血糖、並びに尿検査値(詳細は不明)に対する影響は認められなかった。臓器重量(10臓器)に対照群との差はみられなかった。病理組織学的検査(21組織)において、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。(Woodard, 1959)

□ 遺伝毒性

| 試験 | 試験系 | 濃度 | 結果 | 文献 |
|-----------|-------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------------|
| 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌(6菌株) | ～10 mg/plate | 陰性 ¹ | Ishidate et al., 1984 |
| 染色体異常試験 | ネズミチフス菌(2菌株) | 5% w/v | 陰性 ² | SRI, 1972 |
| 染色体異常試験 | ネズミチフス菌(3菌株) | ～0.6% | 陰性 ¹ | LBI, 1975 |
| 体細胞組み換え試験 | 酵母(D3) | ～1% w/v | 陰性 ² | SRI, 1972 |
| 体細胞組み換え試験 | 酵母(D4) | 2.5, 5.0, 10% | 陰性 ¹ | LBI, 1975 |
| 宿主経路試験 | マウスにネズミチフス菌(TA1530, G46)をi.p. | ～5 g/kg, p.o.(1～5日) | 陰性 | SRI, 1972 |
| 宿主経路試験 | マウスに酵母(D3)をi.p. | ～5 g/kg, p.o.(1～5日) | 陰性 | SRI, 1972 |
| 染色体異常試験 | CHL細胞 | ～1.0 mg/mL | 陰性 ² | Ishidate et al., 1984; 1988 |
| 体細胞組み換え試験 | ヒトWI-38細胞 | ～1.0 mg/mL | 陰性 ² | SRI, 1972 |

| | | | | |
|--------|-------|----------------------------------|----|-----------|
| 小核試験 | ラット骨髄 | 0.03, 2.5, 5.0 g /kg, p.o.(1~5日) | 陰性 | SRI, 1972 |
| 優性致死試験 | ラット | 0.03, 2.5, 5.0 g /kg, p.o.(1~5日) | 陰性 | SRI, 1972 |

※1 代謝活性化存在下及び非存在下

※2 代謝活性化非存在下

□ 癌原性

1群雌雄各10匹のラット(4週齢)の4群に、0, 5, 15もしくは25%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を寿命に相当する期間供与した。15及び25%含有飼料群では、生存日数の軽度の短縮及び摂餌量の軽度の低下が認められた。投与群のみでなく対照群のラットにおいても、心筋の線維化、肺炎及び加齢に伴う複合的な蓄積性の疾患による死亡がみられた。毒血症もしくは腸管に対する局所刺激性を示唆する病変は認められなかった。大容積の飼料は軟便及び粘性の便、並びに栄養失調による体重低下の原因と考えられた。臓器重量は測定しなかった。主要組織(肝臓、腎臓、脾臓、心臓、脳、肺、胃、小腸、大腸、卵巣/精巣)の病理組織学的検査において、異常はみられなかった。第5群の動物には15%アルギン酸プロピレングリコールを添加した別の基礎飼料を供与した。この群では摂餌量及び摂水量の増加が認められた。糞便も正常であった。この群は投与37週でト殺した。(Nilson & Wagner, 1951)

1群雌雄20匹のラットに、多世代試験の親動物として0%及び5%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を2年間供与した。各群の雌雄各2匹を、投与1年に病理組織学的検査のためにト殺した。2年後のF0動物の生存率は、対照群では雄で67%、雌で78%、投与群では雄で56%、雌で58%であった。生存期間は761日であった。一般状態、皮膚、被毛、眼、平均体重、もしくは血液学的検査(雌雄各4匹/群)において異常は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査(主要6臓器)において、投与に起因した異常は認められなかった。(Morgan, 1959)

□ 生殖発生毒性

雌雄各20匹のラットに、0%及び5%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を供与した。5~6ヵ月後、F1動物を得るために何匹かの動物を交配させた。雌雄各7匹を対照群とし、雌雄各10匹を投与群に設定した。F1動物においても同様の飼料を供与し、4ヵ月後F2動物を得るために交配させた。F2動物は、雄9匹雌10匹を対照群に、雄9匹雌10匹を投与群に設定し、同様の飼料を供与した。F0動物は761日間生存したが、F1及びF2動物は202日及び212日にそれぞれト殺した。死亡率、一般状態、平均体重、生殖能、妊娠データ、哺育、並びにF1及びF2の生存率において、対照群との差は認められなかった。F2動物においてのみ血液学的検査を実施したが、異常は認められなかった。臓器重量は測定しなかった。剖検及び主要な6臓器の病理組織学的検査において異常はみられなかった。(Morgan, 1959)

1群22~32匹の妊娠マウス(CD-1)に、コーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールの0, 8, 36, 170あるいは780mg/kg/日を妊娠6~15日に経口投与した。170 mg/kg/日群まで、着床、母動物及び胎児の生存への影響は認められなかった。軟組織及び骨格の異常発現頻度は、対照群における自然発生性の頻度と差異はなかった。780 mg/kg/日群では、母動物毒性がみられ、32例中7例が死亡した。生存母動物及び胎児は、飼育期間中すべての点において正常であった。(FDRL, 1972)

1群24匹のWistar系妊娠ラットに、コーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールの0, 7, 33, 155あるいは720 mg/kg/日を妊娠6~15日に経口投与し、妊娠20日に帝王切開し、母動物及び胎児について病理学的影響及び催奇形性について検査した結果、被験物質投与の影響は認められなかった。(FDRL, 1972)

1群20~23匹の妊娠ゴールデンハムスターに、コーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールの0, 7, 33, 150あるいは700 mg/kg/日を妊娠6~10日に経口投与した。妊娠14日に帝王切開を行った。母動物に対する毒性及び生殖への影響は認められなかった。胎児検査において、被験物質投与の影響はみられなかった。(FDRL, 1974a)

1群10~15匹の妊娠ウサギに、コーンオイルに懸濁したアルギン酸プロピレングリコールの0, 8, 37, 173あるいは800 mg/kg/日の用量を妊娠6~18日に経口投与し、妊娠29日に帝王切開を行った。黄体数、着床数、吸収胚数、生存・死亡胎児数及び胎児体重に差はみられなかった。胎児の外表検査では外表異常は認められなかった。投与群の胎児の内臓及び骨格検査において、対照群の胎児との差は認められなかった。(FDRL, 1974b)

□局所刺激性

アルギン酸プロピレングリコールの水性半固形物質を損傷皮膚に適用、もしくは乾燥粉末を眼に適用したウサギにおいて、刺激性を示唆する反応は認められなかった。(Woodard Res. Corp., 1972)

ウサギにアルギン酸プロピレングリコールの6.2, 12.5及び25mg/kgを静脈内、腹腔内、筋肉内もしくは皮下投与した結果、投与局所及び全身性のいずれの影響も認められなかった。(Steiner & McNeely, 1951)

□その他の毒性

2匹のラットに通常飼料を6か月間供与し、その後、5%アルギン酸プロピレングリコール含有飼料を3週間供与した後2週間通常飼料を供与した。腸内細菌叢の微生物学的検査において、対照との比較により乳酸桿菌数及び好気性菌数の低下がみられたが大腸菌数の増加が認められた。嫌気性菌数に対照との差は認められなかった。(Woodard, 1959)

□ヒトにおける知見

誤用

その他

複数の物質に対するアレルギーをもつ50人に、アルギン酸プロピレングリコールの種々の希釈液を皮内投与し検査した。個人もしくは家族にアレルギー歴のない50人を対照とした。11人(試験群8人、対照群3人)に軽度から中等度の皮膚反応が認められた。このうちの5人(すべて試験群)の最大反応時にアルギン酸プロピレングリコールを摂取させたところ、3人に再現性のある軽度のアレルギー反応が認められた。ごく軽度の皮膚反応を示した対照群の3人においてはアルギン酸プロピレングリコールの経口摂取によるアレルギー反応は認められなかった。(Ouer, 1949)

5人の健康成人男性ボランティアに、アルギン酸プロピレングリコールの175 mg/kg/日を7日間服用した後、200 mg/kg/日を16日間服用した。毎日の服用量は、1日量を3回に分け間隔をおいて投与した。被験液は、秤取したアルギン酸ナトリウムを冷却した蒸留水220 mLに加えて速やかに攪拌することにより作製した。その後24時間は、各ボランティアが服用前にその親水コロイドを一定量のオレンジジュースに加え濃厚な液状ゲルに水和することを許可した。

服用期間に先行して、同容量のオレンジジュースを服用する7日間の対照投与期間を設けた。投与期間中を通して、明らかなアレルギー反応に関する質問を行った。対照投与3日、被験液投与最終日である23日及び休薬期間最終日である7日に、以下の項目について検査した。

絶食下の血糖、血漿インスリン、呼気中水素濃度、血液学的検査 (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC, WBC, 白血球分画, 血小板), 及び血液生化学的検査 (Na, Cl, K, CO₂, Urea, LDH, AST, Bili, Al-p, P, Ca, TP, Alb, Crea, 尿酸塩, lipid, CHO, HDL, TG)。定期的尿検査は対照投与期間及び被験液投与期間3週に実施した。5日間の便採取は対照投与期間の2~6日及び被験液投与期間の16~20日に行った。糞便の輸送時間、湿重量、乾燥重量、水分含量、pH、潜血、中性ステロール、脂肪、揮発性脂肪酸、及び胆汁酸を測定した。アレルギー反応の報告及び発現はなかった。

アルギン酸プロピレングリコールの糞便(pH, 水分含量, 湿重量及び乾燥重量)への影響は認められなかった。糞便の輸送時間は3人は変化がみられず、一人は延長し一人は短縮した。便の揮発性脂肪酸及び胆汁酸に変化はみられなかった。中性ステロール及びコレステロールの低下が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において顕著な変化は認められなかった。(Anderson et al., 1991)

□引用文献

1) FAO/WHO. WHO Food Additives Series 32, JECFA 41/159

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 アルファチオグリセリン

英文名 α -Thioglycerol

CAS 96-27-5

別名 α -チオグリセリン、1-チグリセロール、thioglycerin

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

用途 抗酸化剤

最大使用量

静脈内注射 25mg、筋肉内注射 25mg、皮下注射 25mg

以下については該当文献なし

単回投与毒性

反復投与毒性

遺伝毒性

癌原性

生殖発生毒性

局所刺激性

その他の毒性

免疫に対する作用

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

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

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

| メニューへ |

和名 アルブミン
英文名 Albumin

CAS 9006-50-2

別名 乾燥脱糖卵白

収載公定書

用途 安定(化)剤、軟化剤

最大使用量

経口投与 2.6mg、静脈内注射 10mg

【添加物事典でいうアルブミンは、別名のごとく乾燥脱糖卵白であるが、以下のデータにはヒト血清アルブミンを含み、USP及びEPIに収載されている。】

単回投与毒性

LD50 (Rowe RC ed., 2003)¹⁰⁾

| 動物種 | 投与経路 | LD50 | 文献 |
|-------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| マウス | <input type="checkbox"/> 静脈内 | <input type="checkbox"/> 18 mg/kg | Lewis RJ, ed. 2000 ⁴⁾ |
| ラット | <input type="checkbox"/> 静脈内 | <input type="checkbox"/> 17 mg/kg | Lewis RJ, ed. 2000 ⁴⁾ |
| モルモット | <input type="checkbox"/> 静脈内 | <input type="checkbox"/> 19 mg/kg | Lewis RJ, ed. 2000 ⁴⁾ |

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

副作用

添加剤としてのアルブミンは、基本的には無毒性かつ無刺激性物質として主として注射剤に使用される。アルブミンの点滴静注により、まれに悪心、嘔吐、流涎、悪寒及び発熱が発現する。蕁麻疹及び発疹が報告されている。アナフィラキシーショックを含むアレルギー反応も発現し得る。重度の貧血もしくは心臓疾患患者に対するアルブミンの点滴静注は、禁忌とされている。透析患者及び未成熟な幼児に対しては、200 µg/L未満のアルミニウムを含有するアルブミン溶液を使用すべきである。⁸⁾ (Quagliari DA, 1988)

低血圧

心臓手術中に4%血清アルブミンもしくは0.9%生理食塩液で置換した69例の患者の調査の結果、アルブミンの静脈内注射もしくは点滴静注により36例中4例に明らかな血圧の低下が認められた。点滴静注の中止により、血圧は上昇した。4例中3例において、再現性が認められた。手術前にACE inhibitorを投与された4例中3例において、この逆説的な低血圧が認められた。4%血清アルブミンによる副作用は持続するものではないが、ACE inhibitorを投与されている患者の手術後の救急蘇生としてのアルブミンの使用は適切ではないかもしれない。³⁾ (Howard et al, 2001)

アルブミンもしくは血清蛋白分画の急速点滴静注による低血圧が報告されている。

(Finlayson, 1980; AMA, 1983¹⁾; Alving et al, 1978; Ring et al, 1974⁹⁾; Bland et al, 1973²⁾; Harrison et al, 1971) しかしながら、アルブミンの影響は血清蛋白分画より大きなものではなかった。²⁾ (Bland et al, 1973)

感作性

正常血清アルブミン及び血漿タンパク分画投与により、振戦、悪寒、発熱、蕁麻疹、血圧の変動、悪心及び嘔吐等のアレルギー反応が報告されている。⁹⁾ (Ring et al, 1974; Finlayson, 1980; AMA, 1983¹⁾)

免疫抑制剤投与、腹部手術、もしくは外傷による四肢麻痺のために胸管ドレナージを行った14人の患者において、正常血清アルブミン投与によるアレルギー反応の報告があり、5～20%濃度のアルブミンを単回投与(12人)、2回投与(2人)した。16件のアレルギー反応が報告され、投与後1～2時間以内が3件、1～6日後の発現が13件であった。初めの症状として、悪寒、発熱、心拍数増加がみられ、その後、蕁麻疹、血圧の上昇もしくは下降が認められた。⁹⁾ (Ring et al, 1974)

催奇形性・妊婦への影響

FDA, Pregnancy category C (Prod Info AlbuminarR-25, 1999)⁵⁾

ヒト及び動物における催奇形性試験は実施されていない。妊婦への投与は明らかな必要性が認められた場合にのみ行うべきである。⁵⁾ (Prod Info AlbuminarR-25, 1999)

□引用文献

- 1) AMA Council on Drugs: AMA Drug Evaluations. American Med Assoc, Chicago, 1983.
- 2) Bland JHL, Laver MB & Lowenstein E: Vasodilator effect of commercial 5% plasma protein fraction solutions. JAMA 224(13):1721-1724, 1973.
- 3) Howard G, Downward G & Bowie D: Human serum albumin induced hypotension in the postoperative phase of cardiac surgery. Anaesth Intensive Care 29:591-594, 2001.
- 4) Lewis RJ ed.: Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 10th ed. New York: Wiley, 2000: 94.
- 5) Product Information: Albuminar(R)-25, human albumin. Centeon, King of Prussia, PA, USA, 1999.
- 6) Product Information: Albuminar(R)-5, human albumin. Centeon, King of Prussia, PA, USA, 1999.
- 7) Product Information: Plasbumin(R)-25, human albumin. Bayer Pharmaceutical Division, Elkhart, IN, USA, 1999.
- 8) Quagliaro DA, Geraci VA, Dwan RE, et al: Aluminum in albumin for injection. J Parenter Sci Technol 42: 187-190, 1988.
- 9) Ring J, Seifert J, Lob G et al: Human albumin incompatibility: clinical and immunological studies: Klin Wschr 52:595-598, 1974.
- 10) Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ ed.: Handbook of pharmaceutical excipients; 4th ed. Pharmaceutical Press, UK, 2003: 11

| メニューへ |

和名 アルモンド油
英文名 Almond Oil

CAS 8007-69-0

別名 扁桃油

収載公定書 薬添規(7) 粧原規・粧配規(第2版) USP(26)

用途 軟化剤

最大使用量

一般外用剤 525 mg/g

単回投与毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD50 | 文献 |
|-----|-----------------------------|---------|----------------------------|
| ラット | <input type="checkbox"/> 経口 | →5 g/kg | Levenstein I ¹⁾ |
| ウサギ | <input type="checkbox"/> 経皮 | →5 g/kg | Levenstein I 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

アルモンド油(Almond oil sweet)原液をヘアレスマウス及びブタの背部皮膚に貼付した結果、刺激性は認められなかった。Urbach F, Forbes PD, 1976 ¹⁾

アルモンド油(Almond oil sweet)原液をウサギの健常及び損傷皮膚に24時間貼付した結果、刺激性が認められた。Levenstein I, 1976 ¹⁾

その他の毒性

依存性

抗原性

アルモンド油(Almond oil sweet)原液をヘアレスマウス及びブタに投与して、光毒性を調べた。その結果、光毒性は認められなかった。Urbach F, Forbes PD, 1976 ¹⁾

ヒトにおける知見

誤用

該当文献なし

その他

アルモンド油(Almond oil sweet)を流動パラフィンに4%に溶解してヒトの皮膚に48時間閉塞パッチした結果、刺激性は認められなかった。Kligman, AM, 1976 ¹⁾

アルモンド油(Almond oil sweet)を流動パラフィンに4%に溶解してヒト24名に感作試験を実施した。その結果、感作性は認められなかった。Kligman AM, 1966, Kligman AM, Epstein W, 1975 ¹⁾

引用文献

1) Almond oil sweet Food Cosmet. Toxicol. 1979; 17: 709