

和名 ケイ酸マグネシウム
英文名 Magnesium Silicate

CAS 39365-87-2

別名 Magnesium Silicate Hydrate

収載公定書 JP(14) 粧原基(1999),粧配規外原規(1991) USP/NF(28/23) EP(5)

FDA

用途 滑沢剤, 吸着剤, 賦形剤, コーティング剤, 分散剤, 防湿剤

最大使用量
経口投与900mg

GRAS(182.2437)

単回投与毒性
該当文献なし

反復投与毒性
イヌ

6ヵ月齢の雌雄ビーグル(6-9匹/群)に、ケイ酸マグネシウム0.8g/kg/day(二酸化珪素換算)相当を飼料に混合して4週間投与した。その結果、少数例に多渴症及び多尿症が認められた。血液検査及び尿検査結果は正常範囲内であった。病理組織学的検査の結果、腎臓に変化がみられ、1例を除いて腎の肥大が認められた。¹⁾ (Page et al., 1941)

モルモット

6匹の雄モルモットに、250 mg/Lのケイ酸マグネシウムを飲水に懸濁して4ヵ月間(5days/week、通常の水2days/week)投与した。対照群には通常の水を投与した(7days/week)。4ヵ月後の病理組織学的検査の結果、投与群全例で遠位尿細管の拡張及び嚢胞性変性が認められ、蛋白様物質で閉塞した尿細管もあった。腎間質は肥大し、炎症細胞と増生したコラーゲン線維が認められた。対照群には異常はなかった。²⁾ (Dobbie & Smith, 1982)

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

ヒトでのおよその致死量は15g/kgであった。⁴⁾ (Anonymous, 1964)

引用文献

1) Page RC, Heffner RR, Frey A. Urinary excretion of silica in humans following oral administration of magnesium silicate. Am J Dig Dis 1941; 8: 13-5.

2) Dobbie JW, Smith MJ. Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: The missing factor in analgesic nephropathy. Scot Med J 1982; 27: 10-6.

3) Newberne PM, Wilson RB. Renal damage associated with silicon compounds. Proc Natl Acad Sci 1970; 65: 872-5.

4) Anonymous Unilever Research Laboratory, Report No. CH64888, dated 21 October 1964.

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

和名 ケイ酸マグネシウムアルミニウム
英文名 Aluminum Magnesium Silicate

CAS 1327-43-1

別名 アルミニウムマグネシウムシリケート(109615)、ケイ酸Mg/Al

収載公定書 葉添規(2003) 粧原基・粧配規(1999) USP/NF(28/23)(Magnesium Aluminum Silicate) EP(5) FDA

用途 懸濁(化)剤, 粘着増強剤, 粘稠化剤

□最大使用量

経口投与 225mg、一般外用剤 10mg/g、殺虫剤

ケイ酸マグネシウムアルミニウムとしての安全性試験データはない。以下は有機化合物のメタケイ酸アルミニウムマグネシウムのデータである。

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

12-18週齢のICR-JCL初妊マウスに妊娠7日から12日までの6日間、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム(MAS)6000、3000及び600mg/kgを毎日1回経口投与した。妊娠18日に母体を屠殺して、胎子について検査した結果、着床数、吸収死亡胚数、生仔平均体重及び外形異常仔数は、MAS群と対照群との間に有意差は認められなかった。生仔のalizarin red S染色による骨格透明標本の観察では、6000mg/kgで後肢距骨出現頻度が対照群との間で有意差が認められた。また頸肋、胸骨格非対称の出現頻度にも、MAS投与群に有意差を認めたが、骨奇形は1例も認められなかった。生仔の生後発育を検索した結果、出生仔数、体重、哺育率にも影響はなく、離乳時の検査、剖検時の所見、骨格観察標本においても特に本剤の影響と考えられる所見は認められなかった。以上の結果から、本実験条件下においてMASは、マウスの胎子に対する催奇形性作用、または発育抑制作用を有しないものと結論できる。¹⁾(酒井ら, 1975)

□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

メタケイ酸アルミニウムマグネシウムによる尿路ケイ酸結石の報告

55歳男性。1973年頃より、十二指腸潰瘍、多発性胃潰瘍のため、抗潰瘍剤の他に、調剤用胃腸薬(SM散、1包1.3g中メタケイ酸アルミニウム0.4g含有)を食後3回、及び胃痛が生じた時に服用し、多いときは1日8-9回服用した。この胃腸薬を服用し始めた約半年後に尿路結石の自排があり、その後も数回にわたり排石がみられた。結石の成分は、赤外線分光分析にて98%以上二酸化ケイ素と判明した。抗潰瘍剤の服用だけでケイ酸マグネシウム(ケイ酸Mg)含有の胃腸薬の内服を中止すると、それ以降は1回自排石をみて以来、結石の排石はみられていない。ケイ酸Mgの服用を中止した後、再び通常量、及び通常の3倍量をそれぞれ1週間ずつ服用させた。その結果、血清中ケイ素濃度は胃薬非服用時0.1µg/mL以下、ケイ酸Mg通常量0.1µg/mL以下、3倍量0.2µg/mL、尿中ケイ素濃度は非服用時5.8µg/mL、通常量11.0µg/mL、3倍量7.1µg/mLであった。頻回に小さな小さな尿路結石の排石を繰り返し、KUB撮影で確認できない場合、ケイ酸結石の可能性を念頭に入れて、ケイ酸Mgを

含む胃薬を服用していないかなど、十分に病歴を聴取することが重要と思われる。²⁾(平沢ら、1990)

52歳男性。1987年10月より十二指腸潰瘍で健胃整腸消化剤(FK散、1包1.3g中メタケイ酸アルミン酸マグネシウム0.4g含有)を1日2g内服していた。1989年12月24日右側腹部痛と肉眼的血尿が出現し、26日初診、KUB(腎尿管膀胱単純X線撮影)では結石陰影は不明で、IVP(静脈製腎盂造影法)で右尿管下端に造影剤の停滞を認めた。初診日の2日後に排石し、以後症状は消失した。赤外線分光分析による結石成分は98%ケイ酸塩であった。ケイ酸マグネシウム服用中と服用中止後の血清中、尿中のケイ素濃度を測定したところ、服用中止後血清中、尿中のケイ素濃度に低下が認められ、ケイ酸結石形成にケイ酸マグネシウム服用が関与していることが考えられた。³⁾(三原ら、1992)

71歳女性。高血圧のためカルシウム拮抗剤を約20年間服用しており、粟粒大—砂状の結石の自排を数度経験した。その後、大動脈弁閉鎖不全症と僧帽弁不全症の診断で2弁置換術を受けた後、野菜中心の食事療法を行うとともに抗凝固療法を受けていた。なお、患者はケイ酸Mg剤の投与は受けていなかった。今回、突然右側腹部痛が出現、疼痛は次第に下降し、結石の自排を認めたため当科に紹介された。X線検査の結果、KUBでは尿路に結石を疑わせる異常陰影は認められなかったが、DIUでは両腎の機能、形態に異常はないが、右下部尿管は軽度の拡張を示し、右尿管下端に結石の存在が疑われた。自排された結石は砂状—粟粒大、灰白色で、重量は28mgであった。採取した結石と沈降無水ケイ酸の赤外線分光分析図(KBr錠剤法)では98%ケイ酸結石と判定し、粉末X線回析図でも対照の沈降無水ケイ酸と同様のパターンを示し、反射角度26.3付近での反射X線強度は5393CPSであった。ケイモリブデン黄法によるケイ酸定量及び原子吸光法によるケイ酸定量では、ケイ酸87.3%、ケイ素43.9%が含有されていた。また、血清及び尿中ケイ酸濃度は各0.5 μ g/mL、86 μ g/mLであり、これまでの報告に比し高値であった。本症例ではケイ酸剤の服用歴もなく、食事の内容にも偏りはみられなかった。これまで報告された3例を含めたケイ酸剤の服用歴のなかった4例は、いずれも慢性疾患に対し何等かの長期薬剤投与を受けており、薬品添加物(メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素など)としてのケイ酸が尿中濃度を上昇させ、結石形成をきたしたものと推察された。⁴⁾(木下ら、1993)

ケイ酸結石の4例中1例にメタケイ酸アルミン酸マグネシウムが投与されていた。58歳男性。55歳から慢性胃炎に対してメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを含むキャベジン[®]を3年間内服の既往歴があった。1988年12月2日右側腹部痛が出現した。11日結石を自排したため12日初診となった。DIPにて右上腎杯のみの鈍化が認められた。自排した結石は98%以上がケイ酸結石であった。⁵⁾(稲原ら、2002)

□引用文献

- 1) 酒井 克美、森口 幸栄 妊娠中に経口投与されたメタケイ酸アルミン酸マグネシウムのマウス胎仔の発生および生後発育におよぼす影響: 応用薬理, 1975: 9, 703-714
- 2) 平沢 潔、広瀬 始之、日下 史章、坂本 克輔、畑 弘道 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿器科, 1990: 52, 50-53
- 3) 三原 聡、河村 秀樹、根本 良介、宮川 征男 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿器科, 1992: 54, 875-877
- 4) 木下 博之、伊東 史雄、田中 啓幹 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿器科, 1993: 55, 1644-1648
- 5) 稲原 昌彦、甘粕 誠、永田 真樹、山口 邦雄 ケイ酸結石の4例: 泌尿器科紀要, 2002: 48, 359-362

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 軽質酸化アルミニウム
英文名 Light Aluminium Oxide

CAS 1334-28-1

別名 アルミナ、Alumina

収載公定書 薬添規(2003)

用途 分散剤

最大使用量
直腸腔尿道適用 50mg

管理濃度または暴露限界値(日本産業衛生学会許容濃度):

ACGIH TWA 10 mg/m³ (inhalable (total) particulate matter) (1996) ¹⁾ (MSDS, 2005)

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"/> 皮下	<input type="checkbox"/> >3600 mg/kg	¹⁾ (MSDS, 2005), ²⁾ (RTECS, 2004)

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性
該当文献なし

癌原性

動物種	投与経路	TDLo		文献
ラット	<input type="checkbox"/> 胸腔内	<input type="checkbox"/> 90 mg/kg	発癌性の疑い	¹⁾ (MSDS, 2005), ²⁾ (RTECS, 2004)
ラット	<input type="checkbox"/> 埋込	<input type="checkbox"/> 200 mg/kg	埋込部の腫瘍:発癌性あり	¹⁾ (MSDS, 2005), ²⁾ (RTECS, 2004)

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
吸入による最低毒性濃度(TCLo)

ラット	間歇吸入	200 mg/m ³ /5時間/28週	¹⁾ (MSDS, 2005), ²⁾ (RTECS, 2004)
ウサギ	間歇吸入	200 mg/m ³ /5時間/28週	²⁾ (RTECS, 2004)

□ヒトにおける知見

アルミニウムおよび酸化アルミニウムの肺に対する影響を、英国内の飛行機プロペラ研磨作業員において血液検査と胸部X線検査により調査した。作業員の口周辺部における大気中のアルミニウム平均濃度は3~5 mg/m³であり、作業員から3 m離れた大気中にアルミニウム粉塵は認めなかったが、酸化アルミニウムは0.1 mg/m³濃度で常存していた。研磨機および艶出し機周辺の大気中酸化アルミニウム濃度は、それぞれ、0.24および2.7 mg/m³であり、研磨作業員の97名のうち、27名は咳、そして10名は浅い呼吸を訴えた。病歴の問診では、研磨作業員と他の工場従事者との間に有意な差は見られず、また血球数においても両者に明らかな違いは見られなかったが、アルミニウム作業従事者に多形核白血球の傾向を示した。X線検査では92名中、7名の肺周辺部に陰影を認めた。これらの結果より、アルミニウムおよび酸化アルミニウムに気管、気管支または肺に何らかの病変を生じさせるようなエビデンスは得られていない。³⁾ (Hunter et al., 1944)

酸化アルミニウム(アルミナ)と関連した肺疾患について、実験的および疫学的なデータが総説された。1958年以來各種アルミナ製品の製造に従事した1109名の調査では、過度な塵埃濃度で暴露した非喫煙作業員において酸素供給能がわずかではあるが有意に減少していたこと以外は、肺線維症や塵肺症に対し否定的な結果であった。また、製陶作業員におけるアルミナ被爆に関する別の調査においても、塵肺症や他の慢性呼吸器系疾患に関連したエビデンスは得られていない。その他の調査を含めた最終結論として、著者は、特殊な試験を除き、アルミナの肺繊維原性は極めて低いとしている。⁴⁾ (Dinman, 1988)

酸化アルミニウムの研磨や旋盤に従事する1000名の作業員について調査された。かれらの被爆期間の平均は25年である。酸化アルミニウムに被爆した作業員のうち、9名に間質性線維症を示唆する知見が報告された。さらに3名は組織生検され、3例に蜂巣状の間質性線維が見られた。1例には珪肺症や石綿沈着症に見られるシリカ線維やアスベスト線維が見られたが、アスベスト小体やシリコン結節が存在しないことより、線維症は別の原因が示唆された。酸化アルミニウムおよびアルミニウム合金のようなアルミニウムが、自然値を超えてかなりの量が出現していた。これらの作業員では通常被爆により疾病を発症させる恐れがあり、混合型の塵埃線維症が想定されたとき、酸化アルミニウムは最も可能性があるとして著者らは示唆している。⁵⁾ (Jederlinic et al., 1990)

酸化アルミニウムに被爆した作業員の肺において鉱物濃度が分析された。対象者は男性5名(26-72才)であり、以前にアルミニウム産業に従事し、職業性と考えられる肺機能障害または肺線維症と評価されていた。かれらのうち4名は少なくとも4年以前にアルミニウム含有物からの被爆が終了し、残り1名は6カ月前にアルミニウム被爆を終了していた。3名は気管支肺胞洗浄(BAL)処置が施され、ほかの2名は肺実質組織が生検された。BAL洗浄液と生検検体は、エネルギー分散型X線分光器を備えた透過型電子顕微鏡により、アルミニウムと他の塵埃粒子が解析された。さらに洗浄液と肺組織標本は、アスベスト小体について光学式顕微鏡により解析されたが、アスベスト小体は認められないか、または有意な基準値に達していなかった。肺組織標本では非繊維性鉱物粒子が約(6.4-8.5) × 10⁹ /gの高濃度で認められ、粒子中にアルミニウムを40-56%含有していた。またBAL洗浄液中にアルミニウム線維が3 × 10² - 2.1 × 10⁴ /mL認められた。アルミニウム線維はかなり短く、そして薄く、長さは5ミクロン以下で平均長は1-2ミクロンであり、アスペクト比(縦×横)は8.6 × 25.6であった。線維はアルミニウムからのみ構成され、他の元素は検出されなかった。この調査から、以前にアルミニウム産業に従事していた作業員の肺にはアルミニウム線維が有意に保持されることが判明した。さらに追求して、線維の原因を確認し、起こりうる健康への影響を立証することが必要である。⁶⁾ (Voisin et al., 1996)

□引用文献

- 1) MSDS-OHS: OHS00950 (2005.6.16)
- 2) RTECS: BD1200000 (2004.11)
- 3) Hunter D, Milton R, Perry KMA, Thompson DR Effect of Aluminium and Alumina on the Lung in Grinders of Duralumin Aeroplane Propellers. Brit. J. Ind. Med. 1944; 1(3): 159-164
- 4) Dinman BD Alumina-Related Pulmonary Disease. J. Occupational Med. 1988; 30(4): 328-335
- 5) Jederlinic PJ, Abraham JL, Churg A, Himmelstein JS, Gaensler EA Pulmonary Fibrosis in Aluminium Oxide Workers. Investigation of Nine Workers, with Pathologic Examination and Microanalysis in Three of Them. Am. Rev. Respir. Disease 1990; 142(5): 1179-1184
- 6) Voisin C, Fisecki F, Buclez B, Didier A, Couste B, Bastien F, Brochard P, Pairon J-C Mineralogical Analysis of the Respiratory Tract in Aluminium Oxide-exposed Workers. Eur. Respir. J. 1996; 9(9): 1874-1879

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

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](#) |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 結晶セルロース
英文名 Microcrystalline cellulose

CAS 9004-34-6

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

収載公定書 JP(14) USP/NF(26/21) 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

□最大使用量

経口投与 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 250mg¹⁾

□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GMPI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証拠はない。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認識されているが、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は予防的措置として5 μ 以下の粒子径を有するものの含量を制限するよう規格を改定した。また、委員会は、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。

□単回投与毒性

被験物	動物種	投与経路	LD ₅₀ 又はLC ₅₀	文献
Cellan 300	ラット(雄)	□経口	□>3,160 mg/kg	Pallotta, 1959
Cellan 300	ラット(雄)	□腹腔内	□>3,160 mg/kg	Pallotta, 1959
Avicel RCN-15	ラット(雄,雌)	□経口	□>5,000 mg/kg	Freeman, 1991a
Avicel RCN-15	ラット(雄,雌)	□皮内	□>2,000 mg/kg	Freeman, 1991b
Avicel AC-815	ラット(雄,雌)	□経口	□>5,000 mg/kg	Freeman, 1996d
AAvicel AC-815	ラット(雄,雌)	□皮内	□>2,000 mg/kg	Freeman, 1996e
Avicel AC-815	ラット(雄,雌)	□吸入(4時間)	□>5.35 mg/L	Signorin, 1996

□反復投与毒性

ラット

雄ラットに種々のセルロースを0.25, 2.5 又は25%の割合で食餌に混合して3ヶ月間投与したが、発育及び糞便排泄量に変化はなく、消化管にも病理組織学的な異常は認められなかった。¹⁾ (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%の割合で食餌に混入し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く、ま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雌で腎尿細管の萎縮性石灰化が所々に認められた以外著変はなかった。腫瘍発生頻度には各群間に差はなかった。¹⁾ (Hazleton Labs, 1963)

雄ラットに結晶セルロースを0.5又は10%の割合で食餌に混入して8週間投与した。発育に変化は認められなかったが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、血中及び糞便中のビタミンB₁レベルも対照群と変わらなかった。¹⁾ (Asahi Chemical Industry Co., 1966)

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餌に混入し、50%添加群では30日間、10%添加群では90日間投与した。10%群では摂餌量は対照群と変わ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、6週目と13週目に同群でのみ実施した血液学的検査、血液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

所見では幾匹かのラットでは胃は膨張し、内部に大量の食餌が滞留していた。また、肝及び腎の絶対重量ならびに脳重量比は増加したが、組織病理学的な異常は認められなかった。50%群では摂餌量の著しい増加にも拘わらず、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与え、各臓器への染色粒子の取り込みを組織学的に検索したが、染色繊維は認められなかった。¹⁾(Ferch, 1973a,b)

雄ラット(Sprague-Dawley系)に酸洗浄セルロースを0, 5, 10 又は20%の割合で食餌に混入して投与し、17日間以上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Mg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囊腺上皮細胞に好中球数の増加が見られた。¹⁾(Gordon et al., 1983)

ラットに330mg/kgの結晶セルロースを混入した食餌を6ヶ月間与え、臓器組織を病理学的に検索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。¹⁾(Yartsev et al., 1989)

ラット(Sprague-Dawley Crl:CB (SD) BR)を用い、結晶セルロース(Avicel)を陽性対照としてセルロース繊維であるCellulonの約13週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%の割合で食餌に混入し自由に摂取させた。摂餌量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。血液学的及び臨床化学検査では結晶セルロース5%群の雌でヘマトクリット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。¹⁾(Schmitt et al., 1991)

ラット(Crl:CD(R) BR/VAF/Plus)に、Avicel RCN-15を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した餌を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3769mg、雌では4446mgであった。投与群の中には血涙、血様鼻漏の見られるものもあったが意義ある変化とは考えられなかった。投与初期には摂餌量の増加が見られたが、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。消化管や回腸の腸間膜リンパ組織を含む臓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。¹⁾(Freeman, 1992a)

ラット(Sprague-Dawley CD)に、Avicel CL-611(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混入した餌を90日間与えた。高用量群の週毎に平均した試験物質1日摂取量は雄では2768-5577mg/kg体重、雌では3673-6045mg/kg体重であった。雌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投与による特記すべき異常は見られなかった。剖検時の臓器重量では、高用量群の雄の副腎及び低用量群の雌の脳及び腎の絶対重量に変化が見られたが投与に起因するものとは思われなかった。消化管や回腸の腸間膜リンパ組織を含む臓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。¹⁾(Freeman, 1994a)

ラット(Sprague-Dawley CD)に1日当り0, 500, 2500又は5000mg/kg体重の結晶セルロース(粒子径中央値6µm)を25%懸濁液として90日間強制経口投与した。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糞便の色調が希薄になったが、これは毒性に起因するものではない。摂餌量、体重、臓器重量、肉眼所見及び血液学的、血液化学的検査には毒性学的な有意な変化は認められなかった。また、5000mg/kg群においても投与に起因する病理組織学的な変化は認められず、微小塞栓や肉芽腫性炎症病変もなかった。¹⁾(Kotkoskie et al., 1996)

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週間静注した。肺には重篤な結晶の塞栓症が見られた。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分画等の臨床検査値には変化はなかった。ヘモグロビン量、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、血圧及び心拍数に影響が見られた。²⁾(Moritz et al., 1979)

□ 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-611	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	小核誘発	マウス骨髄多染性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性
Avicel PH101	小核誘発	マウス骨髄多染性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性
Avicel CL-611	小核誘発	マウス骨髄多染性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性

□ 癌原性
該当文献なし

□ 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%の割合で食餌に混入して与え、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。生仔数も比較的少なく、全ての世代において生仔の全身状態及び母獣の授乳行動は良くなく、新生仔は小さく且つ弱々しかった。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大を来した。病理組織学的には全ての世代の雌に腎の異常(皮質の凹み、時には拡大や区域化)が認められた以外、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。¹⁾(Hazleton 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, 2.5, 5又は10%の割合で食餌に混入し、妊娠6日目から15日にわたる10日間投与し、21日目に屠殺した。投与群では用量依存的な吸収胚の増加、性比の変化及び水晶体混濁の可能性が示唆されたが、意義ある解釈には至らず、著者は催奇形性はないと結論した。¹⁾(Ferch, 1973a,b)

妊娠ラットにセルロース、小麦ふすま又はグアーガムを5,10又は15%の割合で食餌に混入して投与した。グアーガムを10%以上投与した群では母体の体重増加は抑制され、一部の母獣を16日目に屠殺し胎子を観察したところ化石化が抑制されていた。また、5及び10%群で離乳期まで生育させた生仔の生存率は、セルロース又は小麦ふすま群では100%であったがグアーガム群では低下した。³⁾(Olejeme et al., 1992)

妊娠ラット(Crl:CD(R) BR VAF/Plus)にAvicel RCN-15を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した餌を妊娠6日目から15日まで自由に摂取させた。高用量群では投与期間中の摂餌量が多かった。妊娠20日目に屠殺した結果、着床数、吸収胚、生仔数等に異常は見られなかった。また、胎子の外表、内臓及び骨格異常についても検索したが試験物質の影響はみられなかった。¹⁾(Freeman, 1992b)

妊娠ラット(Charles River Sprague-Dawley CD)にAvicel CL-611を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した餌(夫々1日2.2, 4.6g/kg体重に相当)を妊娠6日目から15日まで自由に摂取させた。投与期間中の摂餌量は有意に増加した。妊娠20日目に屠殺して検討した項目は上記(Freeman, 1992b)と同じであるが、試験物質投与による胎子への影響は見られなかった。胎子の性比にも変化なく、眼にも異常は認められなかった。¹⁾(Freeman, 1994b)

□ 局所刺激性

ウサギ(New Zealand White)の眼にAvicel RCN-15を投与した結果、極微小ながら刺激性が認められた。¹⁾(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。¹⁾(Freeman, 1991d)

ウサギ(New Zealand White)の眼にAvicel AC-815を投与した結果、極微小ながら刺激性が認められた。¹⁾(Freeman, 1996a)

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。¹⁾(Freeman, 1996b)

□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。¹⁾(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。¹⁾(Freeman, 1996c)

その他

ラット(Sprague-Dawley)の気管支内に15mgのセルロース、石英又は生理食塩水を投与した後、1-30日後に気管支肺胞洗浄液(BAL)を採取し、肺を摘出した。投与初日のBAL中の細胞、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。細胞数及び蛋白濃度はセルロース群の方が石英群よりも高かった。投与3日後でも酸性フォスファターゼ(AP)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中の成分に差は認められなくなった。セルロース投与初日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胞に浮腫や細胞浸潤が認められ、貪食されたセルロースは多核異物型巨細胞中に存在していた。投与1カ月後には肺胞の隔壁が拡大し、間質、肺胞及び細気管支には線維化が、リンパ節の洞には組織球増殖が見られた。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カ月後に見られた。培養腹腔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傷害が認められた。セルロース塵は肺にとっては細胞毒である。⁴⁾(Adamis et al., 1997)

□ヒトにおける知見

誤用

ペンタゾシン誤用例では肺肉芽腫に加え、注射部位及び右室心内膜にも肉芽腫を認めた。主要な血管病変は血栓症であった。¹⁾(Tomashefski et al., 1981)

ペンタゾシンの静注への誤用(恐らくは6ヶ月間以上)で致死性の肺肉芽腫を来した。¹⁾(Zeltner et al., 1982)

誤って錠剤を静注した時の添加物(タルク、ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロース)について、33名の静注薬物耽溺者死亡例の組織で調べた。結晶セルロースは21例に、タルクは31例に検出され、中には肉芽種病変に関連するものもあった。¹⁾(Kringholm & Christoffersen, 1987)

その他

便秘治療用の精製セルロース添加食を用いた臨床研究で有害作用は見られなかった。18名の子供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。¹⁾(Frey et al., 1928)

男女各8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)を補助食として1日30gを6週間投与し、その後2週間休薬した。外観、体重等に変化はなく、殆どの者は膨満感及び軽度の便秘を訴えた。血液学的、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、細菌叢には変化は見られなかった。¹⁾(Hazelton Labs, 1962)

8名の男性健康者に、結晶セルロースを補助食として1日30gを15日間投与した。投与期間中キシロースの吸収は抑制されたが、131I-トリオレインの吸収には影響なかった。糞便中の細菌叢にも変化なく、血液化学検査にも異常はなかった。尿、血液及び糞便中のビタミンB1レベルにも変化はなかった。¹⁾(Asahi Chemical Industry Co., 1966)

3名の男性に低繊維食を与えたところ、ミネラルバランスに変化を来したので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。¹⁾(Ismail-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倍)の吸収に及ぼす影響を検討した。食物繊維はすべて9時間以上にわたってビタミンAの吸収を促進した。¹⁾(Kasper et al., 1979)

健康な少女にセルロース(21g)添加食を与えたところ、血清Ca、P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。¹⁾(Godara et al., 1981)

妊娠又は授乳中でない女性に結晶セルロースを5g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。¹⁾(Gillooly et al., 1984)

12名の男性に種々の起源を有する繊維を食事と共に4週間摂取させた。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

ス10%を含有)摂取後も変らなかった。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6名の女性にα-セルロースを1日当り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⁾(Hillman 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II型糖尿病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、代謝制御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、糖化ヘモグロビン、血清のHDL-コレステロール、中性脂肪、Zn、フェリチン及び尿中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。食事がまずくて何名かは脱落したが、著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。⁵⁾(Paniagua et al., 1996)

健康人ボランティア10人に食物繊維(グアーガム、イスパゲール又は結晶セルロース)を補助食として1回5gを添加した食餌を与えた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前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。⁶⁾(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 Hlth Org. Geneva 1998. (accessed ; June 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je03.htm>)
- 2) Moritz KU, Grisk 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) Olejeme 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) Adamis Z, Tatrai E, Honma K, Ungvary G. In Vitro and In Vivo Assessment of the Pulmonary Toxicity of Cellulose. *J Appl Toxicol* 1997; 17: 137-41
- 5) Paniagua M, Valdes L, Cendan A, Castro R. Effect of microcrystalline cellulose on the excretion of total biliary acids in feces. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996; 26: 173-6
- 6) Bianchi M, Capurso L. Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, orocaecal 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 Gentisylenthanolamide

CAS 61969-53-7

別名 Gentisic 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|

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 合成ケイ酸アルミニウム
英文名 Synthetic Aluminum Silicate

CAS 12141-46-7

別名

収載公定書 JP(14) 粧原基(1999)・粧配規薬添規(2003)

用途 滑沢剤, 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

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

単回投与毒性

ラット

1群10匹のHarlan-Wistarラットに32g/kgのSodium aluminosilicateを単回経口投与した。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。³⁾(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様巨大細胞の顕著な増加が認められた。初期線維化像も認められた。10 mgまで用量依存的に反応は増大した。気管支肺胞洗浄液中にはマクロファージ、好中球及びリンパ球の順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液を投与した。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線維化が認められた。心膜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)

反復投与毒性

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、摂水量、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、わずかな膀胱の変性(移行上皮肥厚、粗大黄色膿疱)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。³⁾(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、摂水量、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。³⁾(Mellon Institute, 1974)

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) Lamaire 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

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|