

和名 アセチルトリプトファン
英名 Acetyltryptophan

CAS
別名
収載定書書 EP(5)
用途 安定(化)剤

最大使用量
静脈内注射 481mg

口JECFAの評価

口単回投与毒性

N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)及びL-トリプトファン(L-Trp)の急性毒性試験をJCL-1CRマウス、Wistarラット及び日本白色ウサギを用いて検討した。ウサギにおける最大投与量(静注)は200mg/kgであり、これは夫々Acetyl-L-Trp、L-Trpの2,400、2,000mg/kgに相当する。この用量でウサギに死亡は認められなかった。マウス及びラットにおけるLD50 (mg/kg)は以下の通りである。毒性症状としてマウス、ラットでは活動性低下、震動、腹股下腫、チアノーゼ、体温低下が認められた。また、腹腔内投与では肝臓の虚脱がみられた。¹⁾ (Kawaguchi and Kotera 1980)

動物種	投与経路	LD50 Acetyl-L-Trp	LD50 L-Trp	文献
マウス♂	経口	10800	15000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
マウス♀	経口	12500	15000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
マウス♂	腹腔内	3700	5100	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
マウス♀	腹腔内	3580	4800	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット♂	経口	15500	18000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット♀	経口	15000	18000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット♂	腹腔内	3900	2400	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット♀	腹腔内	4000	2830	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾

口反復投与毒性

ラット
WistarラットにN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の800、1200又は2400 mg/kg/dayを30日間腹腔内投与し、L-トリプトファン(L-Trp)の500、1000又は2000mg/kg/dayと比較した。Acetyl-L-Trpでは2400mg/kg群で最初の5日間に摂食量及び体重増加の軽度抑制がみられた。それ以外、血液、血清生化学的及び尿生化学的検査で異常は認められなかった。L-Trpでは1000mg/kg以上の用量で死亡例、活動性低下、摂食量・体重増加の抑制、尿量・尿量の増加、立毛がみられた。血液生化学的検査では2000mg/kg群及び1000mg/kg以上の群にGOTの上昇が、雄の全ての群にALPの上昇がみられた。雌では全群に肝及び腎臓の重量増加がみられ、病理組織学的には1000mg/kg以上の群で肝細胞の肥大、肉芽の萎縮が認められた。結論として、Acetyl-L-TrpはL-Trpに比し低毒性であり、その最大作用量は1200mg/kg/dayである。²⁾ (Kawaguchi et al, 1980)

や軽かったが、産後には回復した。検体投与による外形異常はなく、出産回数、骨格及び死亡率、更にはIrwin試験、Open-field試験、Water T-maze試験においても異常は認められなかった。F1児の生殖能にも変化なく、F2世代においても異常は認められなかった。³⁾ (Ueshima et al, 1980)

ラット
Wistarラットに、N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の150、300又は600mg/kgを雄では交配前60-80日に、雌では交配14日前から妊娠17日まで腹腔内投与した。交配率、妊娠率、体重増加、摂食量、臓器重量に異常なく、血液及び血清生化学的検査値にも影響は認められなかった。異体胎、着床率、胎児死亡率、胎児体重に有意な変化は認められなかった。外形、骨格及び内臓にも影響は認められなかったが、産後死亡した胎児が、第14肋骨、胸骨非対称、胸骨化学骨がみられたが、いずれも対照群と比べて有意な増加はなく、化骨進行度にも影響は認められなかった。⁴⁾ (Maruoka et al, 1980)

Wistar系妊娠ラットに、妊娠7日から17日までの11日間N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の150、300又は600mg/kgを腹腔内投与し、2.5又は5.0g/kgを経口投与した。母動物の2/3は妊娠20日に剖検して胎児の観察を、残りの1/3は自然分娩させた産児の観察を行った。腹腔内投与群においては母動物の体重、摂食量に化変なく、着床率、胎児の死亡率、体重、体長にも変化なく、外形、骨格及び内臓にも影響は認められなかった。出生児(F1)の体重、生後発育、行動及び生殖能並びにその胎児(F2)にも影響は認められなかった。経口投与群においては5.0g/kg群で母体重の抑制、摂食量の減少、尿量の増加がみられ、それらの胎児では死亡及び低体重とそれに伴う発達遅延がみられた。しかし、外形異常、骨格及び内臓異常は認められなかった。⁵⁾ (Kadota et al, 1980)

Wistar系妊娠ラットに、妊娠17日から分娩後21日までN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の150、300又は600mg/kgを腹腔内投与した。F0母動物の半数は胎児(F1)観察の、残り半数は自然分娩させた産児(F1)の観察を行った。F0母動物の体重増加、摂食量、分娩、授乳、哺育に影響は認められなかった。F1胎児に奇形はみられずF1出生児の体重、生存率、死亡率、生後発育、行動及び生殖能にも影響は認められなかった。F1妊娠ラットの着床率、胎児(F2)死亡率にも有意な変化なく、F2胎児に奇形は認められなかった。唯一の変化はF2胎児の体重は対照群に比し小さかったが、自然分娩させたF2出生児の体重には抑制は認められず、Acetyl-L-Trp投与の影響とは考え難い。⁶⁾ (Kadota et al, 1980)

ウサギ
日本白色妊娠ウサギに、妊娠8日から18日までの間N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の125、250、500又は1000mg/kgを静脈内投与した。妊娠29日に剖検し胎児を観察した。500mg/kg以下では母動物の臓器重量、血液検査所見、胎児の死亡率、体重に化変なく、外形、骨格及び内臓にも影響は認められなかった。最高用量の1000mg/kgでは妊娠28日及び29日にそれぞれ1区が産出された。母動物に程度の体重抑制、摂食量減少及び貧血傾向がみられた。同群では胎児体重の抑制がみられたが有意差はなく、外形、骨格及び内臓にも異常はなく、奇形性は認められなかった。⁷⁾ (Ueshima et al, 1980)

以下については該当文献なし
口局所刺激性
口その他の毒性
口ヒトにおける知見

口引用文献

- 1) 川口藤郎、小寺敬一 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第1報) マウス、ラット及びウサギにおける急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 835-45
- 2) 川口藤郎、小寺敬一、竹本藤枝 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第2報) ラットにおける急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 846-85
- 3) 川口藤郎、林彦尚、竹本藤枝、小寺敬一 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第3報) ラットにおける慢性毒性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 129-43
- 4) 川口藤郎、小寺敬一、竹本藤枝 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第3報) ウサギにおける急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 868-81
- 5) 小寺敬一、川口藤郎、竹本藤枝 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第10報) ウサギにおける慢性毒性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 144-82
- 6) 山崎良治、新宮平三、杉本 比 N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第11報) 細菌変異株を用いた突然変異試験 医薬品研究、1981; 12(1): 163-71
- 7) 橋島基雄、竹本藤枝、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): 743-83
- 8) 丸岡久雄、門田雄三、上道卓司、竹本藤枝、N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第4報) ラットにお

最大作用量は1200mg/kg/dayである。²⁾ (Kawaguchi et al, 1980)

Wistar系妊娠ラットにN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の300、600又は、1200mg/kg/dayを14週間腹腔内投与し、L-トリプトファン(L-Trp)の500又は1000mg/kg/dayと比較した。Acetyl-L-Trpでは最高用量の1200mg/kgでも死亡例はなかった。いずれの投与群においても体重、摂食量、血液、血清生化学的及び尿生化学的検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に異常は認められなかった。一方、L-Trpでは1000mg/kg群で死亡例がみられ、活動性低下、摂食量・体重増加の抑制、尿量・尿量の増加、立毛がみられた。血液生化学的検査では500mg/kg以上の群で尿素量、血清の上昇、NEFAの低下がみられた。病理組織学的には1000mg/kg群のいくつかの例で異状の虚脱が認められた。結論として、Acetyl-L-TrpはL-Trpに比し低毒性であり、その最大作用量は1200mg/kg/day以上である。⁸⁾ (Kawaguchi et al, 1981)

ウサギ

1群雄雌各7匹の日本白色ウサギにN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の600、1200又は2400mg/kg/dayを30日間2ml/kg/minの速度で点滴静注を行い、L-トリプトファン(L-Trp)の500、1000又は2000mg/kg/dayと比較した。Acetyl-L-Trpでは2400mg/kg群で程度の摂食量低下を伴う体重増加の抑制、貧血傾向及びLDHの上昇が、雌で貧血傾向と副腎重量の増加がみられた。その他の用量では影響は認められなかった。L-Trpでは2000mg/kgで、10日までに雄雌各4匹が死亡し、一般状態が悪化したため15日目に生存例も剖検した。その結果、腎臓血管の拡張、扁平化及び肉芽の萎縮が認められた。1000mg/kgでも30日までに雄2匹、雌1匹が死亡し、生存例においても貧血が認められた。病理組織学的検査では肉芽及び精巣の萎縮が認められた。500mg/kgでは異常は認められなかった。以上の結果、Acetyl-L-TrpはL-Trpに比し毒性が強く、その最大作用量は1200mg/kg/day付近と推察された。⁹⁾ (Kawaguchi et al, 1980)

1群雄雌各8匹の日本白色ウサギにN-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の300、600又は1200 mg/kg/dayを30日間2ml/kg/minの速度で点滴静注を行い、L-トリプトファン(L-Trp)の500又は1000 mg/kg/dayと比較した。Acetyl-L-Trpでは1200mg/kg群で最初の1週間に軽度の体重増加の抑制がみられた。それ以外、いずれの群においても血液、血清生化学的及び尿生化学的検査に有意な変化はなく、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査にも異常は認められなかった。L-Trpでは1000mg/kg群で、死亡例、活動性低下、立毛、摂食量及び体重増加の抑制、尿量及び尿量の増加がみられた。同群では貧血の指標である赤血球数、ヘマトクリット及びヘマトクリットは低下し、血清の上昇がみられた。死亡例では腎臓血管の拡張と上皮の扁平化が認められた。以上の結果、Acetyl-L-TrpはL-Trpに比し毒性が強く、その最大作用量は600mg/kg/day以上と推察された。¹⁰⁾ (Kotera et al, 1981)

口遺伝毒性

N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の家原原性を、転写阻害H17(rec+), M45(rec-)を用いた修復試験(rec-assay)及び大腸菌Sd-4, WP2hcr-, ネズミテフス菌TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538を用いた復帰突然変異試験により検討した。その結果、Acetyl-L-Trpはrec-assayにおいて0.05-5.000 µg/discの濃度でDNA傷害試験能を示さなかった。復帰突然変異試験においてはTA98系では0.05-5.000 µg/plateの濃度で、WP2hcr-及びネズミテフス菌の系では0.1-10,000 µg/plateの濃度で有意な復帰突然変異コロニーの増加は認められなかった。また、ラット肝ミクロソーム部分(S-9)併用による代謝活性化系存在下においても大腸菌WP2hcr-系では0.1-100 µg/plateの、ネズミテフス菌の系では0.1-10,000 µg/plateの濃度で復帰突然変異試験能は認められなかった。¹¹⁾ (Yamashiki et al, 1981)

口癌原性

該当文献なし

口生殖発生毒性

マウス
JCL-1CR系妊娠マウスに、妊娠8日より15日までの10日間N-アセチルトリプトファン(Acetyl-L-Trp)の100、300又は900mg/kgを腹腔内投与し、2,500又は5,000mg/kgを経口投与した。腹腔内投与した母動物の2/3及び経口投与した全母動物は剖検して胎児に及ぼす影響を検討すると共に腹腔内投与の群1/3の母動物は自然分娩させた産児の観察を行った。妊娠期間中、腹腔内900mg/kg群では摂食量の減少がみられたが、全ての投与群において母動物の体重、血液及び血清生化学的検査値、妊娠期間、分娩及び保育状態に影響は認められなかった。胎児観察では、いずれの群においても死亡、体重に化変なく、外形、骨格及び内臓にも異常は認められなかった。出産児の観察では腹腔内900mg/kg群で出生時及び哺乳時までの体重はや

- 1) 門田雄三、上道卓司、竹本藤枝、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): 850-712
- 2) 門田雄三、上道卓司、竹本藤枝、丸岡久雄、N-Acetyl-L-Tryptophanの毒性研究(第6報) ラットにおける胎児期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 713-34
- 3) 橋島基雄、竹本藤枝、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|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

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)

☐ 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](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

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(2006)

☑ 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
英名 Acetone

CAS 67-64-1
別名
収載定書書 薬品類(2003) 食品(7) 化粧品-化粧品類(1999) USP/NF(28/23) EP JP
用途 可燃(化)剤, 溶剤, 溶解剤, 溶解補助剤

口最大使用量
一般外用剤 392mg/g

口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、残留物があったとしてもなら意味ある毒性作用を持つとは考えられない。¹⁾

口単回投与毒性

動物種別	投与経路	LD50	LD100	文献
マウス	吸入	-	48000ppm	Schultze, 1932 ¹⁾
	経口	10700mg/kg	-	Smyth et al., 1982 ¹⁾ Shell Chemical Co., 1989 ¹⁾
		8700mg/kg	-	Spector, 1958 ¹⁾
	腹腔内	-	4mL/kg	Walton et al., 1928 ¹⁾
	吸入	-	32000ppm/4h	Smyth et al., 1982 ¹⁾ Shell Chemical Co., 1989 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, 1958 ¹⁾
		-	5-10mL/kg	Walton et al., 1928 ¹⁾
	腹腔内	-	8-8mL/kg	Walton et al., 1928 ¹⁾
	経皮	>20mL/kg	-	Smyth et al., 1982 ¹⁾ Shell Chemical Co., 1989 ¹⁾
イヌ	経口	-	8g/kg	Albertoni, 1884 ¹⁾

口反復投与毒性

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濃度のアセトンを経口投与して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)。

...	ネズミ胚毒	TA98,100	-	陰性	Florin et al., 1980 ²⁾
...	ネズミ胚毒	TA98,100	24mg/plate	陰性	Yamaguchi, 1985 ²⁾
...	ネズミ胚毒	TA97,98,100,1535,1537	<10000	陰性	McCann et al., 1975 ²⁾
...	ネズミ胚毒	TA97,98,100,1535,1537	<10000	陰性	Zelger et al., 1992 ²⁾
...	ネズミ胚毒	TA100	500	陰性	Yamaguchi, 1982 ²⁾
rec突然変異	枯草菌	-	-	陰性	Kawachi et al., 1980 ²⁾
...	枯草菌	-	-	陰性	Ishizaki et al., 1979 ²⁾
正突然変異	分枝酵母菌	3.75%	-	陰性	Abbondandolo et al., 1980 ²⁾
...	マウスリンフォーム	L5178Y TK+/+	0.134-0.421 mol/L	陰性	Amacher et al., 1980 ²⁾
異数性	出芽酵母菌	0.98, 7.41, 7.83%	-	陰性	Zimmermann et al., 1985 ²⁾
姉妹染色分体交換	CHO細胞	<10 μg/ml	-	陰性	Sasaki et al., 1980 ²⁾
...	CHO細胞	<5020 μg/ml	-	陰性	Loveday et al., 1990 ²⁾
...	二倍体ヒト繊維芽細胞	5 μg/ml	-	陰性	Sasaki et al., 1980 ²⁾
...	ヒトリンパ球	395 μg/ml	-	陰性	Norpe et al., 1983 ²⁾
...	ヒト胎児繊維芽細胞	-	-	陰性	Kawachi et al., 1980 ²⁾
...	ハムスター胎児繊維芽細胞	-	-	陰性	Kawachi et al., 1980 ²⁾
染色体異常	CHO細胞	<5020 μg/ml	-	陰性	Loveday et al., 1990 ²⁾
...	ハムスター胎児繊維芽細胞	-	-	陰性	Kawachi et al., 1980 ²⁾
小核 (in vivo)	マウス抹消赤血球	5-20g/L 飲水摂取投与	-	陰性	NTP, 1991; Dietz et al., 1991 ²⁾
...	チャイニーズハムスター抹消赤血球	885mg/kg 腹腔内投与	-	陰性	Basler, 1986 ²⁾

口癌原性

マウス
60匹の雌マウスの胃中の毛を剃り、週3回、447日間(84週間)アセトンを塗布した結果、局所の乳頭腫瘍、癌腫はみられなかった。¹⁾ (van Duuren et al., 1985)

口生殖発生毒性

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)、出生児の生体数、出生時の体重、生後3日目の淘汰時の一度体重・生体数を調べた結果、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考えられなかった。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

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

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群の雌に、軽微ない程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濃度のアセトンを経口投与して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群の雄及び5000、10000mg/kg群の雌においては、保水量が減少したが尿水の量は見られなかった。5000mg/kgの雄及び10000mg/kg群の雌では体重の減少が見られた。2000及び5000mg/kg群では雌雄共に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濃度のアセトンを経口投与して14日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群の雄及び5000mg/kg群の雌では保水量が減少したが、尿水の量は見られなかった。5000mg/kg群では雌雄共に体重増加抑制が観察された。2000mg/kg群の雄には、腎の相対重量の有意な増加が認められた。ニューロロシマー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かつ重篤であった。2000mg/kg群及び5000mg/kg群の雌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変化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。若者は、上記の器官重量の変化はアセトン大用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、生物学的有意性はないとみなした。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群で見られた。無影響量(NOEL)は1000mg/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濃度のアセトンを経口投与して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群の雄及び5000、10000mg/kg群の雌においては、尿水の量は減少したが尿水の量は見られなかった。5000mg/kg群の雄及び10000mg/kg群の雌では体重の減少が見られた。2000及び5000mg/kg群では雌雄共に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濃度のアセトンを経口投与して14日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群の雄及び5000mg/kg群の雌では保水量が減少したが、尿水の量は見られなかった。5000mg/kg群では雌雄共に体重増加抑制が観察された。2000mg/kg群の雄には、腎の相対重量の有意な増加が認められた。ニューロロシマー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かつ重篤であった。2000mg/kg群及び5000mg/kg群の雌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変化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。若者は、上記の器官重量の変化はアセトン大用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、生物学的有意性はないとみなした。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群で見られた。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/日のアセトンを経口投与した。中高用量群の雄では腎相対重量が増加した。腎、肝、脳の相対重量増加が高用量群の雌雄に見られた。45日目の雄及び90日目の雌の最高用量群では赤血球の有意な増加があった。病理組織学的検査では、500mg/kg群の雄及び2500mg/kg群の雌に尿管管炎と精子洗滌管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⁾ (Sonawane, 1988)

ウサギ又はイヌ

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

6匹のイヌに1-2.5g/kgのアセトン9-19日間、毎日強制経口投与することによって、腎臓管壊死を伴う腎炎がみられた。¹⁾ (Poliak, 1925)

口遺伝毒性

試験	試験系	濃度 μg/plate	結果	文献
復帰突然変異	ネズミ胚毒 TA100	0.1-1000	陰性	Rapson et al., 1980 ²⁾
...	ネズミ胚毒 TA98,100,1535,1537	174	陰性	Florin et al., 1980 ²⁾

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)

口局所刺激性

ウサギにアセトン1.0mLを剃毛した腹部に塗布した結果、24時間後には刺激性は認められなかった。³⁾ (Smyth et al., 1982)

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., 1982)

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

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

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, 1983; Fassett, 1983)

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, 1989)

数日間以上にわたって15.2gを経口的に摂取した場合、軽度の喉頭状態を来す以外、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, 1840; Smith & Mayers, 1944; Harris & Jackson, 1952)

ヒトでは、持続的な皮膚接触による皮膚炎、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)

口引用文献

- 1) FAO Nutrition Meetings Report Series 48a, 1970
- 2) WHO Food Additives Series 42, 1999
- 3) Environmental Health Criteria 207, 1988

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS

英文名 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・メタ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)

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 300mg、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(15) USP/NF(28/23)(Benzocaine) EP(5) (Benzocaine)
用途 無痛化剤

口最大使用量
歯科外用及び口中用 70mg、耳鼻科用剤 10mg/g

口単回投与毒性

動物種別	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	腹腔内	216 mg/kg	Fitzerald, 1974 ⁹⁾
ウサギ	経口	1150 mg/kg	日本医薬品誌, 1982

以下については該当文献なし

口反復投与毒性
口急性毒性
口生殖発生毒性
口遺伝毒性

口局所刺激性

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匹に同じ濃度の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。¹⁰⁾ (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/Tween 80)を開放塗布した結果、刺激性は認められなかった。¹¹⁾ (Malaise & Miller, 1985)

口その他の毒性

Sprague-Dawleyラット経口に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。¹²⁾ (Engelbach & Harp, 1986)

被験物質の毒性をモルモットのマキシミゼーション皮膚感作性試験法で評価した。アジュバントと生理食塩液混濁色0.1 mLをPribright白色モルモットの頸部皮膚に4回皮下投与を行った。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、を皮下投与部位に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。¹³⁾ (Mauet et al., 1989)

9) Logan BK, Gordon AM, Death of an infant involving benzocaine, J Forensic Sci., 2005; 50: 1488-1488
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: 89-77, 1988.

メニューへ |

イヌの強癩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、メトヘモグロビンの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局所作用のあるエアゾール少量を数回局所投与したところ、食欲不振、昏睡状態となった。メトヘモグロビン血症を示し、ハインツ小体が赤血球の20%に認められた。そのスプレイを中断すると速やかにメトヘモグロビンとハインツ小体は消退した。このメト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通常皮膚に損傷のないイヌに与えてもメトヘモグロビンの増加は検出できなかった。また、これらの製品を通常イヌに経口投与したところ、メトヘモグロビン血症のわずかな増加は認められた。このことから、メト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、メトヘモグロビンが生成されたものと考えられた。¹⁴⁾ (Harvey et al., 1979)

口ヒトにおける知見

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。メトヘモグロビン血症(一般に腫瘍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トヘモグロビン血症が通常は被験者で認められた最初の報告である。本被験者では27%のメトヘモグロビン含量がみられ、若明なチアノーゼを示した。チアノーゼ以外の有害な臨床症候は認められなかった。これらの結果から約30%メトヘモグロビン濃度は通常被験者における耐量とみなされた。¹⁵⁾ (Kuechner et al., 2000)

食道からの心エコー図検査前投与した2例でベンゾカイン惹起メト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。¹⁶⁾ (Sachdeva et al., 2003)

ベンゾカインによると考えられる4ヵ月胎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でメトヘモグロビン濃度は38%(正常値は0.4-1.5)であった。メト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。検死者は毒性徴候からみてベンゾカインの供給量を幼児に適用したZenith 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。幼児は死亡前に着目により処方量の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(知られた薬物常習者)であった。ベンゾカイン陽性例のメトヘモグロビンは6~69%で、検死時にはメト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。¹⁷⁾ (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。¹⁸⁾ (Duarte et al., 2002)

妊婦18週までにベンゾカインを投与した47人、もしくは妊婦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。¹⁹⁾ (Heinonen et al., 1977)

母体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。ヒトの遺伝形質発現の危険性は低いものと考えられている。²⁰⁾ (Friedman, 1988)

口引用文献

1) Fitzgerald TJ, Doull J, DeFoe 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, Baskettar 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) Malaise 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) Engelbach 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) Kuechner WG, Chitkara RK, Canfield J Jr, Poblete Coleman LM, Cunningham BA, Serinas PS, Benzocaine-associated methemoglobinemia following bronchoscopy in a healthy research participant, Respir. Care, 2000; 45: 953-958
8) Sachdeva R, Pugaed JG, Casale LR, Meizlish JL, Zarich SW, Benzocaine-induced methemoglobinemia: a potentially fatal complication of transoesophageal echocardiography, Tex Heart Inst J. 2003; 30: 308-310

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 タウリン
英文名 Aminohethyl sulfonic acid

CAS 107-35-7
別名 アミノエチルスルホン酸
収載公定書 USP/NF(28/23)(Taurine)JP(15)
用途 安定(化)剤、緩衝剤、増味剤、結合剤、硬化剤、成形剤、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
Wistar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、臓器腫脹、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血管の拡張以外、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

試験項目	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネズミマウス (TA97, TA98, TA100, TA1535)	100-1000 µg/plate	陰性	Zeiger, et al. 1988 ²⁾

発癌性
該当文献なし

生殖発生毒性
ICRマウスにタウリン4g/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。一歳あたりの着床数、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着床数の減少が原因とみなされた。タウリンの高用量の投与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、脾臓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個がみられた。³⁾ (Takahashi et al., 1972)

Wistarラットにタウリン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、摂食・摂水量、妊娠期間、分娩に影響は認められなかった。一歳の胎児数、胎児死亡、胎児体重に薬物の影響はなかった。胎児の外観観察、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)への影響は認められなかった。⁴⁾ (Yamada et al., 1981)

皮膚刺激性
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

参考文献

- 1) Takahashi H, Mori T, Fujihira E. Long-term feeding of taurine in rats, Oyo Yakuri, 1972; 6: 529-534
- 2) Takahashi H, Kaneda S, Fukuda K, Fujihira E and Nakazawa M: Studies on the teratology and end generation reproduction of taurine in mice. Oyo Yakuri 1972; 6: 535-540.
- 3) Yamada T, Nogartya T, Nakane S And Sasajima M: Reproduction studies of taurin. Kiso to Rinsho 1981; 15:4229-4240.
- 4) 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 |

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 アプロチニン液
英文名 Aprotinin Solution

CAS
別名
収載公定書 JP(15) USP/NF(28/24) 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
発癌性
生殖発生毒性
皮膚刺激性
その他の毒性

ヒトにおける知見

止血用組織浸透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止血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、再度腫脹したアプロチニンによって閉じた。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1対0.5件、重症なものは10万件に1対0.3件と極めて稀ではあるが、数週間以内に繰り返した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⁾ (Baierlein 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1983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81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⁾ (Baierlein et al., 2005)

参考文献

- 1) Baierlein W, Scheide 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) Baierlein W, Scheide AM, Dietrich W, Zimmer 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 |

和名 アラビアゴム
英名 Acacia

CAS 9000-01-5

別名

収載公定書 JP(14) 食品 製造規程 USP/NF(28/23) EP(5)

用途 総合薬品(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 9.8mg、歯科外用及び口中用 46mg

GRASO

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	経口	8g/kgbw	Margareidge, 1972 ²⁾
ラット	経口	8g/kgbw	Margareidge, 1972 ²⁾
ハムスター	経口	8g/kgbw	Margareidge, 1972 ²⁾
ウサギ	経口	8g/kgbw	Margareidge, 1972 ²⁾

反復投与毒性

B6C3F1マウス1群経口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。投与群の最終時体重、摂食量は軽度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2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., 1983)²⁾

F344ラット1群経口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。摂食量は雄では高用量群2群、雌では全群で減少がみられた。投与群の最終時体重、摂食量は軽度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4週間投与させたところ体重増加を促進させた。(Hove and Herndon, 1957)²⁾

イス3匹にアラビアゴムを投与期間78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ヶ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ヶ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

ヒトにおける知見

腎性尿毒症患者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、肝臓の重量はみられず、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 28)
- 4) Arabic gum (FAO Nutrition Meetings Report Series 46a)

|メニューへ|

変異毒性

Saccharomyces Cerevisiae D4株, Salmonella typhimurium TA1535, TA1537およびTA1538株を用いた *in vitro* 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逆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⁾

口癌毒性

マウス

B6C3F1マウス1群経口50匹ずつアラビアゴム0, 2500ppm, 5000ppm(0, 2.5, 5.0, または6%)を飼料に混ぜ103週間投与させた。その後、屠殺まで2週間は対照群の飼料を与えた。投与群の摂食量は低下したが、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。肝臓腫瘍は対照群49例中2例、低用量群50例中0例、高用量群49例中6例で、肝臓腫瘍は対照群49例中1例、低用量群50例中2例、高用量群50例中6例であった。肝臓腫瘍、のカルシノーマやアデノー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群経口50匹ずつアラビアゴム0, 2500, 5000ppm(0, 0.5, 5.0%)を飼料に混ぜ103週間投与させた。ラットは屠殺前2週間は対照群の飼料を投与させた。投与群では体重増加は対照群と差はなかったが、投与群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。摂食量は対照群と比較して、投与群は減少した。被験化合物に起因する一般状態、生存率、剖検、顕微鏡学的所見等は見られなかった。(National Toxicology Program, 1980)²⁾

口癌発生毒性

Wistar系由来ラット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, 18, 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群経口19-21匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0, 18, 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群経口19-21匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0, 18, 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群経口14-21匹にアラビアゴムをコーンオイルに懸濁して0.6, 3.7, 17.3, 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。重要な血便の下痢、尿失禁、食欲不振が死亡前48-72時間観察された。剖検では小腸粘膜炎の出血以外、著変はなかった。高用量群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群経口アラビアゴムを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、妊娠期間も同様濃度飼料を与えた。交尾の確率、1群経口41-47匹と同等。妊娠期間中、投与群では1%濃度飼料では683 g/kg/日、15%濃度飼料では10647 g/kg/日の摂取量となった。母体所見、胎児数、胎児生存率、胎児の外見・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., 1976)²⁾

皮膚刺激性

モルモットで感受性有りとしてされている。

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陰性を示した。(Rice, 1955; Silvette et al., 1955)²⁾

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 アラビアゴム末

英文名 Powdered

CAS

別名

収載公定書 JP(15)

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 18000mg、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、注腸7800mg

☑ 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 アルギン酸
英名 Alginate acid

CAS 9005-32-7
別名 Norgine, polymannuronic acid
収載公定書 薬品類(2003)食品(7) USP/NF(27/22) EP(4)
用途 賦形剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤

最大使用量
884 mg, 原料用剤 1 mg/g

□ JECFAの評価
委員会は第35回国議の報告書の2.2.3項にある同様の作用を有する低級糖化合物(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ウム塩, 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, 多量の摂取により腫下作用を呈す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か月間供与した。20%含有飼料群において体重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	結果	文献
獲得突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA98, TA100)	0-42 mg/mL	陰性	De Veer I. et al., 1994 ²⁾
慢性致死試験	マウス (Ocr/He Swiss系)	82, 200, 1000 mg/kg, i.p.	陰性	¹⁾ (Epstein et al., 1972)

□ 癌原性

幼若マウス (Ocr/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) もしくは媒体を腹腔皮下に投与した (アルギン酸投与群の総投与量は0及び80 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, 8 mg群及び80 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8 mg群の20匹中16匹が, 80 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8 mg群の20匹中10匹が, 80 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。投与量群の動物数が設定されていること, 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

UV-irradiation: Investigation of positive mutagenic effects; TOXICOL. LETT. 72(1-3):113-119, 1994

|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

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

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

臨床症状により追加の試験が必要な3人の患者に, アルギン酸 15gを1日9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)

8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5~8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, 胃腸障害も発現しなかった。(Gib & 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18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。被験者は, 投与したアルギン酸ナトリウムを冷卻した蒸留水220 mLに加え速やかに懸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懸水コロイドを一定量のオレンジジュースに加え適量な液体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日及び休養期間最終日である7日に, 以下の項目について検査した。絶食下の血液, 血漿インスリン, 呼吸中水素濃度, 血液学的検査 (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC, WBC, 白血球分類, 血小板), 及び血液生化学的検査 (Na, Cl, K, CO₂, Urea, LDH, AST, BIL, ALP, P, Ca, TP, Alb, Crea, 尿酸値, Epid, CHD, 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2~8日及び被験液投与期間の18~20日に行った。糞便の輸送時間, 尿量, 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免疫はなかった。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腫瘍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)

製粉中の乾燥有機ダスト及び純粋なアルギン酸塩化合物に曝露されているアルギン酸塩工場での208人の労働者に対して, 肺腫瘍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人の血清中に抗腫瘍抗体が認められた。これらの16人の労働者の胸部レントゲンには正常であった。業務に関連した呼吸器系症状もしくは血清中抗腫瘍抗体のどちらか一方もしくは両方 (12人中9人) が観察された12人の労働者は, 最大1時間, 生の有機ダストを含む大気環境に曝露されていた。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) の低下を伴う慢性の肺機能の損失を引起す, 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

和名 アラントイン
英名 Allantoin

CAS 97-59-8
別名 5-ウレイドヒダントイン
収載公定書 薬品類(2003) 局外規(2002) 製原規・製配規 USP/NF(28/23) EP(5)
用途 賦形剤, 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
獲得突然変異	ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1538)	100-1000 µg/plate (±59)	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108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。¹⁾ (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|

和名 アルギン酸ナトリウム
英文名 Sodium Alginate

CAS 9005-38-3
別名 キワブキン、ツツブキン、チキシ、7,8-ジアルギン酸ナトリウム
Algin, Alginic acid sodium salt [Merk Index]
収載図書 薬品辞典(2003) 食品(7) USP/NF(27/22) EP(4)
用途 安定(化)剤、基剤、結合剤、懸濁(化)剤、粘結剤、分散剤

最大使用量
口投与 2.4g、その他の内用 90mg、一般外用剤 50mg/g、固形腸尿道適用 40mg
塗料外用及び口中用 5.5mg/g

QGRAS(184.1724)

QJECFAの評価

日本のADI(1日摂取許容量): "Not specified" (特定せず)¹⁾ (1982年, 第39回)

口鼻回投与毒性

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	約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 LD50 500	Arora et al, 1988
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	約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	約1800	Thienes et al, 1957
アルギン酸カルシウム	ラット	静脈内	約4	Sokov, 1970
アルギン酸カルシウム	ラット	腹腔内	約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)。

口反復投与毒性

ラット 12日間反復投与毒性試験

Charles river CD系ラット雌雄各4匹からなる群に、対照飼料(デンブ)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。糞便中の蛋白質はアルギン酸群では5倍に増加し、糞血中コステロールは低下したが、有意ではなかった。糞便中の遊離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、尿液-胆汁分泌が増加した。アルギン酸あるいはアルギン

口遺伝毒性

鼠、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⁾	Ishida 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⁾	Ishida et al, 1984
染色体異常試験	Chinese hamster 卵巣細胞	1, 50, 100mg/mL	陰性 ²⁾	Laripa et al, 1987
遺伝致死試験	マウス (ICR/Hs Swiss)	82, 200, 1000 mg/kg	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

口癌原性

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(加糖加脂肪みデンブ)、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毎日観察した。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匹以上について尿量と尿比重を測定した。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82週目に一晩絶食後、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酸窒素濃度を測定した。82週目に各群雌雄5匹以上について、投与88週目に各群雌雄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週間後に雌雄6~8匹について尿検査を実施した。投与82週目および85週目に各群雌雄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39~85週目に、雄のアルギン酸ナトリウム投与群では最後の87週間に、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。病期に多量の尿量(対照群の5~10倍)、尿量の増加、尿失禁の発生(雄8匹、雌12匹)、尿のpH上昇、尿比重の低下、血中尿酸窒素濃度の増加、腎臓重量の増加、腎臓の拡張、遠位尿管性膀胱炎の発生および膀胱の腫脹や膀胱癌の発症が認められたが、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、4~5週間以内に、完全あるいはほとんど完全に回復した。回復期において、尿管管内石灰沈着あるいは腎盂炎(renal pelvis)の発症の発生率は低下した。マウスでは、15%アルギン酸ナトリウムを与えられた群で認められたような、腎臓および腎盂上皮の過形成を伴った腎臓の石灰化は認められなかった。おそれ、多量の尿量とともに尿比重の多量の尿量が多量であった。25%アルギン酸ナトリウム投与群のマウス腎臓においてアルギン酸ナトリウムによる石灰化および石灰沈着が予防されたであろう。さらにマウスでは、15%アルギン酸ナトリウムを与えられ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⁾ (Tit et al, 1988)。

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ALB/Nマウス(ICR/HA系)の腹部に、アルギン酸溶液(10および100 mg/ml)または増糖のみを生後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皮下注射したが、2試験群のアルギン酸投与量は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、増糖対照群の体重は170 g、6 mg投与群は20 g、60 mg投与群は79 gであった。増糖発生率は、対照群内であった。生後21日における生存率は6 mg投与群で20匹中16匹、60 mg投与群で79匹中16匹であったのに対し、増糖対照群では170匹中147匹であった。生後48週目における生存率は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、増糖対照群では170匹中118匹であった。低用量群のマウスは腎臓が腫れ、高用量群の生存率が低く、試験期間が短かったことから、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⁾ (Einstein et al, 1970)。

ラット 128週間反復投与毒性/発がん性試験

ン酸カルシウムを与えても、尿液-胆汁分泌に影響は認められなかった¹⁾ (Kagami et al, 1988)。

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⁾ (Moucoucou et al, 1990)。

ラット 10週間反復投与毒性試験

ラット8匹の群にアルギン酸ナトリウムを5, 10, 20, 30%で10週間反復投与した。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かった。5%および10%投与群では寿命(生存率)に影響は認められなかった。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認められなかった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匹からなる群(体重48.0~47.3 g)に低濃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週間反復投与した。体重を毎日記録し、尿量を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%群を屠殺した。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、白血球分類)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)の組織学を実施した。

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%群では顕しい下痢が認められた。15%群では、1週目に異常な糞便の増進はわずかに認められた。45%群では、顕著な成長遅延が見られた。15%群では、成長は正常であった。試験の最終週目に、アルギン酸ナトリウムを他のラットに変更してはならなかった。新たなラットによる飼料を与えたと、体重が増加し、その後の回復したが12週目の終わりになって回復は完全ではなかった。試験最終週に15%群の尿量が低減であったのは被験物質のラ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られたラットでは、尿量100 g当りの尿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。内臓を含む、あるいは含まない臓器重量は、15%アルギン酸ナトリウム群で有意に増加した。肉眼的検査では尿結、尿結、重量増加した腎臓が認められた。病理組織学的検査では、15%投与群の雄マウス6匹、および雌10例中5匹の膀胱で、乳癌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%群の雄ラットの雄マウス、および雌10例中2匹では、腎臓の肥厚したのも見られた尿路上皮の下、および/または腎臓の表面下に、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⁾ (Farom et al, 1987)。

ラット 128週間反復投与毒性/発がん性試験

雄のALB/Nラット10匹からなる群に、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)投与した。寿命、最高体重、尿量および尿量のデータに有意な影響は見られなかった。肉眼的による膀胱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(アルギン酸ナトリウム/カルシウム)

ラット雌雄各10匹を5%濃度のアルギン酸ナトリウムと、下剤として作用(下痢)したが、アルギン酸ナトリウムの5%濃度投与では、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ヶ月間投与した。20%濃度投与群のラットでは、尿量が減少し、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年間反復投与した。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、血中尿酸窒素、血中グルコースおよび血清アルブミンに対する影響については、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

雄の黒頭アルビノモルモット5匹からなる群に、アルギン酸ナトリウム1%を10週間投与した。さらに8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 & Maroux, 1972)。

雄のALB/Nラット10匹からなる群に、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)投与した。寿命、最高体重、尿量および尿量のデータに有意な影響は見られなかった。肉眼的による膀胱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)。

口生殖発生毒性

該当文献なし

口局所刺激性

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(Microcytus pyrrhoma由来)100 7g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⁾ (Meyer et al, 1987)。

口その他の毒性

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日目を以降、10%アルギン酸ナトリウムを含有する飼料を給与した(アルギン酸ナトリウム摂取量は13 g/kg体重)と、放射灰化を認めるまで大腸骨の226Ra含量は減少した。抽出した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90%増加した。尿中226Ra濃度は有意に増加しなかった¹⁾ (Keestens et al, 1980)。

マウス(BALB/c, 3ヶ月齢)に226RaCl2の強制経口投与2週間前に5%アルギン酸ナトリウム含有のパンを与えたと、Ra吸収量(全身について測定)が1/100以下に低下した。肉眼的試験において、47Ca吸収量は、対照に比べて1/12しか低下しなかった¹⁾ (Vanderborght 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、血中85Sr量は増加した¹⁾ (Vanderborght et al, 1971)。

血中85Srの増加は、腸管、血液および骨髄における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 Borneveld et al, 1977)。

85Sr-92Sr濃縮した雄の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(デンブを含んだパン生地飼料によって)を同時に行ったところ、血中85Srは2倍に増加した。肝臓、脾臓および腎臓の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2倍、糞便による排泄は18倍に増加した。アルギン酸ナトリウムの併用投与のみの場合、血中85Sr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1.1倍に増加したが、尿による排泄は多少低下した。アルギン酸ナトリウムの併用投与のみの場合、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、糞便の排泄には変化はなかった。Srの生物学的半減期は、アルギン酸ナトリウムの併用投与と併用せずと、およそ半分であった。アルギン酸ナトリウムの併用投与のみの場合、骨格からのSrの排出速度は約40%上昇すると考えられる¹⁾ (Vanderborght et al, 1978)。

ヒトおよび動物に、Sr-90同位体をアルギン酸ナトリウム投与の非常に早い時期に、あるいはアルギン酸ナトリウムと共に投与したところ(大半の試験は経口投与)、Sr-90吸収量が減少した。動物での測定によると、Sr-90吸収量は1/10~1/12に低下した。Srの放射性同位体は死後、骨格、大腸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-90吸収量は1/24~1/8に低下した。Srの放射性同位体は全身あるいは血液で検出された¹⁾ (Vanderborght 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添加飼料を与えた。カルシウムの吸収および骨格重量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8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悪影響は認められなかった1) (Mills & 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., 1988)。

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の食を摂取したヒト被験者4名で、⁴⁷Caおよび⁸⁵Srの吸収および排泄を比較した。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⁸⁵Srの排泄量は約70%低下し、⁴⁷Caの排泄量は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., 1982)。

バリウム(Ba)への影響

ラットに10%アルギン酸塩(3種類)を混入投与した。混入投与3日目または4日目のラットに¹³³Baを投与し、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、死骸のバリウム濃度は4倍~8倍低下した。放射性バリウムを非経口的に投与した場合、腸道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)を添加した生理食塩水またはPb(酢酸鉛として)水溶液を用いて、アルギン酸塩(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 mg/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 mg/ml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 & Quastman, 1987)。

雄ラット8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週間投与投与した。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を混入した。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、大腸のPbおよびCd沈着量を測定した。アルギン酸添加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、大腸および腎臓の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日間投与投与した。投与3日目に、全ラットに対して放射活性のあるPb 2 mgを含む生理食塩水0.2 mlをソラ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の投与でも、すでにPb濃度は増加していた1) (Rose & Quastman, 1987)。

ポランティア被験者3名の限定的な試験では、アルギン酸塩サプリメント投与により²⁰³Pbの吸収量は変化しなかった1) (Harrison et al., 1989)。

離乳した雄のSprague-Dawley系ラット12匹からなる2群に対照飼料、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

健康男性被験者に経口投与されたリポフラビンB₂の吸収は、ビタミンを2%アルギン酸溶液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

健康成人 7日間反復投与試験

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

ヒト(患者) 7日間反復投与試験(アルギン酸塩)

臨床において安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日間経口投与させた。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)。

健康成人 23日間投与試験

健康成人被験者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回に分けて、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凍干して攪拌しながら冷却蒸留水220 mlに加えて調製した。次に、その懸濁液を24時間水を加えて、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投与した。投与期間の前、7日間の初期対照期間を設けた。その期間中に、投与期間に投与するのと同量のオレンジジュースを毎日摂取させた。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、および投与期間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、呼吸気量、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、白血球分類、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、脂肪、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期間に一般的に採血検査を実施した。初期投与期間2日目~6日目、および投与期間の18~20日目に、5日間の糞便を採取した。糞便通過時間、糞便量、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のように、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。糞便の揮発性脂肪酸量は、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濃度および個々の中性ステロール量、胆汁酸濃度および個々の胆汁酸量は変化しなかった。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)5-8週間反復投与試験(アルギン酸ナトリウム、アルギン酸) 本報告の高血圧患者8名に、アルギン酸ナトリウムを10%含有するアルギン酸45 gを5-8週間毎日投与した。昇圧性疾患患者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、腎臓障害は認められなかった1) (Gib & Duncan, 1992)。

アルギン酸塩加工工場作業員の所見

肺過剰症について、アルギン酸塩加工場で乾燥製粉した海草や乾砕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名および症状が認められなかった作業員1名の血清で、肺過剰症に対する沈降抗体が認められた。

これら作業員18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(2名中3名)が認められる作業員12名を、生の海草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のように、回復可能な有意な肺機能の低下が認められた1) (Henderson et al., 1984)。

参考文献

1) WHO Food Additive Series No.30 Alginate acid and its Ammonium, Calcium, Potassium and Sodium salts 1992 (accessed: Sep. 2004, <http://www.inchem.org/documents/foa/foa/foa030a10.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)食薬(7) 新原基-錠剤類(1999) USP(27) FDA
用途 安定(化)剤, 基剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, 粘固化剤, 粘潤剤, 分散剤

最大使用量
錠剤投与 240 mg, 一般外用剤 11 mg/g

GRAS

IR JECFA の評価

委員会は、他の低収取化合物(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(成長抑制及び排便)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、提示されるプロピレングリコール量によるのみ制限されることを認めた。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、プロピレングリコールのADIは40-25 mg/kgであると考えられた。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いて、その化合物が対象となっていないため、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 1978
ラット	経口	7200	FDRL 1978
ハムスター	経口	7000	FDRL 1978
ウサギ	経口	7600	FDRL 1978

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%含有飼料の添加投与により24時間投与した。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。腹腔内及び肺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か月投与した。投与39週に对照群及び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、摂食量の低下及び尿水量の増加が認められた。15%含有飼料群では、最大体重及び摂食量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、摂食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週間投与した。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週間通常飼料を投与した。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週間投与した。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日間投与した。下痢は観察されず、別の動きも正常であった。剖検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、9匹においては盲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、軽度から中等度の腸管の拡張が認められた。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。(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28週間投与した。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、摂食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

6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日間投与した。被験物質投与群の動物は、飼料の劣化により尿量及び尿pHが低下し、これらの動物は1日当たり100 g以上のドッグフード及び30 g以上のサケ缶を摂取できず、そのための体重が減少した。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 & 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週間投与した。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群雄雄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年間投与した。糞便の状態は15%含有飼料群で変動した。体重増加及び摂食量は正常であった。血液学的検査(詳細は不明)、血清尿酸濃度、血清アルカリホスファターゼ及び血糖、並びに尿検査(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)に対照群との差は認められなかった。病理組織学的検査(2臓器)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
突然変異頻度試験	ヒス7375S菌(8菌株)	~10 mg/plate	陰性 ²	Isidate et al., 1984
染色体異常試験	ヒス7375S菌(2菌株)	5% v/v	陰性 ²	SRL 1972
染色体異常試験	ヒス7375S菌(3菌株)	~0.5%	陰性 ¹	LEI, 1975
体細胞組換え試験	酵母(D3)	~1% v/v	陰性 ²	SRL 1972
体細胞組換え試験	酵母(D4)	2.5, 5.0, 10%	陰性 ¹	LEI, 1975
宿主経路試験	マウスヒス7375S菌(TA1530, G46)をip.	~5 g/kg, p.o.(1~5日)	陰性	SRL 1972
宿主経路試験	マウス酵母(D3)をip.	~5 g/kg, p.o.(1~5日)	陰性	SRL 1972
染色体異常試験	CHL細胞	~1.0 mg/mL	陰性 ²	Isidate et

試験	細胞系	濃度	結果	文献
体細胞組換え試験	ヒトWI-38細胞	~1.0 mg/mL	陰性 ²	SRL 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	SRL 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	SRL 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

発癌性

1群雄雄各10匹のラット(4週齢)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投与した。15及び25%含有飼料群では、生後初期の増殖及び摂食量の軽度の低下が認められた。投与群のみで対照群のラットにおいても、心筋の肥厚化、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。貧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。大腸の腸管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。臓器重量は測定された。主要臓器(肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、胃、小腸、大腸、脾臓、精巣)の病理組織学的検査において、異常は認められなかった。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高添加した別の基礎飼料を投与した。この群では摂食量及び尿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週で試験した。(Nilson & Wagner, 1951)

1群雄雄20匹のラットに、多世代試験の試験動物として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年間投与した。各群の雄雄各2匹を、投与1年に病理組織学的検査のために試験した。2年後のF0動物の生存率は、対照群では雄で97%、雌で78%、投与群では雄で56%、雌で58%であった。生存期間は781日であった。一般状態、皮膚、被毛、腹、平均体重、もしくは血液学的検査(雄雄各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投与した。5~8か月後、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投与し、4か月後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、同様の飼料を投与した。F0動物は781日生存したが、F1及びF2動物は202日及び212日にそれぞれ試験した。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動物においては母血液学的検査を実施したが、異常は認められなかった。臓器重量は測定されなかった。剖検及び主要な臓器の病理組織学的検査において異常は認められなかった。(Morgan, 1959)

1群22~32匹の妊娠マウス(GD-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8~15日に経口投与した。170 mg/kg/日群まで、産床、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、母動物死亡率がまれ、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8~15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骨格形質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720 mg/kg/日を妊娠8~10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認められなかった。(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8~18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認められなかった。胎児の外観検査では外観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し、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か月間投与し、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週間投与した後2週間通常飼料を投与した。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菌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)

呼吸における知見

鼠用

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様々な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3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人に再燃性のある軽度のアレルギー反応が認められた。この程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投与によるアレルギー反応は認められなかった。(Ouer, 1948)

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回に分けて隔日投与して投与した。被験液は、採取したアルギン酸ナトリウムを冷却した蒸留水220 mLに加え適量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被験液を一定量のオレンジジュースに加え濃厚液状に水和することを許可した。服用期間中に先行して、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。投与期間中に適して、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20日及び被験液投与最終日である37日、以下の項目について検査した。
検査項目: 血球数、白血球、ヘモグロビン、呼吸系水素濃度、血液学的検査 (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC, WBC, 白血球分類、血小板)、及び血液生化学的検査 (Na, Cl, K, CO2, Urea, LDH, AST, Bili, ALP, P, Cr, Bp, O2, Creat, 尿酸、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日に実施した。5日間の被験液投与投与期間の2~4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、尿重量、乾燥重量、水分含量、pH、尿中ステレオール、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、1人は延長し1人は短縮した。便の揮発性脂肪酸及び胆汁酸に变化は認められなかった。中性ステレオール及びコステレオ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 14/150

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、システム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 安息香酸
 英名 Benzoic Acid

CAS 9005-37-2
 別名
 収載公定書 JP(15) 食品(7) USP/NF(28/23) EP(5)
 用途 安定(化)剤、殺菌剤、防腐剤、保存剤

口最大使用量
 経口投与 80mg、静脈内注射 44mg、筋肉内注射 44mg、一般外用剤 4mg/g、耳鼻咽喉科用 1mg/g

口GRAS(184,1021)

口JECFAの評価
 ラットにおける無毒性量は経口投与で1% (10000ppm)であり、これは 500mg/kg bwに相当する。ヒトの一日摂取許容量 (ADI)は0-5mg/kgbwである。
 【安息香酸及びそのナトリウム、カリウム、カルシウム塩の合計として表す】安息香酸ナトリウムも参照のこと

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	口経口 (Na塩)	2,700mg/kg	Deuel et al, 1954 ¹⁾
ラット	口静脈 (Na塩)	1,714mg/kg±124	Spector, 1956 ¹⁾
ウサギ	口経口 (Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ウサギ	口皮下 (Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
イヌ	口経口 (Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1956 ¹⁾
ラット	口経口 (フリー)	2,000-2,500mg/kg	Ignat'ev, 1965 ¹⁾

2.39%の安息香酸を含む餌を摂取した28匹のネコは、神経過敏、興奮、平衡および視覚喪失などの中毒症状を呈した。痙攣を生じ、17匹が死亡もしくはとどめられた。剖検で腸管粘膜炎と肝臓に障害が認められた。ネコの感受性はグルクロン酸生成不全の所為であり、毒性は単回投与では0.45g/kg、反復投与では0.2g/kgを超える用量で発現する。¹⁾ (Bedford & Clark, 1971)

口反復投与毒性

マウス
 1群雌雄各25匹のマウスに安息香酸40mg/kg/日、亜硫酸ナトリウム80mg/kg/日及び同量の両者混合物を17ヶ月間与えた。個別群の死亡率が8ヶ月の時点で32%であったが、混合物群では62%に上昇した。17ヶ月での死亡率は提示されず、病理所見も報告されていない。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

1群雌雄50匹のマウスに、80mg/kg/dayの安息香酸、160mg/kg/dayの安息香酸ナトリウム及びその両者(用量は同じ)を胃ゾンデにより経口投与した。両者投与群では体重減少が観察され、死亡率は最も高かった25ヶ月目に5日間食事制限を行うと双方の群で死亡率は85%になった。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

ラット
 1群各20匹のラットに、0.05及び1%の安息香酸を含む餌を8週間pair feedingで給餌し、その後4世代にわたって自由摂取させた。2世代は全生涯にわたって給餌し、第3及び第4世代は16週後に断乳した。成長、繁殖率、授乳及び寿命に影響は見られなかった。剖検所見にも異常は見られなかった。¹⁾ (Koeckebusch & Lang, 1980)

1群各20匹のラットに、1.5%の安息香酸を含む餌を18ヶ月間給餌した。対照群には雄13匹、雌12匹を用いた。実験群では15匹が死亡したが、対照群では3匹であった。実験群では体重減少及び体重の減少がみられた。他の系統のラットで実験群20匹、対照群10匹で再実験を行ったが同様の結果であった。¹⁾ (Marquardt, 1960)

1群雌雄各10匹のラットに安息香酸40mg/kg/日、亜硫酸ナトリウム80mg/kg/日及び同じ量の両者の混合物を餌に混ぜて18ヶ月間与えた。成長は軽度抑制され、赤血球沈降速度は上昇した。安息香酸を投与したラットは試験の最終に致死量を投与したが、耐えた。病理所見は報告されていない。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

モルモット
 1群4匹のモルモットに、150mg/kgの安息香酸塩と安息香酸を毎日65日まで与えた結果、有害作用は認められなかった。同用量を雄血病の動物に給餌した場合には、寿命の短縮が認められた。¹⁾ (Klug, 1913)

イヌ
 17匹のイヌに安息香酸ナトリウム又は安息香酸を1000mg/kgの割合で250日以上給餌試験を行ったが、成長、食欲、健康に影響はなかった。これ以上の用量では運動失調、痙攣性痙攣を来し、死亡が見られた。¹⁾ (Rose et al, 1913)

口遺伝毒性
 該当文献なし

口癌原性
 該当文献なし

口生殖発生毒性
 マウス
 前述反復投与毒性に記述した17ヶ月間試験に供したマウスの一部を交配し、5世代に亘る繁殖試験を行った。結果の中には、体重だけが記載されている。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

口局所刺激性
 該当文献なし

口その他の毒性
 該当文献なし

口ヒトにおける知見
 食事中に0.3-0.4gの安息香酸を62日間に亘って与えた6名では、血液像、尿組成、窒素バランス及び健康状態に異常は見られなかった。¹⁾ (Chienden et al, 1909)

ベニシリンで治療中の名の患者9名に毎日1200mgの安息香酸を8回に分けて、8名は5日間、1名は14日間与えたが、何ら影響は見られなかった。内因性/クレアチニンのクリアランスにも、通常の尿分析にも異常は見られなかった。¹⁾ (Weido et al, 1949)

口引用文献
 1) WHO Food Additives Series 18, 1983 BENZOIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jemona/v18/jm04.htm>

[メニューへ]

和名 安息香酸ナトリウム
英名 Sodium Benzoate

CAS
別名
収載定書 JP(15) 食添(7) USP/NF(28/23) EP(5) USP/NF(28/23)
用途 安定(化)剤、可溶(化)剤、緩衝剤、防腐剤、保存剤、溶解補助剤

最大使用量
錠口投与 2200mg、静脈内注射 40mg(点滴)、筋肉内注射 20mg、皮内注射 0.05mg、その他の注射 0.3mg、
一般外用剤 5mg/g、歯科外用剤及び口中用 0.7mg/g、眼科用剤 0.2mg/mL

GRAS(184,1733)

JECFAの評価
ラットにおける無毒性量は混餌投与で1% (10,000ppm)であり、これは 500mg/kg bwに相当する。ヒトの一日
摂取許容量 (ADI) は0-5mg/kgbwである。
安息香酸及びそのナトリウム、カリウム、カルシウム塩の合計として表す【安息香酸】も参照のこと

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	口経口(Na塩)	2,700mg/kg	Deuel et al., 1954 ¹⁾
ラット	静脈(Na塩)	1,714mg/kg±124	Spector, 1958 ¹⁾
ウサギ	口経口(Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1958 ¹⁾
ウサギ	皮下(Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1958 ¹⁾
イヌ	口経口(Na塩)	2,000mg/kg	Spector, 1958 ¹⁾
ラット	口経口(フリー)	2,000-2,500mg/kg	Ignat'ev, 1985 ¹⁾

反復投与毒性

マウス
マウスに3gの安息香酸ナトリウムを10日間給餌したところ、グリシンプール (Glycine pool) の枯渇によると思
われるクレアチン産生の減少がみられた。¹⁾ (Polonowski & Boy, 1941)

1群雄50匹のマウスに、80mg/kg/dayの安息香酸、160mg/kg/dayの安息香酸ナトリウム及びその両者(用
量は同じ)を胃管により経口投与した。両者投与群では体重減少が観察され、死亡率は最も高かった2.5ヶ
月目に5日間食事制限を行うと双方の群で死亡率は85%になった。¹⁾ (Shtenberg & Ignat'ev, 1970)

ラット

1群雄雄6匹のラットに、16-1090mg/kgの用量の安息香酸ナトリウムを30日間供餌した。体重、食欲、死亡
率に影響は見られず、臓器に組織学的変化も見られなかった。¹⁾ (Smyth & Carpenter, 1948)

1群雄3匹のラットに、安息香酸ナトリウムの0.2又は5%の混餌飼料を28日間与えた。5%群では最初の2週
間で、超興奮性、尿失禁及び便秘を来した全例死亡した。2%群では雌雄ともに摂食量が減少し、雄では体重
減少がみられた。¹⁾ (Faneli & Halliday, 1983)

群別4日目に卵の気室に5mg/eggの大量の安息香酸ナトリウムを注入したが、奇形誘発作用は生じなかつた。¹⁾ (Verrett et al., 1980)

局部刺激性

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

ヒトによっては5.7gの安息香酸ナトリウムは著明な消化管障害を起こす (Meisner & Shepard, 1988)¹⁾ が、一
方25-40gに耐えるとの報告もある (Bignami, 1924)¹⁾。悪影響なく、1日量として12gまでが治療に使われて
いるが (Seemator, 1878)¹⁾。同じ量を5日間以上与えたヒトの30%には胸焼けと食欲不調を生じたとの報告も
ある (Waldo et al., 1948)¹⁾。ヒトでの急性毒性は容易に回復する。その作用はおそらく何らかの組織障害に
関連するというよりも酸-塩基平衡の乱れによるものであろう。¹⁾ (Barnes, 1959)

喘息、鼻炎、麻痺の患者の中には、安息香酸塩を含む食事あるいは飲み物の摂取後に症状が増悪した
との報告がある。¹⁾ (Freudman, 1977)

参考文献

1) WHO Food Additives Series 18, 1983 BENZOIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM
SALTS <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je04.htm>

メニューへ |

1群15匹のラットに、安息香酸ナトリウムを0または5%若しくは5%の安息香酸ナトリウム+1%のグリシンを混入し
た餌を3週間給餌した。5%群では体重の減少が見られたが、その程度は1%のグリシン投与により軽減され
た。肝のコレステロール含量は変化しなかったが、リン脂質は5%群で有意に低下した。両群では骨格筋の
カリウム濃度も低かった。グリシンはこれらのカリウム及びリン脂質の低下を是正した。¹⁾ (Kowalewski, 1980)

1群4-10匹の雄ラットに、0、1.5、2.0、2.5、3、3.25及び3.75%の安息香酸ナトリウムを含む餌を40日間与
えた。対照群に比べ全投与群では成長は鈍化し、3%以上の投与群では死亡率は高く、食餌効率は悪化して成
長は遅延して抑制された。グリシンの添加はこれらの毒性を軽減した。死亡例では運動失調、嘔吐及び痙
攣を伴って死亡し、中には重篤な炎症が見られた。1群10-15匹の幼嚙ラットでの安息香酸ナトリウム0、1.5、
2.0、2.5又は3%を含む別の混餌実験では、3%投与群では体重増加に変化は見られなかった。グリシン添加
はこの体重減少をも改善した。¹⁾ (Griffith, 1980)

1群雄10匹のラットに、0、0.5、1、2、4及び8%の安息香酸ナトリウムを含む餌を6週間与えた。8%投与群の
全例及び4%投与群の19例は、投与4週間以内に死亡した。投与6週後の生存例は2、1及び0.5%投与群で、
夫々19、18及び17匹であった。4%以上の投与群では体重減少が著明であった。投与群では急性毒性所見
として感受性亢進が見られたが、痙攣、その他の症状は観察されなかった。4%及び8%投与群の死亡例の剖
検所見では、脾及びリンパ節の萎縮を除き形態学的な異常は認められなかった。生存例においても形態学
的な異常は見られなかった。¹⁾ (Sodemoto & Enomoto, 1980)

1群8-10匹のラットに、1、2、4および8%の安息香酸ナトリウム含有飼料供与で90日間の試験を行った。8%
投与群では平均13日で4匹が死亡した。生存例4匹の体重増加は同じ摂食量で対照群の2/3であった。腎、
肝重量は対照群に比し有意に高かった。低用量群では明らかかな影響は見られなかった。¹⁾ (Deuel et al.,
1954)

28匹の幼嚙ラットに5%の安息香酸ナトリウムを含有する餌を3週間与えた。19匹が2週以内に死亡した。摂
食量は有意に減少し、殆どの動物が激しい下痢を呈した。剖検所見では、腸管出血と鼻出血が見られた
が、尿は正常であった。同様の飼料を与えた5匹の成嚙ラットも5週間以内に著しい体重減少を伴って死亡し
た。¹⁾ (Kieckhefer & Lang, 1980)

モルモット

1群4匹のモルモットに、150mg/kgの安息香酸塩+安息香酸を毎日65日まで与えた結果、有害作用は認めら
れなかった。同用量が造血系の動物に給餌された場合には、寿命の短縮が認められた。¹⁾ (Kuge, 1913)

遺伝毒性

0.05-102-5x104 ppm濃度の安息香酸ナトリウムはソラマメの根の分裂細胞に対し影響を与えた。最も著明
な変化はDNA合成の抑制及び分裂後期のbridge、小核誘発であった。¹⁾ (Nagi & Gopalan, 1982)

安息香酸ナトリウムは、in vitro変異原性試験でラット細胞に染色体異常を生じ、また復帰変異試験 (REC
assay) で陽性を示した。サルモネラ菌を用いたユームス試験では陰性であった。¹⁾ (Kawachi, 1975, cited by
Sodemoto & Enomoto, 1980)

抗癌性

1群雄50匹と雌52匹からなるF-344系ラット(4-5週齢)に安息香酸ナトリウムを1又は2%含有する飼料 (夫々
500mg/kg/日又は1000mg/kg/日に相当)を18-24ヶ月間与えた。対照群には雌25匹、雄43匹を用い、基礎
飼料を与えた。飼料は過剰摂取を避けるために適切に制限し、水は自由に与えた。生存動物はすべて18-
25ヶ月の間に殺処分した。死亡例および殺処分例の全てを剖検し、各々の器官及び組織を病理組織学的に
検査した。処置動物には被検物に直接関連する有害な臨床所見は見られなかった。平均体重および死亡率
における投与、対照群間の差は無視できるものであった。腫瘍発現には雌雄の投与、対照群間に差が見
られたが、投与群に発現した腫瘍は、対照群のそれとタイプ及び発生数に類似していた。ラットでは安息香
酸ナトリウムによる発癌性の証拠は見出せなかった。¹⁾ (Sodemoto & Enomoto, 1980)

生殖発生毒性

ラット

ラット(群毎の数不明)に安息香酸ナトリウムの100、315及び1000mg/kgの用量を妊娠9-11又は12-14日の
間、腹腔内投与した。対照群には処置動物と同日に90又は100mg/kgの塩化ナトリウムを投与した。
1000mg/kg群では、両胎児期間共に子宮内死亡の増加及び胎児体重の減少が見られた。8-11日間投与群
の胎児は肉眼的に異常を示したが、そのタイプや頻度は明らかにされていない。¹⁾ (Minor & Becker, 1971)

ニワリ

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home | Top | menu]

和名 安息香酸ベンジル
英文名 Benzyl Benzoate

CAS 120-51-4
別名 Benzoic acid benzyl ester; benzylbenzenecarboxylate; benzyl phenylformate
収載定章 JP(15) 外原現(2008) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 可溶(化)剤、防腐剤、溶剤、溶解補助剤

最大使用量
経口投与 5.8mg、筋肉内注射 371mg

GRAS

JECFAの評価
1日許容摂取量(ADI)は 0-5 mg/kgである(1998)。香料として使用する場合、現在の使用量において安全性上の問題は認められない。1998年のミーティングにて評価した安息香酸、及びそれと同等と表示された安息香塩(カルシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩)、ベンズアルデヒド、ベンジルアセテート、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジルのADI: 0-5 mg/kgは、57回ミーティングにおいても支持された。

単回投与毒性
LD50 (WHO Food Additive Series no.48)³⁾

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	1800 mg/kg	Draize et al., 1948
ラット	経口	1800 mg/kg	Draize et al., 1948
ラット	経口	2800 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945
モルモット	経口	1100 mg/kg	Draize et al., 1948
ウサギ	経口	2000 mg/kg	Draize et al., 1948
ウサギ	経口	1700 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945
ネコ	経口	2200 mg/kg	Graham & Kuizenga, 1945

反復投与毒性
該当文献なし

遺伝毒性
WHO Food Additive Series no.48)³⁾

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチアシロ菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	3 μmol/plate (±S9)	陰性	Fiorin et al. 1980
復帰突然変異	ネズミチアシロ菌 (TA98, TA100)	5000 μg/plate (±S)	陰性	Schunk et al. 1988

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性
妊娠ラットに妊娠0日から分娩21日まで、安息香酸ベンジルの10,000 ppmを飼料に混ぜて供与した。胎児の外容、内臓及び骨格検査において、異常は認められなかった。²⁾ (Hayes & Laws, 1981)

局所刺激性
ブタ、ヒツジ、雄ウシ、ウマに、安息香酸ベンジルを5もしくは6日間経口投与した結果、毒性系統はみられなかったが、ネコでは毒性が現れた。²⁾ (Clayton & Clayton, 1981-1982)

その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見
禁忌: 過敏性の反応がある患者に対しては使用製品である。(McEvoy GK, 1994)

安息香酸ベンジルは比較的低毒性であるが、皮膚及び眼に対する刺激性を示す場合がある。眼及び尿路への適用は避けること。¹⁾ (America Medical Association, 1994)

引用文献

- 1) American Medical Association, Council on Drugs. AMA Drug Evaluations Annual 1994. Chicago, IL: American Medical Association, 1994. p.1815.
- 2) Clayton GD and FE Clayton (eds.). Petty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology, 3rd ed. New York: John Wiley Sons, 1981-1982. p. 2308
- 3) Hayes WJ Jr., ER Laws Jr. (eds.). Handbook of Pesticide Toxicology, Volume 3. Classes of Pesticides. New York, NY: Academic Press Inc., 1991. p. 1507
- 4) McEvoy GK (ed). American Hospital Formulary Service-Drug Information 94. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, Inc. 1994 (plus supplements), p. 2298.
- 5) WHO Food Additive Series No.48 Hydroxy- and alkoxy-substituted benzyl derivatives. (accessed: Oct. 28, 2004, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je14.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 アンソコウ
英文名

CAS 8050-35-9
別名 安息香
収載定章 JP(15) USP/NF(28/23)
用途 防腐剤、保存剤

最大使用量
一般外用剤 15mg/g

GRAS

JECFAの評価

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	ネズミチアシロ菌 (TA102)	1-5000 μg/plate (±S9)	陰性	Baker et al. 1985 ³⁾
	ネズミチアシロ菌 (TA97, TA98, TA100, TA102)	32-1000 μg/plate(±S9)	陰性	Baker et al. 1985 ³⁾
	ネズミチアシロ菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	50-5000 μg/plate(±S9)	陰性	Rexroot et al. 1985 ¹⁰⁾
不定期DNA合成	ラット肝細胞	0.001-10 mM (-S9)	陰性	Glauret et al. 1985 ³⁾
遺伝子突然変異	チヤイニースラムスチ-CHO細胞	10-500 μg/mL (-S9)	陰性	Oberly et al. 1989 ⁸⁾
		2.5-250 μg/mL (+S9)	陰性	
	マウス・リゾマイ- L5178Y細胞	300-900 μg/mL (±S9)	陰性	Lee et al. 1985 ⁷⁾
	マウス・リゾマイ- L5178Y細胞	1-500 μg/mL (-S9) 0.1-10 μg/mL (+S9)	陰性 陰性	Oberly et al. 1985 ⁸⁾
	チヤイニースラムスチ-V79細胞	250-3000 μg/mL (-S9) 250-3000 μg/mL (+S9)	陰性 陰性	Lee et al. 1985 ⁷⁾
	チヤイニースラムスチ-V79細胞	100-300 μg/mL (-S9) 100-400 μg/mL (+S9)	陰性 陰性	Kuroda et al. 1985 ⁸⁾

発癌性
雌雄B6C3F1系マウスに、2500及び5000 ppm濃度のベンゾインを含む飼料を2年間供与した結果、がん原性を示唆する結果は認められなかった。⁹⁾ (NCI/NTP, 1980)

雌雄F344系ラットに250及び500 ppm濃度のベンゾインを含む飼料を2年間供与した結果、がん原性を示唆する結果は認められなかった。⁹⁾ (NCI/NTP, 1980)

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
最小致死量(ヒト): 0.5-5.0 g/kg (Gosselin et al. 1978⁴⁾)

引用文献

- 1) Amacher DE and Turner GN: Tests for gene mutational activity in L5178Y/TK assay system; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.); 487-498, 1985.
- 2) Baker RSU and Bonin AM: Tests with the Salmonella plate-incorporation assay; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.); 177-180, 1985.
- 3) Glauret HP, Kennan WS, Sattler GL, and Pitot HC: Assays to measure the induction of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.); 371-373, 1985.
- 4) Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, and Gleason MN: Clinical toxicology of commercial products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1978. p.11-158.
- 5) Jung R, Engelhart G, Herbol TB, Jaseckh R and Mueller W: Collaborative study of mutagenicity with salmonella typhimurium TA102; Mutat Res 278(4):265-270, 1992.
- 6) Kuroda Y, Yokoyama A, and Kada T: Assays for the induction of mutation to 8-thioguanine resistance in Chinese hamster V79 cells in culture; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.); 537-542, 1985.
- 7) Lee OG and Webber TD: The induction of gene mutations in the mouse lymphoma L5178Y/TK +/- assay and the chinese hamster V79/HGPRT assay; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.); 547-554, 1985.
- 8) NCI/NTP Carcinogenesis technical report series: National Cancer Institute/National Toxicology Program: U.S. Department of Health and Human Services. TR-204 1980.
- 9) Oberly TJ, Rexroot MA, Bewsey BJ, Richardson KK and Michaelis KC: An evaluation of the CHO/HGPRT mutation assay involving suspension cultures and soft agar cloning: Results for 33 chemicals; Environ Mol Mutagen 16(4):260-271, 1990.
- 10) Rexroot MA and Probst GS: Mutation tests with Salmonella using the plate-incorporation assay; Prog Mutat Res 5 (Eval short-term tests carcinog.); 201-212, 1985.

[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 イオウ
英文名 Sulfur

CAS 7704-34-9

別名 硫黄(001051)

収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) (Precipitated Sulfur)

用途 安定(化)剤

☑ 最大使用量

経口投与 40mg、一般外用剤 43.8mg/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 イソシアヌール酸
 英名 Isocyanuric acid

CAS 108-89-5
 別名 Cyanuric acid
 収載公定書 薬品規(2003)
 用途 安定(化)剤

最大使用量
 殺虫剤

JECFAの評価

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	経口	10000mg/kg	1)
ウサギ	皮膚	7840mg/kg	1)

反復投与毒性

シアヌール酸ナトリウム 2000~2200 mg/kg/day をB6C3F1マウスに、また500~700 mg/kg/day を CDラットにそれぞれ飲水投与した。マウスおよびラットの雄に膀胱上皮細胞の過形成に伴う膀胱結石がみられた。¹⁾

シアヌール酸ナトリウム 500~8000 mg/kg/day をB6C3F1マウスおよびF334ラットに、14週間経口投与した。マウスおよびラットともに一般症状、肉眼的および病理組織学的所見に異常は認められなかった。¹⁾

遺伝毒性

遺伝突然変異試験

シアヌール酸ナトリウム 10000 μg/plateまでの濃度でネズミ胚肝臓TA98, TA100, TA1535およびTA1537を用いて遺伝突然変異試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず全ての菌株で陰性であった。¹⁾

マウスリンフォーマTK試験

シアヌール酸ナトリウム 2000 μg/mLまでの濃度でL5178Y細胞を用いてマウスリンフォーマTK試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。¹⁾

姉妹染色分体交換試験

シアヌール酸ナトリウム 1500 μg/mLまでの濃度でチヤイニース・ハムスター卵巣由来細胞(OHO)を用いて姉妹染色分体交換試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。¹⁾

ラット骨髄染色体異常試験

シアヌール酸ナトリウム 5000 mg/kgまでの用量をラットに経口単回投与し、24および48時間後に骨髄細胞を採取して、染色体異常誘発性を検討した。その結果、陰性であった。¹⁾

口毒性

マウス

シアヌール酸ナトリウムを100, 400, 1200および5375 ppm濃度でB6C3F1マウス群雌雄各80~100匹に2年間飲水投与した。18ヶ月までは5375 ppm群の雄で若干の体重減少、尿中ナトリウム量の増加、ナトリウム対照群での尿中ナトリウム量の増加以外には、投与に起因した死亡、臨床パラメータ、病理組織学的変化はみられなかった。¹⁾

ラット

シアヌール酸ナトリウムを400, 1200, 2400および5375 ppmの濃度でCDラット1群雌雄各80~100匹に2年間飲水投与した。コントロール群には水道水または高濃度ナトリウム水(ナトリウムイオン濃度を5375 ppm群と同等に調整)を投与した。投与後12ヶ月において5375 ppm群の雄で100例中19例の死亡がみられた(主に泌尿器系の結石)。後半の12ヶ月では、投与に関連した死亡はみられず、肉眼的および病理組織学的変化も認められなかった。体重、摂食量、臨床パラメータの変化もなかった。腫瘍の発生頻度は、死亡データとは一致せず、シアヌール酸ナトリウムは、ラットの雌雄に対して、発癌性はないと結論づけた。

前半の12ヶ月で2400 ppm (平均摂取量: 雄 154 mg/kg/day, 雌 268 mg/kg/day)。

後半の12ヶ月では5375 ppm (平均摂取量: 雄 371 mg/kg/day, 雌 634 mg/kg/day) であった。¹⁾

生殖発生毒性

催奇形性試験

ラット

シアヌール酸ナトリウム 200, 1000および5000 mg/kg/dayをCDラット1群25匹に妊娠6~15日の間、経口投与した。対照群として海綿対照群、4%カルボキシメチルセルロース、無処置群(水を投与)および高濃度ナトリウム群(ナトリウムイオン濃度を1000および5000 mg/kg/dayと同等に調整した2群)を設定した。海綿対照群、無処置群、シアヌール酸ナトリウム群では、死亡率、体重変化および有害作用に差は見られなかったが、高濃度ナトリウム群で11匹の死亡例がみられ、胎児の胎骨湾曲が増加した。胎児試験の結果より、シアヌール酸ナトリウムはラットで胎児毒性または催奇形性を示さなかった。¹⁾

ウサギ

シアヌール酸ナトリウム 50, 200および500 mg/kg/dayをDutch-beltedウサギ1群9~10匹(対照群および高用量群は20~21匹)の妊娠8~18日の間、経口投与した。対照群には水を20 mL/kg投与した。試験実施中に薬物投与に起因した死亡および有害作用は観察されなかったが、投与期間中、200および500 mg/kg/day群で軽度の体重減少がみられた。しかし、投与終了18日後には体重は増加していた。胎児毒性は妊娠28日目までみられなかったが、500 mg/kg/day群で胎児の体重および頭脳長が対照群と比較してわずかに減少した(腎臓データの範囲内)。胎児に奇形または骨格異常はみられなかった。¹⁾

3世代試験

生殖毒性を評価するためにシアヌール酸ナトリウム 400, 1200および5375 ppmをCDラットの雄12匹および雌24匹に飲水投与した。対照群には水道水または高濃度ナトリウム水(ナトリウムイオン濃度を高用量群と同等に調整)を投与した。投与は38日齢から交配まで最低100日間とした。体重および摂食量に変化はみられなかった。妊娠期間、同腹胎児数、産乳期までの生存率、性比、胎児体重における交配数には変化はみられず、生殖への影響はみられなかった。5375 ppmの雄で上皮細胞の過形成や慢性膀胱炎に伴う結石がみられた以外は、個体重量や病理所見に変化はみられなかった。シアヌール酸ナトリウムは3世代試験において生殖毒性を示さなかった。¹⁾

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

参考文献

1) Hammond EG, Barbee SJ, Inoue T, Ishida N, Levinskas GJ, Stevens MW, Wheeler AG, Cascleri T. A review of toxicology studies on cyanurate and its chlorinated derivatives. Environ. Health Perspect. 1986; 69: 287-92