

和名 オレンジ油  
英名 Orange Oil

CAS 8008-57-9  
別名  
収載定書 JP (15) USP/NF (28/23)  
用途 調味料、着色料、香料、芳香剤

口最大使用量  
殺口投与 0.3mL、一般外用剤 10mg/kg

オレンジ油としてのおおまかな組成は、以下に示す成分組成から90%を占めるd-リモネンについてのデータである。

口JECFAの評価

d-リモネン投与による雄雄のマウス、ラット及び雌のウサギでの体重増加の有意な抑制結果に基づいて、ADI(1日許容摂取量)を0-1.5mg/kg bwとした。委員会は、食物からの自然摂取及び食品添加物としての摂取を考慮し、食品添加物としてのd-リモネンの摂取を75 µg/kg/dayに制限するよう推奨した。これは最大ADIの5%に相当する。(JECFA Meeting in Geneva, 1993)

口単回投与毒性

動物種	投与経路、観察期間	性別	LD <sub>50</sub>	文献
マウス	経口(ジュース)、7日間	♂ ♀	6.3mL/kg 8.1mL/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内(ジュース)、9日間	♂ ♀	3.7mL/kg 3.8mL/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内(ジュース)、10日間	♂ ♀	0.7mL/kg 0.8mL/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>
マウス	皮下(ジュース)、7日間	♂ ♀	> 25.8mL/kg > 25.8mL/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>
マウス	経口	♂ ♀	5600mg/kg 6800mg/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	♂ ♀	1300mg/kg 1300mg/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>
マウス	皮下	♂ ♀	> 41500mg/kg > 41500mg/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>
ラット	経口	♂ ♀	4400mg/kg 5100mg/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>
ラット	腹腔内	♂ ♀	3800mg/kg 4500mg/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>
ラット	皮下	♂ ♀	> 20200mg/kg > 20200mg/kg	Tauji et al., 1974 <sup>1)</sup>

d-リモネン(ジュース中)3mL/kgをマウス及びラットに経口投与すると、自発運動の抑制が見られた。マウスでは、d-リモネン投与によりヘキサバルビタールによる麻酔及び体温低下は増強され、ニコチンによる痙攣や死亡は抑制されたが、最大電気ショック、ペナルティ、ストリキニーネ、ピロキソリンによる痙攣は抑制されなかった。0.005mg/kg以上の経口投与ではウサギ及びマウスの血圧を低下させ、0.1-0.3mg/kg以上

では死亡した。しかし、経口投与では3mL/kgでもラットには血圧低下は見られなかった。ラットやマウスに高用量のd-リモネンを単回皮下投与した際には引っかけ行動(scratch behavior)が、静注した際には伸屈反応(stretch behavior)が見られた。(Tsuji et al., 1975)

口反復投与毒性

マウス

1群雄雄各5匹のB6C3F1マウスに、d-リモネンの0、413、825、1650、3200又は6800mg/kgをコーンオイルに溶解して、10mL/kgを週に5日間、18日間以上胃管を用いて経口投与した(投与は実質12日間)。6800mg/kg群では雄雄共に5匹全例が、3200mg/kg群では雄5匹、雌5匹が、1650mg/kg群では雄雄各1匹が実験終了までに死亡した。なお、1650mg/kgにおける雌の1匹は投与ミスによる死亡である。d-リモネン投与に関連した臨床徴候、病理組織所見に異常は見られなかった。(NTP, 1990)

1群雄雄各10匹のB6C3F1マウスに、d-リモネンの0、125、250、1000又は2000mg/kgをコーンオイルに溶解して、10mL/kgを週に5日間、13週間、胃管を用いて経口投与した。2000mg/kg群では雄1匹、雌2匹が、500mg/kg群では雌1匹が死亡した。更に125mg/kg群雄1匹、250mg/kg群雄1匹、500mg/kg群雄3匹及び1000mg/kg群雄1匹が投与ミスにより死亡した。1000mg/kg以上の群では被毛は粗野になり、自発運動の低下が見られた。2000mg/kg群の1例では肺動脈動脈硬化が認められた。(NTP, 1990)

ラット

1群雄雄各5匹のF344ラットに、d-リモネンの0、413、825、1650、3300又は6800mg/kgをコーンオイルに溶解して、10mL/kgを週に5日間、18日間以上胃管を用いて経口投与した(投与は実質12日間)。6800mg/kg群では雄雄共に全例が、3300mg/kg群では雄6匹、雌3匹が死亡した。1650mg/kg以下の群ではd-リモネン投与に関連した臨床徴候、病理組織所見に異常は見られなかった。(NTP, 1990)

1群各5匹のFischer-344雄ラットに、d-リモネンの75、150又は300mg/kgをコーンオイルに溶解して、5mL/kgを週に5日間、実質5日間又は20日間胃管を用いて投与し、全てに腎臓の重量を測定した。毒性徴候は見られず、投与量、体重増加にも変化はなかった。5日間の投与により肝、腎の重量は用量依存的に増加し、腎の近位尿管上皮細胞内には精子液及びα<sub>2</sub>マクログロブリンの蓄積が用量依存的に認められた。更に実質20日間投与した場合には、腎臓の外部結核に脂肪性変化及び種々の皮質変化が用量依存的に認められた。(Kanerva et al., 1987a)

1群雄雄各5匹のラットに、d-リモネンの0、277、554、1385又は2770mg/kgを30日間経口投与した。投与量の一般的減少及び用量依存的な体重減少が雄の投与群で見られたが、腎臓重量及びその比重量には殆ど変化は見られなかった。尿、血液及び生化学検査に異常は見られなかった。組織病理学検査では、腎における脂肪性変化が雄の0、277、554、1385及び2770mg/kg群で、雌の0/5、3/5、5/5、5/5及び4/5例に認められた以外に著変はなかった。(Tsuji et al., 1975)

1群雄雄各10匹のF344/N系ラットに、d-リモネンの0、150、300、600、1200又は2400mg/kgをコーンオイルに溶解して、5mL/kgを週に5日間、13週間、胃管を用いて経口投与した。途中死亡例は2400mg/kg群の雄5例、雌9例に見られた。1200mg/kg以上の群では、被毛は粗野になり、痙攣、痙攣が見られた。腎症は雄の全ての群で見られ、用量に依存して程度は強くなった。腎症は近位尿管上皮の皮質、尿管腔内の脂肪性変化、尿管上皮の再生を特徴としたものであった。雄では近位尿管上皮に精子液が対照群を含めて投与群全てに一律に認められた。しかし、慢性腎症は対照群を含めて認められるものの、その程度は用量依存的であるように思われた(1) (Kanerva & Alden, 1987)。慢性腎症は、近位尿管上皮細胞の好塩基性化、尿管腔の過形成及び尿管腔断面積の減少によって、また、過形成と思われる尿管腔の増大と数々の増大した断面の増加によって特徴づけられる。d-リモネン投与ラットの全てに腎臓の増大と近位尿管腔上皮細胞の増大/腎症は、対照群には見られなかった。対照群を除く全ての投与群では、腎臓の外部結核に認められた脂肪性変化の数は用量依存的に増加を示した。脂肪性変化は著しく拡張し、皮質は希薄化するか又は非存在化する。更に、最高用量群(2400mg/kg)では、皮質と髄質に多病変性の精子液付着と尿管腔拡張が報告されている。(NTP, 1990)

イヌ

1群雄雄各5匹の日本ビーグル犬に、d-リモネンの0、0.4、1.2又は3.6mL/kgを1日1回、8ヶ月間経口投与した。嘔吐、下痢、血尿がいくつかの動物に用量依存的に認められた。雄の3.6mL/kg群及び雌の1.2mL/kg群では体重増加の抑制が見られた。尿、血液、尿検査及びその相対重量には殆ど影響は見られなかった。尿検査、血液検査、生化学検査では3.6mL/kg群で雌コレストロール及び血尿酸値が低かったのを除き有意な変化はなかった。組織病理学的には雄の3.6mL/kg群及び雌の投与群全例に、腎に脂肪性変化が認められた(雄:対照群1/3、0.4mL/kg群1/3、1.2mL/kg群2/3、3.6mL/kg群3/3; 雌:対照群1/3、0.4mL/kg群2/2、1.2mL/kg群3/3、3.6mL/kg群3/3)。これ以外に有意な変化は見られなかった。(Tsuji et al., 1975b)

1群雄雄各5匹のビーグル犬に、d-リモネンの0、0.12又は1.2mL/kg/dayを1日2回、胃管を用いて経口投与した(夫々0、10、又は100mg/kg/dayに相当)。最高用量は嘔吐に対する最大耐用量に近い量であると報告されている。尿検査、体重には影響は見られなかった。尿検査は雄では腎の相対重量、雌では腎の絶対及び相対重量が増加傾向を示したが、組織病理学的には重量変化に関連する所見は見られなかった。更に雄ラットで報告されているような精子液の蓄積や腎症を示唆する所見は認められなかった。(Webb et al., 1990)

口遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
Ames test(+/- activ)	S. typhimurium, TA98, TA100, TA1535, TA1537	0.03-3 µmol/plate	陰性	Florin et al., 1980 <sup>1)</sup>
Ames test(+/- activ)	S. typhimurium, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0-20 µM/plate	陰性	Watabe et al., 1980 <sup>1)</sup>
Ames test(+/- activ)	S. typhimurium, TA98, TA100, TA1535, TA1537	0-3333 µg/plate	陰性	Haworth et al., 1983 <sup>1)</sup>
Ames test(+/- activ)	S. typhimurium, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	150mg/plate	陰性	Heck et al., 1989 <sup>1)</sup>
Ames test(+/- activ)	S. typhimurium, TA98, TA100, TA1535, TA1537	0-3333 µg/plate	陰性	NTP, 1990 <sup>1)</sup>
Yeast(- activ)	S. cerevisiae MP1 strain cells	0.1-100mM/5x10 <sup>7</sup> (1)	(1) 陰性	Fehrig, 1984 <sup>1)</sup>
Mammalian(- activ)	Mouse embryo system	0-215mg/kg	(2) 陰性	Fehrig, 1984 <sup>1)</sup>
Mammalian(- activ)	Mouse L5178Y cells in vitro	100 µg/mL	陰性	Heck et al., 1989 <sup>1)</sup>
Mammalian(- activ)	Mouse L5178Y cells in vitro		陰性	NTP, 1990 <sup>1)</sup>
Sister chromatid exchange(+/- activ)	Chinese hamster ovary cells in vitro	0-162 µg/mL	陰性	NTP, 1990 <sup>1)</sup>
Chromosomal aberrations(+/- activ)	Chinese hamster ovary cells in vitro	0-500 µg/mL(3) 0-100 µg/mL(4)	陰性	NTP, 1990 <sup>1)</sup>

(1) Author reported that results indicated that d-limonene was a co-recombinant and an anti-mutagen.  
(2) Author reported that results indicated that d-limonene is inactive when given alone, but reduces the mutagenic effect of ethylnitrosourea when the two are co-administered.  
(3) Activated: addition of S9 from the livers of Aroclor 1254-induced male Sprague Dawley rats.  
(4) Not activated

口癌原性

マウス

1群雄雄各15匹のA/Heマウスにd-リモネンを週3回、6週間腹腔内投与し、肺に対する癌原性を検討した。用量は雄1.4又は2.4g/kgである。最初の投与24週間後に解剖した。肺癌の有意な発生は見られなかった。(Stonet et al., 1973)

1群雄雄各50匹のB6C3F1マウスを用い、雄にはd-リモネンの0、250又は500mg/kgを、雌には0、500又は1000mg/kgをコーンオイルに溶解して10mL/kgを週5日間、103週間胃管を用いて経口投与した。マウスは1日2回投与し、最初の12週間は毎週、その後は1回1回体重を測定した。癌死状態のマウスは屠殺した。解剖は利用できる全ての動物について実施した。被検物投与に起因する臨床徴候は見られなかった。生存率は雄の250mg/kg群で対照群に比し低かった外、差は見られなかった。平均体重は雄では変化なく、雌では28週の時点で1000mg/kg群では対照群より5-15%低かった。病理組織所見では雄の500mg/kg

群で多核又は巨大細胞化した肝細胞の頻度が増加した。肝細胞の腫脹及び核を併せた出現頻度には有意な差はなかった。雌では実験終了時点でこれらの所見に有意な変化は認められなかった。

用量(雄)	生存率	肝臓		
		多核肝細胞	巨大細胞化	腫脹+核
対照群	33/50	8/49	23/49	22/49
250mg/kg	24/50	4/38	11/38	14/38
500mg/kg	38/50	32/50	38/50	15/50

雌の1000mg/kg群では下体前葉の腫脹又は腫脹と癌を併せた発生頻度は対照群より低かったが、過形成には有意差は見られなかった。(NTP, 1990)

用量(雌)	下体前葉		
	過形成	腫脹	腫脹+癌
対照群	16/49	12/49	12/49
500mg/kg	0/8*	5/8*	5/8*
1000mg/kg	17/48	1/48	2/48

\*: Incomplete sampling

ラット

1群雄雄各50匹の7-8週齢のF344/Nラットを用い、雌には、d-リモネンの0、75又は150mg/kgを、雄には0、300又は600mg/kgをコーンオイルに溶解して5mL/kgを週5日間、103週間胃管を用いて経口投与した。ラットは1日2回投与し、最初の12週間は毎週、その後は月に1回体重を測定した。癌死状態のラットは屠殺した。解剖は利用できる全ての動物について実施した。被検物投与に起因する臨床徴候は見られなかった。生存率は28週の時点で雄800mg/kg群では対照群に比し低かった。平均体重は28週の時点で雄150mg/kg群では対照群より4-7%低かった。白内障の発生頻度は雄150mg/kg群、雌300、600mg/kg群群で高く、網膜の腎症は全ての投与動物で見られた。しかし、著者は、雄の10週間を除き雌雄共に高用量群では動物病弱ラットの腫瘍上で、対照群は腫瘍上で顕著な差があった。光量からの距離による影響であるとの見解を示している。雄に見られた皮下脂肪の腫脹は反作用性であったが、腫瘍と脂肪腫を併せた頻度は有意ではなかった。皮膚の腫瘍細胞腫瘍(Squamous cell neoplasms)又は癌は用量依存的に見られたが、NTPの対照群の腫瘍の範囲内であり、有意な変化はなかった。雄ラットの単発性白血球は用量依存的に増加する傾向が見られたが有意ではなかった。網膜の両眼性細胞腫瘍も用量依存的に増加し有意であったが、この種の腫瘍はF344系の老齢ラットに通常認められるものであり、d-リモネン投与と関連ある変化とは考えられない。

用量(雄)	皮膚又は皮下組織			血液	精巣
	線維腫	線維腫+線維肉腫	脂肪肉腫		
対照群	8/50	8/50	0/50	10/50	37/50
75mg/kg群	2/50	4/50	0/50	10/50	47/49
150mg/kg群	3/50	3/50	3/50	11/50	48/50

雌の300mg/kgにおける子宮内腺の両眼性ポリープは対照群に比し増加していたが、今回の対照群自体の頻度が統計的に見られたことによるものと思われる。被検物投与に関連したものではないと考えられる。

雄では腎の石灰化(mineralization)と上皮の過形成には用量依存的性が見られた。病変は腎質(腎乳頭部)におけるミネラルの過剰な蓄積と乳頭部の移行上皮における異状の過形成とからなる。過形成はほぼほぼ腎質の肉質付近に位置し、時に両眼性である。老齢の雄ラットに自然発生的に見られる腎症には用量依存的性が見られた。この腎症は尿管上皮の腎質と異なり、精子液及び尿管上皮を伴った尿管腔の拡張、尿管上皮の再生、糸球体硬化、尿管の炎症と腫瘍を特徴とする。腎質の過形成と過形成生じた雄の投与群で増加した。尿管腔の腫脹、尿路、及び尿管と尿管を併せたものは用量と共に増加した。これらの腫瘍は線維腫にも見られるものであり、雌では全ての群で認められつつも対照群には見られなかった。(1)

用量(雄)	腎臓			腎臓血管			
	石灰化	上皮過形成	腎症 <sup>a)</sup> の程度 <sup>b)</sup>	過形成	閉塞	閉塞	閉塞+閉塞
対照群	7/50	0/50	1.5	0/50	0/50	0/50	0/50
75mg/kg群	43/50	35/50	1.8	4/50	4/50	4/50	8/50
150mg/kg群	48/50	43/50	2.2	7/50	8/50	3/50	11/50

a) 変化なしを0とし、重症を4とした時の平均値

出生前発生毒性

マウス  
妊娠マウスに、d-リモネンの0、591又は2363mg/kgを妊娠7-12日に1日1回経口投与した。母鼠の体重は高用量群で低下した。高用量群の胎仔には、体重低下をはじめ胎動骨、胎骨癒合等の骨格異常及び化骨遅延が認められた。<sup>1)</sup>(Kodama et al, 1977a)

ウサギ

妊娠した日本白色ウサギに、d-リモネンの0、250、500又は1000mg/kgを妊娠9-18日に経口投与した。250、500mg/kg両群では体重増加の有意な抑制が見られ、1000mg/kg群では母鼠の生存率は有意に低下した(40%)。胎仔の観察では催奇形性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Kodama et al, 1977b)

胚胚

d-リモネンは、オリーブオイルに溶じた25 µM/embryoを胚葉上部に単回注射すると異常胚の数が約50%増加することが報告されている。<sup>1)</sup>(Abramovici & Rachmuth-Roizman, 1983)

皮膚刺激性

d-リモネンはヒト(Pinla et al, 1980<sup>1)</sup>、Kieck et al, 1977<sup>1)</sup>)、ウサギ(Research Institute for the Development of Fragrance Materials Inc, 1984<sup>1)</sup>、Research Institute for Fragrance Materials Inc, 1985<sup>1)</sup>)、モルモット(Kieck et al, 1977<sup>1)</sup>)及びマウス(Gad et al, 1988<sup>1)</sup>)で皮膚刺激作用のあることが知られている。

その他の毒性

免疫に対する作用  
d-リモネンはヒト皮膚(De Groot et al, 1985<sup>1)</sup>)、マウス皮膚(Gad et al, 1988<sup>1)</sup>)でアレルギー反応を惹起するという報告と、ヒト皮膚ではアレルギー反応を起こさないという報告(Greif, 1987<sup>1)</sup>)がある。

d-リモネンによりラット皮膚に局所内皮の食作用が誘発されること(Gozsy & Kato, 1957<sup>1)</sup>)及びd-リモネンはモルモット皮膚にin vivoで、マウス皮膚にin vitroで食作用を増強し(Gozsy & Kato, 1958<sup>1)</sup>)、モルモットで毛細管透過性を亢進させること(Kato & Gozsy, 1958<sup>1)</sup>)が報告されている。

BALB/c系雄性マウスに、d-リモネンの0、0.002、0.008、0.033、0.133、0.531又は2.125mg/mLを毎日経口投与した。8週後に脾細胞を抽出し、in vitroでT細胞を刺激するコンカナバリンA及びフィトアルゲルチニン、及びB細胞を刺激するリボポリサッカライドに曝露した時、脾細胞の分裂反応はd-リモネン投与により抑制された。この現象は4週後の時点では見られなかった。他の1群10匹からなるマウスに同用量のd-リモネンを7日間投与し、投与前及び投与8日後にkeyhole limpet haemocyanin (KLH)で免疫した。10日後に1次的な効果としてT細胞及びB細胞の反応を見た。2次的な効果としてはKLH接種21日後に再接種し、24日後に測定した。1次及び2次的な反応は、KLHをd-リモネン投与前に接種するならば抑制されるが、d-リモネン投与後に接種した時には刺激された。組織形態学的にはd-リモネン投与マウスから抽出したリンパ節内系組織では有意な2次性の濾胞の発達及び脾、小腸粘膜における顕著なリンパ節の集合体を示した。これらはd-リモネンの最高投与群で明白であった。<sup>1)</sup>(Evans et al, 1987)

ヒトにおける知見

経ラットのα2u-グロブリン腎症に関連した化合物に曝露される精製工場、化学プラント、その他に従事する

社員についての多数の回顧的、予想的な研究がある(Harris et al, 1979<sup>1)</sup>、Schottenfeld et al, 1981<sup>1)</sup>、Harris et al, 1982<sup>1)</sup>、Thomas et al, 1982<sup>1)</sup>、Austin & Schnatzer, 1983<sup>1)</sup>、Higginson et al, 1984<sup>1)</sup>、Raabe, 1984<sup>1)</sup>、Wen et al, 1984<sup>1)</sup>、Wong & Raabe, 1989<sup>1)</sup>、Page & Mehlman, 1989<sup>1)</sup>)。しかし、腎症の発生頻度がこれらに関連しているという統計的に有意のある証拠はない。

d-リモネンは安全であり、胆石溶解剤として動物及びヒトで有効である。ヒトにおける副作用は上腹部から胸腹部にかけての強い放散痛、吐き気、嘔吐、下痢である。<sup>1)</sup>(Opumi et al, 1988)

口引用文献

1) Limonene (WHO Food Additives Series 30) The thirty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) World Health Organization, Geneva 1993 (accessed ; Nov, 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30q05.htm>)

|メニューへ|

和名 カアトリンゲン  
 英名

CAS  
 別名 ミリストイル・ガンマー塩化ピコリニウム(Myristoil gamma-picolinium chloride)  
 収載公定書  
 用途 保存剤

最大使用量  
 筋肉内注射 0.6mg、局所皮内注射 0.2mg、その他の注射 0.2mg、注腸 0.6mg、吸入剤 0.15mg、耳鼻科用剤 0.15mg

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

Myristyl-gamma-picolinium chloride(MGP)は関節内ステロイド療法に使用される酢酸メチルプレドニゾロン懸濁剤の新しい構成成分である。正常犬の滑膜細胞の器官培養におけるヒアルロン酸合成はMGPの添加濃度に比例して低下した。同様にMGPによる用量依存的なNa235SO4-グルコサミノグルカン合成の抑制がイヌの関節軟骨の器官培養において見られた。一方、培養大腸菌関節軟骨では、MGPによるグルコサミノグルカン合成抑制に対する感受性は弱かった。MGP又はその培基をイヌの関節内に注射し、その4時間後に軟骨と滑膜を取り出して実験に供したところNa235SO4-グルコサミノグルカンの合成は、MGP処理した関節から調製した軟骨と、反対側に培基を処理した関節から調製した軟骨の器官培養で、両者間に差は認められなかった。しかし、5匹のイヌのうち4匹ではMGP処理した関節から得た滑膜の方が反対側の培基のみを処理した関節から得た滑膜よりも器官培養によるヒアルロン酸合成は有意に低下していた(P<0.05)。MGP処理関節から得た滑膜には食作用が現れていた。これらの知見は臨床的に関連ある濃度のMGPは局所でのヒアルロン酸合成を抑制し得るということである。しかし、正常な関節軟骨への影響は少ししかない。<sup>1)</sup> (Myers & Stack, 1988)

ウサギの受精卵に種々の濃度のMyristyl gamma-picolinium chloride (MGP)を注射し、光顕レベル及びβグリアの線維性酸性蛋白(GFAP)を指標に、MGPの網膜に対する毒性を検討した。MGP注射の約1ヵ月後の検出したウサギ網膜には、光受容体の喪失と注射部位に近傍の網膜に希薄化が認められた。注射部位から離れたところの網膜は正常若しくは軽微の影響が見られるに過ぎなかった。細胞免疫化学による検討では、網膜全体的にグリア細胞内にGFAPの存在が認められた。MGP注射後比較的短時間後(24及び72時間後)では、注射部位近傍に重篤な形態学的変化が認められ、ERG(網膜電位図)の所見とパラレルであった。GFAPは検出されなかった。Depo-Medrol (Upjohn, Kalamazoo, MI)で防腐剤として用いられるMGPはウサギの網膜に対して毒性が強い。<sup>2)</sup> (Zemel et al., 1993)

口ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

1) Myers SL, Stack S. Myristyl-gamma-picolinium chloride suppress cartilage and synovial membrane glycosaminoglycan synthesis. J. Lab. Clin. Med. 1988; 111(2): 203-10

2) Zemel E, Loewenstein A, Lazar M, Periman I. The effects of Myristyl gamma-picolinium chloride on the rabbit retina: morphologic observations. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993; 34(7): 2360-8

和名 カカオ脂  
 英名 Cacao Butter

CAS 8002-31-1  
 別名 Oleum Cacao

収載公定書 JPK(15)

用途 安定(化)剤、基剤、滑沢剤、コーティング剤、賦形剤

最大使用量  
 錠口投与 120mg、一般外用剤 30mg/g、直腸錠投与適量 3.5g

単回投与毒性  
 該当文献なし

反復投与毒性  
 28週齢のWistar系雄性ラットにCocoe Butterを18%含む高脂肪飼料を8週間摂取させ、グルコースならびにグルタミン代謝と、腸間膜リンパ節、脾臓、胸腺のリンパ球の増殖について評価した結果、Cocoe Butter摂取によりリンパ球増殖の抑制、ヘキソキナーゼ活性の抑制、リン依存性グルタミナーゼ活性の抑制、クエン酸合成酵素活性の抑制、グルコースおよびグルタミン酸炭酸の増加が観察された。<sup>1)</sup> (Otton et al., 1998)

遺伝毒性  
 該当文献なし

癌原性  
 該当文献なし

生殖発生毒性  
 ラットにcocoe butterを7%含有した飼料を妊娠前から哺育期にかけて摂取させた結果、生殖発生毒性は観察されなかった。<sup>2)</sup> (Baldrick et al., 2001)

局所刺激性  
 5該当文献なし

その他の毒性  
 該当文献なし

口ヒトにおける知見  
 該当文献なし

引用文献

1) Otton R, Grazioli F, Souza JA, Curi TC, Hirata MH, Curi R. Effect of dietary fat on lymphocyte proliferation and metabolism. Cell Biochem. Funct. 1998 Dec; 16(4): 253-9

2) Baldrick P, Robinson JA, Hepburn PA. Reproduction studies in the rat with shea oleine and hardened shea oleine. Food Chem. Toxicol. 2001 Sep; 39(8): 923-30

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 加水分解ゼラチン末  
英文名 Powdered Hydrolyzed Gelatin

CAS 68410-45-7

別名 水溶性粉末たん白質  
収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)  
用途 結合剤

最大使用量  
経口投与 8mg

JECFAの評価  
評価は終了していない

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

- 1) anonymous, Final report on the safety assessment of Hydrolyzed Collagen. J. Am. Coll Toxicol. 1985; 4 (5):. 199-221
- 2) Niinimaki A, Niimaki M, Makinen-Kiljunen S., Hannuksela M., Contact urticaria from protein hydrolysates in hair conditioners. Allergy (COPENHAGEN). 1998; 53 (11):. 1078-1082

| メニューへ |

和名 カゼイン製ペプトン

英文名 Peptone, casein

CAS

別名

収載公定書

用途 安定(化)剤

☑最大使用量

皮下投与 0.025g/mL

☑GRAS(184.1553)(Peptones)

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

抗原性

スキムミルクから分離した $\beta$ カゼインをトリプシンで加水分解したリン蛋白質(CPP)、スキムミルク、 $\beta$ カゼインをそれぞれアジュバントとともにSD系ラットに170 $\mu$ gを腹腔内投与(誘導)した後、誘導後2および3週後に得られた血清を用いて間接ELISA法により抗体産生量を比較した結果、 $\beta$ カゼイン誘導では、 $\beta$ カゼイン特異的IgG、CPP特異的IgGおよびスキムミルク特異的IgGの産生量が有意に高かった。CPP誘導では $\beta$ カゼイン、スキムミルクに対する交叉反応は見られず、CPPIは $\beta$ カゼインよりも抗原性が減弱しているものと考えられた。<sup>1)</sup> (Heddleson et al., 1997)

☑ヒトにおける知見

該当文献なし

☑引用文献

1) Heddleson RA, Park O, Allen JC. Immunogenicity of casein phosphopeptides derived from tryptic hydrolysis of beta-casein. J Dairy Sci. 1997 Sep;80(9):1971-6.

| メニューへ |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[ Home | Top | menu ]

## 和名 カプリル酸ナトリウム

英名 sodium caprylate

CAS 1984-06-1

別名 オクタノ酸ナトリウム, sodium octanoate

収載公定書 薬品規(2003) EP(5)

用途 安定(化)剤

最大使用量

皮下注射 135mg, 静脈内注射 332.5mg

LD<sub>50</sub> (ラット)

1日許容摂取量 (ADI)を規定していない。(No ADI allocated)

単回投与毒性

ウサギへの静脈内単回投与(150 mg/kg)では明らかな一過性の血小板凝集の抑制を認めた。経口単回投与では血小板の機能に対して影響がなかった。<sup>1)</sup>(Tangen et al, 1975)

反復投与毒性

ウサギへの2, 3週間の経口投与(250 mg/kg)では生理食塩水を投与した対照群と比較して血小板凝集の進行性でかつ重大な低下を示した。ヘマトクリット、血漿コレステロール、トリグリセリド、ケトン体の濃度に変化がなかった。<sup>1)</sup>(Tangen et al, 1975)

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

該当文献なし

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

血小板機能に対する影響  
5例のウサギにカプリル酸ナトリウムの150 mg/kgを単回静脈内投与した結果、明らかな一過性の血小板反応の低下が認められたが、粘着能への影響はみられなかった。250 mg/kgの単回経口投与では血小板に対する影響はみられなかった。9例のウサギにカプリル酸ナトリウムの250 mg/kgを21日間経口投与した結果、血小板粘着能の有意な( $p < 0.05$ )が認められた。血小板数、ヘマトクリット、血漿コレステロール、トリグリセリド、ケトン体濃度に変化はみられなかった。<sup>1)</sup>(Tangen et al, 1975)

抗原性

ウサギ血清とカプリル酸ナトリウムをインキュベートしてウサギに免疫した。得られた抗血清のカプリル酸ナトリウム依存性アルブミン凝集性(CDAA)を評価した。免疫した3羽のうち2羽からCDAA反応を示す抗血清を得た。カ

プリル酸でインキュベートしたアルブミンを凝集/血清混合物に添加した場合もしくはカプリル酸を含むアルブミンおよびカプリル酸を凝集/血清混合物に添加した場合に凝集が生じた。この凝集はウサギの赤血球凝集を用いたときには起こらなかったが、ヒト成人赤血球凝集およびヒト胎赤血球凝集を用いた際に生じた。<sup>2)</sup>(Hossaini et al, 1977)

その他

5例の雌性アカゲザルにオクタノ酸ナトリウムの5 mmol/kgを20分間かけて静脈内投与した。その結果、2分後に筋緊張低下及び悪阻のような種々の大きな振盪が出現した。その後の10分間に呼吸運動及び筋緊張の消失が認められた。40分後に回復が確認された。<sup>3)</sup>(Rabinowitz et al, 1978)

ウサギに0.2 Mのオクタノ酸ナトリウムを0.19 mL/minの流速で4時間かけて点滴静脈内投与した。対照群には生理食塩水を同様に点滴静注した。静脈内投与後、ペントバルビタール麻酔下で脳を摘出し、局所のNa<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase活性を測定した。その結果、対照群と比較してオクタノ酸塩を投与したウサギに脳に局所的なNa<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPaseの活性の顕著な低下が皮質、視床、視床下部、橋、髄質で認められた。<sup>4)</sup>(Trauner, 1980)

ウサギに0.2 Mのカプリル酸ナトリウムを0.19 mL/minの流速で4時間かけて点滴静脈内投与した。この結果、最大血中濃度は200-500 mmol/L、投与開始2時間後の脳内濃度は600-700 mmol/kgであった。注入時に動物は明らかな過呼吸、軽度の呼吸性アルカローシスを示した。重大な高アンモニア血症および乳酸血症も認められた。<sup>5)</sup>(Trauner et al, 1978)

9例の幼若ウサギ(離乳後)及び4例の成熟ウサギにオクタノ酸ナトリウムの0.2 Mを0.1 mL/minの流速で4~6時間かけて点滴静脈内投与した。幼若及び成熟動物のいずれにおいても、注入開始15分後に血中グルコースの顕著な減少を觀察した。この低血糖は1時間程度続いたが、2時間後には正常な血糖値を示した。幼若動物で測定した肝臓のグリコーゲン濃度は、投与開始4時間後にオクタノ酸塩投与前において低下が認められた。<sup>6)</sup>(Trice et al, 1985)

ロヒトにおける知見

該当文献なし

参考文献

- 1) Tangen O, Wallerbeck IA, Bergqvist D. Platelet reactivity *ex vivo* and *in vivo* after acute and chronic treatment with sodium caprylate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1975; 35: 19-23
- 2) Hossaini AA, Hazeghi K, Amiri P. Experimental induction of caprylate-dependent albumin antibodies. *Transfusion.* 1977; 17: 54-58
- 3) Staeffen J, Arnault E, Ferrer J, Series C. Coma induced in Macaca mulatta by intravenous sodium octanoate. *Polygraphic study* C R Seances Soc Biol PB. 1973; 167: 1595-1599
- 4) Rabinowitz JL, Staeffen J, Aumonier P, Blanquet P, Vincent JD, Daviaud R, Ballan P, Ferrer J, Terme R, Series C, Myerson RM. The effects of intravenous sodium octanoate on the rhesus monkey. *Am J Gastroenterol.* 1978; 69: 187-190
- 5) Trauner DA. Regional cerebral Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase activity following octanoate administration. *Pediatr Res.* 1980; 14: 844-845
- 6) Trauner DA, Huttanlocher PR. Short chain fatty acid-induced central hyperventilation in rabbits. *Neurology.* 1978; 28: 940-944
- 7) Trice JE, Trauner DA. Alterations in serum glucose and hepatic glycogen concentrations during octanoate administration in rabbits. *Pediatr Neurol.* 1985; 1: 294-297

[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 加水ワロリン

英名 Hydrous Lanolin

CAS

別名 Hydrous Wool Fat

収載公定書 JP(15)

用途 基剤、粘着剤

加水ワロリンは精製ワロリン(白濁)に水を加えたものであるために、精製ワロリンの成績を以下に記載する

最大使用量

経皮 0.49g/g、歯科外用及び口中用 300mg/g、その他の外用 1.13mg/g

LD<sub>50</sub> (ラット)

GRAS(172.815)(ワロリン)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub>	文献
ラット	経口	→18 g/kg ラッカセイ油に40%濃度に溶解	CTFA, 1980 <sup>1)</sup>
ラット	経口	→32 g/kg トウモロコシ油に1:1に溶解	CTFA, 1980 <sup>1)</sup>
ラット	経口	→64 mL/kg 原液	CTFA, 1980 <sup>1)</sup>
ラット	経口	→5.0 g/kg トウモロコシ油に25%濃度に溶解	CTFA, 1980 <sup>1)</sup>
ラット	経口	→20.0 g/kg トウモロコシ油に25%濃度に溶解	CTFA, 1980 <sup>1)</sup>

局所刺激性

ワロリン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Calvery法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 1944; 82: 377-380)により調べた結果、刺激性インデックスはゼロで刺激性はないとみなされた。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

ワロリン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Calvery法により調べた結果、刺激性インデックスは0.58で軽度な刺激物とみなされた。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

ワロリン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Calvery法により調べた結果、刺激性インデックスは0.1で刺激性はないとみなされた。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

ワロリン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Calvery法により調べた結果、刺激性インデックスは0.38で軽度な刺激物とみなされた。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

ワロリン原液の皮膚刺激性をウサギ6匹でDraize, Woodard, Calvery法により調べた結果、刺激性インデックスは0.71で軽度な刺激物とみなされた。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

ワロリン原液の経粘膜刺激性をウサギ6匹でDraize法により調べた結果、刺激性は認められなかった。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

ワロリン原液の経粘膜刺激性をウサギ9匹でDraize法により調べた結果、一過性で軽度な刺激性が認められた。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

ワロリン原液の経粘膜刺激性をウサギ9匹でDraize法により調べた結果、眼に傷害は認められなかった。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

以下については該当文献なし

反復投与毒性

遺伝毒性

発癌性

生殖発生毒性

その他の毒性

該当文献なし

ロヒトにおける知見

被験者200名の皮膚にワロリン原液を週3回、合計10回適用して試験を行い、Draize法で感作性を調べた結果、感作性は認められなかった。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

被験者50名の皮膚にワロリン原液を隔日、合計10回適用して10-14日後に試験を行い、Draize法で感作性を調べた結果、皮膚一次刺激はみられず、感作性も認められなかった。CTFA, 1980<sup>1)</sup>

参考文献

- 1) Final report on the safety assessment for acetylated lanolin alcohol and related compounds, J. Env. Path. Tox. 1980; 4: 83-82.

[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 カラギーナン

英名 Carrageenan

CAS 9000-07-1

別名 アイリッシュモス、カラギナン、カラゲナン、カラゲニン、カラゲニン、Carrageenin
収載公定書 薬品類(2000)食品(1) USP/NF(21/22) FDA
用途 薬剤、懸濁(化)剤、乳化剤

最大使用量

錠口投与 423mg、その他の内用 423mg、一般外用剤 30mg/s
GRAS(182,7255 Chondrus extract)

REJECFAの評価

ADI(1日許容摂取量)は「特定せず」と評価されている。ただし、新生児及び12歳以下の子供は適用外である。(1)第51回会議、2001年)

単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50(PiM 200), 文献. Rows include Mice, Rats, Hamsters, Guinea pigs, and Rabbits with various dosages and routes.

反復投与毒性

急性毒性はなかった。平均生存期間、血液及び血液化学検査、病理解剖及び病理組織検査に被験物質投与に起因する変化は認められなかった。(Abraham et al., 1983).

遺伝毒性

In Vitro / In Vitro
S. typhimurium TA1535及びTA1537株、S. cerevisiae D4株を用いた復帰変異試験において、κとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus)は陰性を示した。(Brusick, 1975).

宿主細胞復帰変異試験(Litton Biotechnics, 1972)及びラットを用いた遺伝毒性試験(Stanford Research Institute, 1972)において、κとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus)はいずれも陰性と報告されているが、実施された試験法は現行の基準に合致していない。追加試験(κとλ混合タイプ、原料C. crispus)の結果は陰性と報告されている(Mori et al., 1984)。最近実施された試験では一貫した結果が得られていない(Sylfianco et al., 1983).

癌原性

マウス
1群雌雄各5匹の2系統(詳細不明)のマウスにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus又はG. mammillosa) 0, 0.1, 5, 15又は25%含有食を生涯与えたが、異常は認められなかった(Nilson & Wagner, 1959).

ラット

1群雌雄各5匹の2系統(詳細不明)のラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0, 0.1, 5, 15又は25%含有食を生涯与えた。25%濃度群に肝硬変が認められたが、死亡例は観察されなかった(Nilson & Wagner, 1959).

1群雌雄各30匹のMRCラットにκタイプカラギーナン(原料C. crispus) 0.5, 2.5又は5%含有食を与えた。対照群には雌雄各100匹を飼育した。女性の乳腺腫瘍及び精巣腫瘍の発生率の上昇傾向が中用量群に認められたが、統計学的有意差はなかった(Rustia et al., 1980).

生殖発生毒性

ニトリウム
カラギーナン(又は5mgを発育期脚の脚白又は脚黄部に投与し、脚脚した。眼瞼及び上顎の奇形がカラギーナン投与群に認められたが、増殖対照群には異常は認められなかった(Hwang & Connors, 1974).

1群240個の発育期脚を用い、脚黄部にλタイプのカラギーナン0又は0.1mgを投与し、脚脚した。無処置対照群に240個の発育期脚を飼育した。カラギーナン投与群に致死率上昇、発育遅延、胎児の变形を主とする奇形の発生率上昇が認められた(Rovasio & Monis, 1980).

530個の発育期脚黄部にλタイプの0.1%カラギーナン0.1mLを投与し、48-50時間脚脚した。対照群には生理食塩水を投与した280個、無処置284個の発育期脚を飼育した。カラギーナン投与群に認められた脳及び神経管などの奇形発生率は対照群に比べ有意高かった(Monis et al., 1981).

λタイプのカラギーナン投与後48時間脚脚した発育期脚を病理組織検査した。神経管の閉鎖不全が高率に認められ、神経管周囲に発生する神経母細胞の欠損あるいは遊走不全が神経管の奇形に関与していることが示唆された(Wovasio et al., 1987).

マウス

1群22-27匹のCD1マウスに妊娠6日から15日までκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0, 10, 45, 470又は900mg/kgを経口投与した。被験物質投与群に吸収及び胎児死亡の増加が認められ、生産回数減少、胎児体重の低下、化骨遅延に用量反応性が観察された(Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a).

ラット

1群21-27匹のラットに妊娠6日から15日までκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0, 40, 100, 240又は800mg/kgを経口投与した。被験物質投与群に吸収及び胎児死亡の増加が認められたが、生産回数に異常はなかった。骨格検査で胸骨部分癒合の発生率上昇が用量反応性に観察され、出生後の低体重が最高用量群に認められた(Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a, b).

1群21-24匹のラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0, 1又は5%含有食を妊娠6日から16

ラット

1群10匹のWistar系雄ラットにκタイプタイプのカラギーナン(原料E. spinosum) 5%含有食を与えた56日間反復投与試験において、軽度の下痢が認められた(Grasso et al., 1973).

1群2匹の雄ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0, 5, 10又は20%含有食を与え、10週間反復投与試験を実施した。最高用量群にのみ50%の死亡率が観察されたが、体重増加に影響は認められなかった(Nilson & Schaller, 1941).

1群雌雄各20匹(含む回復試験用10匹)のSD系ラットにκタイプ(原料E. spinosum)又はκタイプ(原料E. cottonii)のカラギーナン又は5%含有食を与え、90日間反復投与試験及び28日間回復試験を実施した。投与期間中に認められた変化は、被験物質投与群の飼料栄養価値が対照群に比して低いため誘発されたもので、回復試験の結果から可逆性の変化であることが示唆された(Robbins, 1987).

雄ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 2, 5, 10, 15又は20%含有食を与え、23-143日間反復投与試験を実施した。10, 15及び20%濃度群に体重増加の遅延が認められた以外に異常は見られなかった(Hawkins & Yaphe, 1965).

1群雄12匹、雌25匹のSD系ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン加熱燻加工品4%含有食を与え、8ヶ月間反復投与試験を実施した。体重、盲腸及び結腸の病理解剖及び組織検査に異常は認められなかった(Tomarelli et al., 1974).

雌雄のオズボーンメンデル系又はSD系ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 5%含有食を与え、9ヶ月間反復投与試験を実施した。一般行動に異常は認められなかったが、病理組織検査においてオズボーンメンデル系ラットの1例に胆管腫瘍、雄ラットの3例に肝小葉の萎縮及び変形が認められた(Coulston et al., 1976).

1群雌雄各15匹のSD系ラットにκタイプのカラギーナン抽出物(原料H. musciformis又はL. crispata) 1又は5%含有食を与え、1年間反復投与試験を実施した。被験物質投与群に体重増加の遅延、5%濃度群に軟便及び血便が見られた。病理組織検査において、原料Crispataを用いた5%投与群の13例中10例に肝臓萎縮、肝硬変傾向が認められ、被験物質投与との関連性が示唆された。肝臓の病理組織検査及び電子顕微鏡検査では被験物質蓄積を示唆する所見は認められなかった(Coulston et al., 1975).

モルモット

1群10匹の成熟モルモットを用いたκタイプの精製カラギーナン(原料E. spinosum) 0又は15%投与による反復投与試験において、20日間投与群の4例中2例、30日間投与群の6例全例に盲腸潰瘍が報告されている(Watt & Marcus, 1969)。κタイプのカラギーナン5%濃度投与においても盲腸潰瘍が認められた(Sherratt et al., 1970).

7匹の雄モルモットにκタイプのカラギーナン(原料E. spinosum) 5%含有食を与えた56日間反復投与試験において、盲腸及び結腸に発症した多発性潰瘍が認められた(Grasso et al., 1973).

ブタ

1群雌雄各3匹のデンマークランドレース種ブタに体重1kg当たり0, 50, 200又は500mgのκタイプカラギーナン(原料C. crispus)を含有する食餌を与え、83日間反復投与試験を実施した。死亡率、一般行動、外観、便性状、血液及び血液化学検査、尿検査に被験物質投与に起因する変化は認められなかった。病理組織検査において、腸管近傍の粘膜固有層にマクロファージ及びリンパ球の浸潤が200及び500mg/kg群に認められた(Poulsen, 1973).

サル

雌雄の赤毛サルにκタイプのカラギーナン(原料C. crispus) 1%を飲水投与し、7-11週間反復投与試験を実施した。病理組織検査において、7週間投与群の1例に胃腸管に充血及び粘膜浮腫が認められたが、11週間投与群の例には異常は見られなかった。11週間の休養後、雌雄各2例を用いて50-1250mg/kg濃度投与による12週間の反復投与試験を実施したが、病理解剖及び病理組織検査に異常は認められなかった(Benitz et al., 1973).

ヒトの雌雄乳児にκとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0, 1又は5%含有ミルクを出生時から112日間反復投与した。体重、尿、糞便、血液検査、臨床化学検査、腸管重量、胃腸管の病理解剖及び病理組織検査に異常は認められなかった(McGill et al., 1977).

雄19匹、雌21匹の赤毛サルにκとλ混合タイプのカラギーナン0, 50, 200又は500mg/kgを5年間(週1回)強制的経口投与し、その後2.5年間の回復投与を実施した。被験物質投与群に軟便、血便、慢性の消化器症状、便秘傾向、あるいはそれが時々認められた。雌の被験物質投与群に体重増加抑制が認められたが、用量反応性低下、あるいはそれが時々認められた。雌の被験物質投与群に体重増加抑制が認められたが、用

日まで与え、妊娠20日に産仔した。母獣及び胎児の生存率、着床率、胎児の発育に被験物質投与に起因する異常は認められず、催奇形性も観察されなかった(Food & Drug Research Labs., Inc., 1973).

1群雌雄各40匹のオズボーンメンデル系ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(カルシウム塩) 0.5, 1, 2.5又は5%含有食を数世代ラットに交配12週間前から与え、3世代にわたる次世代試験を実施した。親世代母獣の体重に異常は見られなかった。受胎率、胎児数、出生数に異常は観察されなかった。出生数の観察では母乳分泌量の顕著な低下が用量反応性に、下痢が2.5及び5%濃度群に見られた。第2及び第3世代の胎児観察において、催奇形性は認められなかった(Collins et al., 1977a,b).

SD系ラットにカラギーナンカルシウム塩0.45, 0.9又は1.8%含有食を数世代ラットの交配前14日から第1世代の90日齢まで与え、次世代試験を実施した。数世代ラットの生殖能及び出生率に異常は認められなかった(Vorhees et al., 1979).

ハムスター

1群23-30匹のハムスターにκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0, 40, 100, 240又は800mg/kgを妊娠6日から10日まで投与した。化骨遅延が用量反応性に認められたが、着床率及び胎児生存率に異常は見られなかった(Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a, b).

1群21-25匹のハムスターにκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0, 1又は5%含有食を妊娠6日から11日まで与え、妊娠14日に産仔した。5%カルシウム塩濃度群に妊娠率の低下が見られたが、催奇形性は認められなかった(Food & Drug Research Labs., Inc., 1973).

シリアンハムスターにカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩) 0, 10, 40, 100又は200mg/kgを妊娠6日から10日まで強制的経口投与し、妊娠14日に産仔した。1群動物数は精製カラギーナン投与用12匹以上、半精製カラギーナン投与用10匹を飼育した。催奇形性及び胎児毒性は認められなかった(Collins et al., 1977a).

ウサギ

1群12-13匹のウサギにκとλ混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料C. crispus) 0, 40, 100, 240又は800mg/kgを妊娠6日から18日まで強制的経口投与した。着床率、母獣及び胎児の生存率、胎児の骨格及び外形に異常は認められなかった(Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a).

皮膚刺激性

ウサギを用い、κタイプのカラギーナンの眼及び皮膚刺激性試験を実施した。前者の試験では被験物質投与後に眼瞼を洗浄した場合、軽度の刺激性が認められた。後者の試験では被験物質は過濃度に対して軽度の刺激性を示したが、無傷の皮膚に対して刺激性を示さなかった(Weiner, 1991).

その他の毒性

抗原性
モルモットを用いた試験において、κタイプカラギーナンは皮膚に対する感作性を示さなかった(Weiner, 1991).

その他

F344系ラットの雄乳児にκとλ混合タイプの精製カラギーナン0又は15%含有飼料を与え、7週齢からアゾキシタチン(8mg/kgを週1回10週間皮下投与、47週齢で投与)又はN-メチル-L-トリプトファン(2mgを週2回5週間皮下投与、37週齢で投与)の併用投与による大腸癌発生試験を実施した。いずれの試験においても、カラギーナン濃度群は対照群より大腸癌発生率が高かった(Watanabe et al., 1978).

κとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus)前処置は、DAラットの脾臓腫瘍細胞に対するPHA刺激反応を抑制した。カラギーナン1-10 µg/mLとマクロファージの培養上清も同様の抑制を示した(Bash & Cochrane, 1980).

κとλ混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 0.5-50mg/kgを1回経口投与したLewis系ラットの脾臓及びリンパ節の細胞に対するPHA刺激反応をin vitroで調べた。低用量群では反応の顕著な抑制が認められたが、高用量群では変化はみられなかった。同様の結果がカラギーナン0, 0.1又は1mg/mLを飲水投与したDAラットの脾臓細胞において、in vivoでも観察された(Bash & Vago, 1980).

κとλの混合タイプのカラギーナン(原料C. crispus) 5-50mgを哺乳から4週間(週5日)投与したDA Ag-B4雄ラットの脾臓細胞、PHA又はCon Aの刺激に対して持続的な抑制を示した。この作用は低用量の方が強かつ

た。リステリア菌に対する宿主抵抗性の低下も認められた<sup>1)</sup> (Cochran & Baxter, 1984)。

1群12匹のPVG雄ラットに  $\epsilon$  タイプ(原料E. spinosum)、 $\kappa$  タイプ(原料E. cottonii又はC. crispus)又は  $\lambda$  タイプ(原料G. radula)のカラギーナン0.5%含有水を90日間飲水投与した。胆汁又は全身の抗体反応に影響は認められなかったが、腹腔内投与したヒツジ赤血球に対する凝集反応に一過性の低下が観察された。この反応は  $\kappa$  タイプの方が弱かった<sup>1)</sup> (Nicklin & Miler, 1984)。

SD系ラットに  $\epsilon$  タイプ(原料E. spinosum)又は  $\kappa$  タイプ(原料C. crispus)のカラギーナン5%含有飼料を30日間与えた。胆汁中のIgA抗体価には影響が認められなかったが、盲腸細菌に対するIgA結合特異性は両タイプのカラギーナン投与群ともに増加した<sup>1)</sup> (Madsen et al., 1985)。

ラットの脾臓及びヒラメ胚にカラギーナンにより誘発される胚の病理組織学的特徴は、毛細血管及び小動脈周囲への多形核白血球の浸潤であった<sup>2)</sup> (Diehl et al., 1988)。

1群4匹のPVG雄ラットに  $\epsilon$  タイプのカラギーナン(原料E. spinosum) 0又は0.25%を184日間飲水投与後に、ヒツジ赤血球を腹腔内投与した。被験物質投与群では血清抗体産生の顕著な遅延及び抗体反応の低下が認められた<sup>1)</sup> (Nicklin et al., 1988)。

1群10匹のWistar系雄ラットにカラギーナン(タイプ及び原料不明) 0又は20%含有飼料を4週間与え、ポリエチレングリコール排洩試験を実施した。ポリエチレングリコール4000の排洩において、カラギーナン投与群と対照群との差はなかったが、ポリエチレングリコール900の排洩遅延が認められた<sup>1)</sup> (Eisenhans & Caspary, 1989)。

Brown Norway系ラットに  $\epsilon$  タイプのカラギーナン(原料E. spinosum) 1mgを腹腔内投与下した結果、全身性のアジュバント作用が認められたが、この作用は10mgの経口投与ではみられなかった<sup>1)</sup> (Coeste et al., 1989)。

1群15又は20匹の7週齢F344系雄ラットに  $\kappa$  タイプのカラギーナン(原料不明) 0%含有飼料と1,2-dimethylhydrazine (20 mg/kg、週1回16週間皮下投与)の併用投与による18又は24週間の大腸発癌試験を実施した。カラギーナン投与群で結腸起始部の腫瘍数の増加及び腫瘍サイズの増大が認められ(Arakawa et al., 1988)、胆汁酸分泌促進によるプロモータ作用が示唆された(Arakawa et al., 1988)、結腸腫瘍細胞中のN-アセチルノイラミン酸/N-グリコシルノイラミン酸比は腫瘍細胞中の比より高かったが、この比に対するカラギーナン投与の影響は認められなかった<sup>1)</sup> (Arakawa et al., 1988)。

$\kappa$  と  $\lambda$  混合タイプのカラギーナン(原料Gigartina spp) 5%含有飼料を4週間与えたF344系雄ラットの結腸組織において結腸増殖マーカーであるチミジンキナーゼ活性の上昇が報告されている(Gelvert & Reich, 1988)、0、0.05、1.5又は2.6%に相当大摂取量の25、50、100倍に相当含有飼料を用いた試験でも最高用量群で活性の有意な上昇が認められた。病理組織学的検査において、異常は観察されなかった<sup>1)</sup> (Gelvert & Satchithanandam, 1992)。

1群4匹のF344系ラットに  $\epsilon$  タイプのカラギーナン0.5、1.5又は5%含有飼料を28又は91日間反復投与した結果、5週齢群で結腸粘膜中チミジンキナーゼ活性の上昇が認められた。28又は84日の休養により、結腸粘膜における増殖細胞数の回復性が認められた。0.5及び1.5%群では異常は認められなかった<sup>1)</sup> (Witcox et al., 1992)。

F344系雄ラット9匹に、飲料水の代わりに  $\kappa$  タイプのカラギーナン10%ゲルを8日間供与した結果、大腸異常腫瘍(aberrant crypt foci)は認められなかった<sup>1)</sup> (Corpet et al., 1997)。

34週齢のF344系雄ラットにアゾキシメタンの腹腔内投与による結腸癌発生に至るイニシエーション処置後、 $\kappa$  タイプが主のカラギーナン0.25%溶液又は2.5%ゲルを飲料として100日間供与した。発癌過程におけるプロモータ作用を大腸異常腫瘍(aberrant crypt foci)発生率で評価した結果、カラギーナン投与群で大腸異常腫瘍の発生率の上昇が認められた<sup>1)</sup> (Corpet et al., 1997)。

$\kappa$  タイプのカラギーナン(原料E. cottonii又はG. radula) 0.25%溶液又は2.5%ゲルを飲料として供与したコンベンショナルラット、又はカラギーナンに対して適応性を有するヒトの腸内細菌叢を定着させたノバイオトラットを用いて、アゾキシメタンによるイニシエーション処置後の結腸における微小腫瘍の発生率を比較した。コンベンショナルラットでは発癌促進が認められたが、ノバイオトラットでは促進は認められなかった<sup>1)</sup> (Millet et al., 1997)。

#### 参考文献

- 1) WHO Food Additive No.42 Carrageenan, 1988 (accessed ; Oct. 2004)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042j08.htm>

- 2) Diehl B, Hoheisel U, Menze S. Histological and neurophysiological changes induced by carrageenan in skeletal muscle of cat and rat. Agents Actions. 1988 Dec;25(3-4):210-3.
- 3) Rowaisi RA, Monds B. Carrageenan induces anomalies in the chick embryo. A light microscopic study. Toxicol Pathol. 1987;15(4):444-50.
- 4) Monds B, Rowaisi RA. Teratogenic effect of lambda-carrageenan on the chick embryo. Teratology. 1981 Apr;23(2):273-8.

|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 カルバコール  
英名 Carbachol

CAS 51-83-2  
別名 CARBACHOL CHLORIDE, 塩化カルバチルコリン, グラウマリン  
収載公定書 局外規(2002) USP/NF(28/23)  
用途 増味料

最大使用量  
経口投与 40mg

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg/体重)	文献
ラット	経口	40mg/kg	H.molitor 1936 <sup>1)</sup>
ラット	腹腔内	2mg/kg	J.BRODEUR 1964 <sup>2)</sup>
ラット	皮下	4mg/kg	H.molitor 1936 <sup>1)</sup>
ラット	静脈内	100ug/kg	H.molitor 1936 <sup>1)</sup>
マウス	経口	15mg/kg	H.molitor 1936 <sup>1)</sup>
マウス	皮下	3mg/kg	H.molitor 1936 <sup>1)</sup>
マウス	静脈内	300ug/kg	H.molitor 1936 <sup>1)</sup>

ラット (Wistar系雄、体重300-350g)にsaline 10 mLの腹腔内投与の15分後に、カルバコール 10 (μgを腹腔内投与した。結果、血糖値の上昇が認められた。この血糖値の変化は、mecamylamine 50 (gの前処置では抑制されなかったが、atropine 10(gの前処置により有意な抑制が認められた最大glucose濃度が約138mg/100mLから約275mg/100mLへ上昇した。<sup>3)</sup> (Gurun et al., 2002)

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

引用文献

- 1) H.molitor A comparative study of the effects five choline compounds used in therapeutics: acetylcholine chloride, acetyl beta-methylcholine chloride, carbaminoyl choline, ethyl ether beta-methylcholine chloride, carbaminoyl beta-methylcholine chloride. Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1936, 58,337-350.
- 2) J.BRODEUR,K.P.DUBOIS Studies on the mechanism of acquired tolerance by rats to 0,0-diethyl S-2-(ethylthio) ethyl phosphorodithioate (D10-syston). Arch. Int.Pharmacodyn 1964 149 560-570.
- 3) Gurun MS, Ilool YO, Tago Y, Uhus IH. Hyperglycemia induced by intracerebroventricular choline: involvement of the sympatho-adrenal system. Eur J Pharmacol. 2002 Mar 8;438(3):197-205.

和名 カプリン酸  
英名 Capric Acid

CAS 334-48-5  
別名 デカン酸  
収載公定書 薬品類(2003) 外原規(2006)  
用途 溶解補助剤

最大使用量  
一般外用剤 9.75mg/g

JECFAの評価

現在の香料としての使用量において、安全性上の懸念はない<sup>2)</sup>

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(PIM 280) <sup>1)</sup>	文献
ラット 雄、雌	経口	3300 mg/kg	Leung et al., 1990 <sup>1)</sup>
ラット 雄、雌	経口	3300 mg/kg	Smyth et al., 1982 <sup>1)</sup>

反復投与毒性

ラット  
雌雄混合の10匹のアルビノラットに5000 mg/kgを摂取させるように、米食に10%のデカン酸を混合して、150日間投与した。胃を肉眼で観察した結果、前胃および、腸胃に顕著な変化は見られなかった。<sup>1)</sup> (Mori, 1953)

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
優待変異	サルモネラ菌 TA97, TA98, TA100 TA1535, TA1537	0.05 ml/plate	陰性	Zeiger et al. 1988 <sup>1)</sup>

発癌性  
該当文献なし

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

2ヵ所の研究所において、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸を希釈せずに4時間パッチ貼付し、陽性対照である20% SDSを貼付したものと比較した。すべての物質において刺激性が認められ、その刺激性はデカン酸<オクタン酸>SDS >>ドデカン酸の順であった。経時的な応答パターンは2ヵ所の研究所の試験結果が類似しており、また、各物質間における応答パターンも類似していた。<sup>2)</sup> (Robinson et al., 1999)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.48 Safety evaluation of certain food additives and contaminants. (accessed: Dec. 2004, <http://www.inohem.org/documents/jecfa/jecmono/v48j17.htm>) 2) Robinson MK, Whittle E, Basketter DA. A two-center study of the development of acute irritation responses to fatty acids. Am J Contact Dermat. 1999; 10: 138-145

和名 カラヤガム末  
英名 Powdered Karaya Gum

CAS 9000-35-6  
別名  
収載公定書 薬品類(2003), 食品(7)  
用途 基剤

最大使用量  
歯科外用及び口中用 210mg

JECFAの評価 ADIは「特定しない」と評価されている。(第33回会議, 1988年)

急性毒性

LD5  
カラヤガム末を含む食品としての12種類のガム末について、飼育ラットを用いた急性毒性試験が強制飼育投与法で実施されている。各被験物質のLD50は2.6-18.0g/kgの範囲にあり、稚子が5-10g/kgであった(Bailey et al, 1976, available in summary only).<sup>1)</sup>

慢性毒性

マウス  
マウスを用いた3週間反復投与試験  
1群雌雄各10匹のマウスにカラヤガム末0, 2, 10, 20又は40%含有食を3週間与えた。主要臓器の病理組織学的所見に被験物質投与に起因する変化は認められなかった(Balakrishnan, 1984a).<sup>1)</sup>

マウスを用いた3ヶ月間反復投与試験  
1群雌雄各20匹の雌乳マウスにカラヤガム末0, 20又は30%含有食を3ヶ月間与えた。病理組織学的所見に被験物質投与に起因する変化は認められなかった(Balakrishnan, 1984a).<sup>1)</sup>

ラット  
ラットを用いた90日間反復投与試験  
1群雌雄各6匹のラットにカラヤガム末0, 0.5, 2又は4%含有食を90日間反復投与した。被験物質投与群の体重推移及び血液検査値は対照群との間に差がなかった。クレアチニン酸、GOT、GPT、蛋白及び主要臓器の病理組織学的所見に被験物質投与に起因する異常は認められなかった(Dikshith et al, 1984).<sup>1)</sup>

ラットを用いた91日間反復投与試験  
ラットにカラヤガム末1g含有食を91日間与えた。体重推移及び臓器の病理組織学的所見に異常は認められなかった(Ovy & Isaacs, 1938).<sup>1)</sup>

ラットを用いた13週間反復投与試験  
1群雌雄各15匹のラットにカラヤガム末0, 0.2又は5%含有食を13週間与えた。被験物質投与群に体重増量、5群に体重増加抑制が認められた。なお、5%濃度投与は4g/kg投与に換算される(Taupin & Anderson, 1982).<sup>1)</sup>

ラットを用いた2年間反復投与試験  
5匹のラットに2年間カラヤガム末を投与した。3匹に大腸の腫大と潰瘍が認められた(Hoelzel et al, 1941).<sup>1)</sup>

ラットを用いた生殖毒性試験 1群3匹のラットに10-25% (暫増)カラヤガム末含有食を与え生殖したが、胃

腸に潰瘍は認められなかった。なお、対照群には5匹を死させた<sup>1)</sup>(Carlson & Hoelzel, 1948).<sup>1)</sup>

モルモット

モルモットを用いた52週間反復投与試験  
雄10匹、雌8匹のモルモットにカラヤガム末10.6%含有食を52週間(最初の4週間は漸増)与えた。対照群には雌雄各5匹死した。体重、尿中尿素窒素量、血液検査値、臓器重量に被験物質投与に起因する変化は認められなかった<sup>1)</sup>(Balakrishnan, 1984b, National Institute of Nutrition (India), 1985).<sup>1)</sup>

イヌ

イヌを用いた30日間反復投与試験未精製のカラヤガム末5gをイヌに30日間投与した。糞便の量及び水分の増加が認められたが、腎臓に対する明確な刺激性は観察されなかった(Ovy & Isaacs, 1938).<sup>1)</sup>

サル

サルを用いた16ヶ月間反復投与試験  
4匹の成雄アカゲサルにカラヤガム末10-25g (漸増)飼料(250g)に混ぜて16ヶ月間与えた。対照群には4匹の雌アカゲサルを死させた。投与群の体重、血液及び肝臓の検査値は対照群との間に差はなかった<sup>1)</sup>(Balakrishnan, 1984b, National Institute of Nutrition (India), 1985).<sup>1)</sup>

サルを用いた18週間反復投与試験  
雌雄各4匹のアカゲサルにカラヤガム末5%含有食を18週間与えた。対照群には雄1匹、雌2匹を死させた。体重、血液、絶対臓器重量に被験物質投与に起因する変化は認められなかった<sup>1)</sup>(Bhat et al, 1987).<sup>1)</sup>

遺伝毒性

試験	試験系	結果	文献
復帰突然変異	Saccharomyces cerevisiae	陰性	Newell & Maxwell, 1972 available in summary only, 1959 <sup>2)</sup>
染色体異常	ヒト胎児肺細胞株	陰性	Newell & Maxwell, 1972 available in summary only, 1959 <sup>2)</sup>
宿主細胞復帰変異	Saccharomyces cerevisiae	陰性	Newell & Maxwell, 1972 available in summary only, 1959 <sup>2)</sup>
染色体異常	ラット骨髄	陰性	Newell & Maxwell, 1972 available in summary only, 1959 <sup>2)</sup>
優性致死	ラット	結果に一貫性なし	Newell & Maxwell, 1972 available in summary only, 1959 <sup>2)</sup>

発癌性

該当文献なし

生殖毒性

マウス妊娠マウスにカラヤガム末を10日間与えた。170mg/kg以下の投与群では母体生存率、胎児の着床数及び生存率に異常は認められなかった。800mg/kg群では28例中9例の母体が死亡したが、生存した母体及び胎児に異常は認められなかった。以上の結果から被験物質には催奇形性がないと判断された(US FDA, 1972; US FDA, 1973).<sup>1)</sup>

妊娠11-15日のマウスにカラヤガム末1-10%水溶液を経口投与、1%液を腹腔内投与した結果、胎児の発育に異常は認められなかった(Frohberg et al, 1969).<sup>1)</sup>

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

抗原性

鼠CBAマウスを完全アジュバントとカラヤガム末0.1mgで一方の後肢足趾部に感作し、21日後にカラヤガム

末0.1mgを他方の後肢足趾部皮内注射する遅延型過敏反応試験を実施した結果、陽性であった(Strobel et al, 1982).<sup>1)</sup>

BDF1マウスを完全アジュバントとカラヤガム末(2製品)0.2mgで一方の後肢足趾部に感作し、21日後にエタノール抽出カラヤガム末0.1mgを他方の後肢足趾部皮内注射した結果、足趾部に高度の腫脹が認められた(Strobel et al, 1982).<sup>1)</sup>

ヒトにおける知見

副作用  
該当文献なし。

その他

雌雄各46名の被験者にカラヤガム末7gを1週間与えた。7名が腹部不快感を訴えた(Ovy & Isaacs, 1938)<sup>1)</sup>

カラヤガム末を懸濁剤又は下剤として使用した16名に吸入又は併食によるアレルギー様症状が認められている。症状は枯草熱、喘息、皮膚炎と消化器症状であった(Figley, 1940)<sup>1)</sup>

カプロビンガム末とカラヤガム末の下剤としての効果を10名の被験者を用いて比較した。腸においてカラヤガムの方が高濃度ゼラチン質状態になり、早く腸から排泄された<sup>1)</sup>(Holbrook, 1951)<sup>1)</sup>

カラヤガム末暴露によるアレルギー性呼吸器症状(鼻充血、咳嗽及び喘鳴)が3年間ストーマ専門の療法に従事した27歳の看護士に認められた(Wagner, 1980)<sup>1)</sup>

5名の男性健康者(30-50歳)に10.5gのカラヤガム末を21日間与えた。感受性は良好で糞便量、耐糖能、血液所見及び生化学所見に異常は認められなかった(Eastwood et al, 1983)<sup>1)</sup>

5名の男性健康者(21-57歳)にカラヤガム末10gを食物に混合して1週間投与した。糞便量、血清コレステロール値、呼吸中の水素ガス量に被験物質投与期間前の値と差がなかった(Eastwood et al, 1986)<sup>1)</sup>

この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

参考文献

1) WHO Food Additive No.24 Karaya Gum 1988 (accessed ; AUG, 2008).

和名 カロテン液  
英名 Carotene Solution

CAS 50-81-7  
別名  
収載定書 食品(7)  
用途 着色料

最大使用量  
経口投与 8.8mg

7 JECFAの評価第18回会議 (1974); 成分規格: 第31回会議 (1987)<sup>2)</sup>及び第59回会議 (2002)<sup>3)</sup>。一日許容摂取量(ADI) 5mg/kg体重、と評価されている。  
その後実施公表されたβ-カロテンの動物およびヒトでの試験結果をまとめて概要を記す。但し、化学発がん物質の発がん性ならびに発がん性に対するβ-カロテンの影響に関する研究(抑制的に作用するとの知見が多い)、ならびに喫煙による肺がん発症へのβ-カロテン投与の影響に関する研究(期待と異なり、肺がんの発症をむしろ促進させるとの知見がある)については掲載を省略した。

経口投与と毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	筋注	>1000 mg/kg b.w.	Zbinden & Studer, 1958
ラット	筋注	>5 g/kg体重	Frazer, 1958 <sup>2)</sup>
イス	経口	>8000 mg/kg b.w.	Nieman et al., 1954

反復投与と毒性

ラット β-カロテンはラットおよびイスにおける数種の短期動物試験においてヒト試験と同様の結果が得られた(ビタミンA過剰症は認められない)。<sup>1)</sup>

SDラット(雌雄)を用いたβ-カロテンの経口投与(250, 375および500mg/kg体重/日)による4週間の反復投与試験において臨床症状、血液・血液生化学および臓器重量に異常は観察されなかったが、解剖時に赤色異変および500mg/kg体重/日群で相対肝および腎重量の増加が認められた。異変の着色および臓器重量の変化は投与終了後2週間以内に回復した(Woutersen, et al., 1999)。<sup>4)</sup>

Wistarラット(雌雄)1群18匹を用いたβ-カロテンの経口投与(250, 500および1000mg/kg体重/日)による90日間の反復投与試験において臨床症状、血液・血液生化学および臓器重量に異常は観察されなかった。解剖時に多くの鼠の投与群において褐色若しくは黄色の脂肪組織若しくは肝臓を観察したが、投与終了後は回復した。病理組織学的異常は認められなかった(Woutersen, et al., 1999)。<sup>4)</sup>

イス

ビグルイスを用いたβ-カロテンの経口投与(0, 50, 100および250mg/kg体重/日)による1週間の反復投与試験が実施された。1群8鼠のうち2頭は、投与後52週において途中計画用致に供し、3頭は88~104週まで投与を中止して回復性を観察した。投与量、飲水量、血液・血液生化学、尿検査、臨科学的検査および臓器重量において投与に関連した変化は認められなかった。全ての検査時期において投与群で肝臓に褐色斑が認められた。病理組織学的検査では、肝臓の伊東細胞に脂肪と考えられる軽度空胞化が52週時に投与群で散見された。104週後においても各群で認められたが、用量依存性は認められなかった。また大部分の投与動物の肝臓クッパー細胞に褐色色素を入れる空胞化が観察され、休業による回復は認

らびに自然分娩による分娩後23日までの母児観察を行った。その結果、1日当たり1000 mg/kgまで投与しても胎児毒性も催奇形性も認められなかった。胎動物1000 mg/kg投与群は軽度な体重増加抑制が認められたが、哺育期間中いずれの用量群でも機能的な異常は認められなかった。<sup>5)</sup>

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

ヒトにβ-カロテンを長期投与したが、ビタミンA過剰症は認められなかった(Bagdon et al., 1980) <sup>1)</sup>

\* ビタミンA過剰症: 急性症状・腹痛、悪心、嘔吐、めまい慢性症状: 全身の関節・骨の痛み、皮膚乾燥、脱毛、食欲不振、体重減少、肝臓腫大、核線者15人にβ-カロテン80mgを毎日3ヶ月与えた。血清カロテン濃度は128 μg/100mlから1ヶ月後128 μg/100mlに上昇したが、ビタミンAの濃度は変わりなかった。ビタミンA過剰の臨床症状は認められなかった(Drønenberg, et al., 1959)<sup>1)</sup>

生のニンジン含有毎日動物が摂取した人では皮膚の着色が見られ、乳(母乳)へのβ-カロテンの移行が認められた(Zbinden & Studer, 1958)。<sup>1)</sup>

骨髄性ポリフィリン症の患者にβ-カロテンを1日あたり20~180mg、一年間以上与えたが、有害な影響は認められず、血中ビタミンA濃度の異常な上昇も認められなかった。<sup>12)</sup>

この項は食品・医薬品添加剤の安全性研究の費用による研究である

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series, No.8, 18th JECFA (1974) (accessed: Dec. 2008.)
- 2) FAO Food Nutrition Paper 52, 31st JECFA (1987)
- 3) FAO Food Nutrition Paper 52, Add.10, 59th JECFA (2002)
- 4) Woutersen, R.A., et al., Safety Evaluation of Synthetic β-Carotene, Critical Reviews in Toxicology, Vol.29 (6), 515-542, 1999
- 5) Heywood, R., et al., Toxicity of Beta-Carotene, Toxicology, Vol.36, 91-100, 1985
- 6) 石原基彦, 食品添加剤の安全性試験成績(その1)-昭和54年度厚生省試験研究費による-食異品と毒性, 第12集, 82-90, 1980
- 7) Cozzi, R., et al., Ascorbic Acid and β-Carotene as Modulators of Oxidative Damage, Carcinogenesis, Vol. 18(1), 378-383, 1998
- 8) Salvador, D.M.F., et al., Effect of β-Carotene on Clastogenic Effects of Mitomycin C, Methyl Methanesulphonate and Bleomycin in Chinese Hamster Ovary Cells, Mutagenesis, Vol. 9(1), 53-57, 1994
- 9) Stich, H.F., et al., Relationship between Cellular Levels of β-Carotene and Sensitivity to Genotoxic Agents, Int. J. Cancer, Vol. 38, 713-717, 1986
- 10) Xue, K.-X., et al., Comparative Studies on Genotoxicity and Antigenotoxicity of Natural and Synthetic β-Carotene Stereoisomers, Mut Res, Vol. 418, 73-78, 1998
- 11) Salvadori, D.M.F., et al., The Protective Effect of β-Carotene and Sensitivity to Genotoxicity induced by Cyclophosphamide, Mut Res, Vol. 265, 237-244, 1992
- 12) Aidoo, A., et al., In Vivo Antimutagenic Activity of Beta-Carotene in Rat Spleen

められなかった。しかしこれらの群では、肝臓の毒性など肝障害は認められなかった(Heywood, et al., 1985)。<sup>6)</sup>

遺伝毒性

in vitro  
β-カロテンはS. typhimuriumのTA98株5株を用いた復帰変異試験において、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果が得られた。<sup>4)</sup>

β-カロテンはチヤニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験において陽陽性の若しくは陰性の結果が得られた。<sup>4)</sup>

天然由来のβ-カロテンはヒト培養リンパ球細胞を用いた小核試験及び染色体異常試験では、いずれも陰性の結果が得られ、合成品では小核出現頻度が用量依存的に増加する傾向が見られた。但し、その出現頻度は0.2%と軽微であった。<sup>10)</sup>

in vivo

β-カロテンのマウス骨髄染色体異常試験では、200 mg/kgの強制経口投与で陰性の結果が得られた。また、マウス骨髄小核試験では、飲水による2.5 mg/dayの15日間投与及び100 mg/kgの7日間経口投与で、いずれも陰性の結果が得られた。<sup>11)</sup>

ラットにβ-カロテンを飲水混入(0.15%)で2, 4, 6, 8週間与えた後、脾臓T-リンパ球の突然変異を調べた試験(8-チオグアニン抵抗性を指標として)において、2週間投与で対照より若干高い値が得られたが、4~8週間投与ではいずれも差はなく陰性と判断された。<sup>12)</sup>

発癌性

ラット  
SDラット(雌雄)1群80匹を用いたβ-カロテンの経口投与(250, 500および1000mg/kg体重/日、ほか、無処置対照群、増殖対照群(水分散性のマイクロカプセル)による慢性毒性・発がん性併合試験が実施された。中途死亡、ならびに最終的に閉殺した全ての個体について、肉眼的ならびに病理組織学的検査を行った。全ての検査時期において赤色異変、大多數の個体において皮膚の黄色化、胃内容物及び脂肪組織の褐色化が認められ、肝臓伊東細胞の空胞化が観察された。最高投与群を含めて、自然発生頻度を越える腫瘍の発生は認められなかった。(Heywood, et al., 1985)。<sup>6)</sup>

マウス

CD-1マウス(雌雄)1群60匹を用いた経口投与(100, 250, 500および1000mg/kg体重/日、ほか、無処置対照群、増殖対照群(水分散性のマイクロカプセル)による慢性毒性・発がん性併合試験が実施された。中途死亡、ならびに最終的に閉殺した全ての個体について、肉眼的ならびに病理組織学的検査を行った。全ての検査時期において赤色異変、大多數の個体において皮膚の黄色化、胃内容物及び脂肪組織の褐色化が認められ、肝臓伊東細胞の空胞化が観察された。最高投与群を含めて、自然発生頻度を越える腫瘍の発生は認められなかった。(Heywood, et al., 1985)。<sup>6)</sup>

生殖発生毒性

ウサギ

1群20匹のFulfinedor系白色ウサギに妊娠7日から19日までβ-カロテンを連日反復経口(100, 200, 400mg/kg/日、β-カロテン結晶を菜種油に懸濁)投与した。対照群には菜種油を与えた。動物は毎日一般状態を観察し、試験開始日、投与期間中ならびに妊娠20日及び30日の各日に体重を測定した。胎動物から胎児のついた子宮を抽出して胎児を取り出し、体重を測定した後、野豚群に入れ24時間の生存性をしらべた。次に、胎児の骨格、内臓および軟部組織を肉眼観察した後、固定液に浸し、骨格標本(X線撮影及び骨格染色)した。胎児はワイルソン法で異常の有無を観察した。その結果、快体400mg/kg/日まで、胚胎毒性ならびに催奇形性は認められなかった。また、胎動物に対する毒性も認められなかった。<sup>8)</sup>

ラット

ラットにβ-カロテンを経口(0, 100ppm)で110週間投与した4世代試験において、どの世代でも有害影響は認められなかった(Bagdon, et al., 1980)。<sup>1)</sup>

Fulfinedor系白色ラットに妊娠8日から17日までβ-カロテンを経口(250, 500, 1000mg/kg/日、β-カロテンを11.5%含むマイクロカプセルを餌に混入)投与した。対照として無処置及びマイクロカプセルのみを与えた群を設けた。妊娠21日に、各群の動物を帝王切開群と自然分娩群の二つに分けて、帝王切開による胎児観察を

Lymphocytes, Carcinogenesis, Vol. 18(9), 2237-2241, 1985

13) European Commission Scientific Committee on Food, Opinion on Food: The Safety of Use of Beta Carotene from all Dietary Sources, SCF/CS/ADD/COL/159 Final, 14 Sept. 2000

|メニュー|

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物  
英文名 Sulfonate

CAS 51460-26-5 (無水物)  
別名 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム  
収載公定書 JP(15)  
用途 安定(化)剤

☑最大使用量  
静脈内注射 0.5  $\mu$ g/kg/min

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

ICR-JCL系妊娠マウス及びWistar系妊娠ラットを用い、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(ADONA(AC-17))の臨界期投与による催奇形性を検討した。マウス、ラット共に妊娠7日から14日に至る8日間経口又は腹腔内投与した。経口投与では0.5%カルボキシメチルセルロースに懸濁した検体をマウス、ラット共に1000又は3000mg/kgを、腹腔内投与では生理食塩水に溶解した1.6%溶液をマウスには800又は1600mg/kgを、ラットには160又は800mg/kgを夫々投与した。マウスでは妊娠19日目に、ラットでは妊娠21日目に母獣を剖検し胎子を摘出した。いくつかの外形及び骨格変異が対照群、投与群共に認められたが、これらの頻度が投与群で増加することはなかった。ADONA(AC-17)にはマウス及びラットに対し催奇形性はないものと思われる。<sup>1)</sup> (Fujii and Kowa, 1970)

以下については該当文献なし

☑局所刺激性  
☑その他の毒性  
☑ヒトにおける知見

☑引用文献

1) Fujii TM, Kowa Y. The Teratological studies of Carbazochrome Sodium Sulfonate in Mice and Rats. 応用薬理 1970; 4(1): 39-46

| メニューへ |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 カルボキシメチルスターチNa  
英文名 Sodium Carboxymethyl Starch

CAS 9063-38-1

別名

収載公定書 薬添規(2003) USP/NF(NF: Sodium Starch Glycolate) EP(Sodium Starch Glycolate)

用途 結合剤, コーティング剤, 賦形剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤

☑ 最大使用量

経口投与 320mg 直腸腔尿道適用150.0mg

☑ 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

Ames test(サルモネラ突然変異試験)、CHF細胞を用いた染色体異常試験を食品添加物(合成物190,天然物52種)を対象に実施した。Amesでは14/200、染色体異常では54/242が陽性であった。(陽性例の記述中にカルボキシルメチルスターチは含まれていない)。<sup>1)</sup>

以下については該当文献なし

☑ 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) Ishidate, M. JR. Sofuni, T. et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem. Toxicol. 1984 22, 623-636

| メニューへ |

和名 カルミン  
英名 Carmine

CAS 1250-17-9(カルミン酸として)  
別名 レーキコチニールAL-No.2(109931)、カルミン酸アルミニウムキレート、Aluminium lakes of carminic acid  
収載公定書 薬品類(2003) 食品(7、コチニール色素) 外原規(2006)  
用途 着色剤

最大使用量  
1.8mg

急性毒性の試験  
急性毒性作用を起こさない用量：ラット・500mg/kg bwの経口用量、ヒト1日摂取許容量(ADD)：0~5mg/kg bw、本ADIはカルミンのアンモニウム塩、又は相当量のカルシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩に適用される。

慢性投与毒性  
該当文献なし

反復投与毒性  
マウス  
マウスにカルミン酸のリチウム塩の1~2%水溶液を60日間、腹腔内投与した。唯一認められた異常は、脾臓組織の増殖であった。<sup>1)</sup>(Harada 1931)

ラット  
経口投与の40匹から成る群に、0.4%水溶性懸濁液に含ませたアンモニウム塩カルミン0.25、5.0、10.0 mg/kgを5日間13週間に渡って強制投与した。体重を2週間ごとに記録した。血液数を9回計測した。高用量2群でラットの組織に用量関連の色素蓄積が認められた以外、顕著な肉腫および顕微鏡所見はみられなかった。血液学的作用も認められなかった。高用量2群で多少の発育抑制が認められた。投与期間中、投与群ラットの尿および糞に着色がみられた。<sup>1)</sup>(Bastale, 1982)

経口投与の雌ラット50匹から成る群にカルミンカルシウム0.50、250、500 mg/kg体重を90日間経口投与した。血液数、血球値、血中尿酸量の測定および尿検査を3回実施した。発育、血液学的所見、その他の臨床的所見において、カルミンによる作用は報告されなかった。肉腫および顕微鏡による病理検査で顕著な所見は認められなかった。<sup>1)</sup>(Food and Drug Res. Lab., 1982)

経口のWistar系ラットに3%の濃度で13週間経口投与した実験で、血清リン脂質、中性脂肪、総コレステロールの増加は認められたものの、ほかには全く毒性変化は認められなかった。<sup>2)</sup>(川崎ら, 1994)

ウサギ  
ウサギ5匹に対して、カルミン酸のリチウム塩の2~4%水溶液3~10 mlを5~7日間毎日経口投与した。このような投与を130~520日間継続した。腫瘍は認められなかったが、脾臓組織の顕著な増殖が認められた。<sup>1)</sup>(Harada, 1931)

遺伝毒性  
Bacillus subtilis による レックアッセイ (DNA損傷性)においてカルミン酸にDNA損傷性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Kada et al., 1972)

肝ミクロソーム調製物質、またはラット糞微生物叢の酵素抽出物の有無に関わらず、カルミン酸はいくつか

mg/kg体重を飼育管によって毎日強制投与した。同様のラット17匹から成る1群には、最高用量のカルミン酸と同等のナトリウム、カリウム、アンモニウムイオンを採取させるため、それらの塩化物溶液を投与した。体重、妊娠率、着床前胚損失率、生存出生子の平均数、同群体重量(average number of live young litter weightを2つの項目として算出しました)、胎仔重量に有害作用は認められなかった。カルミンの最高用量群と陰性投与群では、着床部位数と着床後胚損失率が増加した。後者は、胚毒性作用ではなく、増加した着床数を維持できなかったことが理由であると考えられた。胎児に催奇形性作用は認められず、カルミン投与群胎仔の骨形成は、対照群よりも高度に進行している傾向がみられた。<sup>1)</sup>(Gaunt et al., 1978) <sup>2)</sup>(Gaunt et al., 1987)

3世代投与の特別試験  
カルミンアンモニウム0.50、150、500 mg/kg体重/日を摂取するように食餌中濃度を調整し、数世代に渡ってWistarラットにカルミンアンモニウムを連続投与した。群構成には雌雄ラットを用い、カルミン投与群は98匹、対照群は98匹とした。適切な投与期間経過後、最初の世代(F0a世代)のラットを交配させてF1a世代をもうけ、その後、第1世代を再び交配させて、F1b世代をもうけた。F1a世代からF2世代をもうけ、F2世代から最終のF3世代をもうけた。F0a、F1a、F2世代の成獣の体重、摂水量、摂食率、臓器重量に、投与に起因すると思われる作用は認められなかった。  
F1a、F2世代の胎仔の骨形成および臓器重量測定では、対照群と投与群間に投与に関連すると思われる差は認められなかった。F3世代の病理組織学的検査でも、投与に関連する作用は認められなかった。糞の排出のわずかな遅延がF1bとF2世代の150および500 mg/kg群で認められた以外、投与群の生存、発育、発達は、対照群と同じであった。F3世代の投与群には、糞の排出遅延は認められなかった。奇形学的調査を行ったところ、F3世代の全投与群の胎仔は、対照群と比較し、骨格の骨形成がわずかに遅延していた。催奇形性試験のF0a、F1a、F2世代胎動物の最終的な剖検では、F1a世代の150mg/kg群で骨体数および着床後胚損失率にわずかな増加が認められた以外、対照群と投与群間で有意な差は認められなかった。この差も投与に関連するとは考えられなかった。<sup>1)</sup>(Grant et al., 1978) <sup>2)</sup>(Grant and Gaunt, 1987)

局部刺激性  
皮膚感作性試験  
カルミンカルシウムを含む赤色の専軟膏を用いてパッチテストを実施したところ、豚に損傷を認める被験者3名は陽性反応を示した。しかし、無色の専軟膏に対しては反応を示さなかった。各被験者は赤色の専軟膏を試験前に使用していたため、アレルギー反応症状はカルミンに起因すると考えられた。<sup>1)</sup>(Sarkany et al., 1961)

その他の毒性  
該当文献なし

ヒトにおける知見  
該当文献なし

引用文献  
1) WHO Food Additive Series 17 The 25th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) World Health Organization, Geneva 1982 (accessed: Dec. 2003, <http://www.whoem.org/documents/jecfa/jacmono/v17j07.htm>)  
2) 食品添加物公定書解説書 第7版、監修：鈴木都生、野島庄七、谷村國雄、廣川書店、1989年pp0-475

| メニュー |

のSalmonella typhimurium 株に対して変異原性を示さなかった。<sup>1)</sup>(Brown & Brown, 1976, Brown et al., 1977)

フェノバルビトンで前投与した動物から得られた肝ミクロソーム(S9)分画の有無に関わらず、カルミン酸は、試験したSalmonella typhimurium 4株(TA1538、TA1537、TA98、TA100)に対して変異原性を示さなかった。Saccharomyces cerevisiae D株を用いてin vitroでカルミン酸を同様に試験したところ、遺伝子変換は認められなかった。また、Schizosaccharomyces pombeを用いた宿主株試験でもin vitro、in vivoいずれでも前述変異原性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Gerste et al., 1978)

Salmonella typhimurium TA1538およびEscherichia coli WPP 2uvrAを用いた試験でも同様の結果が得られた。<sup>1)</sup>(Haveland-Smith & Combes, 1980)

サルモネラ変異原性試験、チヤイニーズハムスター卵巣癌を用いた染色体異常試験、結核染色分体交換試験、マウスの小核試験で全て陰性であった。<sup>1)</sup>(Lopriano et al., 1992)

口腔癌性  
マウス  
雌雄のB6C3F1系マウスに経口(0、3、6%)で、2年間投与した発癌性試験で、有意な腫瘍の発生は認められなかった。<sup>1)</sup>(Mori et al., 1991)

ラット  
雌雄各40匹のラットから成る群にカルミンを連続投与し、50、150、500 mg/kg体重/日のカルミンを8週間採取させた。雌雄各114匹のラットから成る群に基礎飼料を与え、対照群とした。投与は、同群内の雌雄の交配中、妊娠中、誕生仔の養育中にも投与を続けた。誕生した胎仔群を用いて、飼育量のカルミンを投与する雌雄各54匹から成る投与群、および雌雄各90匹から成る対照群を構成した。各動物への投与は、投与物と同量にして、いずれかの群の生存割合がおよそ20%になるまで継続した。その結果、生存率ラットは108週目に投与し、生存率ラットは109週目に投与した。500 mg/kg体重/日まで連続投与したところ、ラットの生存、発育、摂食率、摂水量に有害作用はみられなかった。3、8、12、18ヶ月後に一部のラットから、さらに終了時の生存ラットから採取した血液試料に、投与に関連すると思われる変化はみられなかった。同様に、3、8、9、12、18ヶ月後に実施した腎臓濃度試験(renal concentration test)と尿の半定量分析、あるいは試験終了時に実施した血清化学検査および臓器重量測定においても、投与関連の変化は認められなかった。

腫瘍発生率は投与に影響せず、大半の非腫瘍性病変も投与と関連がないと考えられた。対照群と比較して全投与群では、より多数の雌性ラットに乳腺腺肉腫形成および乳管拡張が認められ、高用量2群では、より多数のラットに胃の軽度変化が認められた。高用量群雌性ラットでは、膀胱またはリンパ節腫瘍を認めるラットの発生率がわずかに増加し、高用量群雄ラットでは、肝臓病変を認めるラットの発生率がわずかに増加した。このような所見が投与に起因するとは考えられなかった。胎生期ラットおよび20%の生存ラットに対して、カルミン投与は発癌性を示さず、有害事象を認めない用量は500 mg/kg体重/日と結論された。<sup>1)</sup>(Ford et al., 1981) <sup>2)</sup>(Ford et al., 1987)

生殖発生毒性  
マウス  
胎生毒性および催奇形性はマウスを用いて試験された。妊娠8日目のマウスにカルミンリチウムまたはカルミンナトリウムを腹腔内注射し、妊娠19日目に屠殺した。両投与群の胚収率(20%)は対照群(2%)よりも高かった。奇形率はカルミンリチウム投与群でおよそ10%であり、カルミンナトリウム投与群で2.5%であった。カルミンナトリウム投与群のマウスのみで、発育遅延胎仔数の増加が認められた。<sup>1)</sup>(Schluter, 1970)

妊娠8、8、10、12、14日目のいずれかの日に、マウス群に対して2.5%カルミンリチウム150 mg/kgを単回投与した。最初の3投与日に催奇形性作用があることが認められ、最大作用は妊娠8日目にみられた。<sup>1)</sup>(Schluter, 1971a, b)

マウスの5週齢F0から9週齢F1まで、0.5、1.0及び2.0%で連続投与した結果、授乳期の体重低下、神経行動学的パラメーターに変化が認められた。<sup>2)</sup>(Tanaka, 1995)

ラット  
雌雄のラットに交配期及び妊娠期を通して、60日間経口投与した生殖発生毒性試験(50、150及び500mg/kg bw/day)の結果、有害作用は認められず、毒性量は500mg/kg/dayであった。<sup>1)</sup>(Ford et al., 1987)

交配させた雌性ラット30匹から成る4群に、妊娠0日目~20日目までカルミンアンモニウム0、200、500、1000

和名 カルメロースカリウム  
英文名 Carmellose Potassium

CAS

別名 カルボキシメチルセルロースカリウム、CMC カリウム、繊維素グリコール酸カリウム、 Potassium Carboxymethylcellulose

収載公定書 薬添規(2003)

用途

☑ 最大使用量

以下該当文献なし【カルメロースナトリウム】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 カルメロースカルシウム

英文名 Carmellose Calcium

CAS 9050-04-8

別名 カルボキシメチルセルロースカルシウム、CMC カルシウム、繊維素グリコール酸カルシウム、Calcium Carboxymethylcellulose

収載公定書 JP(14) 食添(7) USP/NF(26/21) EP(4) FDA

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 吸着剤, 懸濁(化)剤, 光沢化剤, コーティング剤, 賦形剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤, 結合剤

☐最大使用量

経口投与 2.5g、舌下適用 15mg、歯科用及び口中用 11.2mg、殺虫剤

☐JECFAの評価

以下該当文献なし【カルメロースナトリウム】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 カロペプチド  
英文名 Carropeptide

CAS

別名

収載公定書

用途 滑沢剤, 湿潤剤

☒ 最大使用量

一般外用剤7mg/g

☒ JECFAの評価

評価は終了していない。

以下該当文献なし

☒ 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 還元麦芽糖水アム

英名名 Hydrogenated Maltose Starch Syrup

CAS 585-68-6

別名 D-マルチール液、Maltitol syrup、Hydrogenated Glucose Syrup (HGS) 又は50～80%のマルチールを含む物質が還元グルコースシロップ(HGS:Hydrogenated Glucose Syrup)と呼ばれ、JEFCFAで評価され、現在ではマルチール液と呼ばれている。

収量区分書 薬品類(2003)  
用途 甘味料、香料、増味料

最大使用量

錠口投与1800mg、一般外用剤 50mg/g、歯科外用及び口中用 3.6g

JEFCFAの評価

50～80%のマルチールを含む還元グルコースシロップ(HGS) (マルチールシロップ)のADIの評価は特定せず(ADI not specified)と評価された。(第29回JEFCFA会議1987年)

口単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種別, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Lists LD50 values for various species like mice and rats.

口反復投与毒性

ラット 雌雄同数の20匹のSprague-Dawleyラット被験群に、HGSを飼料に、1、15又は20%添加して3か月間連続して投与させた。対照にはショ糖を20%添加した飼料を投与させた。死亡数、成長あるいは摂食量に影響は認められなかった。下痢やその他の臨床症状は認められなかった。...

HGSについて代謝活性の存在及び非存在で下投した。HGSは変異頻度を若干増加させたが、用量依存性はなかった。(Farrow, 1982b)

チヤイニーズハムスターの脾臓細胞における変異誘導能を、49～4900 µg/mL濃度のHGSについてin vitroで試験した。代謝活性の存在あるいは非存在で下投した。HGSは変異頻度を若干増加させたが、有意に増加しなかった。(Farrow, 1982a)

B匹のオスSprague-Dawleyラット(対照4匹)に、HGSを飼料に0～20%添加して16日間毎日投与させた。各ラットの尿を15日に採取した。濃縮精製した尿について、Salmonella typhimurium TA98、TA100、TA1535、及びTA1538に対する変異原性を、代謝活性の存在及び非存在でAmes法によって試験した。変異原性は認められなかった。(Farrow, 1983d)

口癌原性

ラット 雌雄のラットに、マルチールを87%含有する試験食を、108週間わたって投与させた癌原性試験を行なった。ラットには試験期間中0、0.5、1.5、4.5g/kgを投与させた。(最高用量の4.5g/kgは重量中に約10%のマルチールを含有させたものである。)その結果、死亡率は試験食の種類によって影響を受けなかった。...

雌で乳癌誘発の発生率を観察したところ、無加糖群で8.0%、低用量群で4.6%、中用量群で18.8%、高用量群で20.0%(P=0.044)であり、高用量被験群と対照群との間で有意差が認められた。乳癌誘発率は腫瘍誘発の発生率の増加は観察されなかった。(Conz & Maraschi, 1992)

口生殖発生毒性

ラット 雌雄のSprague-Dawleyラットを対象に、HSR (752:4)に飲料水に18%添加して投与させ、4世代にわたる繁殖試験を実施した。受胎能、繁殖能、あるいは生後の生存に顕著な影響は認められなかった。...

雌雄のSprague-Dawleyラットを対象に、HSR (754:38)の30、50及び70%水溶液を、妊娠6～15日目に腎管で投与した(3,000、5,000及び7,000mg/kg/day用量)。いずれの用量も充分耐性であり、試験期間中に母畜に対する毒性は認められなかった。...

Sprague-Dawleyラットを対象とした多世代繁殖試験を実施した。オスには5.4～8.5g/day、メスには5.3～12.5gのHGSを18%水溶液として3世代にわたって投与させた。各世代に2回連続して子畜を生産した。対照には水のみを投与させた。...

口局所刺激性

雌雄同数の雌乳Sprague-Dawleyラット40匹に、20%のHGSを90日間投与させた。同数の対照には20%のソルビトールを添加した飼料を投与させた。死亡あるいは著明な臨床症状は認められなかった。...

各群10匹のWistar系オスラットに、マルチール又はショ糖を0～20%、あるいはHGSを20%添加した飼料を7週間投与させた。マルチールの20及び30%群及びHGS群で4週時に体重が減少したが、8週時には対照と同等であった。...

雌雄各15匹の若齢Wistarラットの被験群に、HGSを0～10%添加した飼料を13週間投与させた。死亡数、摂食量、体重、血球数、血液化学、尿分析、並びに臓器重量は対照と同等であった。...

雌雄各20匹のWistarラットの3群に、HGSを0、3あるいは10%添加した飼料を7週間投与させた。52週時に、オス3匹メス4匹について中間時の剖検を実施した。50週後に両面添加飼料のオスの死亡率が増加したが、メスでは高用量群のみ増加が認められた。...

HGSを飲料水に又は18%濃度添加して、雌雄各50匹の被験群に24か月間投与させた。試験期間中に測定したHGSの摂取量は、オス11.9g/kg/day、メス21.5g/kg/dayであった。...

オス 4匹あるいはメス4匹のビーグル犬に、毎日4.85g/kgのHGSを13週間投与させた。毎日臨床検査を実施し、全動物を剖検した。始末動物の摂食量は試験期間を通して若干低下したが、体重増加には影響がなかった。...

口遺伝毒性

HGSは宿主の存在するアッセイで、1g/kgの用量でSchizosaccharomyces pombeに遺伝子変異の有無を増加を誘起しなかった。(Mordino et al., 1979a)

HGSは300 µg/mLまでの濃度で、3H-チミンのヒト異体細胞線芽細胞への取り込みを有意に増大させなかった。(Mordino, 1980)

HGSをオスマウス成獣に10あるいは50mL/kg、2日間経口投与させ、小核試験を実施した。被験動物は2回目の投与8時間後に屠殺した。大腸骨髄を採取し、1匹当たり2,000個の多象色赤血球を計数し、小核をスコア化した。...

HGSをin vitroでG3H/10T 1/2(クローン8)マウス細胞線芽細胞に、代謝活性の存在あるいは非存在下10～1,000 µg/mL添加した。HGSへの濃縮により、形質転換に形質転換した細胞の割合が有意に増加した。(Farrow & Serna, 1982; Farrow, 1982c)

L5178Yマウスリンパ腫細胞系にチミンキナーゼ阻害剤における正変異誘導能を27～1,000 µg/mL濃度の

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

純食させた健康ボランティア8名(男性3名、女性3名)と糖尿病患者4名(男性1名、女性3名)にマルチールを30gまたはショ糖30gを経口投与した。投与後、30分、1時間、1.5時間、2時間、3時間後に血中及び尿中のグルコース濃度とマルチール濃度を測定した。健康成人及び糖尿病患者共に、血中グルコース濃度は、マルチール投与群のほうがショ糖投与群より低かった。...

健康者3名、糖尿病患者3名、急性肝炎患者1名に、グルコース、ソルビトール、マルチール50gを水溶液にて経口投与し、投与開始時0.5、1、2、3時間後にこれらの糖類の血中濃度を測定した。マルチール濃度は0.6時間後にピークとなりその後急速に減少した。...

6名から10名のボランティアに、20g、30g、40g、80gのHGSまたはショ糖を単回投与する二重盲検試験を行なった。HGS80gを単回投与したボランティアの80%が腹痛を不快感、水様性下痢、臭い腹痛、を訴え、腸内のガス発生が増加したと報告した。...

8名の糖尿病患者(男性5名、女性4名)を対象に、マルチール50g、グルコース50gを単回、あるいはショ糖、卵末デンプンシロップ又はマルチール各50gを毎日7日間経口投与した。投与0～3時間後に、血中のグルコース、免疫反応性インスリン(IRI)、遊離脂肪酸(FFA)、並びにトリグリセリド(TG)量を測定した。...

糖尿病患者11名(男性6名、女性5名)及び健康ボランティア8名(男性7名、女性2名)に、マルチール50gあるいはマルチール50gを単回経口投与した。マルチール投与の方が、マルチールを投与した場合よりも血中のグルコース及びIRIの増加は低かった。...

炭水化物の代謝に対するHGS(マルチールを88%含む)の影響を調査する目的で、健康成人12名にマルチール50gあるいはHGS 10、25又は50gを毎日に投与した。マルチール投与後の血中グルコース量は、グルコースの投与後よりかなり低かった。...

健康成人及び糖尿病患者を含む複数の疾患のある患者を対象に、マルチールによる血中の化学的変化をグルコースの場合と比較した。健康成人の血中グルコース量はグルコース(12.5～50g)あるいはマルチール(50g)投与後に測定した。...

健康成人及び糖尿病患者を含む複数の疾患のある患者を対象に、マルチールによる血中の化学的変化をグルコースの場合と比較した。健康成人の血中グルコース量はグルコース(12.5～50g)あるいはマルチール(50g)投与後に測定した。...

【メニューへ】

男性10名及び女性7名のポランディアに、甘味料をおよそ80g/day含むキャンディー20個を毎日2週間、盲検法で摂取させた。各ポランディアには、ショ糖の対照キャンディーを1週間、HGSのキャンディーを1週間摂取させた。ポランディアの大部分は、両試験期間に食欲不振、胸折下痢、嘔吐、及び「膨満感」といった消化管の障害を訴えた。HGSのキャンディー80g/day量は耐容の限界を超えていた。<sup>1)</sup> (Leroy, 1982a)

年齢23～56歳の健康人5名に、早朝の空腹時にマルチトール0.5g/kg/dayを30日間摂取させた。1, 7及び30日目に、マルチトール投与1, 2及び3時間後に、血中のマルチトール及びグルコース量を測定し、更に血清の蛋白、コレステロール、ビリルビン、尿酸、尿酸酵素、SGOT、SGPT、LDH、ナトリウム、カリウム、及びカルシウム量を測定した。下痢は認められなかった。3名のポランディアでは、マルチトール投与1時間後に血中グルコースがおおよそ20%増加した。他の変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (Itoya et al, 1974)

男性107名(糖尿病患者11名を含む)及び女性20名(同2名)に、50%のHGS溶液30～180mlを1日2回4か月まで摂取させた。被験者は毎日摂取し、1か月毎に血液の詳細な化学分析を実施した。高用量では下痢及びに尿の通過亢進がしばしば起き、男性より女性の方が高頻度であった。男女とも4か月まで30ml/dayの用量に耐容性であり、臨床上有るいは消化器症状は認められなかった。<sup>1)</sup> (Taequet & Devadder, 1978)

15名を対象に、グルコース50gあるいはHGS 40～50, 80又は100gを単回投与した。投与後0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5及び3時間の間隔を開け、グルコース及びインスリンの血中濃度を測定した。マルチトールの尿中排泄量を投与3時間後に測定した。血中のグルコース及びインスリンのピークは、グルコース又はHGSの投与後0.5時間後に認められたが、その量はグルコースよりHGSの方が少なかった。マルチトールの尿中排泄データは明確であった。<sup>1)</sup> (Debyr, 1983)

健康女性5名及び糖尿病患者5名(男性3名、女性2名)に、グルコース50g又はHGS 50gを別々に単回経口投与した。別の健康ポランディア5名(男性1名、女性4名)と糖尿病患者5名(男性3名、女性2名)には、ショ糖25g、ソルビトール25g又はHGS 33gを別々に経口投与した。投与後0, 0.5, 1, 1.5, 2及び3時間の間隔を開け、血清のグルコースとインスリン濃度を測定した。グルコースの投与により、血清のグルコース濃度が最も高くなった。HGSを投与した健康ポランディアのインスリン量は、ショ糖及びソルビトールを投与したポランディアのインスリン量と異なった。糖尿病患者では、異なる種の投与後に実質的な差は認められなかった。<sup>1)</sup> (Vesby, 1982)

35名の被験者(女性10名、男性25名)を3群に分け、HGSをそれぞれ50, 85あるいは125g/day投与した。対象者には各溶液を25時間に1回、計8回摂取して、腹の不快感、膨満あるいは下痢を記録するよう要請した。80g/dayでは12名の内2名が、下痢、膨満、並びに腹痛を報告した。85g/day用量では3/12、125g/dayでは8/11の被験者が下痢、膨満及び腹痛を報告した。男女間に差は認められなかった。1日以上かけて摂取した場合、HGSは85g以上が殆どの被験者に過度の問題なく耐容性があると報告者は結論付けた。腹の不快感、膨満、並びに下痢は、HGSの摂取によって量異後が増大した。<sup>1)</sup> (Kearley et al, 1982)

一晩絶食させた18名の被験者(男女各8名)に、5種の物質(HGS、マルチトール、グルコース、及びHGSに含まれる比率的グルコースとソルビトール混合物、あるいは高マルチトールシロップ)の内1つを0.5g/kg投与させた。いずれの試験炭水化物に付いても、摂取後の尿中にグルコースは検出されなかった。HGS、グルコース/ソルビトール混合物、あるいは高マルチトールシロップを摂取した被験者において、尿中ポリオール種の濃度に有意な差は認められなかった。血中グルコース及び血清インスリンプロフィールについて、HGS、マルチトール、及びショ糖/ソルビトール混合物を摂取した被験者で差は認められなかった。これら全ての物質は、グルコースを摂取した場合よりも低いグルコース及びインスリンのピーク値を示した。これらの結果から、HGS及び高マルチトールシロップはそれらの基本成分とほぼ同程度に代謝されることが明らかになった。<sup>1)</sup> (Kearley et al, 1982)

30歳と35歳の健康な2名の被験者に、空腹時69.5gのマルチトールを摂取させた。経口摂取20分後に血中グルコース濃度はそれぞれ20mg/dL, 30mg/dLに増加した。マルチトール摂取後、この血中濃度は2時間後まで持続し、3時間後に正常化した。この時2名の被験者に下痢が発生した。<sup>1)</sup> (一人は2時間後、もう一人は3時間後) (Zunft et al, 1983)

年齢34～53歳の被験者4名に、1日量35gのマルチトールを10日間食事と共に摂取させた。自覚症状(膨満、腹痛及び悪心)及び便のパラメータ(総量、排便頻度、pH、及びマルチトール含量)を、マルチトール非摂取の対照期間と比較した。10日間の試験期間に、便の頻度と量あるいはpHに有意な変化はなかった。痔瘻クロナトグラフィによる分析で、便にマルチトールは検出されなかった。<sup>1)</sup> (Zunft et al, 1983)

□引用文献

- 1) WHO Food Additives Series, No.20 Hydrogenated Glucose Syrups 05-18-04,http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v20/j20e13.htm (accessed:Oct.2004)
- 2) WHO Food Additives Series, No.32 Maltitol and Maltitol Syrups 05-18-

# 日本医薬品添加剤協会

| Home | Top | menu |

## 和名 還元ラノリン

英名 Lanolin, Hydrogenated

CAS 8031-44-6

別名 水素添加ラノリン(111030)

収載公定書 薬品類(2003) 外原類(2006)

用途 基剤, 乳化剤

### 最大使用量

一般外用剤 80 mg/g, その他の外用 1 mg/g

### 以下は該当文献なし

- 口 単回投与毒性
- 口 反復投与毒性
- 口 遺伝毒性
- 口 腐食性
- 口 刺激性
- 口 生殖発生毒性

### 口 局所刺激性

ヒトに2%の還元ラノリンを含有する軟膏を皮下投与したとき、刺激性が認められている。<sup>1)</sup>(BERUA, 1960)

### 口 その他の毒性

#### 抗原性

モルモット計8匹による還元ラノリンのパッチ試験では、還元ラノリンに強いアレルギー反応が認められた。また還元ラノリンをカラムクロマト法により分離・同定した分岐鎖ジオール iso-hexadecane-1,2-diolのモルモット4匹によるパッチ試験では、分岐鎖ジオールに強いアレルギー反応が認められた。

モルモット17匹に還元ラノリンをエタノールに1%に溶解し局所注入した感作試験(GMT法)では、還元ラノリンは陽性反応を示した。また、同様に分岐鎖ジオール iso-hexadecane-1,2-diolのモルモット14匹による感作試験では、分岐鎖ジオールに陽性反応が認められた。これらの結果より、還元ラノリンの主たるアレルギーは分岐鎖ジオールであることが示された。<sup>2)</sup>(岡本ら, 1983), <sup>3)</sup>(Takano, et al, 1983)

### 口 ヒトにおける知見

接触性皮膚炎患者756名に還元ラノリンおよび無水ラノリンを塗布するパッチ試験を実施した。それぞれの15濃度における陽性率は、還元ラノリンで5.20% (28/502)、無水ラノリンで1.89% (10/502)となり、還元ラノリンで有意に高い陽性率を示した。また0.5%濃度においても同様に還元ラノリンが有意に高い値を示した。還元ラノリンのアレルゲンとしては、ラノリンアルコール類、酸化されぬ低分子物質、還元工程における副産物のニッケル、銅、クロムの混入が考えられた。<sup>4)</sup>(Sugai and Higashi, 1975)

女性(19才、単純ラノリンを含む栄養クリームに正常)の岡上院皮膚科に、還元ラノリンを含む栄養クリームおよび還元ラノリンを含まない対照クリームを塗布するパッチテストを実施した。塗布直後、翌日および3日後の最終判定において、単純ラノリン製剤は、精製度の低い粗製ラノリン(局方規格以下)においても、すべてのクリームが陰性であった。一方、還元ラノリン製剤はすべてに強陽性を示した。さらに、最精製した還元ラノリンを用いる栄養クリームにおいても、中等度の陽性を示した。<sup>5)</sup>(須貝, 1977)

還元ラノリンを含有する軟膏を使用して、接触性皮膚炎を発生した症例の報告がある。<sup>6)</sup>(Volkm, 1989), <sup>7)</sup>(國野, 1973), <sup>8)</sup>(中内ら, 1975), <sup>9)</sup>(日野ら, 1975)

### 口 引用文献

- 1) BERUA; Berufs-Dermatosen, Adendorff (Ger) Editio Cantor, continued by Dermatosen in Beruf und Umwelt Occupational and environmental dermatoses 1967-1977 1969; 8: 184
- 2) 岡本麻由子ほか 水素添加ラノリン中の感作物質の分離と同定 日本化粧品科学会誌 1983;7(4): 399-400
- 3) Takano S, et al, Allergens of Lanolin: Part I: Isolation and Identification of the Allergens of Hydrogenated Lanolin, Part II: Allergenicity of Synthetic Alkane- $\alpha, \beta$ -Diols and Alkane- $\alpha, \omega$ -Diols J. Soc. Cosmet. Chem. 1983;34: 99-125
- 4) Sugai T, and Higashi J. Hypersensitivity to hydrogenated lanolin Contact Dermatitis 1975; 1(2): 146-157
- 5) 須貝哲郎 還元ラノリンの潜在感作について 日本臨床 1977; 35(8): 2678-2680 6) Volkm D. I. Sensitivity to hydrogenated lanolin Arch. Dermatol. 1989; 100(6):774-775
- 7) 國野重彦 皮膚科紀要 1973; 68: 124
- 8) 中内洋一ほか 日本皮膚科学会雑誌 1975; 85: 483
- 9) 日野治子ほか 日本皮膚科学会雑誌 1975; 85: 810

| 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

| Home | Top | menu |

## 和名 カルメロースナトリウム

英名

CAS 9004-32-4

別名 カルボキシメチルセルロースナトリウム, 糖鎖素グリコール酸ナトリウム, CMCナトリウム

収載公定書 JPI(15) 食品 USP(28) EP(5) 外原類(2006)

用途 安定(化)剤, 増粘剤, 基剤, 緩衝剤, 懸濁(化)剤, コーティング剤, 懸液剤, 乳化剤, 粘着剤, 粘着増強剤, 粘着剤, 粘着剤, 緩衝剤, 分散剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤, 溶解補助剤

### 最大使用量

錠剤 4.3g, その他の内用 475mg, 筋肉内注射 50mg, 皮内注射 2.78mg, 皮下注射 15mg, その他の注射 30mg, 一般外用剤 80mg/g, 経皮 30mg/g, 舌下適用 10mg/g, 直腸腔内適用 20mg/g, 眼科外用及口中用 99.7mg/g, 耳鼻科用剤 5mg/mL, 吸入剤 5mg/mL

### 口 JECFAの評価

### 口 生物学的データ

#### 吸収、分布と排泄

豚糞処理加水分解したカルメロースナトリウムとカルボキシメチルセルロースの吸収と排泄を、それぞれカルボキシメチルセルロースで14C標識して、ラットで5日間以上比較した。体内の残存放射能の分布を測定した。標識物質は適当な比活性になるように、"Solka Floc"カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース水溶液で調製した。投与試験のあと、4匹の雄と4匹の雌の通常のWistar Wag/Rijラットの2群に、どちらか1匹の5%を含む食餌を14日間与えられた。その後ラット当り10g oilと同等の500mg/kg bwを食餌時に、適切な標識物を与えた。尿と便は120時間までの間隔で集められた。48時間までの間隔で、呼吸中の二酸化炭素を集めた。120時間後、ラットは処死され、胃腸の消化管の内容物とカーカスを含めて、2匹の腸管や組織を集められた。血液は血漿と細胞に分けられた。

排泄物中の標識物の量に、2つの化合物の間に小さな違いが見られた。投与した量の大部分(群の平均90-99%の範囲)が尿中に、尿ではより少ない量(1.3-2.0%)、呼吸(0.8%-0.9%)とカウントされた。呼吸中14C二酸化炭素の最高量は、投与後最初の2時間以内であり、若者はこれは低分子化合物の分解によると示された。カルボキシメチルセルロースを与えた場合よりも豚糞処理加水分解したものを与えたほうが、カーカス中の放射能が若干高かった。同じような影響が腸管、組織、排泄にも見られた。最も大きな量は腸管、皮膚、肝臓、小腸、血漿、血尿に見つけられた。豚糞処理水溶液と固体カルボキシメチルセルロースの両方とも腸管内濃度はほかの組織よりも肝臓と腸管で高かった。

### 以下省略

### 口 短期毒性試験

#### ラット

生後約6週目の20匹の雄と20匹の雌のOx-H(WU)BRラットの群に、小量でんぶんを10%含んだ基本食餌(対照)か、または2.5、5、10%のカルメロースナトリウムを含んだ食餌、または小量でんぶんと等量の豚糞処理加水分解カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロースを含んだ食餌を与えた。食餌は雄に91から95日間与え、雌には98から102日間与えられた。眼科的検査を13週に行った。血液学的検査は雄85日目、雌89日目にそれぞれの群のそれぞれの性の10匹から血液を取って実施した。88日目に雄、95日目に雌のグルコースのレベルを含む19の臨床的生理学的パラメータを分析した。一方、その他の測定は試験時になされた。

1匹の雌ラットが実験の途中で食餌投与に関係付けられない原因で死んだ。どちらかの標識物を10%供給させたラットは下痢を起したが、健康そうであった。試験の終わりに、10%の食餌を食べさせた雌のラットの平均体重は対照群よりかなり低かった。用量に関連した尿水量の増加が4週、8週、11週に見られた。高用

量の動物の摂取量は低用量のラットより多くなりすぎたが、10%群の食餌効率はほんの僅か低めであった。10%のカルボキシメチルセルロースを与えた食餌量は、1日1匹当たり雄が19g、雌が14gであった。これは8200と8800mg/kg bw/日に相当する。10%のカルボキシメチルセルロースを与えた雌と雄は1日1匹当たり19gと14gで合計数は一致している。これは8900と8600mg/kg bw/日に相当する。

眼科的検査は高用量において、投与に関連した変化が見られなかった。血液学的検査でたった一つ重要な変化が見られたのは、カルメロースナトリウムを食べさせた雌にヘモグロビン濃度とヘマトクリット値のわずかな減少があったことであった。臨床化学検査はカルメロースナトリウムと元のカルボキシメチルセルロースの両方で、ALTとGPTの数値および用量に関連した増加の徴候を示した。これは雄のラットでより明らかであった。尿のカチオン排泄、特にナトリウム、クエン酸塩の排泄は食べさせられた食餌の組成と性別によって変化した。これは尿量とpHの増加と尿の濃度の減少に関連した。尿の半定量試験と顕微鏡的所見は、どの方法においても、選べたこと、または用量相関の毒性とは関係しなかった。腎臓(内容の有無を含め)の絶対的および相対的な重量は、剖検時に腎臓拡大として記録されたが、すべての相置動物でかなり増加し、用量-反応相関を示した。委員会はこの変化は、バルク効果のある、消化しにくい繊維を食餌中に選べたためと認めた。

死後に採った消化管の切片の観察は、高用量の動物の液体摂取の増加と一致した。そして病理組織学的変化とも一致した。相対的な腎臓重量は高用量の動物はすべてかなり増加していた。こゝでも明らかな用量相関があった。カルメロースの高用量群の雄とカルボキシメチルセルロースの低用量群における乳頭状の尿道内皮過形成と腎臓石灰化を含めた統計的に有意な病理組織学的変化は、一般的には僅かあるいはごく僅か程度付けられたものであった。両性別の10%群に見られた膀胱の単純かつ乳頭上皮過形成は一般的には程度なものであったが、雄よりも雄が多かった(Bar et al, 1995; TL, 1992)。これらの変化は基本的原料の凡4倍であった食餌中のナトリウム濃度に帰せられるものであった(Lalich et al, 1974; Bar, 1997)。

| メニュー |

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