

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 グリチルリチン酸二カリウム  
英文名 Dipotassium Glycyrrhizinate

CAS 68797-35-3

別名

収載公定書 局外規(2002) 外原規(2006)

用途 甘味剤, 矯味剤

■最大使用量

経口投与 40mg、経皮 12mg、歯科外用及び口中用 12mg

■GRAS(184.1408) (Licorice and licorice derivatives)

■遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98,TA100	1-10000mg/plate	陰性	Haresaku, 1985 <sup>1)</sup>

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

■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) Haresaku H, Nabeshima J, Ishigaki K, Hashimoto N, Toyoda Y Mutagenicity study (Ames test) of toothpaste ingredients, J. Soc. Cosmet. Chem. Japan, 1985; 19: 100-104

| メニューへ |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 グリチルリチン酸アンモニウム  
 英名 Monoammonium Glycyrrhizate

CAS 53358-04-0, 7239-50-1

別名 リチン酸モノアミン, リチン酸アンモニウム, グリチルリチン酸アンモニウム  
 収載公定書 外原薬(2008)  
 用途 甘味料, 調味料

口最大使用量  
 経口投与 20mg

□ GRAS(184.1406) (Licorice and licorice derivatives)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub>	文献
マウス	経口内	540 mg/kg	呉, 1987 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	>1 g/kg	呉, 1987 <sup>1)</sup>
ラット	経口	>1000 mg/kg	Antov, 1997 <sup>2)</sup>
ラット	腹腔内	>300 mg/kg	Antov, 1997 <sup>2)</sup>

□ 反復投与毒性

ラットにグリチルリチン酸アンモニウムを7, 28 mg/kg, 連日30日間経口投与した結果、一般状態、血液学的所見、血漿酵素値、内臓の病理組織学的所見に著変は認められなかった。しかし、再度行った試験では、29 mg/kgで劇に関連した肝臓活性の上昇、肝細胞毒性を示唆する好酸性壊死が認められた。Antov, 1997<sup>2)</sup>

□ 遺伝毒性

試験系	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97A,TA102	0.01-1 mg/plate	陰性	Fujita, 1988 <sup>3)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98,TA100,TA1537,TA1538,大腸菌 WP2	0.033-10 mg/plate	陰性	Prival, 1991 <sup>4)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 G46,TA1530	-	陰性	Green, 1977 <sup>5)</sup>
染色体異常	ヒト胎由来胚細胞	-	陰性	Green, 1977 <sup>5)</sup>
有糸分裂阻害	サッカロミセス-セレピジエD3	-	陰性	Green, 1977 <sup>5)</sup>
優性致死	マウス、SDラット	マウス:2%蔗糖, 8週間投与後 交配ラット:5000mg/kgX5日	陰性	Sheu, 1986 <sup>6)</sup>

□ 生殖発生毒性

SD系ラットにグリチルリチン酸アンモニウムを飲水に溶解して妊娠7日から17日まで与えた。摂取量は、対照群(0)、21.33、238.75、679.94 mg/kgであった。いずれの群の母体も飲水量の増加がみられたが、胎児に外

表異常、体重減少、骨化遅延は認められなかった。ただ、軽度な胚死亡率の増加、外表の出血位が認められ、骨格標本では胸骨分節変異などの投与用量に応じた増加がみられた。高用量群では、腎臓の傷位が増した。これらのことから、芳香族化合物の胎児毒性の可能性が示唆された。Mantovani, 1988<sup>7)</sup>

以下については該当文献なし

- 癌原性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

□ 引用文献

- 1) 呉 益郎 甘草酸の薬動学和薬効学的研究進展 薬学通報, 1987; 22: 449-453
- 2) Antov G, Hačkova Z, Mikhalova A, Zaikov Hr, Burkova T Toxicological characteristics of ammonium glycyrrhizinate (Glycyrrham), study of acute and subacute toxicity, Exp. Clin. Pharmacol., 1997; 60: 85-87
- 3) Fujita H, Sasaki M Mutagenicity test of food additives with Salmonella Typhimurium TA97A and TA102 (J), Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H., 1988; 37: 447-452
- 4) Prival M.J, Simmon V.F, Mortelmans K.E. Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results, Mutat. Res., 1991; 260: 321-329
- 5) Green S. Present and future uses of mutagenicity tests for assessment of the safety of food additives, J. Environ. Path. Toxicol., 1977; 1: 49-54
- 6) Sheu CW, Cain KT, Ruschbrook CJ, Jorganson TA, Generoso WM. Tests for mutagenic effects of ammoniated glycyrrhizin, butylated hydroxytoluene, and gum Arabic in rodent germ cells, Environ. Mutagenesis, 1986; 8: 357-367
- 7) Mantovani A, Ricciardi C, Stazi V, Macri C, Piccioni A, Badalino E Teratogenicity study of ammonium glycyrrhizinate in the Sprague-Dawley rats, Fd. Chem., Toxic. 1988; 26: 435-440

| 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 グリチルレチン酸  
 英名 Glycyrrhizic Acid

CAS 471-53-4

別名 β-グリチルレチン酸  
 収載公定書 局外薬(2002)  
 用途 皮膚保護剤

口最大使用量  
 一般外用剤 1mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub>	文献
マウス	経口	560 mg/kg	Takahashi, 1980 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	455 mg/kg	Takahashi, 1980 <sup>1)</sup>

□ 遺伝毒性

グリチルレチン酸(ラセミ体)

試験系	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	100-2000 μL/plate	陰性	Zani, 1993 <sup>2)</sup>

18α-グリチルレチン酸

試験系	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	100-2000 μL/plate	陰性	Zani, 1993 <sup>2)</sup>

18β-グリチルレチン酸

試験系	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	100-2000 μL/plate	陰性	Zani, 1993 <sup>2)</sup>

以下については該当文献なし

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

□ 引用文献

- 1) Takahashi K, Shibata S, Yano S, Harada M, Saito H, Tamura Y Chemical modification of glycyrrhizic acid and relation to the biological activities, Chem. Pharm. Bull. 1980; 28: 3449-3452
- 2) Zani F, Cuzzoni MT, Daglia M, Benvenuti S, Vampa G, Mazza P Inhibition of mutagenicity in Salmonella typhimurium by Glycyrrhiza glabra extract, glycyrrhizic acid, 18 alpha- and 18 beta-glycyrrhetic acids, Planta Med., 1993; 59: 502-507

acid and relation to the biological activities, Chem. Pharm. Bull. 1980; 28: 3449-3452  
 2) Zani F, Cuzzoni MT, Daglia M, Benvenuti S, Vampa G, Mazza P Inhibition of mutagenicity in Salmonella typhimurium by Glycyrrhiza glabra extract, glycyrrhizic acid, 18 alpha- and 18 beta-glycyrrhetic acids, Planta Med., 1993; 59: 502-507

| 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

Study Data

| Home | Top | menu |

和名 グルコノ-δ-ラクトン  
英文名 Glucono-δ-Lactone

CAS 90-80-2  
別名 グルコノラクトン  
収載定書 薬品類(2003) 食品(7) USP/NF(27/22) FDA

用途 安定(化)剤、調味剤、pH調節剤、粘着剤、粘濁剤

口最大使用量  
経口投与 228mg、一般外用剤 40mg/g

口GRAS(184.1318)

口JECFAの評価  
ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。(1998年)

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	5940mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) <sup>1)</sup>
マウス	口経口	8800mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) <sup>1)</sup>
ウサギ	口経口	7850mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) <sup>1)</sup>
ハムスター	口経口	5800mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) <sup>1)</sup>

口反復投与毒性

ラット  
1群雄雄各20匹のラットにグルコノ-δ-ラクトン1%添加肉を40% (グルコノ-δ-ラクトン0.4%)含有食又は無知量の食料をラットに29ヶ月間与えた。対照群との間に生存率、体重増加、摂食量、血液、臨床生化学、肝臓、病理組織学的検査に差はなかった。<sup>1)</sup>(van Logten et al., 1972)

口遺伝毒性

S. carnisiae株、S. typhimurium株を用いた復帰変異原試験において、0.25又は0.5%グルコノ-δ-ラクトンは代謝活性の有無にかかわらず変異原性を示さなかった。<sup>1)</sup>(Litton Bionetics, Inc., 1974)

口癌原性

該当文献なし

口生殖発生毒性

マウス  
1群25匹のOD1マウスに妊娠6日から15日まで0、7、32、150又は700mg/kgを経口投与した。対照群との間

に着床率、母体及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に差はなかった。<sup>1)</sup>(Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

ラット

1群22-25匹のWistar系ラットに妊娠8日から15日まで0、5.9、28、130又は590mg/kgを経口投与した。対照群との間に着床率、母体及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に差はなかった。<sup>1)</sup>(Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

ハムスター

1群25匹のハムスターに妊娠8日から15日まで0、5.6、120又は580mg/kgを経口投与した。対照群との間に着床率、母体及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に差はなかった。<sup>1)</sup>(Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

ウサギ

1群10匹のDutchウサギに妊娠8日から18日まで0、7.8、38、170又は780mg/kgを経口投与した。対照群との間に着床率、母体及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に差はなかった。<sup>1)</sup>(Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

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

ヒト

20以上のグルコノ-δ-ラクトンの1回投与による副作用はこれまでのJACFA報告に記載されており(Arnex 1, references 38 and 74)、泌尿器疾患患者7名を含む18名にグルコノ-δ-ラクトン5gを2時間隔で合計20-50投与試験において、尿の酸性化又はアルカリ性化が各8名、嘔気を伴わない下痢が11名認められた。<sup>1)</sup>(Gold & Civin, 1939)

グルコノ-δ-ラクトン、グルコノ酸、グルコノ酸マグネシウム、グルコノ酸ナトリウム、グルコノ酸カリウム、グルコノ酸第一級がヒトに投与されている(Nugent, 1940; Bernhard, 1951; Parker, 1940; Teeter, 1945)、胃腸及び腎臓に悪影響が認められていないことから、いずれの化合物も毒性が低く、溶解性も良好と結論されている。<sup>1)</sup>(Prescott et al. 1953)

口引用文献

1) WHO Food Additive No.42 Glucono-delta-Lactone, 1981 (accessed: Sept. 2004)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042j12.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

Study Data

| Home | Top | menu |

和名 グルコノ酸  
英文名 Gluconic Acid

CAS 526-95-4  
別名 グルコノ酸液  
収載定書 薬品類(2003) 食品(7)  
用途 pH調節剤

口最大使用量  
一般外用剤 10mg/g

口JECFAの評価  
ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。<sup>1)</sup>(第51回会議 1998年)

口単回投与毒性

該当文献なし

口反復投与毒性

ネコ

5匹のネコにグルコノ酸1g (10%液)を14日間強制経口投与した。嘔吐及び下痢が時々認められたが、尿検査、剖検所見ならびに肝臓、肺及び腎臓の病理組織検査に異常は認められなかった<sup>1)</sup>(Chenoweth et al., 1941)。

イヌ

3匹のイヌにグルコノ酸1g (10%液)を14日間強制経口投与した。一般状態、尿検査、剖検所見ならびに肝臓、肺及び腎臓の病理組織検査に異常は認められなかった<sup>1)</sup>(Chenoweth et al., 1941)。

口遺伝毒性

S. carnisiae株、S. typhimurium株を用いた復帰変異原試験において、0.25又は0.5%グルコノ酸は代謝活性の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった<sup>1)</sup>(Litton Bionetics, Inc., 1974)。

口癌原性

該当文献なし

口生殖発生毒性

該当文献なし

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

5名の健康人にグルコノ酸5-10gを経口投与した。血尿、蛋白尿、尿糖は観察されず、腎臓に対する影響

は認められなかった<sup>1)</sup>(Chenoweth et al., 1941)。

グルコノ-δ-ラクトン、グルコノ酸、グルコノ酸マグネシウム、グルコノ酸ナトリウム、グルコノ酸カリウム、グルコノ酸第一級がヒトに投与されている(Nugent, 1940; Bernhard, 1951; Parker, 1940; Teeter, 1945)、胃腸及び腎臓に悪影響が認められていないことから、いずれの化合物も毒性が低く、溶解性も良好と結論されている<sup>1)</sup>(Prescott et al. 1953)。

口引用文献

1) WHO Food Additive No.42 Gluconic Acid, 1981 (accessed: Sept. 2004)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042j12.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

和名 グルコン酸クロルヘキシジン液  
英名 Chlorhexidine Gluconate Solution

CAS 55-56-1 (Chlorhexidine), 18472-51-0 (Chlorhexidine Gluconate)  
別名  
収載公定書 Jp(14) 経原液・眼配剤(1999) USP/NF(28/23) EP(4)  
用途 防腐剤, 保存料

口最大使用量  
眼科用剤 0.45g

口車回投与毒性  
観察機関14日

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス雄10匹	口経口	2515mg/kg	1)(Case DE., 1977)
	口静脈内	25mg/kg	
	皮下	637mg/kg	
マウス雌10匹	口経口	2547mg/kg	1)(Case DE., 1977)
	口静脈内	24mg/kg	
	皮下	632mg/kg	
ラット雄5匹	口経口	3000mg/kg	1)(Case DE., 1977)
	口静脈内	21mg/kg	
	皮下	1000mg/kg	
ラット雌5匹	口経口	3000mg/kg	1)(Case DE., 1977)
	口静脈内	23mg/kg	
	皮下	1000mg/kg	

口反復投与毒性

ラット  
ラットに125または158mg/kgのクロルヘキシジン液を2年間投与した結果、観察された唯一の変化は腸胃のリンパ節における巨大細胞の出現であった。腫瘍、その他の毒性の兆候はいずれの組にも認められなかった。1)(Case DE., 1977)

口遺伝毒性

該当文献なし

口発癌性

該当文献なし

口生殖発生毒性

ラット

60匹の妊娠ラットに対して、10、25または50mg/kgのグルコン酸クロルヘキシジン液を経口投与し、催奇形性を検討した。出産の大きさ、吸収、胚の発達、死産は対照群と変わりなかった。ラットの分娩前後の試験、生殖及び不妊試験において50mg/kgのクロルヘキシジン投与の影響は認められなかった。1)(Case DE., 1977)

あり、クロルヘキシジンとクワテルグアニドが同じ抗原決定基を共有していることを示唆している。9)(Ohtoshi T et al., 1988)

グルコン酸クロルヘキシジン溶液の局所塗布により哮喘、呼吸困難、アナフィラキシーショックが発症した患者6例の報告。皮内テスト、スクラッチテストパッチテストでグルコン酸クロルヘキシジンがI型過敏症の原因物質であることが確認された。生命に危険を及ぼす有害反応を予防するためにグルコン酸クロルヘキシジン0.05%の塗布への使用は重大な問題であり、グルコン酸クロルヘキシジンの粘膜への塗布はすべきでない。10)(Okano M., 1989)

グルコン酸クロルヘキシジンマウスリンシスの過量で口腔粘膜に異変が認められた報告。粘膜変化は、一般的に知られている粘膜障害とは異なり、患者は粘膜の肥厚、臨床的には白斑症に類似していた。粘膜変化は、用量を減らすことにより消失した。11)(Kenrad B., 1990)

14歳女性において、クロルヘキシジンにより遅延型及び即時型アレルギーの併発がみられた。患者は、ニキ治療を長期間使用後、顔に湿疹様反応が出現した。前顔に行ったROAT試験では陽性であった。8ヵ月後、グルコン酸クロルヘキシジンによる皮膚洗浄後に、顔面痒疹が出現し失神した。スクラッチテストでは、0.05%グルコン酸クロルヘキシジンと0.01%酢酸溶液に陽性であった。また、30歳男性が1%グルコン酸クロルヘキシジン含有デンタルジェル使用後にアナフィラキシーショックを起こした例がある。12)(Thune P., 1998)

45歳女性、アカントアメーバ角膜炎の疑いで0.02%グルコン酸クロルヘキシジンとpropamidin 0.1%点眼液による治療を行った。6週間の治療後、角膜上皮細胞のほぼ全部がなくなり、潰瘍性角膜炎が進行し角膜移植を要した。角膜ボタン(corneal button)の組織病理学的検査では、潰瘍とボウマン膜欠損、細胞浸潤を伴う角膜炎、炎症細胞の付着を伴う上皮細胞の欠損がみられた。これらの組織病理学的所見は、Hibiclen角膜炎にみられたものと同一であった。Hibiclenは、クロルヘキシジン4%含有する洗剤である。グルコン酸クロルヘキシジン0.02%の局所使用は、潰瘍性角膜炎を進行させた。13)(Murphy S et al., 2002)

口引用文献

- 1) Case DE, J Clin Periodont. 1977; 4: 86-72
- 2) Igarashi Y et al., Arch Otorhinolaryngol 1985; 242(2): 167-76
- 3) Anders N et al., 1997; 23(8): 959-62
- 4) Ishigami S, et al., J Toxicol Clin Toxicol, 2001; 39(1): 77-80
- 5) Hirata K., Vet Hum Toxicol, 2002; 44(2): 89-91
- 6) 今沢 隆ら: 日形会誌, 23: 582-588, 2003
- 7) Osmundsen PE., Contact Dermatitis 1982; 8(2): 81-3
- 8) Bechgaard E et al., Contact Dermatitis, 1985; 13(2): 53-5
- 9) Ohtoshi T et al., Clin Allergy 1988; 18(2): 155-61
- 10) Okano M et al., Arch Dermatol, 1989; 125(1): 50-2
- 11) Kenrad B., Tandemabladet, 1990; 94(12): 489-91
- 12) Thune P., Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118(21): 3285-8
- 13) Murphy S et al., Cornea, 2002; 21(2): 237-9

| メニュー |

1977)

口局所刺激性  
該当文献なし

口その他の毒性

グルコン酸クロルヘキシジンの経口投与性を調べる目的で、12匹の鼠の耳腔中間部にグルコン酸クロルヘキシジン溶液を局所塗布した後、スキャンと電子顕微鏡を用いて蝸牛を観察した。試験動物の右耳には0.05%または2%クロルヘキシジン水溶液を、左耳は対照とし生理食塩水を1日おきに投与した。7日後に9匹の動物を、4週後に残り3匹を屠殺した。2群ではコルチコリン有毛細胞が退化し、有毛毛が広範囲に消失しており、4週時には障害は更に進行していた。聴力用量である0.05%の濃度においても蝸牛内化が見られた。本試験の結果、クロルヘキシジンを耳に臨床的に使用した場合、聴覚失う可能性があることを示唆している。2)(Igarashi Y et al., 1985)

口ヒトにおける知見

鼠用

白内障手術後にクロルヘキシジン液を眼内洗浄液として3例に使用した。3例中2例に重篤な角膜上皮細胞がみられ、角膜移植手術が必要であった。また、著明な虹彩形成、anterior chamber apphantation及びretrocorneal membrane等の影響がみられた。1例に眼内圧上昇がみられた。網膜及び視神経に影響がみられなかった。眼内洗浄へのクロルヘキシジンの使用は、眼への影響があり、医療過誤を避けるために、びんマークをつけておくべきである。3)(Anders N et al., 1977)

67歳男性、大腸がんのための大腸切除術後、誤って0.8mgのグルコン酸クロルヘキシジン液を静脈内に投与され、急性呼吸器障害が出現した。手術はすぐに中止した。3回の清交換にもかかわらず、呼吸不全は悪化した。3日より開始した72時間の体外膜肺灌流法により劇的に回復がみられた。患者は知的機能も完全に回復し、その後、大腸がんのための大腸切除術を施行した。4)(Ishigami S, et al., 2001)

80歳女性が痲疹の疑いにより、誤ってMasikin (5%グルコン酸クロルヘキシジン含有) 200mL飲んだ。その際、胃内容物を吸引したようであった。患者は近くの病院で緊急確保のため気管挿管し、血圧低下と急速な意識障害の悪化のため救急治療室に移された。集中治療にもかかわらず、12時間後に患者は急性呼吸器障害候群(ARDS)のため死亡した。グルコン酸クロルヘキシジンは、吸引されたとされ、グルコン酸クロルヘキシジンの血清濃度は明らかに高かった。グルコン酸クロルヘキシジンは、尿検査からではなく、吸引された後肺動脈から採取されたのではないかと推測される。グルコン酸クロルヘキシジンは、吸引された場合、致命的なARDSを引き起こす可能性がある。5)(Hirata K et al., 2002)

その他

局所手術で手を洗っていて、閉鎖前に0.05%グルコン酸クロルヘキシジンで顔面の消毒を行なったところ、その20〜30秒後に心拍数が低下し、血圧は測定不能、呼吸停止をきたしたが、アンビューバッグによる呼吸補助と酸素投与により、3分後に自覚呼吸を認め、意識が戻った。6)(今沢 隆ら, 2003)

グルコン酸クロルヘキシジン1%水溶液のパッチテストを3年間で行った。14例に重篤かつ明らかな反応が認められた。10例に、クロルヘキシジン製剤による足の腫脹はたは外傷部腫脹治療期間中に伴う重篤な皮膚炎が出現した。また4例に顔面または頭皮に皮膚腫脹が出現した。7)(Osmundsen PE., 1982)

グルコン酸クロルヘキシジン1%水溶液のパッチテストを2081例に行った。48例(2.3%)に陽性反応がみられた。これらは、女性(1.9%)に比べ男性(3.2%)が多かった。また陽性反応は、足の腫脹(6.8%)、足の潰瘍(10.9%)の患者に多くみられた。パッチテストが陽性だった48例のうち14例にグルコン酸クロルヘキシジン0.01%または1%の再テストを行った。足潰瘍の患者1例のみが陽性であった。これらの所見は、"excited skin syndrome"として知られている過敏性反応が患者にみられることを示唆している。クロルヘキシジンの過敏反応は、とても低いが、足に湿疹または潰瘍のある患者では、さらに検査をする必要がある。8)(Bechgaard E et al., 1985)

クロルヘキシジン製剤の局所塗布後に出現したアナフィラキシーショックの報告。患者の血清のpassive transfer testでは、皮膚過敏性抗クロルヘキシジン抗体が認められた。またRASTでも抗クロルヘキシジン抗体が検出された。クロルヘキシジン+HAS (ヒト血清アルブミン)を結合させたペーパーディスクは有意に抗体と結合した。さらに、クロルヘキシジン製剤の局所塗布後にショック反応がみられた。他の7例からのすべての血清に高RASTが認められた。グルコン酸クロルヘキシジンおよびクワテルグアニドは用量依存的にこの反応を抑制した。クロルヘキシジン局所塗布後のショック反応は、抗クロルヘキシジン抗体によるもので

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 **グルコン酸カルシウム**  
英文名 **Calcium Gluconate**

CAS 299-28-5

別名  
収載定書 JP(14) 食薬(7) USP/NF(27/22) EP(4)  
用途 安定(化)剤、緩衝剤、賦形剤

最大使用量  
経口投与 420mg、静脈内注射 20mg、筋肉内注射 20mg、皮下注射 20mg

GRAS(184.1199)

JECFAの評価

ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。<sup>1)</sup>(1998年)

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	≧50mg/kg	Coulston et al. (1982) <sup>1)</sup>

反復投与毒性

ラット  
グルコン酸カルシウムの反復投与試験についてSmith (1940)の報告があり、Select Committee on GRAS Substances (1975)の報告に要約されている。1群10匹のラット(体重200g)にグルコン酸カルシウム(0.4g/kgカルシウム含有)懸濁液を経口投与し、70日間反復投与試験を実施した。被験物質投与群に2例の死亡が認められたが、心臓、腎臓及び肝臓の病理組織学的検査に異常は観察されなかった<sup>1)</sup>。

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

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

低カルシウム血症治療の目的で早産児45名にグルコン酸カルシウム5%液を静脈内に5mg/Hの速度

で、15日間投与した。投与期間終了48時間以内に4例の頭皮に局所性壊死が認められた<sup>1)</sup>(Weiss et al. 1975)。

血清カルシウム値又は正常値を示す患者にグルコン酸カルシウム20mg/kgあるいは塩化カルシウム7mg/kgを投与した結果、房室解離、心拍数低下の増強及び血圧低下が認められた。治療目的であっても、カルシウム投与は重篤な合併症を誘発する可能性がある<sup>2)</sup>(Carlson et al. 1978)。

引用文献

1) WHO Food Additive No.42 Calcium Gluconate. 1981 (accessed: Sept. 2004)

http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffa/v042e12.htm

2) Carlson GC, Howland WS, Goldiner PL, Kahn RC, Bertoni G, Turnbull AD. Adverse effects of calcium administration. Report of two cases. Arch Surg. 1978 Jul;113(7):882-5.

|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 **グルコン酸ナトリウム**  
英文名 **Sodium Gluconate**

CAS 527-07-1

別名  
収載定書 食薬(7) 薬原基・製配規(1997) 外原規(1991) USP/NF(27/22)  
用途 安定(化)剤、賦形剤

最大使用量  
静脈内注射 57mg、筋肉内注射 57mg

GRAS(182.6757)

JECFAの評価

ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。<sup>1)</sup>(1998年)

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	≧2000mg/kg	Mochizuki, 1995a <sup>1)</sup>
ウサギ	経口	≧7830mg/kg	Gajetto, 1939 <sup>2)</sup>

反復投与毒性

ラット  
1群雌雄各12匹のSD系ラットにグルコン酸ナトリウム0、500、1000又は2000mg/kgを4週間強制経口投与した。尿中ナトリウム濃度の有意な上昇が経量2000mg/kg群に、血清中ナトリウム濃度の有意な低下が経量500mg/kg群及び経量2000mg/kg群に認められた。病理組織学的検査では前胃境界線の肥厚が経量2000mg/kg群に見られた。死亡例は認められず、一般行動、剖検所見、体重、摂食量及び血液には異常はなかった。前胃境界線は腸前部に特有な組織であるため、同組織の変化は毒性学的意義がなく、NOEL(無影響量)は1000mg/kgと報告されている。JECFAはこの試験の1群あたりの使用匹数が少ないため、NOEL評価は適切でない」と結論している。<sup>1)</sup>(Mochizuki, 1995b)

1群雌雄各10匹のC<sub>3</sub>H/SD(SD)系ラットにグルコン酸ナトリウム0、1.25、2.5、5%含有食又は塩化ナトリウム1.35% (5%グルコン酸ナトリウムのナトリウム量に相当)含有食を28日間与えた。尿中ナトリウム濃度の有意な上昇が経量の2.5及び5%群に認められたが、塩化ナトリウム群にも同様に見られた。血液検査においてプロトロン時間(PT)の有意な短縮が経量の2.5及び5%群に認められた。死亡例は認められず、一般行動、剖検所見、体重、摂食量、血液生化学及び病理組織学的検査に異常はなかった。NOELは5% (4100mg/kgに相当)と報告されているが、JECFAは試験の1群あたりの使用匹数が少ないため、このNOEL評価は適切でない」と結論している。<sup>1)</sup>(Mochizuki, 1997)

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

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

グルコン酸、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸第一級がヒトに投与されている(Nugent, 1940; Bernhard, 1951; Parker, 1940; Teeter, 1945)、腎臓及び腎臓に影響が認められていないことから、いずれの化合物も毒性が低く、安全性も良好と結論されている。<sup>1)</sup>(Prescott et al. 1953)

引用文献

1) WHO Food Additive No.42 Sodium Gluconate. 1981 (accessed: Sept. 2004)

http://www.inchem.org/documents/jeffa/jeffa/v042e12.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 Lists

| Home | Top | menu |

## 和名 クロクロゼロール 英名 Chlorocresol

CAS 59-50-7  
別名 クロクロゼロール、4-クロロ-3-メチルフェノール、4-Chloro-3-methylphenol  
収載規定書 薬品規格(2003) 経皮毒・経口毒(1999) USP/NF(27/22) EP(4) FDA  
用途 防腐剤, 保存剤

最大使用量  
一般外用剤 1mg/g

### 口摂取と毒性

動物種別	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>500mg/kg	Diske et al, 1947 <sup>1)</sup>

### 皮膚投与毒性

ラット  
1群20匹のラットにクロクロゼロール50mg/kg, 200mg/kg, 400mg/kgを大豆油に溶解して28日間週日投与した。400mg/kg群では、対照群に比較して体重が有意に減少した。しかし、血液学的パラメータはすべての群で正常範囲にあり、顕微鏡的・病理学的所見にも変化は認められなかった。<sup>2)</sup> (Madsen et al, 1988)

### 皮下

1群4匹の毒性高敏感感受性ブタに15分おきにクロクロゼロール1.14, 2.27, 4.54, 9.08または18.16mg/kgを注射した。投与量が17.04mg/kgを超えたとき毒性高敏感の症状がみられた。また、2.27mg/kgを超えた量を投与した後は出血がみられた。<sup>2)</sup> (Iuzzo et al, 1988)

### 口摂取毒性

サルモネラ菌乳剤ミクゾーム試験において、クロクロゼロール128, 64, 32, 160及び800µg/plateは、サルモネラ試験菌株(TA1535, TA100, TA1537, TA98)に真陰性を示さなかった。<sup>3)</sup> (Madsen et al, 1988)

### 以下については該当文献なし

口毒性  
皮膚毒性  
皮膚刺激性

### 口摂取以外の毒性

抗原性  
クロクロゼロールの抗原性は、モルモットを用いたmaximization testで強いと判定され、これより感度の低いopencutaneous testでは弱いと判定された。<sup>4)</sup> (Andersen et al, 1984)

### ヒトにおける知見

1482名のヒトにクロクロゼロール2%petのパッチテストを行なったところ、11例が陽性反応を示したうち8名は刺激性反応のみはアレルギー性反応と判定された。<sup>4)</sup> (Andersen et al, 1984)

671名のヒト(慢性湿疹患者)にクロクロゼロール1%petのパッチテストを行なったが陽性例はなかった。<sup>5)</sup>

(Andersen et al, 1985)

### 口摂取文献

- 1) S. H. Diske, G. S. Añen, C. P. Richter, THE ACUTE TOXICITY OF THIOUREAS AND RELATED COMPOUNDS TO WILD AND DOMESTIC NORWAY RATS, J.Pharmacol.Exp.Ther, 1947; 90: 260-270 2) Iuzzo PA, Johnson BA, Nagao K, Gallagher WJ, 4-chloro-m-cresol triggers malignant hyperthermia in susceptible swine at doses greatly exceeding those found in drug preparations. Anesthesiology, 1989; 90: 1723-32
- 3) Madsen G, Andersen PH, Meyer O, Wurtzen G. 4-Chloro-3-methylphenol: Salmonella/mutagenesis-microsome mutagenicity test and subacute toxicity test in rats. Bull Environ Contam Toxicol, 1988; 37: 651-4
- 4) Andersen KE, Veien NK. How sensitizing is chlorocresol? Allergy tests in guinea pigs versus the clinical experience. Contact Dermatitis, 1984; 11: 11-20.
- 5) Andersen KE, Hamann K. Biocide patch tests. Contact Dermatitis, 1985; 12: 89-100.

| 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 Lists

| Home | Top | menu |

## 和名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム 英名 Magnesium AluminoSilicate

CAS  
別名 ナイシリンA(104822)  
収載規定書 局外規(2002) USP/NF(28/23)  
用途 薬形剤

### 最大使用量

錠状投与 300mg、一般外用剤 5.5mg/g、歯科外用及び口中用 60mg、殺虫剤

ケイ酸アルミン酸マグネシウムとしての安全データはない。以下のデータは本会及びその子会、マグネシウムアルミノケイ酸マグネシウムに関するものである。

### 以下については該当文献なし

口摂取と毒性  
皮膚投与毒性  
皮膚刺激性

### 皮膚刺激性

12-18週齢のICR-JCL幼胚マウスに妊娠7日から12日までの8日間、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(MAS)6000, 3000及び900mg/kgを毎日1回経口投与した。妊娠18日に母体を屠殺し、胎仔について検査した結果、着床数、胎児死亡数、生仔平均体重及び外形異常発生率にはMAS群と対照群との間に有意差は認められなかった。生仔のalizerin red S染色による骨格標本の観察では、6000mg/kgで後肢骨の出現頻度(対照群)との間に有意差が認められた。また胎動、胸骨格非対称性の出現頻度にもMAS投与群に有意差が認められたが、骨奇形は1例も認められなかった。生仔の生殖発生を模倣した結果、出生数、体重、哺育率にも影響はなく、産乳時の検査、剖検時の所見、骨格観察標本において、特に本剤の影響と考えられる所見は認められなかった。以上の結果から、本実験条件下において、MASはマウスの胎仔に対する産奇形作用または発生抑制作用を有しないものと結論できる。<sup>1)</sup>(酒井ら、1975)

### 皮膚刺激性

該当文献なし

### 口摂取以外の毒性

該当文献なし

### ヒトにおける知見

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムによる尿路上皮癌の報告  
55歳男性、1973年頃より、十二指腸潰瘍、多発性腎臓癌のため、抗潰瘍剤の他に、開胃用薬(SM散、1日1回、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム0.4g含有)を食後3回、及び腎臓癌が生じた時に服用し、多いときは1日8-9回服用した。この開胃薬を服用し始めた約半年後に尿路上皮癌の自覚があり、その後癌は増大し、尿路上皮癌と診断された。尿石の成分は、赤外線分光分析にて98%以上二酸化ケイ素と判明した。抗潰瘍剤の服用だけでケイ酸マグネシウム(ケイ酸Mg)含有の開胃薬の内服を中止すると、それ以降は1回自尿石をみても、尿石の再発は認められていない。ケイ酸Mgの内服を中止した後、再び通常量、及び通常量の3倍量とそれぞれ1週間ずつ服用させた。その結果、血液中ケイ酸濃度は腎臓非服用時0.1µg/mL以下、ケイ酸Mg通常量0.1µg/mL以下、3倍量0.2µg/mL、尿中ケイ酸濃度は非服用時5.8µg/mL、通常量11.0µg/mL、3倍量7.1µg/mLであった。尿中に小さな小さな尿路上皮癌の尿石を繰り返し尿し、KUB撮影で確認できない場合、ケイ酸

尿石の可能性を念頭に入れて、ケイ酸Mgを含む開胃薬を服用していないかなど、十分に病歴を聴取することが重要と思われる。<sup>2)</sup>(平沢ら、1990)

52歳男性、1987年10月より十二指腸潰瘍で経胃整腸剤(FK散、1包1.3g中メタケイ酸アルミン酸マグネシウム0.4g含有)を1日2回内服していた。1988年12月24日右側腰痛と肉眼的血尿が出現し、28日初診。KUB(腎臓膀胱単純X線撮影)では結石陰影は不明で、IVP(静脈腎盂造影法)でも右尿管下端に造影剤の停滞を認めた。初診日の2日後に尿石し、以後症状は消失した。赤外線分光分析による尿石成分は98%ケイ酸塩であった。ケイ酸マグネシウム服用中と服用中止後の血清中、尿中のケイ酸濃度を測定したところ、服用中止後血清中、尿中のケイ酸濃度に低下が認められ、ケイ酸結石形成にケイ酸マグネシウム服用が関与していることが考えられた。<sup>3)</sup>(三原ら、1992)

71歳女性、高血圧のためカルシウム拮抗剤を約20年間服用しており、粟粒大一砂状の結石の自尿を数度経験した。その後、大動脈弁閉鎖不全症と僧帽弁不全症の診断で2度置換術を受けた後、野原中心の食事療法を行うとともに抗凝固療法を受けていた。なお、患者はケイ酸Mgの投与は受けていなかった。今回、突然右側腰痛が出現し、疼痛は次第に下向し、結石の自尿を認めたため当科に紹介された。X線検査の結果、KUBでは尿管に結石を認める異常陰影は認められなかったが、DUIでは尿管の機能、形態に異常はないが、右下部尿管は軽度の拡張を示し、右尿管下端に結石の存在が認められた。自尿された結石は砂状一粟粒大、灰白色で、重量は28mgであった。採取した結石と沈降無水ケイ酸の赤外線分光分析(KBr錠剤法)では98%ケイ酸塩と判定し、粉末X線回折でも対照の沈降無水ケイ酸と同様のパターンを示し、反射角2θ3付近での反射X線強度は5393cpsであった。ケイ酸Mgによるケイ酸塩尿石とケイ酸塩尿石との差は0.5µg/mL、88µg/mLであり、これまでの報告に比し高値であった。本症例ではケイ酸塩尿石も少なく、食事の内容にも偏りはみられなかった。これまで報告された3例を含めたケイ酸塩尿石の服用歴のなかった4例は、いずれも慢性疾患に対する長期薬剤投与しており、薬品高加物(メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素など)としてのケイ酸が尿中濃度を上昇させ、結石形成をきたしたものと推察された。<sup>4)</sup>(木下ら、1993)

ケイ酸結石の4例中1例にメタケイ酸アルミン酸マグネシウムが投与されていた。58歳男性、55歳から慢性胃炎に対してメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを自尿キャンペンを3年間内服した経歴があった。1988年12月2日右側腰痛が出現した。11日尿石を自尿したため12日初診となった。DIPにて右尿管のみの腸化が認められた。自尿した結石は98%以上がケイ酸結石であった。<sup>5)</sup>(箱原ら、2002)

### 口摂取文献

- 1) 酒井 克典, 森口 幸彦, 妊娠中に経口投与されたメタケイ酸アルミン酸マグネシウムのマウス胎仔の発生および生殖発生におよぼす影響, 応用薬理, 1975; 9: 703-714
- 2) 平沢 謙, 広瀬 孝之, 日下 史実, 坂本 克範, 畑 弘通 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿科, 1990; 52: 50-53
- 3) 三原 隆, 河村 秀樹, 根本 自介, 宮川 臣男 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿科, 1992; 54: 875-877
- 4) 木下 慎之, 伊東 史雄, 田中 啓幹 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿科, 1993; 55: 1644-1648
- 5) 箱原 昌彦, 甘粕 誠, 永田 真樹, 山口 邦雄 ケイ酸結石の4例: 泌尿科雑誌, 2002; 48: 359-362

| 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 ケイ酸カルシウム  
英文名 Calcium Silicate

CAS 1344-95-2  
別名 合成ケイ酸カルシウム  
収載公定書 薬添規(2003)外原規(1991) USP/NF(27/22)  
用途 賦形剤

最大使用量  
経口投与 300mg、殺虫剤 10mg/g

GRAS(182.2227)、(182.2906, Tricalcium silicate)

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

- 米国労働安全衛生局(OSHA)許容限界 合計粉塵量15 mg/m<sup>3</sup>(8時間の平均時間) <sup>1)</sup>
- 米国労働安全衛生局(OSHA)許容限界 呼吸可能な破片量5 mg/m<sup>3</sup>(8時間) <sup>2)</sup>
- 米国産業衛生専門家会議(ACGIH)許容限界 合計粉塵量10 mg/m<sup>3</sup>(8時間の平均時間) <sup>1)</sup>

ヒトにおける知見  
該当文献なし

引用文献

- 1) Code of Federal Regulations.,29,1910.1000,1994
- 2) Code of Federal Regulations.,29,1926.55,1994

| メニューへ |

和名 ケイ酸マグネシウム

英名 Magnesium Silicate

CAS 39365-87-2

別名 Magnesium Silicate Hydrate

収載公定書 JP(14) 製原基(1999) 粒記規外原規(1991) USP/NF(28/23) EP(5) FDA

用途 汚沢剤、吸着剤、賦形剤、コーティング剤、分散剤、防曇剤

最大使用量

経口投与900mg

GRAS(182.2437)

単回投与毒性

該当文献なし

反復投与毒性

イヌ

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

モルモット

6匹の雄モルモットに、250 mg/Lのケイ酸マグネシウムを飲水に懸濁して4ヵ月間(5days/week、通常の水2days/week)投与した。対照群には通常の水を投与した(7days/week)。4ヵ月後の病理組織学的検査の結果、投与群全例で遠位尿管の拡張及び蓄膿性炎症が認められ、蛋白質物質で閉塞した尿管もみられた。腎臓は肥大し、炎症細胞と増殖したコラーゲン繊維が認められた。対照群には異常はなかった。<sup>2)</sup> (Dobbie & Smith, 1982)

以下については該当文献なし

遺伝毒性

低毒性

生殖発生毒性

局所刺激性

その他の毒性

ヒトにおける知見

ヒトでのおよその致死量は15g/kgであった。<sup>3)</sup> (Anonymous, 1984)

引用文献

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

2) Dobbie JW, Smith MJ. Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: The missing factor in analgesic nephropathy. Scot Med J 1982; 27: 10-8.

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

4) Anonymous Unilever Research Laboratory, Report No. CH64888, dated 21 October 1984.

和名 ケイ酸マグネシウムアルミニウム

英名 Aluminum Magnesium Silicate

CAS 1327-43-1

別名 アルミニウムマグネシウムシリケート(109816)、ケイ酸Mg/Al

収載公定書 薬添規(2003) 製原基・粒記規(1999) USP/NF(28/23)(Magnesium Aluminum Silicate) EP

(5) FDA

用途 懸濁(化)剤、粘着増強剤、粘着化剤

最大使用量

経口投与 225mg、一般外用剤 10mg/g、吸着剤

ケイ酸マグネシウムアルミニウムとしての安全性試験データはない。

以下は抗炎症薬のメタケイ酸アルミニウムマグネシウムのデータである。

以下については該当文献なし

単回投与毒性

反復投与毒性

遺伝毒性

低毒性

生殖発生毒性

12-18週齢のICR-JCL初妊マウスに妊娠7日から12日までの8日間、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム(MAS)6000、3000及び400mg/kgを毎日1回経口投与した。妊娠18日に母体を屠殺して、胎仔について検査した。結果、着床数、吸収死亡胚数、生存平均体重及び外形異常仔数は、MAS群と対照群との間に有意差は認められなかった。生存のelizerin red S染色による骨格透明標本の観察では、6000mg/kgで投与した母鼠出現頻度が対照群との間に有意差が認められた。また頸部、胸骨格非対称の出現頻度も、MAS投与群に有意差を認めたが、骨奇形は1例も認められなかった。生存の生後発育を調査した結果、出生数、体重、哺育率にも影響はなく、離乳時の検査、断乳時の所用、骨格観察標本においても特に本剤の影響と考えられる所見は認められなかった。以上の結果から、本実験条件下においてMASは、マウスの胎仔に対する骨奇形作用、または発育抑制作用を有しないものと結論できる。<sup>1)</sup> (酒井ら、1975)

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

メタケイ酸アルミニウムマグネシウムによる尿路結石の報告

56歳男性。1973年頃より、十二指腸潰瘍、多発性腎臓癌のため、抗潰瘍剤の他に、鎮痛剤用薬(AM錠、1.0g中メタケイ酸アルミニウムマグネシウム0.4g含有)を食後3回、及び胃痛が生じた時に服用し、多いときは1日8-9回服用した。この鎮痛薬を服用し始めた約半年後に尿路結石の自覚があり、その後数回にわたり結石がみられた。結石の成分は、赤外線分光分析にて98%以上二酸化ケイ素と判明した。抗潰瘍剤の服用だけでケイ酸マグネシウム(ケイ酸Mg)含有の鎮痛薬の内服を中止すると、それ以降は1回自覚結石を以て来、結石の結石はみられていない。ケイ酸Mgの服用を中止した後、再び通常量、及び通常の3倍量それぞれ1週間ずつ服用させた。その結果、血清中ケイ素濃度は非服用時0.1µg/mL以下、ケイ酸Mg通常量0.1µg/mL以下、3倍量0.2µg/mL、尿中ケイ素濃度は非服用時5.8µg/mL、通常量11.0µg/mL、3倍量

71µg/mLであった。頻回に小さな小さな尿路結石の結石を繰り返し、KUB撮影で確認できない場合、ケイ酸結石の可能性を念頭に入れて、ケイ酸Mgを含む胃薬を服用していないかなど、十分に病歴を聴取することが重要と思われる。<sup>2)</sup> (平沢ら、1990)

52歳男性。1987年10月より十二指腸潰瘍で胃酸分泌抑制剤(FK錠、1.0g中メタケイ酸アルミニウムマグネシウム0.4g含有)を1日2回服用していた。1989年12月24日右側腰痛と肉眼的血尿が出現し、24日初診。KUB(腎臓管膀胱単純X線撮影)では結石陰影は不明で、IVP(腎臓管造影法)で右尿管下端に造影剤の停滞を認めた。初診日の2日後に結石し、以後症状は消失した。赤外線分光分析による結石成分は98%ケイ酸塩であった。ケイ酸マグネシウム服用中と服用中止後の血清中、尿中のケイ素濃度を測定したところ、服用中止後血清中、尿中のケイ素濃度が低下が認められ、ケイ酸結石形成にケイ酸マグネシウム服用が関与していることが考えられた。<sup>3)</sup> (三原ら、1992)

71歳女性。高血圧のためカルシウム拮抗剤を約20年間服用しており、粟粒大-砂状の結石の自覚を数度経験した。その後、大動脈弁閉鎖不全症と僧帽弁不全症の診断で2度置換術を受けた後、野菜中心の食事療法を行うとともに抗凝薬療法を受けた。なお、患者はケイ酸Mg剤の投与を受けていなかった。今回、突然右側腰痛が出現、疼痛は次第に下向し、結石の自覚を認めたため当科に紹介された。X線検査の結果、KUBでは尿管に結石を疑わせる異常陰影は認められなかったが、DUIでは両腎の機能、形態に異常はないが、右尿管は軽度の拡張を示し、右尿管下端に結石の存在が疑われた。自覚された結石は砂状-粟粒大、灰白色で、重量は28mgであった。採取した結石と沈降液水ケイ酸の赤外線分光分析図(KBr錠剤法)では98%ケイ酸結石と判定し、粉末X線回折図でも対照の沈降液水ケイ酸と同様のパターンを示し、反射角度2θ付近での反射強度は5399cpsであった。ケイ素測定法によるケイ酸定量及び尿中ケイ酸定量によるケイ酸定量では、ケイ酸87.3%、ケイ素40.9%が含有されていた。また、血清及び尿中ケイ酸濃度は各0.5µg/mL、88µg/mLであり、これまでの報告に出し高値であった。本症例ではケイ酸剤の服用量もなく、食事の内容にも限りはみられなかった。これまで報告された3例を含めたケイ酸剤の服用量のなかった4例は、いずれも慢性疾患に何れかの長期薬剤投与を受けており、薬品添加物(メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素など)としてのケイ酸が尿中濃度を上昇させ、結石形成をきたしたものと推察された。<sup>4)</sup> (木下ら、1993)

ケイ酸結石の4例中1例にメタケイ酸アルミニウムマグネシウムが投与されていた。58歳男性。55歳から慢性腎臓病に罹患し、メタケイ酸アルミニウムマグネシウムを含むキペジン3年間内服の既往歴があった。1988年12月2日右側腰痛が出現した。11日結石を自覚したため12日初診となった。DUIにて右尿管のみの鈍化が認められた。自覚した結石は98%以上がケイ酸結石であった。<sup>5)</sup> (相原ら、2002)

引用文献

1) 酒井 克典、森口 幸夫 妊娠中に経口投与されたメタケイ酸アルミニウムマグネシウムのマウス胎仔の発生および生後発育におよぼす影響: 応用薬理, 1975; 9, 703-714

2) 平沢 廣、広瀬 勉之、日下 史章、坂本 克輔、畑 弘道 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿科, 1990; 52, 50-53

3) 三原 聡、河村 秀樹、根本 良介、宮川 征男 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿科, 1992; 54, 875-877

4) 木下 博之、伊東 史雄、田中 啓幹 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿科, 1993; 55, 1644-1648

5) 相原 昌彦、甘粕 隆、永田 真樹、山口 邦雄 ケイ酸結石の4例: 泌尿科紀要, 2002; 48, 359-362



# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

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

CAS 1334-28-1  
 別名 アルミナ, Alumina  
 収載定章 薬法規(2003)  
 用途 分散剤

最大使用量  
 当該原料適用量 50mg

管理濃度または暴露限界値(日本産業衛生学会許容濃度):  
 ACGIH TWA 10 mg/m<sup>3</sup> (inhalable (total) particulate matter) (1996)<sup>1)</sup> (MSDS, 2005)

## 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	皮下	3600 mg/kg	<sup>1)</sup> (MSDS, 2005), <sup>2)</sup> (RTECS, 2004)

## 反復投与毒性

該当文献なし

## 遺伝毒性

該当文献なし

## 発癌性

動物種	投与経路	TDL <sub>01</sub>	発癌性の疑い	文献
ラット	胸腔内	90 mg/kg	発癌性の疑い	<sup>1)</sup> (MSDS, 2005), <sup>2)</sup> (RTECS, 2004)
ラット	埋込	200 mg/kg	埋込部の腫瘍:発癌性あり	<sup>1)</sup> (MSDS, 2005), <sup>2)</sup> (RTECS, 2004)

## 生殖発生毒性

該当文献なし

## 局所刺激性

該当文献なし

## その他の毒性

吸入による最低毒性濃度(TCL<sub>0</sub>)

動物種	投与経路	最低毒性濃度	文献
ラット	閉鎖吸入	200 mg/m <sup>3</sup> /5時間/28週	<sup>1)</sup> (MSDS, 2005), <sup>2)</sup> (RTECS, 2004)
ウサギ	閉鎖吸入	200 mg/m <sup>3</sup> /5時間/28週	<sup>2)</sup> (RTECS, 2004)

## 口摂取における知見

アルミニウムおよび酸化アルミニウムの肺に対する影響を、英国内の飛行機プロペラ研磨作業員において血液検査と胸部X線検査により調査した。作業員の口周辺部における大気中のアルミニウム平均濃度は3~6 mg/m<sup>3</sup>であり、作業員から3 m離れた大気中にアルミニウム初塵は認めなかったが、酸化アルミニウムは0.1 mg/m<sup>3</sup>濃度で常存していた。研削機および搬出機周辺の大気中酸化アルミニウム濃度は、それぞれ、0.24および2.7 mg/m<sup>3</sup>であり、研磨作業員の97名のうち、21名は咳、そして10名は深い呼吸を訴えた。病歴の問診では、研磨作業員と他の工場従事者との間に有意な差は見られず、また血球数においても両者に明らかな違いは見られなかったが、アルミニウム作業従事者に多形核白血球の増加を示した。X線検査では22名中、7名の肺周辺部に陰影を認めた。これらの結果より、アルミニウムおよび酸化アルミニウムに気管、気管支または肺に何らかの病変を生じさせるようなエビデンスは得られていない。<sup>3)</sup> (Hunter et al., 1944)

酸化アルミニウム(アルミナ)と関連した肺疾患について、実験的および疫学的なデータが整理された。1958年以後各種アルミナ製品の製造に従事した1109名の調査では、過度な暴露濃度で暴露した非喫煙作業員において肺萎縮がわずかながら有意に減少していたこと以外は、肺腫瘍や肺動脈硬化に對し否定的な結果であった。また、製粉作業員におけるアルミナ暴露に關する別の調査においても、肺動脈硬化の慢性呼吸器疾患に關連したエビデンスは得られていない。その他の調査を含めた最終結論として、著者は、特殊な試験を除き、アルミナの肺腫瘍原性は極めて低いとしている。<sup>4)</sup> (Dinman, 1988)

酸化アルミニウムの研削や研磨に従事する1000名の作業員について調査された。これらの被曝期間の平均は26年である。酸化アルミニウムに被曝した作業員のうち、9名に間質性肺腫瘍を指摘する知見が報告された。さらに3名は結核性肺腫瘍、3例に肺萎縮の顕著な特徴が見られた。1例には肺動脈硬化や石炭沈着症に見られるシリカ線維やアスベスト線維が見られたが、アスベスト小体やシリカ結晶が存在しないことより、結核は別の原因が示唆された。酸化アルミニウムおよびアルミニウム合金のようなアルミニウムが、自然値を超えてかなりの量が出現していた。これらの作業員では通常被曝により疾病を発生させる恐れがあり、混合型の肺腫瘍が想定されたとき、酸化アルミニウムは最も可能性があると著者らは示唆している。<sup>5)</sup> (Jederlinic et al., 1990)

酸化アルミニウムに被曝した作業員の肺において腫瘍濃度が分析された。対象者は男性6名(26~72才)であり、以前にアルミニウム産業に従事し、職業性と考慮される肺機能障害または肺腫瘍と評価されていた。これらのうち4名は少なくとも4年以前にアルミニウム含有物からの被曝が終了、残り1名は6か月前にアルミニウム被曝を終了していた。3名は気管支肺動脈硬化(BAL)検査が実施され、ほかの2名は肺萎縮が指摘された。BAL洗浄液と生検検体は、エネルギー分散型X線分光器を用いた透過型電子顕微鏡により、アルミニウムと他の塵埃粒子が解析された。さらに洗浄液と肺組織検体は、アスベスト小体について光学式顕微鏡により解析されたが、アスベスト小体は認められなかった。または有意な基準値に達していなかった。肺組織検体では非腫瘍性塵埃粒子が約(8.4~8.5) × 10<sup>9</sup> /gの高濃度で認められ、粒子中にアルミニウムを40~56%含有していた。またBAL洗浄液中にアルミニウム濃度が3 × 10<sup>2</sup> ~ 2.1 × 10<sup>4</sup> /mL認められた。アルミニウム濃度はかなり短く、そして薄く、長さは65ナノメートル以下で平均長は1~2マイクロメートルであり、アスベスト比(縦×横)は8.8 × 25.8であった。腫瘍はアルミニウムからのみ形成され、他の元素は検出されなかった。この調査から、以前にアルミニウム産業に従事していた作業員の肺にはアルミニウム線維が有意に保持されていることが判明した。さらに追求して、腫瘍の原因を確立し、起こりうる健康への影響を立証することが必要である。<sup>6)</sup> (Voisin et al., 1989)

## 引用文献

- 1) MSDS-OHS: OHS00950 (2005.8.16)
- 2) RTECS: BD 1200000 (2004.11)
- 3) Hunter D, Milton R, Perry KMA, Thompson DR Effect of Aluminium and Alumina on the Lung in Grinders of Duralumin Aeroplane Propellers. Brit. J. Ind. Med. 1944; 1(3): 159-164
- 4) Dinman BD Alumina-Related Pulmonary Disease. J. Occupational Med. 1988; 30(4): 328-335
- 5) Jederlinic PJ, Abraham JL, Churg A, Himmelstein JS, Geansler EA Pulmonary Fibrosis in Aluminium Oxide Workers. Investigation of Nine Workers, with Pathologic Examination and Microanalysis in Three of Them. Am. Rev. Respir. Disease 1990; 142(5): 1178-1184
- 6) Voisin C, Fiseckl F, Buclez B, Didier A, Couste B, Bastien F, Brochard P, Pairen J-C Mineralogical Analysis of the Respiratory Tract in Aluminium Oxide-exposed Workers. Eur. Respir. J. 1998; 9(9): 1874-1879

| メニュー |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 軽質無水ケイ酸

英文名 Light Anhydrous Silicic Acid

CAS 7631-86-9

別名

収載公定書 JP(14)

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 基剤, 吸着剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, 光沢化剤, コーティング剤, 湿潤剤, 湿潤調整剤, 着色剤, 粘着増強剤, 粘稠剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤, 防湿剤, 帯電防止剤

☐ 最大使用量

経口投与 2.6 g、一般外溶剤 60 mg/g、経皮 32 mg、直腸腔尿道適用 105 mg、歯科外用及び口中用 50 mg/g、その他の外用 1 mg/g、殺虫剤

以下については該当文献なし

☐ 単回投与毒性

☐ 反復投与毒性

☐ 遺伝毒性

☐ 癌原性

☐ 生殖発生毒性

☐ 局所刺激性

☐ その他の毒性

☐ ヒトにおける知見

☐ 引用文献

| [メニューへ](#) |

和名 結晶セルロース

英名名 Microcrystalline cellulose

CAS 9004-34-6

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

収載公定書 JP(14) USP/NF(28/21) EP(4) FDA

用途 安定(化)剤, 滑沢剤, 崩壊, 吸着剤, 懸濁(化)剤, コーティング剤, 矯味剤, 軟化剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤, 流動化剤

口最大使用量

錠投与 3.7g, 一般外用剤 70mg/g, 経皮 40mg, 舌下適用 120mg, 経腸経腸適用 300mg, 歯科外用及び口中用 250mg\*

口JECFAの評価

ヒト及び動物実験の毒性データからは、結晶セルロースがGMPに従って生産される食品に使用される時には、結晶セルロースの摂取がヒトへの毒性を示唆するものとは認められていないが、ラットにおける最近の研究では、結晶セルロースが吸収されることを要したデータはない。...

口単回投与毒性

Table with 5 columns: 被験動物, 動物種, 投与経路, LD50又はLD010, 文献. Rows include Cellan 300, Avicel RCN-15, Avicel RCN-15, Avicel AC-815, Avicel AC-815, Avicel AC-815.

口反復投与毒性

ラットに種々のセルロースを0.25, 2.5 又は25%の割合で食餌に混合して3ヶ月間投与したが、発育及び糞便排泄量に変化はなく、消化管にも病理組織学的な異常は認められなかった。...

ラットに通常のセルロース、乾燥結晶セルロース又は結晶セルロースゲルを30%の割合で食餌に混入し72週間投与した。外観、一般行動には異常はなかった。結晶セルロースゲルを与えた雄では対象群に比し体重は重く、また肝及び腎の重量も重かった。...

雄ラットに結晶セルロースを0.5又は10%の割合で食餌に混入して8週間投与した。発育に変化は認められなかったが10%群では体重がやや低下した。血液学的及び血液生化学的所見には異常なく、血中及び糞便中のビタミンB12レベルも対照群と変わらなかった。...

ラット(ウィスター系)に、粒子サイズの異なる4種の結晶セルロースの混合物を食餌に混入し、50%添加群では30日間、10%添加群では90日間投与した。10%群では体重量は対照群と変わらなかったが体重増加の抑制が見られた。...

雄ラット(Sprague-Dawley系)に酸洗浄セルロースを0.5, 10 又は20%の割合で食餌に混入して投与し、17日間にわたって栄養バランス試験を連続3回実施した。10及び20%群ではMg及びZnの吸収は有意に低下した。...

ラットに330mg/kgの結晶セルロースを混入した食餌を6ヶ月間与え、腸胃組織を病理学的に検査した。結晶セルロース投与による影響は観察されなかった。...

ラット(Sprague-Dawley Crb-CD (SD) BR)を用い、結晶セルロース(Avicel)を慢性対照としてセルロース繊維であるCellulofinの約13週間わたる短期毒性試験を実施した。ラットにセルロース繊維を0.5又は10%の割合で食餌に混入し自由に摂取させた。...

ラット(Crl:CD(R) BR/AF/Plus)にAvicel RCN-15を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した。雄を90日間与え、結晶セルロースの1日摂取量は計算上、体重1kg当り雄では3769mg、雌では4444mgであった。...

ラット(Sprague-Dawley CD)にAvicel CL-611(結晶セルロース85%カルボキシメチルセルロースナトリウム15%)を食餌1kg当り0,25000又は50000mg混入した。雄を90日間与えた。高用量群の週毎に平均した試験物質1日摂取量は雄では2768-5577mg/kg、雌では3473-6045mg/kg体重であった。...

ラット(Sprague-Dawley CD)に1日当り0, 500, 2500又は5000mg/kg体重の結晶セルロース(粒子径中央値6µm)を25%濃度溶液として90日間強制経口投与した。投与期間中に死亡例はなかった。...

口ウサギ

ウサギに5mg/kgの結晶セルロースを1週間回2回10日間投与した。雄には重量増の抑制が見られた。赤血球数、白血球数、血球沈降速度、赤血球の浸透圧抵抗、血清総ビリルビン、血清タンパク及びその成分の臨床検査値には変化はなかった。...

口遺伝毒性

雄の結晶セルロースの製品を用いた試験結果は以下の通りである。\*

Table with 4 columns: 被験動物, 試験, 試験系, 結果. Rows include Avicel RCN-15 and Avicel AC-815.

Table with 5 columns: 被験動物, 試験, 試験系, 結果. Rows include Avicel RCN-15, Avicel CL-611, Avicel RCN-15, Avicel RCN-15, Avicel PH101, Avicel CL-611.

口臨床性

該当文献なし

口生殖発生毒性

ラットに通常のセルロース(対照群)、結晶セルロースの粉末又はゲルを30%の割合で食餌に混入して与え、3世代にわたって繁殖に及びその影響を検討した。力ロリのない非受胎物質の大量投与は繁殖率を低下させた。...

妊娠ラット(Sprague-Dawley CD)に、粒子サイズの異なる4種の結晶セルロースの混合物を0, 2.5, 5 又は10%の割合で食餌に混入し、妊娠6日目から15日間にわたる10日間投与し、21日目に産んだ。投与群では用量依存性のある吸収率の増加、性比の変化及び水晶体混濁の可能性が示唆されたが、有意な解釈には至らず、若者は僅かな形質変化は認められなかった。...

妊娠ラットにセルロース、小麦ふすま又はグアーガムを5, 10又は15%の割合で食餌に混入して投与した。グアーガムを10%以上投与した群では母体の体重増加は抑制され、一部の母体は16日目に産んだ。...

妊娠ラット(Crl:CD(R) BR VAF/Plus)にAvicel RCN-15を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した。雄を妊娠20日目から15日まで自由に摂取させた。高用量群では投与期間中の体重増加が多かった。...

妊娠ラット(Charles River Sprague-Dawley CD)にAvicel CL-611を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した。雄(メタ1日2.2, 4.8kg/kg体重に相当)を妊娠6日目から15日まで自由に摂取させた。...

口皮膚刺激性

ウサギ(New Zealand White)の腹にAvicel RCN-15を投与した結果、極微小ながら刺激性が認められた。...

ウサギ(New Zealand White)の皮膚にAvicel RCN-15を4時間閉塞性接触後の判定で、皮膚への刺激性はなかった。...

ウサギ(New Zealand White)の腹にAvicel AC-815を投与した結果、極微小ながら刺激性が認められた。...

ウサギ(New Zealand White)の皮膚にAvicel AC-815を4時間閉塞性接触後の判定で、皮膚への刺激性はなかった。...

口その他の毒性

抗原性

モルモット(Hartley)にAvicel RCN-15を局所投与しても感作性はなかった。...

モルモット(Hartley)にAvicel AC-815を局所投与しても感作性はなかった。...

口その他

ラット(Sprague-Dawley)の気管支内に15mgのセルロース、石灰又は生理食塩水を投与した後、1-30日後に気管支洗浄液(BAL)を採取し、肺を抽出した。投与初日のBAL中の細胞、蛋白及び乳酸脱水素酵素(LDH)は、セルロース及び石灰投与群で有意に上昇した。...

口口における知見

服用

ペタシオン服用例では肺肉芽腫に加え、注射部位及び右室心内膜にも肉芽腫を認めた。主要な血管病変は血栓症であった。...

ペタシオンの静注への服用(50又は60日間以上)で致死性の肺肉芽腫を来した。...

誤って錠剤を静注した時の節動(タルクスアクリル酸メタクリル酸及び結晶セルロース)について、33名の静注薬物致傷患者死亡例の組織で調べた。結晶セルロースは21例に検出され、中には肉芽腫病変に関連するものもあった。...

口その他

便後投与の製剤セルロース添加剤を用いた臨床研究で有害作用は見られなかった。18名の子供に食用セルロースを3ヶ月間投与し、唯一認められた変化は腸運動の亢進であり、下痢及びその他の消化管症状は認められなかった。...

男女各8名のボランティアに、結晶セルロースの粉末又はゲル(15%水溶液)を補助剤として1日30gを8週間投与し、その後2週間休養した。外観、体重等々には異常なく、効率は腸運動及び程度の便秘を誘発した。...

8名の男性健康者に結晶セルロースを補助剤として1日30gを15日間投与した。投与期間中セルロースの吸収は抑制されたが、131I-トリオレインの吸収には影響なかった。...

3名の男性に低繊維食を与えたと、ミネラルバランスに変化を来した。1日10gのセルロース繊維の食餌への添加を主張している。...

11名の女性に結晶セルロース(40g)を含む1日2回の食物繊維食を与え、ビタミンA(1日必要量の約60倍)の吸収に及ぼす影響を検討した。食物繊維はすべて時間以上にわたってビタミンAの吸収を促進した。...

健康な少女にセルロース(21g)添加食を与えたと、血清Ca、P及びF濃度が低下し、高繊維食の投与は好まれないことを示唆した。...

妊娠又は授乳中でない女性に結晶セルロースを6g投与したが、鉄の吸収を抑制するようには認められなかった。...

12名の男性に種々の起源を有する繊維を食餌と共に4週間摂取させた。血清中のコレステロール、中性脂肪

及び過剰摂取レベルは基本食摂取後もセルロース繊維食(セルロース80%、ヘミセルロース10%を含有)摂取後も変わらなかったLDL-コレステロールの増加は有意であったがVLDL-及びHDL-コレステロール並びにHDL/(VLDL+LDL)コレステロール比には変化なかった。<sup>1)</sup>(Behall et al., 1984)

4名の男性及び6名の女性にα-セルロースを1日15gを添加した食事を与えた同様の実験でも血清の総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール及びHDL/総コレステロール比に変化は認められなかった。<sup>1)</sup>(Hilman et al., 1985)

11名の男性に1000kcal当り7.5gのセルロースを添加した食事を4週間与え、Ca、Mg、Mn、Fe、Cu及びZnのミネラルバランスへの影響を検討したが、セルロース添加の影響は見られなかった。但し、セルロース繊維の起源については明示されていない。<sup>1)</sup>(Behall et al., 1987)

22名のII型糖尿病患者を用いてグアーガムと結晶セルロースの二重盲検クロスオーバー試験を行い、代謝制御及び血清脂質に及ぼす影響を検討した。各試験で試験物質は1日15gを2週間投与し、その後1日5gを10週間投与した。結晶セルロースの空腹時血糖値、糖化ヘモグロビン、血清のHDL-コレステロール、中性脂肪、Zn、フェリチン及び尿中Mg排泄量へ及ぼす影響は見られなかった。<sup>1)</sup>(Niemi et al., 1988)

27-48才の20名の女性に1日20gのセルロースを3ヶ月間投与し、インドール-3-カルビノールのエストロゲン代謝に及ぼす影響を検討した。食事がまずく何名かは脱落したが、若者らは高繊維食を与えた群のエストロゲン代謝には変化なかったことを示唆している。<sup>1)</sup>(Bradlow et al., 1994)

胆汁酸排泄の多い患者各20名に結晶セルロース又はトウモロコシデンプンを夫々1日5gを投与した。排便中への胆汁酸排泄の正常化は前者では最初の1ヶ月で95%、2ヶ月で100%に見られたが、後者では1ヶ月で65%、2ヶ月で80%しか正常化しなかった。<sup>1)</sup>(Panigau et al., 1998)

健康人ボランティア10人に食物繊維(グアーガム、イヌバグール又は結晶セルロース)を補助食として1日5gを添加した食餌を与えた24時間後に基本食を与え検討した結果、いずれの群でも胃内容物空き時間及び食物の消化管内通過時間には影響なかった。ガス発生と関連のある症状が前者の繊維群では認められたが、結晶セルロース群ではこれらの症状は少なかった。<sup>1)</sup>(Bianchi & Capurso, 2002)

#### 引用文献

- 1) Greg JB, WHO Food Additive Series No.40, Microcrystalline Cellulose. The forty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Wld Hlth Org, Geneva 1998. (accessed : June 2009, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je03.htm> )
- 2) Moritz KU, Griak A, Schroder LW, Siegmund W, Hegewald G, Konigstedt B, et al. Acute and subchronic experiments on the effects of microcrystalline cellulose on various pharmacological and biochemical parameters in mongrel rabbits. *Nahrung* 1979; 23: 611-20
- 3) Olajeme U, Knight EM, Johnson AA, Adkins JS. Effects of different types and levels of dietary fiber on fetal development of rats. *FASEB J* 1992; 6: A1841
- 4) Adamiis Z, Tetrai E, Honma K, Ungvary G. In Vitro and In Vivo Assessment of the Pulmonary Toxicity of Cellulose. *J Appl Toxicol* 1997; 17: 137-41
- 5) Panigau M, Valdes L, Cendan A, Castro R. Effect of microcrystalline cellulose on the excretion of total biliary acids in feces. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1998; 28: 173-8
- 6) Bianchi M, Capurso L. Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, orocecal transit time and gas production in healthy volunteers. *Dig Liver Dis* 2002; 34 Suppl 2: S129-33

|メニューへ|

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ゲンチジン酸エタノールアミド

英文名 Gentisylenthanolamide

CAS 61969-53-7

別名 Gentisic acid ethanolamide

収載公定書 薬添規(2003) FDA

用途 防腐剤

☑ 最大使用量

静脈内注射 100mg

以下については該当文献なし

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

☑ ヒトにおける知見

☑ 引用文献

| メニューへ |

和名 高度精製卵黄レシチン  
英文名 Highly Purified Yolk Lecithin

CAS 8002-43-5  
別名 卵黄レシチン  
収載公定書  
用途 乳化剤

☐最大使用量  
静脈内注射 36mg

以下については該当文献なし【卵黄リン脂質】を参照

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

| メニューへ |

和名 合成ケイ酸アルミニウム

英名 Synthetic Aluminum Silicate

CAS 12141-46-7

別名

収載公定書 JP(14) 製薬編(1999)-製剤標準協定(2003)

用途 滑沢剤、基剤、吸着剤、結合剤、コーティング剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、防湿剤、造粒助剤

口最大使用量

経口投与1.0g、一般外用剤120mg/g、舌下適用200mg、歯科外用及び口中用30mg

口単回投与毒性

ラット

1群10匹のHarlan-Waterラットに32g/kgのSodium aluminosilicateを単回経口投与した。体重に影響はなく、病理組織学的変化も認められなかった。<sup>31)</sup>(Mellon Institute, 1974)

5匹のラットに1.5及び10 mgのケイ酸アルミニウムを気管内点滴投与した。炎症反応として、終末細気管支周囲を中心としたリンパ球及び上皮様巨大細胞の顕著な増加が認められた。初期線維化像も認められた。10 mgまで用量依存的に反応は増大した。気管支肺洗浄液中にはマクロファージ、好中球及びリンパ球の項に細胞数が増加した。<sup>31)</sup>(Lemaire et al, 1989)

雌雄ラット(24匹/群)にケイ酸アルミニウムを20 mg胸腔内投与した。対照群には生理食塩水を投与した。ほぼすべての動物で、わずかな癒着とともに限局性の慢性胸膜炎及び線維化が認められた。心臓の癒着と中皮の増殖が認められた。一群(9/87例)に悪性中皮腫を発症した個体が認められた。<sup>32)</sup>(Pigott and Iahmael, 1992)

ウサギ

ウサギ(2-3 kg, 1匹/群)に1, 5, 16, 32 g/kgのSodium aluminosilicateを胃内投与した。その結果、投与1~2時間後に、胃内壁はわずかに白色化及び中等度の浮腫が認められたが、病理組織学的所見は認められなかった。<sup>31)</sup>(Mellon Institute, 1974)

口反復投与毒性

ラット

1群雌雄各10匹のラットにSodium aluminosilicateを1, 3, 10%になるよう飼料に混入し30日間投与した。Sodium aluminosilicate投与群では、摂水量、尿量の増加、尿pHの上昇、尿比重及び体重の減少が認められた。高、中用量群では、雌雄少数例に間質性腎炎、わずかな膀胱の寛性(移行上皮肥厚、粗大黄色腫瘍)が認められたが、低用量群ではほとんど認められなかった。<sup>31)</sup>(Mellon Institute, 1974)

イヌ

1群雌雄各3匹のイヌにSodium aluminosilicateを1, 3, 10%になるよう飼料に混入し30日間投与した。Sodium aluminosilicate投与群では、摂水量、尿量の増加、尿pHの上昇、尿の比重及び体重の減少が認められた。高用量群では、雌の腎重量の低下、雌の白血球数及び尿赤血素の上昇、単球数の増加及び好酸球数の減少(高及び中用量群)、体重の減少が認められた。低用量群ではこれらの変化はわずかであった。<sup>31)</sup>(Mellon Institute, 1974)

以下については該当文献なし

口遺伝毒性

口腐敗性

口生殖発生毒性

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) Lemaire I, Dionne PG, Nadeau D, Dunnigan J. Rat lung reactivity to natural and man-made fibrous silicates following short-term exposure. Environ Res 1989; 48: 193-210.
- 2) Pigott GH, Iahmael J. The effect of intrapleural injections of aluminium and aluminium silicate (ceramic fibers). Int Exp Pathol 1992; 73: 17-48.
- 3) Mellon Institute. Molecular sieves in powder, pellet and crystal form, single peroral doses to rats and rabbits. Report 34-85. Prepared for Union Carbide Corporation, Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, PA. 5 pp.

| メニューへ |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 合成ケイ酸マグネシウムナトリウム  
英文名 Synthetic Sodium Magnesium Silicate

CAS 53320-86-8

別名 ラポナイトXLG

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(1991)(合成ケイ酸ナトリウム・マグネシウム)

用途 基剤

## ☑ 最大使用量

一般外用剤 10 mg/g、直腸腔尿道適用 90mg

## ☑ 単回投与毒性

該当文献なし

## ☑ 反復投与毒性

ウサギ

1群雌雄各5匹の日本白色種ウサギに、ラポナイトXLG 45, 600 mgにハードファットを配合し真珠状に造粒した坐剤を1日1回28日間直腸内投与した。対照群にはハードファットのみ造粒した坐剤を投与した。ラポナイト投与群では、いずれの用量においても雌雄とも、一般状態、投与部位、体重、血液学検査、剖検所見、器官重量および病理組織学的所見において、ラポナイトXLG投与に起因する変化は認められなかった。ウサギの直腸内反復投与による無影響量は、600 mg/animalと考えられる。<sup>1)</sup>(永露 ほか, 1991)

以下については該当文献なし

## ☑ 遺伝毒性

## ☑ 癌原性

## ☑ 生殖発生毒性

## ☑ 局所刺激性

## ☑ その他の毒性

## ☑ ヒトにおける知見

## ☑ 引用文献

1) 永露博昭, 上月裕一, 田中千晶, 松本浩子, 平間伸一, 吉原久美, 柳 雅史 ほか ラポナイトXLG (CMS) 坐剤のウサギにおける反復投与毒性試験 薬理と治療 1991; 19(4):1441-1454

| メニューへ |



和名 コハク化ゼラチン

英文名 Succinylated Gelatin

CAS 39340-57-3

別名 コハク酸ゼラチン、ゼライス、ニツピ

収載公定書 薬添規(2003)

用途 基剤, コーティング剤, 剤皮

☑ 最大使用量

経口投与 1.2 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

6名の健康男性被験者にコハク化ゼラチンを330 mL注入したあと、腎機能検査および尿蛋白排泄が測定された。本剤の注入により、血圧と糸球体濾過への影響は小さいが、腎血流量および免疫グロブリンやアルブミンの尿排泄には影響した。そのために低分子量蛋白質の $\beta$ 2-ミクログロブリンおよび $\alpha$ 1-ミクログロブリンの尿中排泄は増加した。 $\beta$ -NAGの尿排泄は変わらないことより、尿細管細胞への損傷はないと思われ、この作用は尿細管における蛋白質の再吸収を競合的に抑制することに起因すると思われた。<sup>1)</sup> (ten Dam et al., 2001)

48才の男性に冠動脈バイパス手術が施行された。そのさい代用血漿としてコハク化ゼラチンが注入され、さらに麻酔導入後に突然血圧が低下して(100/50 → 40/10 mmHg)、コハク化ゼラチンによると考えられるアナフィラキシー反応が発生した。主な反応は心臓血管の抑制であり、アンジオテンシンアミドを注入する治療法により改善し、手術は無事に終了した。<sup>2)</sup> (McKinnon et al., 1994)

手術のさい、コロイド状血漿増量剤として注入されたコハク化ゼラチンに対し、非常に重篤なアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応が報告された。患者の主症状は、頻脈および陰性ST波と同時に血圧の低下であった。<sup>3)</sup> (Israelian et al., 2004)

☑ 引用文献

1) ten Dam MA., Branten AJ., Klasen IS., Wetzels JF. The gelatin-derived plasma substitute Gelofusine causes low-molecular-weight proteinuria by decreasing tubular protein reabsorption. J. Crit. Care 2001; 16 (3): 115-120

2) McKinnon R. P., Sinclair C. J. Angiotensinamide in the treatment of probable anaphylaxis to succinylated gelatin (Gelofusine). Anaesthesia 1994; 49(4): 309-311

3) Israelian L. A., Lubnim A. Iu. Intraoperative anaphylactic/anaphylactoid reaction to infusion of a modified liquid gelatin. Anesteziologija i reanimatologija (Russia) 2004; (2): 36-40

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 コポリビドン  
英文名 Copolyvidone

CAS 25086-89-9  
別名 コリドンVA64、プラスドンS-630  
収載公定書 薬添規(2003)  
用途 結合剤

■ 最大使用量  
経口投与 12mg

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](#) |

# 日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ゴマ油  
英文名 Sesame Oil

CAS

別名

収載公定書 JP(14) 粧原基(1999)・粧配規 USP/NF(28/23) FDA

用途 安定(化)剤, 可塑剤, 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 賦形剤, 溶剤, 溶解補助剤

☑ 最大使用量

経口投与 1.78g, 静脈内注射 30mg, 筋肉内注射 300mg, その他の注射 2mL, 皮下注射 300mg, 一般外用剤 909mg/g, 直腸腔尿道適用 4.31g

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 コレステロール
英名 Cholesterol

CAS 57-88-5
別名 コレステリン
収載図書 JPI(14) 獣薬編(1999) USP/NF(28/23) EP5 FDA
用途 賦形剤, 基剤, 界面活性剤

最大使用量
錠口投与 260mg、一般外用剤 50mg/g、漢方製剤尿道適用 40mg

口鼻投与毒性
該当文献なし

口鼻投与毒性
アルビノマウス30匹にコレステロールおよびコリンを、それぞれ1%、0.45%飼料に添加して投与した。対照群30匹は0.45%コリンの投与群とした。投与4週間後に各群10匹を屠殺して、肝臓の病理組織学的検査およびヒドロキシプロリン、グリコサミン/グリコサンを測定した。各群10匹は24週間投与を行い、残りの各群10匹は、4週間投与後、対照群の飼料を4週間与えて回復性を調べた。その結果、4および24週間投与群では、肝臓重量の増加、肝細胞へのコレステロールの蓄積(10-25倍)、ヒドロキシプロリン、グリコサミン/グリコサンの増加、癌化は認められなかったが、びまん性の肝細胞の脂肪化が認められた。コレステロールを4週間投与後の4週間休業例では、対照群に比べ肝細胞におけるコレステロール濃度の軽度増加のみであった。このことから、肝臓の変化は可逆性のものとみなされた。Lee, 1981

口鼻投与毒性

Table with 5 columns: 試験系, 試験系, 濃度, 結果, 文献. Rows include studies by Anderson (1978), Bejanki (1982), Chang (1988), Pianta (1980), and Pianta (1980) regarding skin irritation and toxicity.

口鼻投与毒性

コレステロールをマウスの皮下に連日投与してが原性を調べた結果、局所に肉腫が認められたが、偽陽性とみなされた。Hieger, 1947, 1948, 1954, 1957, 1958, 1959, 1962

Fisher 344系ラットの無菌動物、コンベンショナル動物を用いて、コレステロール、cholesterol epoxide, cholesterol triol, sodium lithocholateの結晶性のプロモーション作用を調べた。MNING-methyl-N'-nitro-

N-nitrosoguanidine) 2.5 mgを生理食塩液あるいはトウモロコシ油に溶解して週2回2週間直内投与した後、各被験物質20 mgは0.2mlの生理食塩液あるいはトウモロコシ油に溶解して、週3回46週間直内投与した。対照群にはMNING投与後、溶解を投与した群と48週間溶解のみでイニシエーションを行わない群を設けた。その結果、いずれの動物も48週間生存し、増加した。MNING-cholesterol triolおよびコレステロール代謝物の発生頻度がMNING単独群より有意に増加した。MNING-cholesterol triolおよびコレステロール代謝物群では、MNING+溶解群と比較して、腫瘍の発症は認められなかった。これらのことから、コレステロール、cholesterol epoxide, cholesterol triolは本試験では結晶性へのプロモーション作用はないとみなされた。Raddy, 1979

口鼻投与毒性

アルビノラット2群各10匹を用いてコレステロールによる口鼻投与を調べた。第1群ではコレステロール15mgを植物油2mlに溶解して、連日皮下投与を行った。第2群では植物油2mlのみを皮下投与した。投与は妊娠8-14日に実施した。母動物は妊娠18日目に屠殺して、胎児の口鼻異常を肉眼的、組織学的に調べた。対照群10例中例が妊娠し、1例あたりの胎児は平均12.5匹で、奇形は認められなかった。コレステロール群では、10例中5例が妊娠し、1例あたりの胎児は平均10匹であった。57%の胎児で口鼻異常がみられた。Buresh, 1964

上記と同様な方法で、コレステロールによる口鼻投与をアルビノラット3群各10匹を用いて調べた。コレステロール5、10、20 mg/0.2 ml群では、口鼻異常がそれぞれ27%、52%に認められた。Buresh, 1967

コレステロールによる口鼻投与はSDラットでも妊娠7-14日に15 mg、20 mgを投与した群で認められている。blaisten, 1971

口鼻投与毒性

コレステロール原液の皮膚刺激性をアルビノウサギ9匹を用いて調べた。閉塞パッチを剥毛した皮膚に24時間貼付して、パッチ除去2時間及び24時間目に刺激性の評点をつけた。その結果、コレステロール原液の評点はいずれもゼロで、一次刺激性インテックスもゼロであった。このことから、コレステロール原液にはウサギの皮膚刺激性はないものとみなされた。GTF, 1977

1.7%コレステロール含有保湿剤の皮膚刺激性をアルビノウサギ9匹を用いて調べた。保湿剤の閉塞パッチを剥毛した皮膚に24時間貼付した後、パッチ除去2時間、24時間目に刺激性の評点をつけた。その結果、パッチ除去2時間目に1例死亡し、5例の評点は0.5で、1例は1であった。24時間目の評点は2例で0.5、1例で1であった。このことから、コレステロールをも含む保湿剤のウサギ皮膚刺激性は極めて、軽微な皮膚刺激性(light skin irritant: 皮膚刺激インテックス0.5)とみなされた。GTF, 1980

コレステロール結晶の皮膚刺激性はラットの足趾皮下に投与した場合に認められる。0.20 mLの皮下投与によって惹起された刺激性および浮腫はプロスタグランジンあるいはスロポキサン81の投与により抑制される。コレステロール結晶注射により惹起される刺激性と浮腫の程度は、必須脂肪酸欠損のラットでは軽微であった。Denko, 1980

5%コレステロール含有トウモロコシ油溶解液の眼刺激性をDraize法に従ってアルビノウサギ2群各5匹を用いて調べた。被験液0.1 mLを片眼に点眼し、他眼は対照とした。点眼後の洗浄は行わなかった。点眼1日目の評点は第1群ではいずれの例もゼロであった。第2群では、結膜に軽微な刺激性が認められた。点眼2日目の評点はいずれの例もゼロであった。眼刺激性評点は第1群ではゼロ、第2群では1と評点であった。このことから、5%コレステロールのトウモロコシ油液は極めて軽微な眼刺激性(minimal eye irritant)とみなされた。GTF, 1977

6%コレステロール含有美容用クリーム中の眼刺激性をウサギ9匹を用いて調べた。被験液0.1 mLを片眼に点眼し、他眼は対照とした。被験物質を点眼後、30秒後に洗浄する3匹については、点眼後1、2、3、4、7日目の眼刺激性を評価した。洗浄しない眼は、角膜炎を呈し、結膜の紅腫が6例中それぞれ2例、6例に認められた。点眼後3-7日目は刺激性は認められなかった。洗浄を行った3例中2例では、点眼1日目に結膜の軽微な紅斑がみられた。これらのことから、美容用クリームは軽微な眼刺激性(light eye irritant)とみなされた。Toxicological Resources, 1973

1.7%コレステロール含有保湿剤原液の眼刺激性をウサギ6匹を用いて調べた。点眼後の洗浄は行わなかった。0.1 mLを片眼に点眼し、他眼は対照とした。点眼後24時間目に結膜の軽微な刺激性が5例4例に認められたが、48時間目には刺激性は認められなかった。刺激性評点が2であることから、保湿剤は極めて軽微な眼刺激性(minimal eye irritant)とみなされた。Kritchevsky, 1958

口鼻投与毒性
該当文献なし

口鼻投与毒性

1.4%コレステロール含有保湿剤6製品の皮膚刺激性を被験者23名で調べた。また、流動パラフィンを用いた対照群も設けた。保湿剤各0.3 gを閉塞パッチにして、臀部に72時間貼付した。パッチ除去直後(72時間目)および24時間後(96時間目)に刺激性を0-4(濃赤、水疱)までの評点で評価した。平均値で、投与72時間目は0.31、96時間目は0.22であった。この保湿剤の皮膚刺激性は極めて軽微(minimally)ない/軽微な(mild)皮膚刺激性とみなされた。GTF, 1982

1.4%コレステロール含有保湿剤3製品について上記と同様な方法で皮膚刺激性を評価した。第1の製品は25名で行い、72時間目で平均評点0.24、96時間目0.28を示し、軽微な(mild)皮膚刺激性とみなされた。第2の製品は28名で行い、72時間目の評点は0.17、96時間目の評点は0.23であった。第3の製品は25名で行い、72時間目は0.42、96時間目は0.48であった。GTF, 1982

1.4%コレステロール含有製品について、Kligman and Woodingの方法に従い10日間累積刺激性試験を実施した。製品0.3 gを被験者10名の掌に閉塞パッチを連日10日間行なった。投与局所の刺激性は、パッチ交換時に0-4(浮腫を伴う軽微な紅斑、小疱性びらん)までの評点で評価した。いずれの10名ともに、試験終了時点で評点1の軽微な紅斑が認められた。最も早期に認められた例は投与4回より終了時までであった。群平均刺激性評点は3.5であった。このことから、閉塞パッチでは軽微な皮膚刺激性(mild irritant)とみなされた。GTF, 1979

2.7%コレステロール含有保湿剤5製品について、21日間累積刺激性試験を被験者15名で実施した。製品各0.3gを3週間月曜日から金曜日まで閉塞パッチを交換した。合計15回交換となる。金曜日に貼付したパッチは週末そのままとした。投与局所の刺激性は、パッチ交換時に0-4(紅斑、硬結、水疱)までの評点で評価した。いずれの刺激性変化も評点は1(紅斑)に留まった。このことから、5製品は極めて軽微(minimal)ない/軽微な皮膚刺激性(mild irritant)とみなされた。GTF, 1980

1.4%コレステロール含有保湿剤をマキシメーション法で感作性を調べた。被験物質に対する刺激性を認めない被験者24名に予め1% sodium lauryl sulfate(SLS)を含む閉塞パッチを24時間貼付した。その後、保湿剤0.3 gを閉塞パッチで48時間貼付し、24時間隔の後、再度閉塞パッチを5回行い感作した。5回目のパッチを除去後10日目に閉塞パッチを48時間貼付し、除去後24時間目に評点をつけた。誘発部位は10% SLSを1時間貼付した。その結果、誘発部位に感作反応は認められなかった。このことから、保湿剤には感作性はないものとみなされた。GTF, 1980

1.4%コレステロール含有保湿剤の光毒性を被験者10名で調べた。5 μL/cm2の保湿剤を臀部に閉塞状態で2時間適用した。パッチを除去後、150Wのキセノンランプ(UVAおよび可視光、98.2 mW/cm2照度、UVA 25 mW/cm2相当)を照射後、直後、24時間、48時間後に局所の評点をつけた。流動パラフィンを対照群に用いた。その結果、いずれの部位にも反応は認められなかった。このことから、本試験条件下では光毒性はないものとみなされた。GTF, 1979

6%コレステロール含有美容用クリームをSchwarz-Peck法を用いて刺激性、感作性、光感作性を調べた。さらに、累積損傷皮膚(Unaüt)パッチテストも実施した。本試験には被験者110名が参加し、開放、閉塞パッチの両方を行った。臀部への48時間の閉塞パッチ後、直ちに右耳に開放パッチを貼付した。48時間後に投与部位の評点をつけた。14日間の無処置後、2回目の開放、閉塞パッチを実施し、48時間後に評点をつけた。2回目の閉塞パッチ除去後、Hanovia Tanette Mark 1ランプ(300-370nm)で照射後48時間目に評点をつけた。その結果、いずれの部位にも刺激性は認められなかった。45名について、累積損傷皮膚パッチテストを実施した。各々に開放および閉塞パッチを10個ずつ貼付した。パッチは月曜日、水曜日、金曜日に貼付して、48時間後に刺激性を調べた。14日間の休業後、開放および閉塞パッチを行い、1,7,10,11回目に評点をつけた。UV照射では、照射後48時間目に評価した。その結果、コレステロール含有美容用クリームは、刺激性、感作性、光感作性を2つの方法で調べたが、認められなかった。Research Testing Laboratories, 1974

口鼻投与毒性

1) Anonymous, Final report on the safety assessment of cholesterol. J. Am. Coll. Toxicol. 1988; 5: 491-518
2) Chang CC, Jones C, Trosko JE, Peterson AR, Sevastian A. Effect of cholesterol epoxides on the inhibition of intercellular communication and on mutation induction in Chinese hamster V79 cells. Mutat. Res., 1988; 208: 471-478

|メニュー|