

成分名	α -シクロデキストリン
英 名	α -Cyclodextrin
CAS No.	10016-20-3
収載公定書	薬添規 EP NF
A TOXNET DATABASE	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/10016-20-3

投与経路	用途
眼科用剤	溶解補助剤、粘稠(化)剤
経口投与	

JECFA の評価:

α シクロデキストリン及び関連する化合物である β シクロデキストリン、 γ シクロデキストリンの ADI(一日摂取許容量)試験結果より、“ADI を特定しない”とするのに十分な情報があつた。この ADI は、香料、着色料及び甘味料のキャリアー、安定剤として、脂肪酸やビタミンの溶媒として、豆乳のにおい緩和剤として、及び菓子製造における吸着剤として、GMP 下に製造された α シクロデキストリンの現在知られている使用を基準にしている。

■ 単回投与毒性¹⁾

LD₅₀

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	文 献
Sprague-Dawley ラット	静脈内	1000mg/kg bw	Frank et al. (1976)
Swiss-outbred マウス(Crl:CD)	静脈内	750-1000mg/kg bw	Riebeek (1990a)
Wistar outbred ラット (Crl:WI(WU)BR)	静脈内	500-750mg/kg bw	Riebeek (1990b)
Wistar outbred ラット (Hsd/Cpb:WU)	静脈内	750-1000mg/kg bw	Prinsen (1991a)

■ 反復投与毒性

マウス

成熟雄マウス群に、 α または β シクロデキストリンの0または 15mg/kg bw を、15 日間胃管を用いて経口投与した。成長速度、肝の相対重量に影響はみられなかった。¹⁾ (Miyazaki et al., 1979)

ラット

① 1 群雌雄各 5 匹のウィスター系ラットに、 α シクロデキストリン 0、1、5 又は 15%混餌食を 4 週間摂取させた(夫々0、500、2500 又は 7500mg/kg bw/日に相当する)。比較対照として1群雌雄 5 匹のラットに、5% β シクロデキストリン混餌食(2500mg/kg bw/日相当)を同期間摂取させた。死亡したラットはなかった。 α シクロデキストリン 15%群では、試験 6 日目から試験終了まで重篤な下痢がみられた。一方、5%投与群では時々

軟便がみられたに過ぎない。 β シクロデキストリン 5%群では、試験開始から試験 7 日目まで軽度-重度の下痢がみられた。 α シクロデキストリン 15%群では、2 週間の間、衰弱、ねこ背、毛並みの汚れおよび乱れも観察されたが、これらの症状は試験 3 週また 4 週には消失した。平均体重は、 α シクロデキストリン 15%、 β シクロデキストリン 5%両群の雄で有意に減少した。摂餌量、食物転換効率は、 α シクロデキストリンの 5%および 15%群で減少していたが、摂水量は α シクロデキストリン 15%群で 6 日目から増加した。 α シクロデキストリン 15%群の雌では、ヘモグロビン濃度、赤血球数、PCV(packed cell volume)、単球、白血球数がすべて増加した。 α シクロデキストリン 15%または β シクロデキストリン 5%群の雄では、赤血球数がわずかに減少したが、一方平均血球量、ヘモグロビンはわずかに増加した。 α シクロデキストリン 15%群の雄雌でアルカリフォスファターゼ活性、アルブミン及びクロライドの上昇、ビリルビン濃度、 γ GTP 活性および尿素濃度の減少がみられた。尿の密度及び PH は雌で低下し、尿量は高濃度投与群で増加した。 β シクロデキストリン投与ラットでは、雄で γ GTP 活性の減少、雌で ALT 及び AST 活性の上昇がみられた。 α シクロデキストリン 15%群では雄雌共に肝臓の絶対重量及び相対重量に減少がみられた。盲腸重量(filled および empty の重量)が α シクロデキストリン 15%群で有意に増加し、同 5%群においてもわずかな増加がみられた。心臓、腎臓の絶対重量は α シクロデキストリン 15%群の雄で減少がみられたが、相対重量には変化なかった。剖検時の肉眼的所見では、 α シクロデキストリン 15%群で、盲腸が菲薄化し、増大化する徴候がみられた。顕微鏡的検査では、盲腸には増大化と一致する変化、肝臓には門脈周辺部にグリコーゲン枯渇に関連した変化がみられた。最大無作用量 (NOEL) は 2500mg/kg bw/日であった。¹⁾ (Lina & Bruyntjes, 1987)

② 1 群雄雌各 20 匹の Wistar ラット群に、0、1.5、5、20%の α または γ シクロデキストリン混餌食(夫々0、750、2500、10 000 mg/kg bw/日に相当)を 13 週間与えた。対照群には、雄雌各 20 匹のラットに 20%ラクトース混餌食(10000mg/bw/日に相当)を同期間与えた。観察された影響の可逆性をみるため雄雌各 10 匹のグループに、対照群の通常食または 20%の α シクロデキストリン、 γ シクロデキストリン又はラクトース混餌食を 13 週間与え、その後 1 ヶ月間対照群の通常食を与えた。試験期間中、毒性の臨床的徴候を観察し、体重、摂餌・飲水量をモニターした。眼科的検査を対照群と高用量投与群において試験前と試験終了後に行った。臨床生化学、血液、尿のパラメーターは試験開始前、終了時、回復期間終了後に測定した。試験終了後、ラットを屠殺して臓器を肉眼的に観察し、組織学的検査のために組織を採取した。試験期間中、シクロデキストリン投与に関連した死亡は認められなかった。 α シクロデキストリン 20%群、 γ シクロデキストリン 5%及び 20%群、及びラクトース 20%群では、試験開始早期において軟便が見られた。検眼鏡検査ではシクロデキストリン投与に関連した影響は認められなかった。軽度の成長遅延が、 α シクロデキストリン、 γ シクロデキストリン及びラクトースの 20%群の雄で認められ、これらは α シクロデキストリン及びラクトース群では摂餌効率の低下を、また γ シクロデキストリン群では摂餌量の増加を伴っていた。摂水量は、20% α シクロデキストリンとラクトース群で増加したが、20% γ シクロデキストリンラットでは減少した。赤血球パラメーターには、散発的に変化が見られたが投与との関連は見られなかった。総白血球数はラクトースまたは α シクロデキストリン 20%群の雄で増加したが、その分画数には変化はみられなかった。その他の変化は観察されなかった。 α シクロデキストリン 20%群では γ グルタミルトランスフェラーゼ活性、リン脂質、トリグリセリド、総たんぱく濃度が減少した。またラクトース群の雄でもリン脂質、トリグリセリド、総たんぱく濃度が減少した。尿中カルシウム濃度は、 α シクロデキストリン、 γ シクロデキストリン、ラクトースの 20%群で上昇した。糞の乾燥重量及び糞中窒素排泄は α シク

ロデキストリン及びラクトース 20%群で上昇し、糞中 pH は低下した。回復期間終了後には、シクロデキストリン投与に関連した変化はなかった。投与に関連した尿中パラメータの唯一の変化は、 α シクロデキストリン、 γ シクロデキストリン及びラクトース 20%群でみられた尿中カルシウム濃度の上昇のみであった。それはおそらく大腸における浸透圧性活性物質の負荷上昇によるものと思われる。対照群と比較して、 α シクロデキストリン 5%、20%群、ラクトース 20%群では雄雌共に盲腸の絶対及び相対的重量に有意な増加がみられ、 γ シクロデキストリン 20%群でも多少の増加が見られた。これらの変化は回復期間の終了時においてもみられたが、その程度は有意に低下していた。脾臓及び肝臓の相対重量は、 α シクロデキストリン 20%群の雄及びラクトース 20%群の雌で増加がみられた。回復期間終了時には、盲腸重量のみに変化がみられた。肉眼的な病理所見としては、盲腸の増大が α シクロデキストリン及びラクトースの 20%群でみられた。顕微鏡検査では、数匹のラットの腎臓の皮髄の石灰化 (corticomedullary mineralization) の増加がみられたが、これは比較的一般的にみられものであり、投与には関連ないと思われる。投与に関連した組織学的変化はみられなかった。 α シクロデキストリン 20%群で見られた影響は大腸における浸透圧性活性物質の高濃度の存在がおおきく関連しており、毒性学的な意味はないと考えられる。ラクトース 20%群では、同様のそしてさらに著明な影響がみられた。しかし、 γ シクロデキストリン 20%群では、これらの変化はそれほど著明ではなかった。 α シクロデキストリンの最大無作用量 (NOEL は)、食餌中 20% (10000mg/kg bw/日に相当) であった。¹⁾ (Lina, 1992)

イヌ

1 群雄雌各 4 匹のビーグル犬に、0、5、10、20%の α シクロデキストリン混餌食 (夫々 0、1250、2500、5000 mg/kg bw/日に相当) を 13 週間与えた。体重と食餌量を試験期間中、毎週記録した。眼科的検査を試験期間開始及び終了時に行った。血液は試験開始前と 6、12 週目に採取し、ルーチンの血液学的検査と臨床化学検査に供した。尿検査は 13 週間目に行った。14 週間目にすべてのビーグル犬を屠殺し、臓器を検査し、組織を顕微鏡で検査した。試験期間中、死亡はみられなかった。下痢はすべての α シクロデキストリン投与群でみられ、その発現頻度と重篤度は用量依存的であった。その他には α シクロデキストリン投与に関連した毒性的影響はみられなかった。眼科的検査にも投与に関連した影響はみられなかった。体重の増加は、20%群の雌で対照群よりわずかに低下していたのを除き (有意差はなし)、いずれの群でもほぼ同様であった。摂餌量は、20%群では対照群と比較しわずかに高かった。血液学的パラメーターにおいては試験に関連した変化はみられなかった。血漿中総ビリルビン濃度が増加したが、その変化は用量依存的でなく試験に関連ないと思われた。尿の pH は 20%群で対照群より低く、雌においては統計学的に有意であった。臓器重量での唯一の変化は、10%及び 20%群における盲腸の絶対的および相対的重量の変化のみであった。肉眼的剖検では、盲腸の増大以外に試験に関連した変化はみられなかった。組織学的検査でも変化はみられなかった。観察された変化は、大腸における浸透圧性活性物質の存在に関連していると思われた。最大無作用量 (NOEL) は、 α シクロデキストリンの混餌 20% (5000mg/kg bw/日に相当) であった。¹⁾ (Til & van Nesselrooij, 1993)

■ 遺伝毒性

① ネズミチフス菌変異株 TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 のヒスチジン要求株を用い、 α シクロデキストリンの 0.25–20mg/plate の濃度で誘発突然変異試験を行った。肝マイクロゾーム分画の添加有無に関わらず、 α シクロデキストリンには変異原性が認められなかった。¹⁾ (Blijleven, 1991)

② α シクロデキストリン 10000mg/kg bw を投与した Charles River CD-1 マウスに骨髄における誘発小核試験を行った。この系での条件下で、 α シクロデキストリンは骨髄細胞での小核の誘発上昇はみられなかった。¹⁾ (Immel, 1991)

■ 癌原性

対応文献なし。

■ 生殖発生毒性

マウス

妊娠 Swiss albino マウスに、 α シクロデキストリンを 0、5、10、20%の濃度(夫々0、14、23、49mg/kg bw/日に相当)で混入した食餌を妊娠 6-16 日まで与え、胎芽毒性及び催奇形性試験を行った。臨床的徴候、体重、摂餌、摂水量を定期的に測定した。妊娠 17 日目に屠殺し、生殖機能について検査した。胎児について、毒性徴候、外見的奇形、軟部組織欠損を検査し、骨格異常の検出のために染色を行った。母獣には毒性徴候はみられなかったが、試験終了時に摂餌量の相対的増加、体重の増加が高濃度投与群でみられた。肝臓の絶対及び相対重量ならびに子宮重量は対照群と変わりなかった。同腹の生存胎仔数、黄体及び着床数は全ての群で同様であった。胎仔の体重、平均生存胎仔数、性別比も全ての群で同様であった。胎仔検査では、 α シクロデキストリン投与に関連した肉眼的、骨格的、内臓的な異常の増加はみられなかった。今回の試験条件下では、マウスの食餌に混入した 20%の α シクロデキストリンには催奇形性はない。¹⁾ (National Toxicology Program, 1994)

ラット

① 1 群 25 匹の Wistar WU albino 妊娠ラットに、 α シクロデキストリン(純度 98%以上)を 0、1.5、5、10、20%の濃度(夫々0、750、2500、5000、10000mg/kg bw/日に相当)で混入した食餌を妊娠 0-21 日まで与え、胎芽毒性及び催奇形性試験を行った。別の1群にはアルファ化ポテトでんぷんの代わりに 20%ラクトースを含有した食餌を与えた。21 日目に屠殺し、生殖機能について検査した。胎児について、毒性徴候、外見的奇形、軟部組織欠損を検査し、骨格異常の検出のために染色を行った。試験期間中に死亡ラットはなく、また最高用量投与群においても母獣に毒性徴候はみられなかった。母獣の体重及び妊娠期間中の体重増加は、全ての群でほぼ同じであった。妊娠 16 から 21 日の摂餌量は、10%及び 20% α シクロデキストリン群でわずかであるが有意に増加した。母獣の剖検では、 α シクロデキストリン投与に関連した有害事象はみられなかった。同腹の生存胎仔数、黄体数着少数は全ての群で同様であった。胎仔長、体重も全ての群で同様であった。胎仔の検査では、 α シクロデキストリン投与に関連した肉眼的、骨格的、内臓異常への影響の増加はみられなかった。今回の試験条件下では、混餌 20%の α シクロデキストリンに催奇形性は認められなかった。¹⁾ (Verhagen & Waalkens-Berendsen, 1991)

② 1 群 25 匹の Sprague-Dawley 妊娠ラットに、 α シクロデキストリンを 0、5、10、20%の濃度(夫々0、4.2、9.9、20g/kg bw/日に相当)で混入した食餌を妊娠 0-16 日まで与え、胎芽毒性及び催奇形性試験を行った。20 日目に屠殺し、生殖機能の検査を行った。胎児について、毒性徴候、外見的奇形、軟部組織欠損を検

査し、骨格異常の検出のために染色を行った。相対的摂餌量は、試験期間中、10 及び 20%群で増加したが、18 から 20 日において正常に戻った。母獣の平均体重及び体重増加は試験期間中および試験終了後も増加しなかった。母獣の肝臓及び子宮重量には α シクロデキストリン投与による影響はみられなかった。同腹の生存胎仔数、黄体数、着床数は全ての群で同様であった。胎仔の体重、平均生存胎仔数、性別比も全ての群で同様であった。胎仔の検査では、投与に関連した肉眼的、骨格的、内臓異常への影響の増加はみられなかった。今回の試験条件下では、ラットの食餌に混入した 20%の α シクロデキストリンには催奇形性は認められなかった。¹⁾ (National Toxicology Program, 1994)

ウサギ

1 群 16 匹の妊娠 New Zealand white ウサギに、 α シクロデキストリン(純度 >98%)を 0、5、10、20%の濃度(夫々0、1500、3000、6000mg/kg bw/日に相当)で混入した食餌を妊娠 0-29 日まで与え、胎芽毒性及び催奇形性試験を行った。別の1群には小麦でんぷんの代わりに 20%ラクトースを含有した食餌を与えた。試験期間はウサギの観察を行い、定期的に体重、摂餌量を記録した。試験期間中に死亡はみられなかった。また母獣体重に α シクロデキストリン投与による影響はみられなかった。20%群では妊娠の最初の1週間に摂餌量の有意な低下がみられたが、その後はみられなかった。剖検では α シクロデキストリン投与に関連した有害事象はみられなかった。同腹の生存胎仔数、黄体数、着床数は全ての群で同様であった。胎仔の検査では、 α シクロデキストリン投与に関連した肉眼的、骨格的、内臓異常への影響の増加はみられなかった。今回の試験条件下では、食餌中 20%までの α シクロデキストリンには催奇形性は認められなかった。¹⁾

(Waalkens-Berend-sen & Smits-van Prooije, 1992)

■ 局所刺激性

眼刺激性

- ① 白色ウサギを用い、2 つの眼刺激試験を行った。最初の試験では、3 匹のウサギの右眼の結膜盲嚢内へ 0.062g の α シクロデキストリンを直接浸み込ませた結果、刺激性を示したが腐食性ではなかった。¹⁾ (Prinsen, 1990) 2 回目の試験では 1 群 3 匹のウサギに、脱塩水で希釈した 14.5%又は 50% α シクロデキストリンを投与した結果、刺激性はないか又は最小の刺激性を示し、腐食性は見られなかった。¹⁾ (Prinsen, 1991b)
- ② ニワトリの摘出眼を用いた ex vivo の試験で、14.5%又は 50% α シクロデキストリンは非刺激性、非腐食性であった。¹⁾ (Prinsen, 1991b)

皮膚刺激性

- ① 3 匹の白色ウサギの剃毛した背中と側腹部に、水道水で湿らせた 0.5g の α シクロデキストリンを 4 時間半閉塞塗布した。72 時間までの観察で、皮膚刺激性は認められなかった。¹⁾ (Prinsen, 1991c)
- ② 上記と同様にモルモットを用いて検討した結果、10%又は 30%の α シクロデキストリンは皮膚内又は局所適用した動物において感作性の徴候を示さなかった。¹⁾ (Prinsen, 1992)

■ その他の毒性

細胞膜に対する作用

- ① α -、 β -、 γ -シクロデキストリンと膜リン脂質、リポソーム及びヒト赤血球との相互作用について、*in vitro* で検討した。 α シクロデキストリン及び他のシクロデキストリンは、dipalmitoyl-Phosphatidyl-choline リポソームの透過性を増加させず、 10^{-2} mol/L 濃度で ^{42}K の赤血球への能動的輸送にも影響を与えなかった。 β シクロデキストリン又は α シクロデキストリンは 1.7×10^{-2} mol/L 濃度で、受動輸送による赤血球からの ^{42}K 、 ^{86}Rb 及び ^{137}Cs の遊離を増加させた。 γ シクロデキストリンにはこの作用はなかった。¹⁾ (Szejtli et al., 1986)
- ② α シクロデキストリンは *in vitro* で、等張生理食塩水中のヒト赤血球に 30 分で溶血を引き起こす。その閾値濃度は 6mmol/L (約 7.5mg/L) である。同様な効果は、 γ シクロデキストリンでは 16mmol/L で、 β シクロデキストリンでは、3.5mmol/L でみられる。シクロデキストリンの溶血効果は、シクロデキストリンによる赤血球膜からのコレステロールや他の脂質の引き抜きによる。¹⁾ (Irie et al., 1982)
- ③ ヒト赤血球溶血に対し、 α シクロデキストリンは β シクロデキストリンよりも耐える。 α シクロデキストリンの溶血惹起濃度は 5-10mmol/L である。¹⁾ (Okada et al., 1988; Skiba, 1990; Leroy-Lechat et al., 1994)
- ④ β シクロデキストリンがコレステロールと安定な封入複合体 (inclusion complex) を形成するのに対し、 α シクロデキストリンはリン脂質と複合体を形成する。¹⁾ (Irie et al., 1982; Ohtani et al., 1989; Debouzy et al., 1998; Nishijo et al., 2000)
- ⑤ *in vitro* でヒト赤血球溶血に対するシクロデキストリンの作用を検討したところ、赤血球を漸増濃度で α シクロデキストリン、 β シクロデキストリン又は γ シクロデキストリンと 30 分間インキュベーションすると赤血球は円盤状から球状へと形態に変化をきたす。 β シクロデキストリンでは 1mmol/L の濃度で赤血球の形態変化が完了する前に溶血を起こし、赤血球からのコレステロールとタンパクの遊離を惹起するのに対し、 α シクロデキストリンでは同濃度で赤血球からのリン脂質の遊離を惹起しコレステロール又はタンパクの遊離を惹起しなかった。¹⁾ (Ohtani et al., 1989)
- ⑥ P388 ネズミ白血病細胞に、10%ウシ血清含有培養液中にシクロデキストリンの漸増濃度を添加し 48 時間暴露したところ、 α シクロデキストリンでは 11mmol/L、 β シクロデキストリンでは 2.5mmol/L、 γ シクロデキストリンでは 55mmol/L で、細胞毒性が誘発された。¹⁾ (Leroy-Lechat et al., 1994)
- ⑦ 大腸菌懸濁液の発光に対する天然及び化学修飾したシクロデキストリンの影響を検討した。細胞毒性の指標として、発光が 20%及び 50%減少するのに要する濃度を求めたところ、 γ シクロデキストリン及び α シクロデキストリンは細菌発光に対する影響は最も低く、本質的には細胞毒性はなかった。¹⁾ (Baer & Ulitzur, 1994)
- ⑧ 毛様体発生を表すヒト細胞培養系で、毛様体拍動頻度 (ciliary beat frequency) は、暴露 30 分後に γ シクロデキストリンでは 10%(W/V) で、 α シクロデキストリンでは 2%(W/V) で安定であった。しかし、5-10%(W/V) の α シクロデキストリンは、45 分後に中等度-高度の抑制を示した。この作用は部分的には可逆性の変化であった。¹⁾ (Agu et al., 2000)
- ⑨ 小腸の透過性に対する作用
シクロデキストリンがペプチドのキャリアーとして作用するかどうかを検討するために、2 つのモデルペプチド (糖化カルシトニン及びオクトレオチド (octreotide)) の消化・吸収をヒト大腸癌細胞 (Caco-2) を用いた *in vitro* 及びラット *in situ* 実験を行った。 α シクロデキストリン 1%(W/V) では、*in vitro* で吸収増加を示す知見がいくつか得られ

たが、in situ では見られなかった。細胞単層間の密着結合 (tight junction) の統合性を検討するために同様な実験を PEG4000 でも行った。 α シクロデキストリンは、透過性に対して β シクロデキストリンよりも大きな影響を与えた。シクロデキストリンによる吸収増大作用は、化合物及び試験したデキストリンに依存することが示唆された。¹⁾ (Haeberlin et al., 1996)

⑩ Caco-2 の細胞培養系を用いて、マンニトールの膜透過性に対する α シクロデキストリンの作用を検討した。透過性の増強は 5%濃度でのみみられ、0.1%又は 1%では見られなかった。¹⁾ (McAllister & Taylor, 1999)

⑪ Caco-2 細胞培養系を用いた更なる実験で、PEG4000 の吸収に対するシクロデキストリンの影響を検討した。以前の実験とは異なり、5%(W/V)濃度までは影響は見られず、 α シクロデキストリンは Caco-2 単層の密着結合 (tight junction) を開けないと結論された。¹⁾ (Hovgaard & Brondsted, 1995)

⑫ α シクロデキストリン、 β シクロデキストリンの腸管吸収を検討するために、非吸収性薬剤であるスルファニル酸を用い、ラット小腸の結紮ループで in situ で実験した。実験は小腸粘膜を覆う粘液を除去する N-アセチル-L-システインの存在下又は非存在下で行った。 α 及び β シクロデキストリンの 10mmol/L を還流後に、スルファニル酸の吸収は増強されなかった。しかし、 β シクロデキストリンを N-アセチル-L-システインと共に還流後に、スルファニル酸の吸収は有意に促進された。 α シクロデキストリンを N-アセチル-L-システインと共に還流した場合には、この効果は見られなかった。粘膜層除去後の還流液の分析では、 α シクロデキストリンはリン脂質の遊離を促進し、 β シクロデキストリンはコレステロールの遊離を促進することが示された。透過性の増強は細胞周囲経路(paracellular pathway)よりは経細胞経路(transcellular pathway)を介して起こるように思われる。¹⁾ (Nakanishi et al., 1992)

■ ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.48 alphe-CYCLODEXTRIN(accessed; Nov. 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je10.htm>)