

成分名	dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液
英 名	Sodium <i>d</i> -Pyrrolidonecarboxylate Solution
CAS No.	54571-67-4
収載公定書	薬添規 外原規
A TOXNET DATABASE	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/54571-67-4

投与経路	用途
一般外用剤	湿潤剤、湿潤調整剤

■ 単回投与毒性

LD₅₀ (ピロリドンカルボン酸(PCA)ナトリウム)

動物	経路	LD ₅₀	文献
マウス 雄	経口	10.4 g/kg	Ajinomoto, 1994 ¹⁾
マウス	経口	>2.0 g/kg	Centre International de Toxicologie, 1990 ¹⁾

■ 反復投与毒性

ラット

①雌雄各 5 匹の Sprague-Dawley 系ラットに、ピロリドンカルボン酸(PCA)を飼料に 1.5%濃度で混入して 12 日間与えた。その結果、体重増加は無処置対照群と比較して変化は認められなかった。¹⁾ (Lin et al., 1971)

② 雄 6 匹の Sprague-Dawley 系ラットに、PCA を飼料に 1 % 濃度で混入して 70 日間与えた。その結果、最初の 10 日間は無処置対照群と比較して、体重増加に変化は認められなかった。しかし、試験終了時の体重は、1 % 群で 238.4 g、対照群 214.4 g となった。この結果は有意差の境界限度とみなされた。¹⁾ (Lin et al., 1971)

③ 1 群雌雄各 80 匹の Wistar 系ラットに、L-PCA ナトリウムを飼料に 2、4、8 % 濃度で飼料に混入して 13 及び 26 週間与えた。その他、無処置対照群、6 % プロピオン酸ナトリウム群を設けた。その結果、血液学的所見、血液化学的所見、尿所見、剖検及び主な器官の組織所見には毒性学的徴候は認められなかった。下痢、軟便は高用量群でみられたが、無処置対照群でも投与 9 週目まで認められた。これらは混餌投与への適応に関連した変化が疑われた。高用量群では腎臓の肥大しており、長期間のナトリウム負荷への適応性変化と考えられた。²⁾ (石井ら, 1992)

■ 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	780-25000 μ g/mL (PCA, PCA-Na)	陰性	Ajinomoto. 1992 ¹⁾
染色体異常 (in vitro)	ヒト リンパ球	80-1290 μ g/mL 322.5-1290 μ g/mL (PCA)	陰性	Huntingdon. 1996 ¹⁾

以下については該当文献なし。

- 癌原性
- 生殖発生毒性

■ 皮膚刺激性

- ① 雌 10 匹の Hartley 系モルモットに、PCA ナトリウムの 2、4、8、16、32 又は 50 % 水性液を、剃毛した皮膚に 1 日 1 回 14 日間塗布した。対照には蒸留水を用いた。皮膚観察は毎日実施し、最終投与終了後も 2 週間観察した。その結果、いずれの濃度群にも刺激性は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1994)
- ② 上記の皮膚一次刺激性に用いた Hartley 系モルモット雌 10 匹を感作性試験に用いた。2、4、8、16、32、50 % PCA ナトリウム水性液を剃毛した皮膚に 1 日 1 回 14 日間塗布した 2 週間後に 5 % 水性液を各モルモットの右乳房部皮膚に適用した。48 時間、72 時間目に評点をつけた結果、感作性は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1994) 雌 30 匹の Hartley 系モルモットに、PCA ナトリウム 5 % 水性液を損傷皮膚に 1 日 1 回 3 日間塗布した。対照には蒸留水を損傷皮膚に適用した。その結果、PCA ナトリウムに刺激性は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1994)
- ③ ウサギに PCA ナトリウム 50 % 水性液を健常皮膚及び損傷皮膚に 24 時間適用し、その後 24 時間、72 時間目に刺激性評点をつけた。その結果、PCA ナトリウムの刺激性は陰性 (non-irritant) に分類された。¹⁾ (UCIB, 1989)

■ 眼刺激性

- ① 雄 6 匹の白色ウサギに、50 % PCA ナトリウム水性液を Draize 法に従って適用し、眼粘膜刺激性を調べた。各々のウサギの右側結膜嚢に 50%液 0.1 mL を点眼し、うち 3 例は点眼後 2-4 秒後に洗眼を行ったが、残りは非洗眼とした。対照群には 0.9 % 塩化ナトリウム液を点眼した。ウサギの各眼については 24、48、72、96、168 時間目に評点をつけた。極めて軽度な炎症像が対照群及び PCA 群の各 1 例に認められた。これらの徴候は 72、96 時間目には元の状態に復した。¹⁾ (Ajinomoto, 1994)
- ② 上記 6.5 試験と同様に、50 % PCA ナトリウム液を調べた結果、眼粘膜刺激性は陰性 (nonirritating) に分類された。軽度な結膜炎が点眼後 1 時間目に認められたが、24 時間目には元の状態に復した。¹⁾ (UCIB, 1989)

■ 光毒性

雌 10 匹の Hartley 系モルモットの剃毛した皮膚に、1 % PCA ナトリウム水性液を 1、4、7 日目に塗布した。投与 1～10 日まで紫外線を 10 分間モルモットに照射した。投与局所の反応を 4、10 日目に評価した結果、光毒性は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1994)

■ その他の毒性

神経毒性

① CD-1(ICR)マウスを用いて PCA の神経毒性、動態を調べた。動態試験では、成熟マウス雄と 10 日齢マウス雌雄に 0.5 % PCA を経口投与した。投与後 5-480 分間に順次屠殺を行い血液と脳を採取して分析した。

② 成熟マウスでは、脳中 PCA 濃度は 60 分間で factor 4.5 で最高濃度に達したが、血漿中では 30 分間で factor 55.5 で増加した。また、血漿中ではグルタミン酸濃度が 1.3 倍増加したが脳では変化がみられなかった。10 日齢のマウスでは、投与後 30 分の血漿中 PCA 濃度は 69 倍高く、脳では 5.7 倍高かった。

③ 神経毒性に用いたマウスでは、10 日齢のマウスに 10 % PCA 液を 2 及び 4 g/kg を強制経口投与した。投与後 6 時間目に屠殺して脳を採取した。無処置の対照マウスも調べた。弓状核の壊死性ニューロン数は投与群と対照群で差が認められなかった。¹⁾ (Caccia et al., 1983)

④ マウスに PCA を線条体内投与して神経毒性を調べた。0.02-100 μ mol PCA を 1 μ L 投与後、神経網の障害部位の増加が投与用量に応じて認められ、行動の変化も用量に応じて観察された。

¹⁾ (Rieke et al., 1984)

⑤ラットに 250 nM PCA を線条体内投与して神経毒性を定位固定で調べた結果、神経毒性は認められなかった。¹⁾ (McGeer and Singh, 1984)

9-2 面皰形成 (Comedogenicity)

雄 6 匹のニュージランド白色ウサギに、50 % PCA ナトリウム液 0.1mL を右側耳に週 5 回 2 週間点耳した。左側耳は無処置対照とした。最終点耳後 6-8 時間目に屠殺して耳の上皮を採取した。その結果、上皮における毛嚢脂腺数は投与群と無処置群で差はみられなかった。¹⁾ (UCIB, 1987)

■ ヒトにおける知見

皮膚刺激性

① 被検者 13 名に、6.25、12.5、25 又は 50 % PCA ナトリウム蒸留水液 10 μ L を、額、頬、首、背上部に 1X1cm の大きさの開放パッチで貼付した。皮下血流量を投与部位と対照部位をレーザー・ドップラー・フローメトリー (LDF) 装置により 5 分間隔で 40 分間測定した。12.5 % 以上の PCA ナトリウム群 3 名の背上部で紅斑が認められ、6.25 % 群 でも 2 名にみられた。この刺激性反応は適用後 5 分以内に発現し、30 分後には消失していた。額、頬、首の皮膚には刺激性は認められず、LDF 検査でも差がみられなかった。

② 被検者男性 46 名に、30 % PCA ナトリウム液を開放パッチで貼付し、皮膚疲労試験を実施した。PCA ナトリウム液を被検者左側上腕に 1 日 1 回 14 日間適用し、刺激性は 6 日、14 日目に評価した。対照物質としては水を用いた。その結果、試験期間中刺激性徴候は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1972)

③ 被検者男性 46 名に、4、8、16 又は 32 % PCA ナトリウム液を 24 時間閉塞パッチを行い、皮膚疲労試験を実施した。パッチ除去後 3 時間目に投与局所を評価した。対照箇所には 5 % ポリエチレングリコール、5 % グリセリン蒸留水液を適用し、1 箇所は無処置とした。その結果、平均刺激評

点は、いずれの濃度群でも対照群と差が認められなかった。被検者 1 名では広範な紅斑がいずれの濃度でもみられ、他の 1 名では 4、8 % 群で同様な紅斑が認められた。しかし、16、32 % PCA ナトリウム群では紅斑は一部であった。これら被検者の対照部位の刺激性は、無処置であっても同様あるいは軽度であった。¹⁾ (Ajinomoto, 1972)

④ 湿疹性皮膚炎の被検者における 0.2 % PCA ナトリウム液の一時刺激性を調べた。患者 47 名の背部 2 箇所、48 時間閉塞パッチを適用した。対照としては水を同様に適用した。パッチ除去後 24、48 時間目に投与局所の評価を実施した。その結果、刺激性の変化は認められなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1972)

⑤ 被検者 18 名に、2.0 % PCA ナトリウムを含む製剤における 4 日間累積刺激性試験を、閉塞パッチ法を用いて調べたが、陰性であった。¹⁾ (CTFA, 1990)

感作性・光感作性

① 被検者 25 名を用い、2.0 % PCA ナトリウムを含む製剤の感作性をマキシミゼーション法で調べた。1 % ラウリル酸ナトリウム水性液を各被検者の上腕外側に閉塞パッチを行った。24 時間後、パッチを除いた製剤 0.1g を同じ部位に週 48 時間、週末 72 時間閉塞パッチを行った。この感作法を 5 回繰り返した。10 日間無処置後、被検者は誘発のため反対側の腕に 10.0 % ラウリル酸ナトリウム水性液 0.1mL を 1 時間適用し、引き続き 48 時間製剤を閉塞パッチで適用した。パッチを除いた後、部位の評価を 1 時間目、24 時間後に行った。その結果、誘発期間中の刺激性は認められず、感作性はみられなかった。¹⁾ (Ivy Laboratories, 1991)

② 被検者 39 名に、4、8、16 又は 32 % PCA ナトリウム水性液の閉塞パッチ法を行い、皮膚刺激性を調べた。引き続き 3 ヶ月後に同じ濃度の PCA ナトリウムを適用した。一連の処置は閉塞パッチで行い、背部 3 箇所、即ち、左側 2 箇所、右側 1 箇所とした。1 回目は 24 時間目に評価し、他の 2 組は 48 時間目に実施した。対照 2 箇所は蒸留水と無処置で各組に設けた。その結果、感作性の所見は認められなかった。PCA ナトリウムの初回投与で皮膚反応がみられた被検者 2 名中 1 名では、2 回目の投与で最も強い反応がみられ、強い陽性反応とみなされた。この個体では陰性対照箇所でも陽性反応が認められた。その他の被検者では 2 回目の PCA ナトリウム処置で反応はなかった。¹⁾ (Ajinomoto, 1972)

③ 本試験の被検者はさらに光感作性試験を実施した。感作性試験の最後の観察期間後、誘発パッチを 24 時間実施した部位に、パッチ除去後 24 時間目に紫外線を 50 秒間照射した(パッチ試験 1)。48 時間誘発した部位 1 組では、パッチ除去後直ちに同様な紫外線照射を実施した(パッチ試験 2)。光源には東芝蛍光灯 FL-20SEX、2 pulse FL-20BLBX2、合計 80W(波長の記載はない)であった。残り 48 時間誘発した組には照射は行わなかった(パッチ試験 3)。対照はパッチ試験 2 のために設けた。別途に被検者男性 18 名については、PCA ナトリウム感作を実施しなかった以外、同様な処置を行った(パッチ試験 4)。すべての試験部位は照射後 24 時間間隔で評価した。その結果、パッチ試験 1 及び 2 では、紫外線照射前後で比較して刺激評点の増加は認められず、むしろ減少傾向がみられた。また、両者ともに投与と対照で有意な差は認められなかった。パッチ試

験 4 では、被検者は PCA ナトリウムに感作されていないにもかかわらず、パッチ試験 3 と同様な成績であった。治験責任医師は PCA ナトリウムの光毒性も光感作性もないと判断した。¹⁾

(Ajinomoto, 1972)

皮膚への影響

要因計画 2² では、経皮性水分損失 (TEWL) における尿素と PCA の影響について調べていた。² 又は 5 % w/w PCA プロ「ピレングリコール液を用いた。TEWL は白人女性 4 名の 5 箇所 で 3 回調べた。投与前の値も求めた。10、20 % 尿素存在下で PCA 濃度は 2 % から 5 % まで増加させた場合、TEWL は統計学的に有意な増加が認められた。2 % w/w PCA 存在下で尿素濃度を 10 % から 20 % に増加させた場合、TEWL は増加したが 5 % PCA での更なる影響は認められなかった。研究者は尿素と PCA は相互関係がみられることから、尿素の濃度を変えることによる影響の程度は、PCA 濃度に依存して増加あるいは逆の減少もみられた。¹⁾ (McCallion and Li Wan Po, 1995)

引用文献

- 1) Anonymous Final safety assessment for PCA and sodium PCA. Int. J. Toxicol. 1999; 18 (Suppl.2): 25-34
- 2) 石井 胖行, 藤本 積, 二宮 くみ子, 鳥居 邦夫 L-2-ピロリドン-5-カルボン酸ナトリウム (PCA-Na) の飼料混入によるラットの 13 及び 26 週毒性試験, 医薬品研究, 1992; 23: 717-736