

| | |
|-------------------------|---|
| 成分名 | トリプシン |
| 英名 | Trypsin |
| CAS No. | 9002-07-7 |
| 収載公定書 | 薬添規 食添 EP USP |
| A TOXNET DATABASE へのリンク | https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/9002-07-7 |

| | |
|------|----|
| 投与経路 | 用途 |
| 経口投与 | |

GRAS Enzymes from plant and animal sources – ENZ, GRAS, GMP – GRAS affirmation of the following: bromolein –184.1024, catalase – 184.1034, ficin – 184.1316, animal lipase – 184.1415, malt – 184.1443a, pancreatin 184.1583, pepsin – 184.1595, **trypsin – 184.1914**

JECFA の評価:

起源・製法・本質: 動物のすい臓、若しくは魚類又は甲殻類の臓器より、室温時水又は酸性水溶液で抽出し、冷時～室温時エタノールで処理して得られたものである。

添加物名: Trypsin。ADI (mg/kg bw/day): 制限しない。³⁾(JECFA, 1971)

1. 単回投与毒性

LD₅₀

| 種 | 性 | 経路 | LD ₅₀ (mg/kg) | ChemIDplus Advanced, Trypsin. In Toxnet ⁴⁾ |
|---------------------|---|-----|--------------------------|---|
| マウス | ? | 経口 | 1450 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990 |
| | ? | 静脈内 | 11.1 | Drugs in Japan Vol. 6, Pg. 523, 1982. |
| | ? | 腹腔内 | 100 | Farmakologiya i Toksikologiya Vol. 45(6),Pg. 78, 1982. |
| | ? | 筋肉内 | 105 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990. |
| ラット | ? | 経口 | >5000 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990. |
| | ? | 静脈内 | 36 | Farmakologiya i Toksikologiya Vol. 45(6), Pg. 78, 1982. |
| | ? | 腹腔内 | > 51 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990. |
| | ? | 筋肉内 | 200 | Drugs in Japan Vol. -, Pg. 744, 1990. |
| ウサギ | ? | 静脈内 | 2.2 | Drugs in Japan Vol. 6, Pg. 523, 1982. |
| モルモット ^{a)} | ? | 静脈内 | 30000 | Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie. Vol. 106, Pg. 164, 1956 |

^{a)} 毒性: モルモットに静脈内投与後、一般状態では全体として知覚喪失があらわれ、血液所見に異常なく、皮膚と付属器は皮膚炎が見られた。

以下、2-6については該当文献なし。

2 反復投与毒性

3 遺伝毒性

4 癌原性

5 生殖発生毒性

6 局所刺激性

7. その他の毒性

7-1 眼に対する作用

ウサギの14眼の結膜下に、トリプシン 200 μ g (21 units/mL) を注射すると、9眼が角膜増殖を示し、1眼がデスメー瘤 (Descemet 膜の前方への突出で、感染により角膜の物質が破壊されて起こる) となり、4眼が癒痕形成となった。⁶⁾ (Grant, 1970)

7-2 肺に対する作用

① BALB/c 雌マウス (6~8 週齢) に、5% isoflurane 麻酔下で生理的食塩水に溶解した porcine trypsin (Worthington Biochemical Corp., Lakewood, NJ, U.S.A.) 200-2000 U/mL の 50 μ L を鼻腔内投与した。24 時間後にウレタン麻酔にて死亡させた。多数の炎症細胞 (多核好中球) が肺気管洗浄液中から検出された。大きな血液塊が肺門から末梢までの気管支内にあった。肺気管洗浄をしなかった肺では大きな気管支の構造や気管支上皮細胞には異常はないが、肺胞内に多数の赤血球があった。⁷⁾ (Moffatt et al, 2004)

② ラット 26 匹にトリプシンを単回静注した8週間後、半数のラットは肺気腫であった。肺気腫群の平均肺胞径 (MLI: mean linear intercept: 107 microns) は対照群のそれ (11 匹: 69 +/- 15 microns, mean +/- SD) より有意に増加した。ラットにトリプシンを腹腔内投与した 56 日後、24 匹ラットは肺気腫 (MLI = 101-106 microns) になった。その肺の病像はヒトでの急性肺炎に続発する肺気腫の像に近似していた。エステラーゼ活性がないトリプシンは直接、肺気腫を誘発できない。トリプシン投与早期に屠殺した 8 匹のラット肺に白血球浸潤像があった。⁸⁾ (Reichart et al, 1992)

7-3 皮膚に対する作用

無毛マウス皮膚にトリプシン 0.3-300 pmol/cm² を毎日塗布した。5-BrDU 標識率は用量に応じて、基底層では 8 倍に上昇し、及び角化層の角化細胞では 3 倍に上昇した。このことは経表皮の水分消失に随伴し、トリプシン阻害剤 n-p-tosyl-L-lysine-chloromethyl ketone との併用により消失した。皮膚組織所見において、表皮には有棘層肥厚、顆粒層肥厚及び海綿状態があり、真皮上部には血管拡張と炎症細胞浸潤があった。⁹⁾ (Meyer-Hoffert et al, 2004)

7-4 食道に対する作用

ウサギの食道にトリプシン 1 mg/mL を灌流し、その対照群として生理的食塩水を灌流した。トリプシン処置は食道粘膜を傷害した。食道粘膜の組織像は粘膜下層に白血球浸潤があり、後期には粘膜に潰瘍性変化があった。走査電子顕微鏡像では表層の上皮細胞の剥離があり、後期には粘膜の深部まで達した。赤血球とともに粘膜内の膠原線維束乱れがあった。透過型電子顕微鏡像では細胞間隙が大きく拡張していた。このことから、トリプシンを含む胃食道逆流液が食道粘膜に有害に作用することが逆流性食道炎の発生に重要であると示唆される。¹⁰⁾ (Salmo et al, 1990)

8. ヒトにおける知見

① トリプシンの局所投与は重症な灼熱感を生じる。閉塞した鼻腔へ限局性に注入処置は体温や心拍を僅かに上昇させた。エーロゾル体の吸入暴露は目と鼻を刺激し、舌炎、咽頭炎、嘔声及び全身症状を引き起こす可能性がある。以前トリプシンの投与歴のあるヒトはアナフィラキシーショックを発生するかもしれない。

<使用禁忌>： 肝機能障害患者への静脈内投与。結核に由来する膿胸や気管支胸腔瘻患者には慎重に使用すること。呼吸器粘膜に対するトリプシン刺激作用のため、トリプシン用法は粘膜融解に限られる。¹¹⁾ (Goodman et al, 1975)

② トリプシンはしばしば投与部位に重症な灼熱感が起こす。¹²⁾ (Osol et al, 1975)

③ トリプシンを結膜下に投与した後に目の灼熱感を発現した2症例において、急激な虹彩の破壊と失明の発生が報告されている。

<使用禁忌>： 虹彩損傷の治療の際に、トリプシンを局所投与してはいけない。¹³⁾ (Grant, 1974)

④ トリプシンの暴露歴がある人では、アナフィラキシーショックが発生する可能性がある。¹¹⁾ (Goodman et al, 1975)、¹⁴⁾(Malzfeldt et al, 1987)

引用文献

- 1) TITLE 21--FOOD AND DRUGS, CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PART 184--DIRECT FOOD SUBSTANCES AFFIRMED AS GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE--Table of Contents. Subpart B--Listing of Specific Substances Affirmed as GRAS, Sec. 184.1914 Trypsin. (accessed ; Sep. 2005, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1914>)
- 2) 日本医薬品添加物協会編. トリプシン, 医薬品添加物事典 2005, 株式会社薬事日報社, 197 頁, 2005.
- 3) 既存添加物の JECFA による安全性評価(accessed;Sep.2005, <http://www.ffcr.or.jp/zaidan/FFCRHOME.nsf/pages/JECFA-ADI-E>)
- 4) hemIDplus Advanced, Trypsin. In Toxnet (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「ChemIDplus Lite Record」の「full recode」を出力印刷する: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp>)
- 5) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system. TRYPSIN, , 2002. (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)
- 6) Grant, W. M. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974., pp. 1070-1071. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous

Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system, 2002. (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷,

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)

- 7) Moffatt JD, Lever R, Page CP. Effects of inhaled thrombin receptor agonists in mice. *Br J Pharmacol.* 2004;143(2):269-275.
- 8) Reichart E, Boerkmann P, Plenat F. Parenteral administration of trypsin triggers lung emphysema. *Eur Respir J.* 1992;5(7):810-814.
- 9) Meyer-Hoffert U, Rogalski C, Seifert S, Schmeling G, Wingertszahn J, Proksch E, Wiedow O. Trypsin induces epidermal proliferation and inflammation in murine skin. *Exp Dermatol.* 2004;13(4):234-241.
- 10) Salmo JA, Lehto VP, Myllarniemi HS, Kivilaakso EO. Morphological alterations in tryptic esophagitis: an experimental light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study in rabbits. *J Surg Res.* 1990;49(1):14-17.
- 11) Goodman, L.S., and A. Gilman. (eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 5th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1975., p. 957. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)
- 12) Osol, A. and J.E. Hoover, et al. (eds.). *Remington's Pharmaceutical Sciences.* 15th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1975., p. 974. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)
- 13) Grant WM. *Toxicology of the Eye.* 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974., p. 1070-107. In: TRYPSIN, The following information was generated from the Hazardous Substances Data Bank (HSDB), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (accessed ; Sep. 2005, toxnet で「trypsin」と入力し, 「HSDB」を開き, 「trypsin」の「Animal Toxicity Studies」を印刷, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XAEZDQ:1>)
- 14) Malzfeldt E, Kingreen JC. [Anaphylactoid reaction to trypsin following local administration of Dontisolon ointment] [Article in German]. *Z Hautkr.* 1987;62(23):1657-1658, 1661.