

成分名	シヨ糖脂肪酸エステル
英 名	Sucrose Esters of Fatty Acids
CAS No.	25168-73-4
収載公定書	薬添規 食添 外原規 EP NF
A TOXNET DATABASE への リンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/startswith/25168-73-4

投与経路	用途
経口投与	安定(化)剤、界面活性剤、滑沢剤、可溶(化)剤、基剤、結合剤、懸濁(化)剤、コーティング剤、湿潤剤、消泡剤、乳化剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、崩壊補助剤、防湿剤、溶解補助剤
一般外用剤	
歯科外用及び口中用	
その他の内用	可溶化剤

1. 毒性学的研究

1-1 短期毒性実験

1-1-1 ラット

① 雌雄 20 匹の F344/DuCrj ラット群に 0.1%, 3% または 5% の S-570 を餌に混ぜ、13 週間与えた。(モノおよびジグリセライドを含まないステアリンおよびパルミチン酸のスクロースエステルおよび少量のオレイン酸の混合物)。これらの餌の濃度は雄で 0,636,1900 または 3240mg/体重/日、雌では 0,666,1950 または 3430mg/kg 体重/日と同じであった。動物は毎日観察された。身体検査、体重および食餌消費の測定は毎週行われた。血液学的および臨床化学的パラメーターの標準セットは最期にすべての動物から採取した血液試料で測定された。尿検査パラメーターは一群につき 10 匹ずつのラットで最期まで測定された。眼科検査は処置開始前に一群雌雄 10 匹ずつで行ないコントロールおよび高用量群から雌雄 10 匹ずつで処置の最後に行った。最期にすべての動物で肉眼的剖検を行い、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺および脾臓などの臓器重量を測定した。44 の組織および臓器およびすべてのコントロールおよび高用量動物の肉眼的障害および顕微鏡的变化がみられる雌組織の組織病理学的検査が行われた。試験物質の投与は体毛増加、食餌消費、または食餌効率に一貫した作用は何もなかった。血液学的、臨床化学または尿検査、パラメーターにおいて処置の毒性学的に有害な作用はなかった。眼科的検査の結果、異常はなかった。処置に起因するとみられる顕微鏡的变化、体重変化または組織病理学的変化は何も見られなかった。(Mitsubishi-Kasei Institute 1991)。

1-2 長期毒性／発癌性実験

1-2-1 ラット

① Ryoto Sugar Ester S-570 を餌に混ぜて、F344/DuCrj の雌雄ラットに与えた。濃度は 0.1%, 3%

または 5%で、雄性ラットでは 0,394,1160 または 1970mg/kg 体重/日および雌性ラットでは 0,480,1440 または 2440mg/kg 体重/日と同じであった。

実験は二つのパートに分けられた。群にあたり雌雄 50 匹ずつのラットを用いた。2 カ年発癌性試験および群あたり雌雄 14 匹ずつのラットのサテライト群を用いた 52 週間の慢性毒性試験である。それぞれの動物を毎日 74 週間、そしてその後 1 日 2 回観察した。詳細な身体検査を毎週行った。体重および食餌消費データは最初の 13 週間は毎週、残りの実験中は少なくとも 4 週間ごとに収集した。血液サンプルは長期毒性試験中すべての動物から収集し、それらは血液学的および臨床化学的パラメーターの標準セットを測定するため、実験開始前(臨床化学のみ)、実験中 3 ヶ月ごと、および終了時に行われた。発癌性実験ラットでは血液サンプルを 6 ヶ月ごとと終了時に収集し、血液学的パラメーターのみ測定した。

眼科検診は長期毒性試験のすべての雌雄ラットについて試験物質投与前に行われ、コントロールおよび高用量雌雄ラットについては実験中 3 ヶ月おき、そして終了の一週間前に行った。眼科的検診は実験中に瀕死の動物または 52 週目(長期毒性部)および 104 週目(発癌性実験)の全ての動物について行われた。計画的にと殺した肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脳、心臓、肺および脾臓の重量を記録した。組織病理的試験は 48 の組織および臓器(肝臓および胃腸管の組織を含む)、コントロールおよび高用量群のラットの肉眼的障害および実験中頻死全ての動物について行った。肝臓、肺、腎臓および顕微鏡的变化のある組織は低用量および高用量群の動物について検査した。試験化合物処置は動物の生存に何ら影響を及ぼさなかった。長期毒性試験で死亡は起こらなかった。そして 104 週間生存したラットは処置群とコントロール群で同様であった(66~76%)。試験物質 5%を投与された雄ラットの体重は実験の最初の 1 年間の様々な時期にコントロール群より低かったが、減少率はわずかに 2~3%だけであった。

低用量雌ラットでは体重はコントロールに比べてしばしば著しく高い値であった。これはほぼ実験の最後まで続き、増加率はコントロールの 6~7%であった。

投与の最初の一週間は食餌消費は高用量摂取の雌雄とも著しく明らかに減少した(それぞれコントロールの 6%および 4%)。

高用量雄ラットでは残りの実験期間中、食餌消費が減少することがあったが、それはわずかであった(3~6%)。

食餌効率には雌雄ラットとも、試験物質混餌食により悪影響は及ぼさなかった。

平均微粒子容積の統計的に有意な増加が多くのサンプリングポイントで見られ、特に高用量雌雄に影響があった。同様に赤血球数、ヘモグロビン濃度、MCHC および血小板数に実験終了まで散発的な著しい減少がみられた。統計学的には有意だが実際のコントロールとの差は小さかった。そして毒性的には有意差はなかった。臨床化学パラメーターまたは眼科検診で処置による作用は何も認められなかった。明らかに関連した脾臓の重量が中高用量雄および中用量雌で 104 週の終了時にコントロールと比べて有意に大きかった。(高用量雌では有意差はなし)

脾臓の重量は変化し、血液学的パラメーターの変化は大顆粒性リンパ球白血病の発症によるものと推測される。それらは全ての群で普通に起こる腫瘍で、雌雄とも 2 つの高用量で統計的な差

のない。わずかな増加がみられた。(用量順に雄で 7/50,9/50,11/50 および 12/50; 雌で 10/50,7/50,14/50 および 13/50)

臓器重量測定のと、雄ラットで 2/36,4/34,6/35 および 5/34。雌ラットでは 4/38,1/35 および 2/33 に悪影響があった。白血病の動物を脾臓重量測定から移動したとき、処置に関連した差は見られなかった。高用量群の白血病の高い発生率に一致して、関連した非腫瘍性知見の発生率、脾臓の髄外造血および骨髄の造血性過形成などが高用量群で増加した。歴史的にコントロールの LGL 白血病の発生は H344 ラットの雄に 24%、雌に 25%の高い比率で見られて来た。従って、LGL 白血病は処置による作用でもなく、脾臓、骨髄および血液学的パラメーターに見られた作用もなかった。処置に起因すると見られるその他の腫瘍または非腫瘍障害発生率の増加は見られなかった。NOEL は餌に 5%、1970 mg/kg 体重/日と同じであった。(Mitsubishi Institute, 1994c)

1-3 胃腸作用についての特殊試験

スクロースエステルはスクロースモノステアレート(SMS)は分離したウサギの回腸標本を用いて腸収縮性の作用について分析した。0.25 mg/ml の濃度は 0.025mg/ml ではなかったが子宮収縮の弛緩状態に筋肉の緊張を急に高めた。

Sugar Ester S-1170 の腸移動率は 8 匹の断食マウスの群で測定した。0.5%のアラビアゴム液に溶かした試験物質の懸濁液を胃内に 0、2500 または 5000 mg/kg 体重の量を投与した。1 時間後 5% アラビアゴム 5%の活性炭懸濁液を混ぜ胃内に 0.2ml/kg 体重の量を与えた。30 分後、胃腸管を検査し、活性炭が移動した距離を全量%で測定した。スクロースエステルの両方の用量とも胃腸管内の移動時間が明らかに減少した。

SMS を犬に静注投与した。3 匹の犬にそれぞれ 1,2 および 4mg/kg 体重の SMS を観察期間の一週間連続投与した。軟便あるいは下痢は処置の作用として見られなかった。研究者はスクロースエステルの緩下作用は吸収されたエステルによって引き起こされたのではないと結論づけた。

(Mitsubishi Institute 1994d)

1-3 ヒトの観察

被験者に S-1170 をオレンジジュースに溶かして投与した。薬物動態研究 (Mitsubishi Institute, 1994d) に対する補足として、スクロースエステル S-1170 をパンに入れて投与し両方の実験の臨床知見を比較した。

被験者は健康な男性 20~29 才、体重は 60±10kg であった。この実験で 5 人の被験者群は 1、1.5 または 2g の S-1170 を含有のロールパンを一回の食事(単回投与)、1.5g の S-1170 の含量ロールパンを 1 日 3 食(4.5g/日)、1 または 7 回(3 または 21 回投与)、および 1g の S-1170 含有ロールパンを 1 日 2 又は 3 食(2 または 3g/日)5 日間(10 または 15 回投与)摂取した。被験者の症状は実験期間中記録され、身体検査が行われ、血液学、臨床化学および尿検査パラメーターが測定された。

スクロースエステルをオレンジジュースに溶解し単回投与したもので(プロトコルはセクション

2.1.1.3 を参照)、軟便または下痢が 2 又は 3g の試験物質を摂取した被験者の 4/6 および 3/3 に認められた。しかし、1g を単回投与したもの又は 1 日 2 回 5 日間投与したものでは認められな

った。症状の激しさは発生率と同様に用量とともに増加した。試験物質をパンに混ぜて投与したとき、軟便または下痢などの処置に関連した知見は 1.5g を単回投与した被験者の 1/5 および 2g 投与された被験者の 3/5 に見られた。頻回投与実験では処置に関連した弛緩の増加が 1.5g を 1 日 3 回、7 日間 (1-5 events) 摂取した被験者の 4/5、1g を 1 日 3 回 5 日間摂取した被験者の 2/5、および 1g を 1 日 2 回 5 日間摂取した被験者の 1/5 に見られた。弛緩以外の臨床的症状は膨満感、腹鳴、腹痛、腹部膨満、下腹部不快感および吐き気などであった。これらの症状は S-1170 の摂取 1 から 10 時間後にみられた。そして 24 時間で回復する傾向にあった。

身体検査結果または血液学、臨床化学および尿検査パラメーターで処置して関連した変化は何も見られなかった。(Mitsubishi Institute, 1994b)

評価

ヒトの認容度試験について保留の見解およびラットを用いて示された脂肪酸スクロースエステル
の NOEL がおよそ 2000mg/kg 体重/日ということから、委員会は脂肪酸のスクロースエステルおよびスクログリセリドのスクロースエステル量の仮の群 ADI を 0~20mg/kg 体重とした。1997 年再検討が行われヒトの忍容度実験の結果を求めた。

委員会はこの評価はパームオイル、ラードおよび獣脂と同様にパルミチン、ステアリンおよびオレイン酸から作られた脂肪酸のスクロースエステルに適応されたことを強調した。また、毒性学的評価はここで特記したように脂肪酸のスクロースエステルにだけに適用しエステル化の高いレベルの特徴を持つ物質ではないことを強調した。