

○シクラミン酸カルシウム及びシクラミン酸ナトリウムを含有する医薬品等の取扱いについて

(昭和四四年一〇月三〇日)

(薬発第八四九号)

(各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知)

今般、標記について別紙(1)のとおり中央薬事審議会に諮問したところ、別紙(2)のとおり答申があつた。

この答申に基づき、標記医薬品等については、今後左記のとおり取り扱うこととしたので、ご了解のうえ、指導に遺憾なきを期されたい。

おつて、これが具体的な運用については、別途通知する。

記

- 1 シクラミン酸カルシウム及びシクラミン酸ナトリウム(以下「シクラミン酸塩類」という。)を成分として配伍する医薬品等の製造(輸入を含む。以下同じ。)は、今後承認しないこと。
- 2 製造の承認及び許可を受けている医薬品等であつてシクラミン酸塩類を含有するものについては、今後その製造を中止させること。
- 3 すでに製造された医薬品等であつてシクラミン酸塩類を含有するものについては、昭和四五年六月三〇日まで猶予期間を認めることとしたが、可及的速やかにこれを含有しないものに切替えさせ、七月一日以後においてはシクラミン酸塩類を含有する医薬品等が販売されることのないようにすること。
- 4 前記1から3までの措置は、糖尿病患者用等医療上必要な医薬品については適用しないこと。

別紙1

厚生省発薬第二四七号

諮問書

中央薬事審議会

シクラミン酸カルシウム及びシクラミン酸ナトリウムを含有する医薬品等の取扱いについて、薬事法(昭和三五年法律第一四五号)第三条第一項の規定に基づき、会の意見を求める。

昭和四四年一〇月二九日

厚生大臣 ○○○○

諮問理由

現在、医薬品等に使用されているシクラミン酸カルシウム及びシクラミン酸ナトリウムの安全性に疑問が生じたので、これらの今後の取扱いについて会の意見を求めるものである。

別紙2

シクラミン酸カルシウム及びシクラミン酸ナトリウムを含有する医薬品等の取扱いについて

(昭和四四年一〇月二九日 薬審第三八号)

(厚生大臣あて中央薬事審議会会長答申)

昭和四四年一〇月二九日厚生省発薬第二四七号をもつて諮問のあつた標記については、左記のとおり答申する。

記

シクラミン酸カルシウム及びシクラミン酸ナトリウムを医薬品等の成分として配伍することについては、別添の理由によりこれを認めるべきではない。

なお、すでに製造(輸入)の承認及び許可を受けている医薬品等であつてシクラミン酸カルシウム及びシクラミン酸ナトリウムを含有するものについても、すみやかに製造販売を中止させる措置をとることが適当である。

ただし、糖尿病患者用等医療上必要な医薬品については、あらためて適切な措置を講じたうえで、その製造(輸入)及び販売を認めて差し支えない。

別添

1967年にWHOおよびFAO合同の「食品添加物専門家委員会」は、甘味料シクラミン酸塩について、実験動物および人における生物学的研究に関する広汎な資料を基に、同剤の毒性を検討し、人体に対する暫定許容量として1日50mg/kgの値を定めた。そして、また、熊本大学(一番ヶ瀬)が始めて報告したシクロヘキシルアミンを主とするシクラミン酸塩の生体内代謝産物に関する医化学的研究と、これら代謝産物の毒性研究、シクラミン酸塩の長期毒性に関するより詳細な研究などが行なわれるべきであることを要望した。

昨秋、米国FDAは、シクロヘキシルアミンをある種のラットに投与するとかなりの少量でも睾丸生殖細胞の染色体に異常をきたすことを発表した。このことが何を意味するかは、シクロヘキシルアミンについての詳細な毒性研究の結果にまたねばならないが最も危惧されたのは、子孫に及ぼす影響、とくに奇形発生の問題である。この報に接した厚生省は、直ちに厚生科学研究班(主任 小林芳人)を組織して、シクロヘキシルアミンに関する研究を開始したが、染色体に関する研究を分担した東京医科歯科大学(外村)は、人工流産胎児の培養細胞および成人リン球を材料とする試験管内実験において本剤が両細胞の染色体に異常をきたすことを認め、FDAの実験結果を確認した。一方、催奇形性試験を分担した国立衛生試験所(大森)は、妊娠ラットに本剤の種々の量を投与したところ母体に中毒を発生せしめるような大量でも、胎仔に対して奇形はもちろん他の所見においても、悪影響を及ぼさないことを認めた。

シクラミン酸塩そのものの次世代に及ぼす影響については、マウスにおいて本剤の妊娠母体への投与は、胎仔に対して悪影響を与えたとする岩手医大(田中)の報告があつた。また、一方マウス、ラット、ウサギ、イヌにおける諸家の広範囲な実験結果を基に前述のWHO/FAO委員会および1968年米国学術会議(Notional Academy of Sciences)は、本剤は催奇形性を含めて次世代に対して悪影響を及ぼすという証拠はないと評価している。

国立衛生試験所(朝比奈)では、また、ラット、モルモットおよび人におけるシクラミン酸塩の代謝に関する研究を行なってきたが、動物はもちろん人においても、シクロヘキシルアミンの生体内生成は個体によつて大巾に相異なることを認め、普通の食生活をしている50人の男子の尿を分析したところ、24時間尿についてシクラミン酸塩の排泄量は0.9~744mg、シクロヘキシルアミンを検出したものは43名で、その量は0.2~129mgであつた。

シクロヘキシルアミンの一般毒性については、その急性毒性は比較的強く、慢性毒性についてはまだ十分に研究されておらず、従つて人における安全限界は定められていない。このことは、前述の尿中シクロヘキシルアミンの実態と相まつて、シクラミン酸塩の安全性について大きな懸念を与えるものである。

最近、米国 Bio—Research Institute (E. Bojusz)は、ハムスターにシクラミン酸カルシウム0.2gを数日間投与するところによつて、組織の石灰化による心筋障害、冠動脈硬化等の生ずることを報告し、本剤の毒性について新知見を加えた。

その他、シクラミン酸ナトリウムを人間が摂取した場合、日光皮膚炎を起すという内外の報告もある。

最後に、シクラミン酸塩の発がん性について述べると、

1951年FDAはラットにおける2年間の長期毒性試験結果を報告し、最高投与量の5%飼料を与えられた群においても、がん発生を認めなかつた。

一方、今回米国におけるシクラミン酸塩使用禁止の直接の資料とみなされたFood and Drug Research Laboratory(オセー)の報告によると、シクラミン酸ナトリウムとサッカリンを10対1の割合で含む薬剤の500、1,000、2,500mg/kg(WHOの人体許容量の50倍)を1群雄35雌45匹のラットに長期間経口投与したところ2年後において最高投与量(飼料中5%)の群において、雄では12匹中5例に、雌では22匹中1例にポウコウがんの発生を、そのほかに同群雄に2例の乳頭腫発生が認められた。

なお、対照群では13匹中1例の乳頭腫を認めたのみであり、1,000mg/kg以下では1例の腫瘍発生をも認めなかつた。

このことから、検体は2,500mg/kgにおいてポウコウ腫瘍の発生頻度を高め、かつ悪性を著しく促進せしめたものと考えられる。

わが国では、がん研究補助金による研究の一環として、癌研究所(蕨岡)は予備的研究ではあるが、マウスにシクラミン酸ナトリウムでは5%、塩酸シクロヘキシルアミンでは1%含有する水を飲料水として、それぞれ10匹のマウスに長期間与え、現在前者では16か月、後者では14か月経過しているが、今までの死亡例では肉眼的に腫瘍発生を認めない。

以上のごとく、シクラミン酸塩の毒性に関しては、各種の報告があるが、今回の米国における実験により、ラットにおいて発がん性の疑いが濃厚となつた。

従つて、糖尿病患者に用いる場合のように、医療上必要性の認められる場合を除きシクラミン酸塩を医薬品等に使用することは適当でないと考えらる。