

の繁殖データに有意の差はなかった。胎児に骨格または軟組織の発達にカルナウバロウの用量に相関した影響はなかったと示している（Food and Drug Research Laboratories, Inc., 1977）。

### 3. コメント

ラットの餌に 10%のカルナウバロウを入れて食べさせた短期間の試験は投与に関する有意の毒性の影響はないとし件示していた。食餌に 0/1、0/3、1%のカルナウバロウを入れたビーグル犬の 28 週間の試験では、投与したことと関係のある毒性の影響はないと確認された。

妊娠中、0/1、0/3、1%のカルナウバロウを含む食餌を供されたラットの奇形の研究では、胎児にアドバースな影響は観察されなかった。

ウィスターラットの F1 動物によって、13 週間の経口毒性試験と繁殖試験の併合試験を行った。試験期間中、動物（両親と子ども）は 0/1、0/3、1%のカルナウバロウを入れた食餌を食べさせられた。食餌（雌のラットのために 700mg/kg bw/日と等しい）の 1%までのレベルでカルナウバロウを消費したことに関連するアドバースな影響はこの実験で観察されなかった。

突然変異の研究の結果は大部分はネガティブだったけれども、ネズミチフス菌 TA1537 と TA1538 で散発的な陽性反応が代謝活性の存在下で観察された。

### 4. 評価

委員会はカルナウバロウのために 0.7mg/kg bw の ADI を採択した。

和名：カルミン

235

No. : 235

英名：Carmine

コード：101254

CAS 登録番号：1260-17-9（カルミン酸として）

別名：

カルミン酸アルミニウムキレート

Aluminium lakes of crminic acid

収載公定書：

- 薬添規
- 食品添加物
- 粧原基・粧配規
- FDA

最大使用量：経口投与 1.8mg

JECFA の評価：0～5mg/kg bw/day

### 1 単回投与毒性

なし。

### 2 反復投与毒性

2.1 マウス（使用数は述べられていない）に、カルミン酸のリチウム塩の 1～2%水溶液を 60 日間、腹腔内投与した。唯一認められた異常は、脾臓組織の増殖であった<sup>1)</sup>。

2.2 雌雄同数の 40 匹から成る群に、0.4%水溶性寒天に含ませたアンモニア性コチニールカルミン 0、2.5、5.0、10.0 g/kg を週 5 日間 13 週間に渡って強制投与した。体重を 2 週間ごとに記録した。血球数を 3 回計測した。高用量 2 群でラットの組織に用量関連の色素蓄積が認められた以外、顕著な肉眼および顕微鏡所見はみられなかった。血液学的作用も認められなかった。高用量 2 群で多少の発育抑制が認められた。投与期間中、投与群ラットの尿および糞に着色がみられた<sup>2)</sup>。

2.3 雌雄同数の離乳ラット 50 匹から成る群にカルミンカルシウム 0、50、250、500 mg/kg 体重を 90 日間混餌投与した。血球数、血糖値、血中尿素窒素の測定および尿検査を 3 回実施した。発育、血液学的所見、その他の臨床的所見において、カルミンによる作用は報告されなかった。肉眼および顕微鏡による病理検査で顕著な所見は認められなかった<sup>3)</sup>。

2.4 ウサギ 5 匹に対して、カルミン酸のリチウム塩の 2~4% 水溶液 3~10 ml を 5~7 日間連日静脈内投与した。このような投与を 130~529 日間継続した。腫瘍は認められなかったが、脾臓組織の顕著な増殖が認められた<sup>1)</sup>。

### 3 遺伝毒性

3.1 レックアッセイ (DNA 損傷性) *Bacillus subtilis* 陰性<sup>4)</sup>

3.2 復帰変異原性 *Salmonella typhimurium* 数株 肝ミクロソーム調製物質、またはラット糞微生物叢の酵素抽出物の有無に関わらず、陰性<sup>5), 6)</sup>。

3.3.1 復帰変異原性 *Salmonella typhimurium* 4 株 (TA1535、TA1537、TA98、TA100) フェノバルビトンを前投与した動物から得られた肝ミクロソーム (S9) 分画の有無に関わらず陰性<sup>7)</sup>。

3.3.2 復帰変異原性 *Saccharomyces cerevisiae* D 株 *in vitro* で陰性<sup>7)</sup>。

3.3.3 前進突然変異性 (宿主経由試験) *Schizosaccharomyces pombe* *in vitro*、*in vivo* ともに陰性<sup>7)</sup>。

3.4 復帰変異原性 *Salmonella typhimurium* TA1538 および *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 陰性<sup>8)</sup>。

### 4 癌原性

4.1 雌雄各 66 匹のラットから成る群にカルミンを混餌投与し、50、150、500 mg/kg 体重/日のカルミンを 8 週間摂取させた。雌雄各 114 匹のラットから成る群に基礎飼料を与え、対照群とした。投与は、同群内での雌雄の交配中、妊娠中、誕生児の養育中にも投与を続けた。誕生した同腹児を用いて、同用量のカルミンを投与する雌雄各 54 匹から成る投与群、および雌雄各 90 匹から成る対照群を編成した。各動物への投与は、親動物と同用量にして、いずれかの群の生存割合がおよそ 20% になるまで継続した。その結果、生存雄性ラットは 108 週目に屠殺し、生存雌性ラットは 109 週目に屠殺した。500 mg/kg 体重/日まで混餌投与したところ、ラットの生存、発育、摂餌量、摂水量に有害作用はみられなかった。

和名: カルボキシメチルスターチNa	No.: 234
英名: Sodium Carboxymethyl Starch	コード: 110169
CAS登録番号: 9063-38-1	
別名: デンプングリコール酸ナトリウム(101247)	
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規 <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規 <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(NF: Sodium Starch Glycolate) <input checked="" type="checkbox"/> EP(Sodium Starch Glycolate) <input type="checkbox"/> FDA	
最大使用量: 経口投与 200 mg <input type="checkbox"/> GRAS	
JECFAの評価:	
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 Ames test(サルモネラ突然変異試験)、CHF細胞を用いた染色体異常試験を食品添加物(合成物190,天然物52種)を対象に実施した。Amesでは14/200、染色体異常では54/242が陽性であった。(陽性例の記述中にカルボキシメチルスターチは含まれていない)。 <sup>1)</sup> 4 癌原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性 8 ヒトにおける知見	
引用文献 1) Ishidate, M. JR. Sofuni, T. et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem. Toxicol. 1984 22, 623-636	

## 改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2004年03月03日	新規作成

3、6、12、18ヶ月後に一部のラットから、さらに終了時の全生存ラットから採取した血液試料に、投与と関連すると考えられる変化はみられなかった。同様に、3、6、9、12、18ヶ月後に実施した腎濃度試験 (renal concentration test) と尿の半定量分析、あるいは試験終了時に実施した血清化学検査および臓器重量測定においても、投与関連の変化は認められなかった。

腫瘍発生率は投与に影響せず、大半の非腫瘍性病変も投与と関連がないと考えられた。対照群と比較して全投与群では、より多数の雌性ラットに乳腺腺房過形成および乳管拡張が認められ、高用量 2 群では、より多数のラットに胃の軽度変化が認められた。高用量群雌性ラットでは、膣炎またはリンパ節浮腫を認めるラットの発生率がわずかに増加し、高用量群雄性ラットでは、肝類洞拡張を認めるラットの発生率がわずかに増加した。このような所見が投与に起因するとは考えられなかった。胎生期ラットおよび 20%の生存ラットに対して、カルミン投与は発癌性を示さず、有害事象を認めない用量は 500 mg/kg 体重/日と結論された<sup>9)</sup>。

## 5 生殖発生毒性

5.1 胎児毒性および催奇形性はマウスを用いて試験された。妊娠 8 日目のマウスにカルミンリチウムまたはカルミンナトリウムを腹腔内注射し、妊娠 19 日目に屠殺した。両投与群の胚吸収率 (20%) は対照群 (2%) よりも高かった。奇形率はカルミンリチウム投与群でおよそ 16%であり、カルミンナトリウム投与群で 2.5%であった。カルミンナトリウム投与群のマウスの中に、発育遅延胎児数の増加が認められた<sup>10)</sup>。

5.2 妊娠 6、8、10、12、14 日目のいずれかの日に、マウス群に対して 2.5%カルミンリチウム 150 mg/kg を単回投与した。最初の 3 投与日に催奇形性作用があることが認められ、最大作用は妊娠 8 日目にみられた<sup>11), 12)</sup>。

5.3 交配させた雌性ラット 30 匹から成る 4 群に、妊娠 0 日目~20 日目までカルミンアンモニウム 0、200、500、1000 mg/kg 体重を胃挿管によって連日強制投与した。同様のラット 17 匹から成る 1 群には、最高用量のカルミン投与時と同等のナトリウム、カリウム、アンモニウムイオンを摂取させるため、それらの塩化物溶液を投与した。体重、妊娠率、着床前胚損失率、生存出生児の平均数、同腹児重量【average number of live young litter weight を 2 つの項目として訳出しました】、胎児重量に有害作用は認められなかった。カルミンの最高用量群と陽イオン投与対照群では、着床部位数と着床後胚損失率が増加した。後者は、胚毒性作用ではなく、増加した着床数を維持できなかったことが理由であると考えられた。胎児に催奇形性作用は認められず、カルミン投与群胎児の骨形成は、対照群よりも高度に進行している傾向がみられた<sup>13)</sup>。

#### 5.4 3世代投与の特別試験

カルミンアンモニウム 0、50、150、500 mg/kg 体重/日を摂取するように食餌中濃度を調整し、数世代に渡って Wistar ラットにカルミンアンモニウムを混餌投与した。群構成には雌雄ラットを用い、カルミン投与群は 36 匹、対照群は 60 匹とした。適切な投与期間経過後、最初の世代 (F<sub>0a</sub> 世代) のラットを交配させて F<sub>1a</sub> 世代をもうけ、その後、第 1 世代を再び交配させて、F<sub>1b</sub> 世代をもうけた。F<sub>1a</sub> 世代から F<sub>2</sub> 世代をもうけ、F<sub>2</sub> 世代から最終の F<sub>3</sub> 世代をもうけた。

F<sub>0a</sub>、F<sub>1a</sub>、F<sub>2</sub> 世代の成獣の体重、摂餌量、摂水量、受精率、臓器重量に、投与に起因すると考えられる作用は認められなかった。F<sub>1b</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub> 世代児の剖検および臓器重量測定では、対照群と投与群間に投与に関連すると考えられる差は認められなかった。F<sub>3</sub> 世代児の病理組織学的検査でも、投与関連の作用は認められなかった。歯の萌出のわずかな遅延が F<sub>1b</sub> と F<sub>2</sub> 世代の 150 および 500 mg/kg 群で認められた以外、投与群児の生存、発育、発達は、対照群と同じであった。F<sub>3</sub> 世代の投与群児には、歯の萌出遅延は認められなかった。

奇形学的調査を行ったところ、F<sub>3</sub> 世代の全投与群の胎児は、対照群に比較し、骨格の骨形成がわずかに進行していた。催奇形性試験の F<sub>0a</sub>、F<sub>1a</sub>、F<sub>2</sub> 世代母動物の最終的な剖検では、F<sub>1a</sub> 世代の 150mg/kg 群で黄体数および着床後胚損失率にわずかな増加が認められた以外、対照群と投与群間で有意な差は認められなかった。この差も投与に関連するとは考えられなかった<sup>14)</sup>。

## 6 局所刺激性

### 6.1 皮膚感作性試験

カルミンカルシウムを含む赤色の唇軟膏を用いてパッチテストを実施したところ、唇に損傷を認める被験者 3 名は陽性反応を示した。しかし、無色の唇軟膏に対しては反応を示さなかった。各被験者は赤色の唇軟膏を試験前に使用していたため、アレルギー反応症状はカルミンに起因すると考えられた<sup>15)</sup>。

## 7 その他の毒性

なし。

## 8 ヒトにおける知見

なし。

## 引用文献

- 1) Harada, M. (1931) cited by Hartwell, J. L.: Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity, 2nd ed., 1951, p. 118

- 2) Battelle Memorial Institute (1962) Unpublished report submitted to WHO
- 3) Food and Drug Research Laboratories (1962) Unpublished report submitted to WHO
- 4) Kada, T., Tutikawa, K. & Sadaie, Y. (1972) In vitro and host-mediated rec-assay procedures for screening chemical mutagens and phloxine, a mutagenic red dye detected, Mutation Res., 16, 165-174
- 5) Brown, J. P. & Brown, R. J. (1976) Mutagenesis by 9,10-anthraquinone derivatives and related compounds in Salmonella typhimurium, Mutation Res., 40, 203-224
- 6) Brown, J. P., Roehm, G. W. & Brown, R. J. (1977) Mutagenicity testing of certified food colours and related azo, xanthene and triphenylmethane dyes with Salmonella/microsome system, Environ. Mutagen Soc. 8th Ann. Meet., Abst. p. 33
- 7) Barale, R. et al. (1978) Evaluation of potential mutagenic activity of carminic acid. In: Galli, C. L., Paoletti, R. & Vettorazzi, G., eds, Proceedings of the International Symposium on Chemical Toxicity of Food, Elsevier, North Holland Biomedical Press
- 8) Haveland-Smith, R. B. & Combes, R. D. (1980) Screening of food dyes for genotoxic activity, Foods Cosmet, Toxicol., 18, 215-221
- 9) Ford, G. P. et al. (1981) Unpublished report from B.I.B.R.A., submitted to WHO. Long-term study in rats with carmine of the cochineal using animals exposed in utero, Report, 230/1/81
- 10) Schluter, G. (1970) Uber die embryotoxische Wirkung von Carmin bei der Maus (Embryotoxic action of carmine in mice), Z. Anat. Entwickl.-Gesch., 131, 228-235
- 11) Schluter, G. (1971a) Effects of lithium carmine and lithium carbonate on the pre-natal development of mice, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak., 270, 56-64
- 12) Schluter, G. (1971b) Time-response relationship of embryotoxic effects of lithium carmine in mice, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak., 270, 316-318
- 13) Gaunt, I. F., Clode, S. A. & Lloyd, A. G. (1976) Unpublished report from B.I.B.R.A., submitted to WHO. Studies of teratogenicity and embryotoxicity of carmine in the rat, Report, 162/1/76, July 1976

- 14) Grant, D., Conning, D. M. & Hawkins, R. I. (1979) Unpublished report from B.I.B.R.A, submitted to WHO. Multigeneration toxicity studies in rats with carmine of cochineal, Report, 230/1/79, December 1979
- 15) Sarkany, R. H., Meara, R. H. & Everall, J. (1961) Cheilitis due to carmine in lip salve, Trans. St. John's Hosp. derm. Soc. (Lond.), 48, 30-40



和名:	カルメロースカリウム	No.:	237
英名:	Carmellose Potassium	コード:	111964
CAS登録番号:			
別名:	カルボキシメチルセルロースカリウム、CMC カリウム、繊維素グリコール酸カリウム、Potassium Carboxymethylcellulose		
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP( ) <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input type="checkbox"/> 食添( ) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規( ) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input type="checkbox"/> USP/NF( ) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA		
最大使用量:	経口投与 <input type="checkbox"/> GRAS( )		
JECFAの評価:	該当文献なし。カルメロースナトリウムを参照されたい。		
	1 単回投与毒性 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 8 ヒトにおける知見		
引用文献			

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月19日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed: carmellose potassium, carboxymethylcellulose potassium, CMC potassium)

和名:	カルメロースカルシウム	No.:	238
英名:	Carmellose Calcium	コード:	110837
CAS登録番号: 9050-04-8			
別名:	カルボキシメチルセルロースカルシウム、CMC カルシウム、繊維素グリコール酸カルシウム、 Calcium Carboxymethylcellulose		
収載公定書:	<input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規( ) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規( ) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input checked="" type="checkbox"/> FDA		
最大使用量:	経口投与 2.5g、舌下適用 15mg、歯科用及び口中用 11.2mg、殺虫剤 <input type="checkbox"/> GRAS( )		
JECFAの評価:	<p>該当文献なし。カルメロースナトリウムを参照されたい。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 単回投与毒性</li> <li>2 反復投与毒性</li> <li>3 遺伝毒性</li> <li>4 癌原性</li> <li>5 生殖発生毒性</li> <li>6 局所刺激性</li> <li>7 その他の毒性</li> <li>8 ヒトにおける知見</li> </ol>		
引用文献			

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月19日	新規作成(検索式: MEDLINE/PubMed : carmellose calcium, carboxymethylcellulose calcium, CMC calcium)

## 2. 生物学的データ

### 2.1.1 吸収、分布と排泄

酵素処理加水分解したカルメロースナトリウムとカルボキシメチルセルロースの吸収と排泄を、それぞれカルボキシメチル群で<sup>14</sup>C標識して、ラットで5日間以上比較した。体内の残存放射能の分布を測定した。標識物質は適当な比活性になるように、'Solka Floc'カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース水解物で薄めた。探索試験のあと、4匹の雄と4匹の雌の通常のWistar Wag/Rijラットの2群に、どちらかの検体の5%を含む食餌を14日間慣らされた。その後凡そラット当り10 $\mu$ ciと同等の500mg/kg bwを食餌時に、適切な標識物を与えた。尿と尿は嘔吐20 間までの間隔で集められた。48時間までの間隔で、呼気中の二酸化炭素を集めた。120時間後、ラットは殺処分され、胃腸の消化管の内容物とカーカスを含めて、21の器官や組織が集められた。血液は血漿と細胞に分けられた。

排泄物中の標識物の量に、2つの化合物の間に小さな違いが見られた。投与した量の大部分(群の平均90-99%の範囲)が尿中に、尿ではより少ない量(1.3-2.0%)、呼気(0.6%-0.9%)とカウントされた。呼気中<sup>14</sup>C二酸化炭素の最高点は、投与後最初の2時間以内にあり、著者はこれは低分子化合物の分解によると示唆した。カルボキシメチルセルロースを与えた場合よりも酵素処理で加水分解したものを与えたほうが、カーカス中の放射能が若干高かった。同じような影響が個々の器官、組織、体液にも見られた。最も大きい量が脂肪、皮膚、筋、肝臓、小腸、血球、血漿に見つけられた。酵素処理水解物と母体ノカルボキシメチルセルロースの両方とも組織内濃度はほかの組織よりも肝臓と副腎でかすかに高かった。

以下省略

### 2.2.1 短期毒性試験

#### ラット

生後約8週の20匹の雄と20匹の雌のCrl:WI(WU)BRラットの群に、小麦でんぷんを10%含んだ基本食餌(対照)か、または2.5、5、10%のカルメロースナトリウムを含んだ食餌、または小麦でんぷんと等量の酵素処理加水分解カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロースを含んだ食餌を与えた。食餌は雄に91から95日間与え、雌には98から102日間与えられた。眼科的検査を13週に行った。血液学的検査は雄85日目、雌89日目にそれぞれの群のそれぞれの性の10匹から血液を取って実施した。88日目に雄、95日目に雌のグルコースのレベルを含む19の臨床的生化学的パラメータを分析した。一方、その他の測定は剖検時になされた。

1匹の処置ラットが実験の途中で食餌投与に関係付けられない原因で死んだ。どちらかの検体を10%供与されたラットは下痢を起こしたが、健康そうであった。試験の終わりに、10%の食餌を食べさせた雌のラットの平均体重は対照群よりかなり低かった。用量に相関した摂水量の増加が4週、8週、11週に見られた。高用量の動物の摂餌量は低用量のラットより多くなりがちだったが、10%群の食事効率ほんの僅か低めであった。10%のカルボキシメチルセルロースを与えた食餌量は、1日1匹当たり雄が19g、雌が14gであった。これは6200と6800mg/kg bw/日に相当する。10%のカルメロースナトリウムを与えた雄と雌は1日1匹当たり19gと14gで合計数は一致している。これは5900と6600mg/kg bw/日に相当する。

眼科的検査は高用量において、投与に関係した変化が見られなかった。血液学的検査で

たった一つ重要な変化が見られたのは、カルメロースナトリウムを食べさせた雌にヘモグロビン濃度とヘマトクリット値のかすかな減少があったことであった。臨床化学検査はカルメロースナトリウムと元のカルボキシメチルセルロースの両方で、A I P と G P T の散発的および用量に関連した増加の徴候を示した。これは雄のラットでより明らかであった。尿のカチオン排泄、特にナトリウム、クエン酸塩の排泄は食べさせられた食餌の調合と性別によって変化した。これは尿量とpHの増加と尿の濃度の減少に関連した。尿の半定量試験と顕微鏡的所見は、どの方法においても、混ぜたこと、または用量相関の毒性とは関係しなかった。盲腸(内容の有無を含め)の絶対的および相関的な重量は、剖検時に盲腸拡大として記録されたが、すべての処置動物でかなり増加し、用量一反応相関を示した。委員会はこれらの変化は、バルク効果のある、消化しにくい繊維を食餌中に混ぜたためと認めた。

死後に採った消化管の切片の観察は、高用量の動物の液体摂取の増加と一致した。そして病理組織学的変化とも一致した。相対的な腎臓重量は高用量の動物はすべてかなり増加していた。こゝでも明らかな用量相関があった。カルメロースの高用量群の雄とカルボキシメチルセルロースの低用量群雄における乳頭状の尿道内皮過形成と腎盂石灰化を含めた統計的に有意の病理組織学的変化は、一般的には僅かあるいはごく僅か程度付けられるものであった。両検体の10%群に見られた膀胱の単純かつ乳頭上皮過形成は一般的には軽微なものであったが、雌よりも雄で多かった(Bar et al.,1995; Til, 1992)。これらの変化は基本的飼料の凡4倍であった食餌中のナトリウム濃度に帰せられるものであった(Lalich et al.,1974; Bar, 1997)。

### 3.コメント

委員会は、カルメロースナトリウムと元の原料のカルボキシメチルセルロースと比較しての特質を検討した2つの試験を再考査した。1つ目は0、2.5、5、10%のどちらかの検体を含んだ食餌を与えた雄と雌のラットで、90日間の毒性試験であった。2番目はラットでこれら2つの検体の吸収、分布、排泄の比較試験であった。

腎臓と膀胱における病理組織学的変化がカルメロースナトリウムと元の混合物のどちらかを供与されたラットにおいての90日間の試験で報告された。それは腎重量の変化、尿量増加、尿中のある種のイオンの排泄の増加に関係付けられた。盲腸の拡大も報告された。比較のために、委員会は第35回の会合で再検討されていたカルボキシメチルセルロースの毒性の試験を考慮した。そして、初期の試験では動物種、カルボキシメチルセルロースの飼料中濃度、曝露期間は対応しており、器官重量あるいは病理組織学的所見の変化も今会合で検討した90日間試験の報告と対応するものである、ことが認められた。

腎臓の形態変化が高用量のカルメロースナトリウムと低用量のカルボキシメチルセルロースの投与を受けた雄に起きたことから、委員会は、反応は毒性学的関与はない、とした。認められた膀胱上皮の過形成は、一般的には軽度あるいは極軽度と程度付けされるものであり、両検体を10%含有する飼料を与えた雄ラットに発現したものである。委員会は、これは、新しい試験で用いた系統のラットにおけるナトリウムイオンの高摂取による反応を示すものと結論した。ナトリウムの追加投与(対照群の食餌に比べ凡4倍量)観察された病理組織学的変化および尿排泄の変化が招来されたのかも知れない。また、盲腸の腫大、下痢、およびその他の二次的变化は盲腸や大腸に吸収されないで溜まった水溶性検体の所為であり、毒性学的有意のものではないと、考えられた。カルメロースのNOELは600

0 mg/kg/日相当であった。

代謝の研究は、カルボキシメチルセルロースが消化管を通過することで、モノマー単位の結合の部分的な分解を生じ、酵素処理加水分解カルボキシメチルセルロースと相応する分子量のものになることを示した。二つの検体の標識体を投与した後、尿、尿、および呼気中に排泄される標識体の量は殆ど同一で、さらに両者の最終消化物はラットでは類似する、という証拠を提示している。

#### 4. 評価

委員会はこれらの類似性はカルボキシメチルセルロースとカルメロースナトリウムの間で毒性学的に有意の差がないことと一致している、と結論した。従って、委員会は「特定しない」というグループ A D I に、エチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、メチルエチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムと一緒に、後者（カルメロースナトリウム）を含めた。

和名:	含水二酸化ケイ素	No.: 247
英名:	hydrated silicon dioxide	コード 106575
CAS登録番号: 7631-86-9		
別名: ホワイト・カーボン		
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP( ) <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input type="checkbox"/> 食添( ) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規( ) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input type="checkbox"/> USP/NF( ) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA		
最大使用量: 経口投与 3.8 g、一般外用剤 42.9 mg/g、歯科外用及び口中用 6 mg/g、殺虫剤 30 mg/g <input type="checkbox"/> GRAS		
JECFAの評価:		
<b>1 単回投与毒性</b> 1.1 LD <sub>50</sub> <sup>1)</sup> ラット経口: >22,500 mg/kg マウス経口: >15,000 mg/kg 1.2 LD <sub>100</sub> <sup>2)</sup> マウス静注: 1-2mg(コロイド)、25mg(結晶) ウサギ静注: 30-70mg モルモット腹腔: 1-2mg(コロイド)、30mg(結晶) ウサギ吸入: 300mg/cu 1.3 LD <sub>30</sub> <sup>2)</sup> ラット腹腔内: 100mg(非晶体、粒子径30%<0.02um) 1.4 50mgをラット単回気管内投与することにより肺小葉に細網線維結節(60日)、膠原性結節(120日)が観察された。 <sup>2)</sup>		
<b>2 反復投与毒性</b> 2.1 珪藻土のげっ歯類気道内滴下により、肺に結節性線維化を生じた。 <sup>3)</sup> 2.2 モルモットに珪藻土(二酸化珪素平均含量60 mg)を37-50週暴露させることにより、肺に広汎な肉眼的あるいは顕微鏡的病変が観察された。 <sup>3)</sup> 2.3 ラットを非晶型珪素(粒子系1μ:1mg/cu)を暴露することにより肺リンパ管周囲に血球細胞及びリンパ球の浸潤が認められた。肺胞が泡沫細胞で満たされた結果、鬱血による肺気腫を生じた。 <sup>5)</sup> 2.4 ICRマウスにシカゲルポリマーを腹腔内投与することにより、壊死性腎症または壊死性腎症様の腎障害を認めた。 <sup>6)</sup> 2.5 シカゲルを(0.5u、30,000個/mL、18h/day、5days/w) 420日間ラットに暴露した。220日でレチクリン線維より成る珪素結節が、300日で膠原性結節が観察された。 <sup>2)</sup> 2.6 定型的珪素結節をみない報告例:ラットに12週間吸入することにより(40mg/cu、<3um)肺胞にリボ蛋白の蓄積が観察された。広範囲の肺胞にシッフ反応陽性の好酸性顆粒の蓄積が認められた。スタン親和性の脂肪およびシッフ陽性の泡沫細胞及び顆粒が観察された。 <sup>2)</sup>		

### 3 遺伝毒性

#### 3.1 変異原性

サルモネラ復帰突然変異陰性<sup>2)</sup>

### 4 癌原性

4.1 非晶型珪素を、げっ歯類に複数経路で投与した。殆どの試験で癌の発生は認められなかった。ハムスターの腹腔内、気管内投与ではリンパ肉腫の発生、肺腫瘍発生のわずかな増加が認められた。<sup>2)</sup>

### 5 生殖発生毒性

5.1 0.0082-1.82mgのコロイド珪素を5日齢発育鶏卵の羊膜腔に投与したが、発生障害は認められなかった。<sup>2)</sup>

### 6 局所刺激性

### 7 その他の毒性

7.1 ウサギの硝子体内投与により、網膜壊死及び脈絡膜萎縮が観察された。<sup>4)</sup>

### 8 ヒトにおける知見

#### 引用文献

- 1) Hartley, D. and H. Kidd (eds.). The Agrochemicals Handbook. 2nd ed. Lechworth, Herts, England: The Royal Society of Chemistry, 1987.
- 2) IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT.
- 3) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 5th ed. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1986.520
- 4) Grant, W.M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986. 809
- 5) Thienes, C., and T.J. Haley. Clinical Toxicology. 5th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1972
- 6) JIR'ASEK ET AL; CESK PATOL 14 (4): 202-12 (1978)

#### 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年03月05日	新規作成

和名:	5'-グアニル酸二ナトリウム			No.:	281
英名:	Disodium 5'-Guanylate			コード:	520354
CAS登録番号: 5550-12-9					
別名:	グアノシン5'-リン酸二ナトリウム				
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP( ) <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <input type="checkbox"/> 粧原基・粧配規( ) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input type="checkbox"/> USP/NF( ) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA				
最大使用量:	経口投与 1.5mg <input type="checkbox"/> GRAS( )				
JECFAの評価:	ADIを特定しない。 委員会は得られたデータをもとに5'-イノシン酸二ナトリウムと5'-グアニル酸二ナトリウムの合算した1日摂取量は、毒性学的に有意ではないと結論付けた。そして、以前設定したADIの「特定しない」ことを再確認した。なぜなら、食餌中自然に起こるnucleotidesを毎日摂取することと比較して、これらの物質を調味料として使うことからこれらの物質に曝露されることはより低いからである。委員会は安全性に基づいてこれらの物質について食品にラベルを貼るべきであると勧告する理由が見つからないとした。				
<b>1 単回投与毒性</b>					
1.1 LD <sub>50</sub> <sup>1)</sup>					
	Mouse	M&F	oral	>10,000	Usui et al., 1971
	Mouse	M	oral	15,000	Ichimura & Muroi, 1973
	Mouse	F	oral	16,300	Ichimura & Muroi, 1973
	Mouse	M	s.c.	5,050	Ichimura & Muroi, 1973
	Mouse	F	s.c.	5,050	Ichimura & Muroi, 1973
	Mouse	M	i.p.	6,800	Ichimura & Muroi, 1973
	Mouse	F	i.p.	5,010	Ichimura & Muroi, 1973
	Mouse	M	i.v.	3,580	Ichimura & Muroi, 1973
	Mouse	F	i.v.	3,950	Ichimura & Muroi, 1973
	Mouse	M	i.v.	3,800	Shimamoto et al., 1974
	Rat	M&F	oral	>10,000	Usui et al., 1971
	Rat	M	oral	17,300	Ichimura & Muroi, 1973
	Rat	F	oral	17,300	Ichimura & Muroi, 1973
	Rat	M	s.c.	3,550	Ichimura & Muroi, 1973
	Rat	F	s.c.	3,400	Ichimura & Muroi, 1973
	Rat	M	i.p.	4,750	Ichimura & Muroi, 1973
	Rat	F	i.p.	3,880	Ichimura & Muroi, 1973
	Rat	M	i.v.	2,720	Ichimura & Muroi, 1973
	Rat	F	i.v.	2,850	Ichimura & Muroi, 1973
<b>2 反復投与毒性</b>					
2.1 ラット					
2.1.1 雄10匹の群に0%、0.1%、また1%の5'-グアニル酸二ナトリウムを3ヶ月と6ヶ月毎日食餌で与えた。著者は、自発的行動、体重、摂餌量、血液学的検査、検尿、肉眼的検査、病理組織学的検査に書き留められるような有意の異常はなかったと述べた。しかしながら、それぞれの群のほんの					



2、3例だけのデータなので、著者の結論は確認されていない。<sup>1)</sup> (Usuiら, 1971)

2.1.2 雄と雌のラット(群のサイズを明示していないが10匹/性/群)に24ヶ月間、0%、1%、2%の50:50mixを食餌で与えた。雄は平均1日427と864mg/kg bw/日、雌は528と1026mg/kg bw/日を摂取した。著者は処置群のなかで、体重、食餌利用、摂餌量、死亡率、また健康状態に違いはなかったとしている。小数例の結果から、病理的所見を解釈することは難しい。5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムの50:50混合物を含む食餌の摂取に関連する腫瘍は増加しなかったと報告された。雄ラット(3/9 in both 50:50 mix-fed groups, 1/9 in control)に睾丸萎縮が少し増えた。高濃度を与えたメスのラット(5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムの50:50混合物2%を与えた雌の10匹のうち6匹、5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムの50:50混合物1%を与えた雌の10匹のうち2匹、管理された雌10匹のうち2匹)に副腎の腫大が増加した。50:50混合物の摂取は本実験条件下では腫瘍の発現頻度、腫瘍の型又は種々の器官の病変に影響はなかった。<sup>1)</sup> (Usui et al., 1971)

2.1.3 雄のラット(群のサイズを明示していないが、見たところ研究の初めには10)に、6ヶ月間、0.2、0.4、0.8、2%の5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムの50:50混合物を食餌で与えた。それぞれの群の3匹のラットは肺の感染で途中で死んだ。平均のリボチド摂取量は0.2%投与の群では30.8mg/日、0.4%投与の群では63mg/日、0.8%投与の群では123.5mg/日、2%投与の群では308.6mg/日であった。体重、ヘモグロビン、赤血球、白血球、血液学的検査(血液のパラメータは1群5匹だけを測定した)において、対照ラットと比べて投与されたラットは何も変化がなかった。器官重量に散発的な統計的に有意な変化があったが、用量関係はなかった。投与で腎臓の重量が増える傾向があったが、これは統計的に有意ではなかった。委員会は、いくつかの統計的所見が異例であると報告されたため、この統計を信頼できると考えなかった。

同じ試験グループが報告した追加の試験は3ヶ月間50対50mixの0.8%と4%の投与を含んでいたが、3ヶ月の結果の一部は6カ月実験の報告の中で議論されているが、3カ月実験のデータそのものは独立した報告がなされていない。<sup>1)</sup> (Usui et al., 1971)

## 2.2 イヌ

2.2.1 0、2、5または10%のレベルで50:50の混合物を4週間食餌中与えられた雄1匹と雌1匹のビーグル犬の群によって、予備試験を行った。3~6週間の期間、10%の群は体重を少し減らした。器官重量、組織学的試験を含んだすべての死後所見はすべての群(予備研究のためにデータは何も提出されなかった)でノーマルだった。ビーグル犬(4頭/税/群、試験のスタート時、4ヶ月だった)は0、0.1(平均30-40mg/kg bw毎日)、1.0(平均26-28mg/kg bw)または2.0(平均51-93mg/kg bw毎日)50:50混合物を2年間食餌に混ぜて与えた。臨床徴候と摂餌量は毎日記録した。摂水量は1ヶ月ごとに調べた。血中電解質、アラントイン値、尿酸を含む検眼鏡検査、尿分析、血液学的検査、血液生化学検査は、投与前、試験開始後、1、2、4、6、9、12、15、18、21、24カ月後になされた。実験の数ポイントで測定した血中アラントインと尿酸値は上昇し、時には用量依存性が見られた。即ち、アラントイン(mg/dl)は8週では全ての群で(対照群2.11に対し、0.1%群2.42、1%群2.58、2%群2.67)16週では2群で(対照群2.03に対し、0.1%群2.67、1%群3.23)、92週では全ての群で(対照群1.82に対し、0.1%群2.43、1%群3.04、2%群2.90)上昇が見られた。一方、尿酸(mg/dl)は26週では2群で(対照群0.70に対し、1%群0.96、2%群1.19)、103週では1群でのみ(対照群0.51に対し1%群1.00)上昇した。これ以外に、被検物質投与に起因する注射すべき所見はなかった。<sup>1)</sup> (Worden et al., 1975)

## 3 遺伝毒性

3.1 5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムを50:50で混ぜたものをサルモネラ/マイクロゾームテスト(代謝活性がある場合とない場合)で、遺伝毒性を調べるためにテストした。チャイニーズハムスターの線維芽細胞(代謝活性化なし)を使って、in vitro 染色体異常の試験を行った。すべての物質はサルモネラ/マイクロゾームテストでは陰性だった。染色体異常の検査はすべての物質が陽性だった。5'-グアニル酸二ナトリウムでは、D20(観察したメタファーゼの20%に構造異常が検出される量)は15.2mg/mlで、TR(単位用量当たり交叉型の異常を持つ細胞の出現頻度)は0.8。50:50の混合物では、D20は1.99mg/mlとTRは4.75。<sup>1)</sup> (Ishidate et al., 1984)

## 4 癌原性

## 5 生殖発生毒性

### 5.1 マウス

- 5.1.1 14匹の妊娠したマウスの群に、妊娠8～13日目の期間、胃管を介して、0または2000mg/kg bw/日の50:50混合物を与えた。19日目に胎児を帝王切開で取り出した。次のパラメータを測定した。胚着床数、死亡胎児数、体重、性別、外部・内臓の奇形、骨格の奇形であった。著者は、測定したいずれのパラメータにも処置の影響は見られなかったと報告した。<sup>1)</sup> (kaziwaraら,1971)
- 5.1.2 妊娠した雌のマウスに妊娠10日目に0、250、500または1000mg/kg bwイノシン酸をi.p.注射した。又は妊娠13日目に500又は1000mg/kg bwをi.p.注射した。マウスは妊娠19日目に殺処分し、胎児死亡と着床痕を調べた。生存胎児は取り出し、体重、外部奇形、骨格奇形を調べた。対照値は体重、1.40、新生児死亡率が6.5%、骨格奇形0%、外部奇形0.5%、皮下血腫が0%であった。10日目に注射した母親からの胎児は新生児死亡率の増加(16.5%)、平均体重(1.35)の減少、骨格奇形を持つ生存新生児のパーセントの増加(14.0%)であった。1000mg/kg bwを投与した時、平均体重(1.33)の減少、骨格奇形を持っている生存新生児のパーセントが増えた(15.3%)。500mg/kg bw投与のとき、平均体重(1.35)が減った。250mg/kg bw投与の時、骨格奇形を持つ生存新生児のパーセントが増えた(12.4%)。13日目の1000mg/kgbwの投与では新生児死亡率(24.6%)の増加、平均体重(1.31)の減少が、500mg/kg bwの投与では新生児死亡率(12.4%)の増加、平均体重(1.37)の減少が見られたが、いずれの群においても骨格奇形の増加は認められなかった。<sup>1)</sup> (Fujii et al., 1972)

### 5.2 ラット

- 5.2.1 9匹の妊娠したラットの群に、妊娠9～15日目の日から、胃管を介して、0、または100mg/kg bw/日の5'-グアニル酸二ナトリウムを投与した。21日目に胎児を帝王切開で取り出した。次のパラメータを測定した。胚着床数、死亡胎児数、体重、性別、外部・内臓の奇形、骨格の奇形。著者は、測定したいずれのパラメータにも処置の影響は見られなかったと報告した。<sup>1)</sup> (kaziwaraら,1971)
- 5.2.2 9匹の妊娠したラットの群に、妊娠9～15日目の日から、胃管を介して、2000mg/kg bw/日、50:50の混合物を投与した。21日目に胎児は帝王切開して取り出した。測定パラメータは上記と同じであった。胎児の性の率が変わった。雄雌比は対照群1.11、処置群0.64)。この変化の有意性について、著者は言及していなかった。ほかのパラメータには変化が見つけられなかった。<sup>1)</sup> (Kaziwaraら,1971)
- 5.2.3 3世代、それぞれの世代で雌20匹と雄10匹のラットに0、0.1、1.0、2.0%の50:50混合物を含んだ食餌を与えた。それぞれの世代で、2回子どもを産ませた。次の世代のための親の群は2度目の子どもから選んだ。親の群はおそらくランダムに選ばれたわけではない。離乳時、平均的な体重の子どもを可能な限りたくさんの子どものなかから選んだ。親で、死亡率、体重変化、摂餌量、交尾行動、妊娠率、妊娠期間を評価した。すべての新生児は生まれて12時間以内に外部の異常を調査した。21日目、それぞれの世代の初めて妊娠した子どもと2度目の過剰な子どもは殺した。そして、内外の異常を調査した。3世代目の雄10匹と雌10匹(対照と2%の50:50混合物を与えられた群のみ)は膀胱、膀胱、長管骨、胃、大腸、小腸、骨髄の塗抹標本の組織検査を詳しく行った。また、脳、肝臓、心臓、下垂体、脾臓、甲状腺、腎臓、胸腺、副腎、肺臓、生殖腺については重量を測定した。3代目の追加の雌雄各10例では、骨格の検査を行った。結論として投与に関連した影響は、どの用量レベルにおいても認められなかった。しかし、著者は50:50混合物投与ラットでは対照群に比し、初代では同腹仔数(litter size)が多くなる傾向を、2代目では少なくなる傾向を報告している。同様に仔獣の死亡率は対照群に比し、初代では低下し、2代目では上昇する傾向が見られた。これらの傾向は2世代及び3世代の1%投与群で統計的に有意であったが、用量依存性は認められなかった。また50:50混合物投与ラットでは用量に依存した骨格変異(胸椎体2分裂(bipartite thoracic centrum)、第7胸椎(seven sternebra)、過剰肋骨(extra ribs)の増加が見られた。しかし、雌雄各10匹のみの検査結果であるため、これらの所見の関連性は不明瞭であると著者は報告している。ちなみに骨格変異の頻度は対照群(雄20%、雌20%)、同0.1%群(雄10%、雌30%)、同1.0%群(雄50%、雌30%)、同2.0%群(雄80%、雌40%)であった。著者は今回の実験におけるこれらの所見は最終的には毒性学的な意義を有していないと結論付けている。<sup>1)</sup> (Palmer, 1975)

### 5.3 ウサギ

5.3.1 妊娠したウサギに普通の食餌を(12匹)、また、0.2gの5'-グアニル酸二ナトリウム、または2.0gの5'-グアニル酸二ナトリウムを妊娠6~18日目の日から食餌に混ぜて与えた(9から10匹の群)。それぞれの群の4匹の雌親を除いてすべては29日目に殺処分した。残った雌親は自然分娩に任せた。新生児は生後30日まで観察した。体重にアドバース影響は記録されなかった。2g/kg bw/日を含んだ食餌を与えたウサギは摂餌量を減らした。着床数は対照群と違わなかったが、2g/kg bw/日を与えられた群の胎児の死亡率は対照より低かった。全ての5'-グアニル酸二ナトリウムを与えられた群は骨化の遅れを示したが、処置による特異的な骨格異常は無かった。胎児の数には影響はなく、0.2g/kgを投与された群の生存率は離乳時対照群より大きかった。子ども平均体重は普通であったと報告された。どの投与群の子どもにも、有意な奇形は観察されなかった。<sup>1)</sup>(Jojimaら, 1973)

### 5.4 ニワトリ

5.4.1 ニワトリの胚に4日目に黄身の囊へグアノシンを注入した。卵1つにつき、2~12mgの範囲。65の胚に注射して、10日目に49生き残った。18日目には45生き残った。6個の胚は11から18日目に異常を示した(12%)。この系におけるグアノシンのおおよそのLD50は1つの卵につき8mgであると見積もられた。グアノシンはこのシステムでは有毒でも催奇形性でもなかった。<sup>1)</sup>(Karnofsky et al., 1961)

### 5.5 サル

5.5.1 妊娠21~30日目まで、妊娠したカニクイザル2頭に500mg/kg bw/日の50:50混合物を、3頭に1000mg/kg bw/日の50:50混合物を胃管を介して投与した。100日目に胎児は帝王切開で取り出した。測定したパラメータは体重、性差、肉眼的な外見・内臓の奇形、骨格の奇形であった。全ての雌はなんらかの処置の影響を示したと報告された。500mg/kg bw/日50:50の混合物を与えられたサルは4日または9日間軟便であった。1000mg/kg bw/日50:50を投与されたすべてのサルは下痢をした。激しい下痢を呈した3頭のうちの1頭は膣出血したので、投与を6日後中止した。試験の間、500mg/kg bw/日を投与され、体重が増えていない1頭を除いては、試験した動物の体重は対照動物と似通っていた。著者は、500mg/kgの投与を受けたサルから生まれた1頭の胎児が、病理組織検査で鬱血した脾臓肥大を生じていると報告した。内臓及び骨格奇形は投与群でも対照群でも認められなかった。骨格変異としての頸肋骨(cervical rib)は対照群の胎仔で1例、500mg/kg bw投与群の胎仔で2例、1000mg/kg bw投与群の胎仔で1例認められた。<sup>1)</sup>(Kaziwara et al., 1971)

## 6 局所刺激性

## 7 その他の毒性

## 8 ヒトにおける知見

### 8.1 誤用

### 8.2 その他

8.2.1 3人の健康なヒトに0、250、500、1000、2000、4000mg/日の5'-グアニル酸二ナトリウムと5'-イノシン酸二ナトリウムの50:50混合物を与えた。3食に均等に分けて与えた。250から4000mg/日までの段階的増量方式で5日間投与して、血中および尿中の尿酸値を投与前と最終2日間に各用量毎に測定した。尿酸値は血中、尿中ともに1000mgまでは増加しなかったが、2000と4000mg/日では、血中、尿中ともに有意の増加を生じた( $p < 0.05$ )。2000mg/日の測定値(血中尿酸値: 6.9mg/dl; 尿中尿酸値: 0.6g/日)は、基準値(血中: 6.3mg/dl; 尿中: 0.6g/日)を上回るが、正常範囲内である、しかし、4000mg/日では通常の範囲を超えて上昇(血中: 8.6mg/dl; 尿中: 1.1g/日)した、と著者は述べている。(Mitoya et al., 1972) この文献では正常範囲は記述されていないが、コジマ(1974)は血中尿酸塩の正常値は969名の痛常人平均値として $5 \pm 1$ mg/dlで、尿中尿酸の平均値は8.1mg/kg bw/24hrであると報告している。

## 引用文献

- 1) Ekelman K and Raffaele KC. WHO Food Additive Series 32. Disodium 5'-guanylate and Disodium 5'-inosinate. (accessed ; January 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je06.htm> )

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
1	2004年1月19日	新規作成