

和名: クエン酸トリエチル	No.: 284
英名: Triethyl Citrate	コード 108905
CAS登録番号: 77-93-0	
別名: トリエチル2-ヒドロキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボキシレート、 triethyl 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate	
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 checked="" type="checkbox"/> USP/NF(27/22) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input checked="" type="checkbox"/> FDA	
最大使用量: 経口投与 152.8mg <input checked="" type="checkbox"/> GRAS(184.1911)	
JECFAの評価: クエン酸はJECFAの第9回セッションにて評価され(1966)その折にはADI無制限と規定された。クエン酸トリエチルは生体内でその構成成分であるクエン酸とエタノールに加水分解される。2年間の投与試験の結果、ラットの耐用量は2g/kgであり、イヌの6ヶ月投与では耐用量は0.25mL/kgであった。細菌を用いた試験では変異原性は示さなかった。その後第23および25回FAO/WHO Expert Committee on Food AdditivesにてADIを0-10mg/kgに設定された(Annex 1, Ref. 5056)。1999年の第53回meetingでは1984年に設定されたADI 0-20mg/kgが維持されている。実際にフレーバーとして添加摂取されている程度では特に安全性に問題はないとされている。	
1 単回投与毒性 1.1 LD ₅₀ ラット 経口投与 8000mg/kg (Finkelstein & Gold, 1955) ネコ 経口投与 4000mg/kg (Finkelstein & Gold, 1955)	
2 反復投与毒性 2.1 マウス 2.1.1 20匹のマウスにクエン酸トリエチルを350mg/kg、14日間腹腔内反復投与した結果、対照群に比して軽度の成育抑制がみられたが、赤血球数、白血球数、凝固時間、ヘモグロビン量に違いはみられなかった。2例の剖検の結果、肝臓、肺、腎臓に組織学的変化はみられなかった。	
2.2 ラット 2.2.1 若齢ラットにクエン酸トリエチルを、投与開始時の用量として1, 2および4mg/kg、8週にわたり給餌した(Finkelstein & Gold, 1955)。尿検査、血球数、成長評価を定期的実施したところ、毒性的影響は認められなかった。剖検では、胸腔、腹腔内器官に異常はみられず、心臓、肺、胃腸管、肝臓、脾臓、膵臓、脾臓および腎臓の組織学的所見は、無処置対照群と違いがなかった。	
2.2.1 雌雄各15匹3群の離乳SDラットにクエン酸トリエチルを0.33, 1.0および3.0%添加した飼料を2年間投与した(LaWall & Harrison, 1954)。初期の投与量は0.2~2.0g/kgだった。体重増加、摂餌量は飼料添加量の多いほど対照群と比して低かった(結果には特定の数値は出されていない)。血液検査、尿検査、生存性、剖検所見、組織学的評価のいずれにおいてもこの物質による毒性的影響はみられなかった。	
2.3 ネコ	

2.3.1 ネコにLD50の7%(280mg/kg)にあたる量のクエン酸トリエチルを8週間連投した結果、体重、血球数、ヘモグロビン、血糖、血液窒素(blood nitrogen)の値はそれぞれ対照群と違いがなかったが、投与4~5回目以降から虚弱、運動失調、沈鬱が発現し、増悪した。投与を止めてから24~96日のうちに動物は快復した(Finkelstein & Gold, 1959)。

2.4 イヌ

2.4.1 雌雄各2匹の若齢成ビーグル犬に、クエン酸トリエチルを0.05および0.25mL/kg、6ヶ月間投与した。その結果、体重、器官重量、血液・尿検査、組織の病理学的検査では、毒性的影響はみられなかった(Hodge, 1954)。用量を2.5~3.5mL/kgに増やして7~12週投与したところ、3匹で肝臓に病理変化が認められた。4匹目のイヌは2mL/kg投与で毒性を発現したので1.5mL/kgに投与量を変更して1ヵ月後に検査したが、この個体では病理変化はみられなかった。

3 遺伝毒性

3.1 クエン酸トリエチルは下記の平板および懸濁試験で変異原性を示さなかった。

Ames サルモネラ菌を用いたマイクロソーム試験 使用株 TA1535, TA1537, TA1538
Saccharomyces cerevisiae D4 酵母試験
組織ホモジネートによる賦活化処置した場合を含む(Litton Bionetics, Inc., 1976)

4 癌原性

5 生殖発生毒性

5.1 発育鶏卵に0.5~10mg/kgのクエン酸トリエチルを接種した結果、催奇形性は認められなかった。気室内に注入した場合のLD50は1349.86mg/kg(67.49mg/egg)だった(Verrett, 1976)。

6 局所刺激性

7 その他の毒性

- 7.1 Wistar ラットにクエン酸トリエチル400mg/kg腹腔内投与すると、立ち直り反射の消失が確認されたが、この現象は15分以内に回復した。
- 7.2 クエン酸トリエチル100mg/kgを静脈内投与されたウサギでは、自発運動と呼吸の著しい増加が発現した(Mayer et al., 1964)。

8 ヒトにおける知見

引用文献

- FASEB SOGOS, 84, Contract No. FDA 223-75-2006, submitted to FDA, Washington, D. C. 1976
- Finkelstein, M. & Gold, H. *Tox. Appl. Pharmacol.*, 1959; 1: 283
- Hodge, H. C. Unpublished data submitted to FASEB 1954
- LaWall, & Harrison, Unpublished, prepared for Fleishmann Laboratories, Standard Brands, Inc., Stamford, Conn., USA, 1954
- Litton Bionetics, Inc. FDA-75-10 LBI Project No. 2468, unpublished data submitted to the FDA 1976
- Meyer, D., Aulian, J. & Guess, W. L.. Toxicity of plastics used in medical practice II. Toxicity of citric acid esters used as plasticizers. *J. Pharm. Sci.*, 1964; 53: 774-7
- Smith, H. et al. *Health Physics*, 1976; 30: 318
- Verret, M. J. Unpublished data, Food and Drug Administration, 1976

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年03月05日	新規作成

和名:	L-グルタミン酸	No.:	306
英名:	L-Glutamic Acid	コード:	003613
CAS登録番号: 56-86-0			
別名:	L-alpha-Aminoglutaric Acid, L-2-Amino-Pentanedioic Acid, glutaminic acid, (S)- 2-aminopentanedioic acid, alpha-aminoglutaric acid, 1-aminopropane-1,3-dicarboxylic acid		
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP() <input type="checkbox"/> 薬添規() <input checked="" type="checkbox"/> 局外規(2002) <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 checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input type="checkbox"/> FDA		
最大投与量:	経口投与 50 mg, 眼科用剤 2.5 mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS (182.1045 172.320)		
JECFAの評価:	一日許容摂取量(ADI): 特定できない(Not specified)。L-グルタミン酸換算で0-120 mg/kg。ただし、12週齢以下の小児では適用はできない。		
1 単回投与毒性			
1.1	LD ₅₀ L-グルタミン酸についての該当文献はないため、L-グルタミン酸ナトリウムの成績を参照。		
2 反復投与毒性			
2.1	マウス1群雌雄各100匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に1及び4%混入して, 2年間投与した。対照群は1群雌雄各200匹とした。その結果, 被験物質投与に関連した悪性腫瘍の発現は認められなかった。体重増加, 血液学的所見に変化はみられなかった。また, 病理組織学的所見にも著変は認められなかった。Little AD, 1953a ¹⁾		
2.2	C57Blマウス1群雌雄各50匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムを飼料に1及び4%混入して, 715日間投与した。対照群には1群雌雄100匹とした。その結果, 死亡率, 体重増加, 合併症発現率, 血液学的所見, 腫瘍発現率に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。Ebert AG, 1979a ¹⁾		
2.3	ラット1群雌雄各75匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0, 0.1及び0.4%混入して, 2年間投与した。その結果, 体重, 体重増加, 摂餌量, 血液学的所見, 一般状態, 生存率, 剖検, 病理組織学的所見, 腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。Little AD, 1953b ¹⁾		
2.4	SD系ラット1群雌雄各35匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0.4及び4%混入して, 2年間投与した。対照群には1群雌雄61匹とした。また, 生殖能についても調べた。その結果, 行動様式, 体重増加, 摂餌量, 運動量, 一般状態, 血液学的所見, 腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。生殖能, 出生児生存率, 器官重量, 病理組織学的所見は対照群と投与群で差が認められなかった。Ebert AG, 1979b ¹⁾		
3 遺伝毒性			

試験	使用細胞	被検物濃度	結果	
復帰変異原性	サルモネラ菌 TA97, TA102	直接法及び代謝活性化法: 0.01-1 mg/plate	陰性	藤田, 1994 ²⁾
復帰変異原性	サルモネラ菌TA98, TA100, TA1535, TA1537 サッカロミセス・セレビジエ	直接法及び代謝活性化法:	陰性	Litton B, 1975a, 1975b, 1977a, 19977b ¹⁾
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ球	10-100 μ g/mL	増加	Xing W et al., 1996 ³⁾

4 癌原性

- 4.1 マウス1群雌雄各100匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に1及び4%混入して, 2年間投与した。対照群は1群雌雄各200匹とした。その結果, 被験物質投与に関連した悪性腫瘍の発現は認められなかった。体重増加, 血液学的所見に変化はみられなかった。また, 病理組織学的所見にも著変は認められなかった。Little AD, 1953a¹⁾
- 4.2 C57Blマウス1群雌雄各50匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムを飼料に1及び4%混入して, 715日間投与した。対照群には1群雌雄100匹とした。その結果, 死亡率, 体重増加, 合併症発現率, 血液学的所見, 腫瘍発現率に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。Ebert AG, 1979a¹⁾
- 4.3 ラット1群雌雄各75匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0, 0.1及び0.4%混入して, 2年間投与した。その結果, 体重, 体重増加, 摂餌量, 血液学的所見, 一般状態, 生存率, 剖検, 病理組織学的所見, 腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。Little AD, 1953b¹⁾
- 4.4 SD系ラット1群雌雄各35匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0.4及び4%混入して, 2年間投与した。対照群には1群雌雄61匹とした。また, 生殖能についても調べた。その結果, 行動様式, 体重増加, 摂餌量, 運動量, 一般状態, 血液学的所見, 腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。生殖能, 出生児生存率, 器官重量, 病理組織学的所見は対照群と投与群で差が認められなかった。Ebert AG, 1979b¹⁾

5 生殖発生毒性

- 5.1 SD系ラット1群雌雄各35匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0.4及び4%混入して, 2年間投与した。対照群には1群雌雄61匹とした。また, 生殖能についても調べた。その結果, 行動様式, 体重増加, 摂餌量, 運動量, 一般状態, 血液学的所見, 腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。生殖能, 出生児生存率, 器官重量, 病理組織学的所見は対照群と投与群で差が認められなかった。Ebert AG, 1979b¹⁾

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

- 7.1 依存性 該当文献なし。
- 7.2 抗原性 該当文献なし。

7.3 その他 該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用 該当文献なし。

8.2 その他

8.2.1 グルタミン酸100 mg/kgを静脈内投与した結果、嘔吐が認められた。Madden SC et al., 1944 ¹⁾

8.2.2 グルタミン酸を0.82gを精製水あるいはアミノ酸溶液500mLに溶解して、17名に静脈内投与した。その結果、11名では嘔気、嘔吐が認められた。2名では頭痛を訴えた。Charley JS et al., 1947 ⁴⁾

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.22. Glutamic acid and its salts. The fourteenth and seventeenth meeting of the Committee. (accessed ; December 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v22je12.htm>)
- 2) 藤田 博, 青木直人, 佐々木美枝子 *Salmonella typhimurium* TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験(第9報) 東京衛研年報 1994: 45; 191-199
- 3) Xing W, Na R Amino acids excess increase SCEs in human lymphocytes Mutation Research 1996; 372: 75-78
- 4) Charley JS, Levey S, Lasichak AG The relationship of glutamic and aspartic acids to the production of nausea and vomiting in man. Am. J. Med. Sci. 1947; 214: 281-285

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

和名:	L-グルタミン酸ナトリウム	No.:	310
英名:	Monosodium L-Glutamate Monohydrate	コード:	104330
CAS登録番号: 142-47-2			
別名:	L-Glutamic acid monosodium salt, Sodium glutamate, Chinese seasoning, MSG		
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP() <input type="checkbox"/> 薬添規() <input checked="" type="checkbox"/> 局外規(2002) <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 type="checkbox"/> EP() <input type="checkbox"/> FDA		
最大投与量:	経口投与 200 mg, 静脈内注射 600 mg, 筋肉内注射 400 mg, 皮下注射 400 mg, 眼科用剤 3 mg/g, 歯科外用及び口中用 1 mg/g, その他の外用 50 mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS (172.320 182.1 169.150 169.140 169.115 161.190 158.170 155.200 155.170 155.120 155.130 155.201 101.22)		
JECFAの評価:	一日許容摂取量(ADI): 特定できない(Not specified). グルタミン酸は一般的なタンパクの構成成分であり、得られた結果から公式にある程度の許容量を加えると、一日許容範囲を推定することは可能と考えられる。しかし、急速に吸収された場合の急性徴候は考慮しなければならない。つまり、新生児にグルタミン酸の高い経口摂取時の状態は不明なため、1歳以下の新生児への食事にグルタミン酸ナトリウムの添加を行わないよう配慮が必要である。この観点から追加試験が可能であるなら、このような新生児への1日許容接種量を求めることが可能となる。 マウスにおける毒性学的に変化のない用量は4%で、体重あたり6000 mg/kgに相当する。ヒトにおける1日許容摂取量は0-120 mg/kgと推定される。しかし、L-グルタミン酸の1日許容摂取量(ADI)は明示できないと保留した。		
1 単回投与毒性			
1.1 LD ₅₀			
マウス 経口	: 12961 mg/kg	Izeki T, 1964 ¹⁾	
マウス 経口	: 16200 mg/kg	Ichimura M et al., 1968 ¹⁾	
マウス 経口	: 11.4 g/kg	Czek G & Lang K, 1955 ²⁾	
マウス 経口	: 19.20 g/kg	Pinto-Scignamiglio W & Amorico L, 1972 ³⁾	
マウス 経口	雄: 17.7 g/kg 雌: 16.4 g/kg	Moriyuki H & Ichimura M, 1978 ⁴⁾	
マウス 皮下	雄: 8.20 g/kg 雌: 8.40 g/kg	Moriyuki H & Ichimura M, 1978 ⁴⁾	
マウス 静脈内	雄: 3.70 g/kg 雌: 3.30 g/kg	Moriyuki H & Ichimura M, 1978 ⁴⁾	
マウス 静脈内	: 30000 mg/kg	Ajinomoto Co., 1970 ¹⁾	
マウス 腹腔内	: 6900 mg/kg	Yanagisawa K et al., 1961 ¹⁾	
マウス 腹腔内	: 3.8 g/kg	Czek G & Lang K, 1955 ²⁾	
マウス 腹腔内	雄: 6.57 g/kg 雌: 5.70 g/kg	Moriyuki H & Ichimura M, 1978 ⁴⁾	
ラット 経口	: 19900 mg/kg (L MSG)	International Min. & Chem Corp., 1969 ¹⁾	
ラット 経口	: 10000 mg/kg (DI MSG)	International Min. & Chem Corp., 1969 ¹⁾	
ラット 経口	: >30000 mg/kg (L-GA)	International Min. & Chem Corp., 1969 ¹⁾	
ラット 経口	: 16.60 g/kg	Pinto-Scignamiglio W & Amorico L, 1972 ³⁾	
ラット 経口	雄: 17.3 g/kg 雌: 15.8 g/kg	Moriyuki H & Ichimura M, 1978 ⁴⁾	

ラット 皮下	雄: 5.58 g/kg 雌: 6.40 g/kg	Moriyuki H & Ichimura M, 1978 ⁴⁾
ラット 腹腔内	雄: 5.70 g/kg 雌: 4.80 g/kg	Moriyuki H & Ichimura M, 1978 ⁴⁾
ラット 腹腔内	: 25 mM/kg	Klingmüller V & Vogelgesang KH, 1955 ⁵⁾
ラット 静脈内	雄: 3.30 g/kg 雌: 3.30 g/kg	Moriyuki H & Ichimura M, 1978 ³⁾
モルモット 腹腔内	: 15000 mg/kg	Ajinomoto Co., 1970 ¹⁾
ウサギ 経口	: >2300 mg/kg (L-GA)	International Min. & Chem Corp., 1969 ¹⁾
ネコ 皮下	: 8000 mg/kg	Ajinomoto Co., 1970 ¹⁾

2 反復投与毒性

- 2.1 マウス新生児38匹を9ヵ月間観察した。マウス20匹にL-グルタミン酸ナトリウム 0.5 ~ 4 g/kgを1~10日間連日投与した。マウス18匹は対照群とした。投与群では体躯の成長は目立たなかったが、体重増加は投与群雌雄ともに対照群と比較して摂餌量は少ないにもかかわらず、30~150日目では対照群より増加した。試験に用いた動物は致死的で、雌は妊娠できなかったが、雄では受精率に影響はみられなかった。剖検では、脂肪塊の蓄積が認められ、脂肪肝、子宮の菲薄化、下垂体前葉細胞の粗ぞうがみられた。Olney, 1969b¹⁾
- 2.2 マウス1群雌雄各100匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に1及び4%混入して、2年間投与した。対照群は1群雌雄各200匹とした。その結果、被験物質投与に関連した悪性腫瘍の発現は認められなかった。体重増加, 血液学的所見に変化はみられなかった。また、病理組織学的所見にも著変は認められなかった。Little AD, 1953a¹⁾
- 2.3 C57Blマウス1群雌雄各50匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムを飼料に1及び4%混入して、715日間投与した。対照群には1群雌雄100匹とした。その結果、死亡率, 体重増加, 合併症発現率, 血液学的所見, 腫瘍発現率に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。Ebert AG, 1979a¹⁾
- 2.4 ラット1群雄5匹に天然L-グルタミン酸ナトリウム、合成L-グルタミン酸ナトリウム、合成D-グルタミン酸ナトリウムを20、200、2000 mg/kgの用量を1日1回90日間経口投与した。その結果、体重、体重増加、大脳、小脳、心臓、胃、肝臓、脾臓、腎臓の重量及び容量に対照群と投与群で差はみられなかった。内臓諸臓器に組織学的な変化は肉眼的、顕微鏡的に認められなかった。Hara et al., 1962¹⁾
- 2.5 ラット1群雌雄各75匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0, 0.1及び0.4%混入して、2年間投与した。その結果、体重, 体重増加, 摂餌量, 血液学的所見, 一般状態, 生存率, 剖検, 病理組織学的所見, 腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。Little AD, 1953b¹⁾
- 2.6 SD系ラット1群雌雄各35匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0.4及び4%混入して、2年間投与した。対照群には1群雌雄61匹とした。また、生殖能についても調べた。その結果、行動様式, 体重増加, 摂餌量, 運動量, 一般状態, 血液学的所見, 腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。生殖能, 出生児生存率, 器官重量, 病理組織学的所見は対照群と投与群で差が認められなかった。Ebert AG, 1979b¹⁾

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	
復帰変異原	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1538	直接法及び代謝活性 化法: 10-20000 µg/plate	陰性	Akin A et al., 1991 6)
復帰変異原	サルモネラ菌 TA1535	直接法及び代謝活性 化法: 10-30000 µg/plate	陰性	Akin A et al., 1991 6)

復帰変異原	サルモネラ菌 TA97, TA102	直接法及び代謝活性化法: 0.1-10 mg/plate	陰性	藤田ら, 1994 ⁷⁾
復帰変異原	サルモネラ菌TA95	直接法及び代謝活性化法: 100-10000 μ g/plate	陰性	Zeiger E et al., 1992 ⁸⁾

4 癌原性

- 4.1 マウス1群雌雄各100匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に1及び4%混入して, 2年間投与した。対照群は1群雌雄各200匹とした。その結果, 被験物質投与に関連した悪性腫瘍の発現は認められなかった。体重増加, 血液学的所見に変化はみられなかった。また, 病理組織学的所見にも著変は認められなかった。Little AD, 1953a¹⁾
- 4.2 C57Blマウス1群雌雄各50匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムを飼料に1及び4%混入して, 715日間投与した。対照群には1群雌雄100匹とした。その結果, 死亡率, 体重増加, 合併症発現率, 血液学的所見, 腫瘍発現率に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。Ebert AG, 1979a¹⁾
- 4.3 F344系ラット雌雄各50匹にL-グルタミン酸ナトリウムを飼料に0, 0.6, 1.25, 2.5, 5%混入して2年間投与した結果, 5.0%群では体重増加抑制が認められたが, 生存率は投与群と対照群で差はみられなかった。2.5, 5.5%群では尿pH, 尿ナトリウムの増加, 尿カリウムの減少がみられたが, 尿路系に病理組織学的変化は認められず, 腫瘍発生頻度に影響もなかった。本試験では催腫瘍性は認められなかった。Shibata MA et al., 1995⁹⁾
- 4.4 ラット1群雌雄各75匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0, 0.1及び0.4%混入して, 2年間投与した。その結果, 体重, 体重増加, 摂餌量, 血液学的所見, 一般状態, 生存率, 剖検, 病理組織学的所見, 腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。Little AD, 1953b¹⁾
- 4.5 SD系ラット1群雌雄各35匹にL-グルタミン酸, L-グルタミン酸ナトリウム, DL-グルタミン酸ナトリウムをそれぞれ飼料に0.4及び4%混入して, 2年間投与した。対照群には1群雌雄61匹とした。また, 生殖能についても調べた。その結果, 行動様式, 体重増加, 摂餌量, 運動量, 一般状態, 血液学的所見, 腫瘍発現率に毒性徴候は認められなかった。生殖能, 出生児生存率, 器官重量, 病理組織学的所見は対照群と投与群で差が認められなかった。Ebert AG, 1979b¹⁾

5 生殖発生毒性

- 5.1 マウス新生児38匹を9か月間観察した。マウス20匹にL-グルタミン酸ナトリウム 0.5 ~ 4 g/kgを1~10日間連日投与した。マウス18匹は対照群とした。投与群では体躯の成長は目立たなかったが, 体重増加は投与群雌雄ともに対照群と比較して摂餌量は少ないにもかかわらず, 30~150日目では対照群より増加した。試験に用いた動物は致死的で, 雌は妊娠できなかったが, 雄では受精率に影響はみられなかった。剖検では, 脂肪塊の蓄積が認められ, 脂肪肝, 子宮の菲薄化, 下垂体前葉細胞の粗ざうがみられた。Olney, 1969b¹⁾
- 5.2 CF#1マウスにグルタミン酸ナトリウム(MSG)30 mmole/kgを妊娠16, 17, 18日に皮下投与し, 3, 6, 24時間後に胎児をとりだし, 脳を組織学的に観察した。一方同様に処理した母獣を自然分娩させ, 出生児を25週まで週1回体重を測定した。また, 尾長測定, 交配実験も実施した。その結果, 胎生16, 17, 18日のいずれの日にもMSG処理した群でも3, 6時間後の胎児の脳の視索前野と視床下部を中心に核濃縮と細胞の空胞化を示す障害がみられた。妊娠18日群では同腹児間で障害の程度に差が大きかったが, 視床下部では弓状核, 腹内側核及び両核の間の部分に障害の広がる例が多かった。妊娠17日群では障害の程度は18日群より軽くみえた。妊娠16日群では弓状核より腹内側核に障害を受けた細胞が多くみつけた。このような障害はいずれの群も24時間後には顕微鏡的にみつけることはできなくなった。そのほか処理した時の母獣や胎児の体重, 胎児数と障害の程度との間に密接な関係はみつからなかった。同様に処理した母獣を自然分娩させ, 出生児を育成したところ, 妊娠18日群では雌雄とも体重増加が著しく, 20週齢以上で対照群に比べて有意に重かった。この群では尾長が対照群より有意に短かった。交配実験で不妊の雌はみられなかった。井上ら, 1974¹⁰⁾

- 5.3 4CS及びSwiss白色マウスを用いて、1群雌雄各3匹にグルタミン酸ナトリウムを飼料に0、2(4 g/kg/dayに相当)、4(8 g/kg/dayに相当)%混入して与えた。混餌飼料を2から4週間与えた後、交配した。出生児(F1)は25日齢で離乳し、親動物と同じ飼料を与えた。90日齢で各群毎に交配を行い同腹児(F2)を作成した。親動物は分娩後100日間、F1児は130日間、被験物質混入飼料を与えた。F2児は20日齢まで飼育した。体重増加、摂餌量、性周期、性成熟日(F1児)、器官重量、同腹児数、出生児の体重、親動物・F1児の主な器官(脳、眼を含む)の病理組織所見に変化は認められなかった。F2児の眼瞼開裂日、一般状態、X線撮影による骨格観察に異常はみられなかった。Yonetani S et al., 1970¹⁾
- 5.4 ラットに1群雄5-6匹、雌5-10匹にグルタミン酸ナトリウム25、125 mg/kgを強制経口投与した。雌雄ともに最初の1カ月は1-19日間、2カ月目は20-31日間、3カ月目は1-10日間投与した。その結果、体重増加、摂餌量、雌の性周期に毒性学的に意義ある変化はみられなかった。雌の器官重量には変化が認められなかったが、雄の高用量群では脾臓重量の増加がみられた。動物は投与期間終了後に交配し、胎児に変化は認められなかった。Furuya S, 1967¹⁾
- 5.5 ラットにサリドマイドと2%L-グルタミン酸ナトリウムの配合したものを与えた。その結果、サリドマイド配合群では、胎児に欠損症がみられたが、L-グルタミン酸ナトリウム単独群では対照群と差が認められなかった。McCull JD et al., 1965¹⁾
- 5.6 ラット(?)1群雄1匹、雌4匹にL-グルタミン酸ナトリウム、DL-グルタミン酸ナトリウム、L-グルタミン酸それぞれを0、0.1%、0.4%飼料に混入して7カ月間投与し、交配した。その結果、1腹あたりの胎児数はいずれの群も同様であった。淘汰したものでは、15-20%が生存した。9及び11カ月目の互いの雌雄の交配では、生殖能には変化がみられなかった。F1児は10カ月で交配し、F2児を産出した。ただ、L-グルタミン酸0.1%、0.4%群ではF3、F4児も産出した。その結果、生殖能には障害は認められなかった。Little AD, 1953a¹⁾
- 5.7 ラット雌にグルタミン酸ナトリウムを7 g/kg/dayの用量まで妊娠6-15日、15-17日に投与した。その結果、離乳時までの検査で出生児に毒性学的意義ある変化は認められなかった。発育に及ぼす影響はみられなかった。ただ、妊娠15-17日に投与した例では生殖能に障害が認められた。Kberra KS et al., 1970¹⁾
- 5.8 ラット雌2匹にグルタミン酸ナトリウム4 g/kgを妊娠1日に投与した。その結果、妊娠及び授乳に影響はなかった。出生児は3群に分け、グルタミン酸ナトリウムを投与した親動物に授乳させた2群と無処置の親動物に授乳した1群を設けた。離乳時(20日目)には、出生児の1群では、グルタミン酸ナトリウム約5 g/kgを220日間投与した親動物によって授乳が行われた。親動物にはグルタミン酸ナトリウム4 g/kgを336日間投与した。その結果、親動物の体重増加、性周期には影響は認められなかった。出生児はいずれも正常に発育し、体重増加、性成熟、性周期、生殖能に異常は認められなかった。Suzuki Y et al., 1970¹⁾

6 局所刺激性

- 6.1 該当文献なし。

7 その他の毒性

- 7.1 依存性 該当文献なし。
7.2 抗原性 該当文献なし。
7.3 その他 該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 誤用 該当文献なし。

8.2 その他

- 8.2.1 グルタミン酸ナトリウムを精神薄弱小児に日量48 gまで(平均10-15 g)投与を行った。4-15歳時150名に6カ月間投与を行い、50名の対照群と比較した。その結果、言語能の向上はみられたが、統計学的に有意差は認められなかった。行動の改善は64%に認められた。Zimmerman FT et al., 1959¹⁾

- 8.2.2 グルタミン酸ナトリウムを患者17名に15 gを1日3回与えた。その結果、唯一12時間血圧の上昇がみられたが、11ヵ月間の観察でBMR, EEG, ECG, BP, 心拍数, 呼吸数, 体温, 体重に変化は認められなかった。Himwich HE et al., 1954a¹⁾
- 8.2.3 グルタミン酸ナトリウムは中華料理症候群(Chinese restaurant syndrome)の原因として知られ、頭痛を憎悪させる。その結果、灼熱感, 顔面圧迫, 胸痛を引き起こす。これは薬理学的作用によるもので、投与量と相関が認められている。しかし、経口投与の閾値には個体差があることを考慮しなければならない。Schaumberg HH et al., 1969¹¹⁾

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series No. 48a. Monosodium glutamate the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Geneva, 24 June - 2 July 1970 (assessed ; December 2003 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48aje09.htm>)
- 2) Czek G, Lang K Über einige Wirkungen von L-Glutaminsäure, D-Glutaminsäure und γ -Aminobuttersäure Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 1955; 227: 214-220
- 3) Pinto-Scognamiglio W, amorico L Esperienze di tossicità e di tolleranza al monosodioglutamato con un saggio di condizionamento di salvaguardia Farmaco - Ed. Pr. 1972; 27: 19-27
- 4) Moriyuki H, Ichimura M Acute toxicity of monosodium L-glutamate in mice and rats. Oyo Yakuri 1978; 15: 433-436
- 5) Klingmüller V, Vogelgesang KH Untersuchungen über den Stoffwechsel der L(+)-glutaminsäure. Zeitschrift fuer Physiologische Chemie. 1955; 300: 97-105
- 6) Akin A, Sumer S Investigation of the mutagenic effects of sodium nitrite and monosodium glutamate used as food additives by Salmonella/Microsome test system. Mikrobiyol. Bul. 1991; 25: 94-107
- 7) 藤田 博, 青木直人, 佐々木美枝子 *Salmonella typhimurium* TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験(第9報) 東京衛研年報 1994; 45: 191-199
- 8) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K Salmonella mutagenicity tests V. results from the testing of 311 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 1992; 19: 2-141
- 9) Shibata MA, Tanaka H, Kawabe M, Sano M, Hagiwara A, Shirai T Lack of Carcinogenicity of Monosodium L-Glutamate in Fisher 344 Rats. Fd. Chem. Toxicol., 1995; 33: 383-391
- 10) 井上 稔, 村上氏廣 グルタミン酸ソーダによるマウス胎仔の脳傷害と生後発育異常, 先天異常 1974; 14: 77-83
- 11) Schaumberg HH, Byck R, Cerstl R, Mashman JH Monosodium L-glutamate: Its pharmacology and role in the Chinese restaurant syndrome. Science 1969; 163: 826-828

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
O1	2003年10月28日	新規作成
O2	2004年2月13日	文献の見直し。
O3	2004年2月16日	文献の追加。

和名:	クロスカルメロースナトリウム	No.:	321
英名:	Croscarmellose Sodium	コード:	109345
CAS登録番号:			
別名: Ac-Di-Sol			
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 checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 経口投与300mg <input type="checkbox"/> GRAS()			
JECFAの評価:			
1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 2.1 ラット 2.1.1 亜急性毒性試験では、SD系ラット(20匹/性/群)に0(対照群),10000, 50000ppmのAc-Di-Solを食餌中に混入して90日間連続投与した。投与群の死亡率、毒性の一般状態、血液学的及び血液化学的パラメーター、摂餌量、病理学的検査に異常はみられなかった。高用量投与の雄で最後の3週間、体重増加率に抑制がみられた。投与に関連して観察された組織学的障害は、高用量雌ラットにみられた腎臓の石灰化であった。この障害は、Ac-Di-Solの特別な影響によるものとは考えられず、むしろAc-Di-Solに結合したナトリウムの高用量摂取によるナトリウム腎排泄及び尿中pHの上昇による二次的な影響と考えられた。 ¹⁾ (Freeman.et al., 2003)			
3 遺伝毒性			
4 癌原性			
5 生殖発生毒性 5.1 ラット 5.1.1 発達毒性試験では、SD系ラット(25匹/群)に0(対照群), 10000, 50000 ppm のAc-Di-Solを妊娠6日から15日まで食餌中に混ぜて投与した。母親ラット、仔及び胎児に毒性はみられなかった。両試験より、Ac-Di-Solの最大無作用量(NOAE)は食餌中50000ppであり、雄雌それぞれ1日あたり3922及び4712mg/kgに相当する。これらの試験の結果は製薬、食品サプリメント等の経口摂取適応においてAc-Di-Solは安全に使用できることを示している。 ¹⁾ (Freeman et al., 2003)			
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) Freeman C, Weiner ML, Kotkoskie LA, Borzelleca J, Butt M. Subchronic and developmental toxicity studies in rats with Ac-Di-Sol croscarmellose sodium. Int J Toxicol. 2003 ; 22: 149-57

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年12月16日	新規作成

和名: クロスカルメロース Na

No.:321

英名: croscarmellose sodium

コード:109345

CAS 登録番号:

別名: *Ac-Di-Sol*

収載公定書:

JP() 薬添規(2003) 局外規() 食添() 粧原規・粧配規() 外原規()

USP/NF() EP() FDA()

最大使用量:

経口投与 300mg

GRAS()

1 単回投与毒性

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 *Ac-Di-Sol*(クロスカルメロース Na)の亜慢性毒性及び発達毒性を評価するために試験を行った。亜慢性毒性試験では、Sprague-Dawley ラット(20 匹/性/群)に 0(対照群),10000, 50000ppm の *Ac-Di-Sol* を食餌中に混ぜて 90 日間連続投与した(10000ppm 投与雄ラットで 757、雌ラットで 893mg/kg/日に相当。50000ppm 投与雄ラットで 3922、雌ラットで 4721mg/kg/日に相当)。 *Ac-Di-Sol* 投与群の死亡率、毒性の臨床症状、血液検査または血清化学パラメーターの毒性学的有害影響、摂餌量、眼科学的検査に異常はみられなかった。高用量投与の雄で最後の 3 週間、体重増加に抑制がみられた。唯一、投与に関連して観察された組織学的障害は、高用量雌ラットにみられた腎臓の石灰化であった。この障害は、*Ac-Di-Sol* の特別な影響によるものとは考えられず、むしろ *Ac-Di-Sol* に結合したナトリウムの高用量摂取によるナトリウム腎排泄及び尿中 pH の上昇による二次的な影響と考えられた。発達毒性試験では、Sprague-Dawley 妊娠ラット(25 匹/群)に 0 (対照群), 10000, 50000 ppm の *Ac-Di-Sol*を妊娠 6 日から 15 日まで食餌中に混ぜて投与した。母親ラット、仔及び胎児に毒性はみられなかった。両試験より、*Ac-Di-Sol* の NOAEL は食餌中 50000pp であり、雄雌それぞれ 3922 及び 4712mg/kg/日の量となる。これらの試験の結果より製薬、食品サプリメント、甘味料等の経口摂取適応において *Ac-Di-Sol* は安全に使用できるという結果が支持された。¹⁾(Freeman C .et al. 2003)

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 依存性

7.2 抗原性

7.3 その他

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

8.2 その他

引用文献

1) Freeman C, Weiner ML, Kotkoskie LA, Borzelleca J, Butt M., Int J Toxicol.2003 ;May-Jun; 22(3):149-57

改訂経歴

版 No :01

作成日:2003年11月12日

内容:新規作成(検索式: MEDLINE/PubMed: croscarmellose)

和名:	クロスポビドン	No.:	322
英名:	crospovidone	コード:	110898
CAS登録番号 9003-39-8			
別名: polyvinylpyrrolidone(PVP)			
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 checked="" type="checkbox"/> USP/NF(27/22) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input checked="" type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 経口投与 120mg <input type="checkbox"/> GRAS			
JECFAの評価:			
1 単回投与毒性 1.1 LD ₅₀ ¹⁾ Poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) homopolymer ラット: 12 g/kg			
2 反復投与毒性 2.1 イヌにPVP(2.5,10%混餌、雌雄各2匹/群)を投与したが体重、臨床症状、腫瘍発生に影響は認められなかった。細網内皮系細胞に軽度の腫脹が認められたが、その他に肉眼的あるいは組織病変はみられなかった ²⁾ 。			
3 遺伝毒性 3.1 PVPの変異原性 サルモネラを用いた復帰突然変異試験(代謝活性化法含む)で10000 μg/platteで陰性 ³⁾			
4 癌原性 4.1 6週齢のマウスに平均分子量22万および30万のPVP粉末を200mg皮下投与し23ヵ月後に屠殺した。分子量30万のPVPでは1/50例に細網肉腫が発生した。22万のものでは3/50例にリンパ肉腫を認めた。無処置の75例では25ヶ月の観察期間中腫瘍の発生は認められなかった ⁴⁾ 。			
4.2 PVP粉末500mgを雌性ラット20例に投与した。4例に細網肉腫が発生した。200mg単回では5/30例に、反復では2/30例に細網肉腫が発生した。無処置群での悪性腫瘍の発生頻度は17/200例であった ⁴⁾ 。			
4.3 投与部位の肉腫の発生が13/30例のラットで認められた。(6%PVP/水、73週間隔週投与)生理食塩液では認められなかった ⁴⁾ 。			
4.4 PVP200mgを50例の雌雄マウスに23ヶ月間腹腔内投与した。その結果リンパ肉腫は3例、細網肉腫は1例発生した ⁴⁾			
4.5 120例のラット(雌)にPVP500mg腹腔内投与した。13例の良性腫瘍及び29例の悪性腫瘍が観察された。コントロール群の一例に腫瘍が発生した ⁴⁾ 。			
4.6 PVPを0.4-3g/kgを2-14回/月の間隔でウサギに21-89ヶ月間反復投与した。肝臓及び脾臓にPVPが蓄積することが観察されたが、腫瘍の発生は認められなかった ²⁾ 。			

5 生殖発生毒性

5.1 妊娠9日目のウサギ卵黄嚢に500 μ g注入後の催奇性は観察されなかった。

5.2 ウサギに懐胎後6-18日間PVPを、50, 250, 1250 mg/kg静注したが妊娠または致命的なパラメーターに影響は認められなかった。高用量群において投与2日後に一過性の臨床症状(振戦呼吸促迫、痙攣)が観察された。また摂餌量が減少した。

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) Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996.

2) Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994.

3) Zeiger E et al; Environ Mutagen 9:1-110 (1987)

4) 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.

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年03月05日	新規作成

和名: 軽質無水ケイ酸	No.: 335
英名: Light Anhydrous Silicic Acid	コード: 002122
CAS登録番号: 7631-86-9	
別名:	
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規() <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 2.6 g、一般外溶剤 60 mg/g、経皮 32 mg、直腸腔尿道適用 105 mg、 歯科外用及び口中用 50 mg/g、その他の外用 1 mg/g、殺虫剤 <input type="checkbox"/> GRAS()	
JECFAの評価:	
該当文献なし	
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1月14日	新規作成

和名:	結晶セルロース	No.:	343																																			
英名:	Microcrystalline cellulose	コード:	002235																																			
CAS登録番号: 9004-34-6																																						
別名: 微結晶セルロース、Crystalline cellulose, Cellulose gel																																						
収載公定書: <input checked="" type="checkbox"/> JP(14) <input type="checkbox"/> 薬添規() <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 checked="" type="checkbox"/> USP/NF(26/21) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input checked="" type="checkbox"/> FDA																																						
最大投与量: 経口投与 3.7g、一般外用剤 70mg/g、経皮 40mg、舌下適用 120mg、直腸腔尿道適用 300mg、 歯科外用及び口中用 250mg <input type="checkbox"/> GRAS																																						
JECFAの評価: ヒト及び動物実験の毒性データからは、結晶セルロースがGMPIに従って生産される食品に使用される時には、結晶セルロースの摂取がヒトへの毒性を示唆するとの証拠はない。微小粒子は吸収される可能性があり、その程度はミクロン以下の粒子が多くなるほど大きくなると認識されているが、ラットにおける最近の研究では結晶セルロースが吸収されることを実証したデータはない。にも関わらず当委員会は予防的措置として5 μ 以下の粒子径を有するものの含量を制限するよう規格を改定した。また、委員会は、これらの規格にあった結晶セルロースの1日許容摂取量(ADI)は規定できないと保留している。																																						
1 単回投与毒性 1.1 LD ₅₀ 又はLC ₅₀ ¹⁾ <table border="0"> <tr> <td>Cellan 300</td> <td>ラット(雄)</td> <td>経口</td> <td>: >3,160 mg/kg</td> <td>Pallotta, 1959</td> </tr> <tr> <td>Cellan 300</td> <td>ラット(雄)</td> <td>腹腔内</td> <td>: >3,160 mg/kg</td> <td>Pallotta, 1959</td> </tr> <tr> <td>Avicel RCN-15</td> <td>ラット(雄、雌)</td> <td>経口</td> <td>: >5,000 mg/kg</td> <td>Freeman, 1991a</td> </tr> <tr> <td>Avicel RCN-15</td> <td>ラット(雄、雌)</td> <td>皮内</td> <td>: >2,000 mg/kg</td> <td>Freeman, 1991b</td> </tr> <tr> <td>Avicel AC-815</td> <td>ラット(雄、雌)</td> <td>経口</td> <td>: >5,000 mg/kg</td> <td>Freeman, 1996d</td> </tr> <tr> <td>Avicel AC-815</td> <td>ラット(雄、雌)</td> <td>皮内</td> <td>: >2,000 mg/kg</td> <td>Freeman, 1996e</td> </tr> <tr> <td>Avicel AC-815</td> <td>ラット(雄、雌)</td> <td>吸入 (4時間)</td> <td>: > 5.35 mg/L</td> <td>Signorin, 1996</td> </tr> </table>				Cellan 300	ラット(雄)	経口	: >3,160 mg/kg	Pallotta, 1959	Cellan 300	ラット(雄)	腹腔内	: >3,160 mg/kg	Pallotta, 1959	Avicel RCN-15	ラット(雄、雌)	経口	: >5,000 mg/kg	Freeman, 1991a	Avicel RCN-15	ラット(雄、雌)	皮内	: >2,000 mg/kg	Freeman, 1991b	Avicel AC-815	ラット(雄、雌)	経口	: >5,000 mg/kg	Freeman, 1996d	Avicel AC-815	ラット(雄、雌)	皮内	: >2,000 mg/kg	Freeman, 1996e	Avicel AC-815	ラット(雄、雌)	吸入 (4時間)	: > 5.35 mg/L	Signorin, 1996
Cellan 300	ラット(雄)	経口	: >3,160 mg/kg	Pallotta, 1959																																		
Cellan 300	ラット(雄)	腹腔内	: >3,160 mg/kg	Pallotta, 1959																																		
Avicel RCN-15	ラット(雄、雌)	経口	: >5,000 mg/kg	Freeman, 1991a																																		
Avicel RCN-15	ラット(雄、雌)	皮内	: >2,000 mg/kg	Freeman, 1991b																																		
Avicel AC-815	ラット(雄、雌)	経口	: >5,000 mg/kg	Freeman, 1996d																																		
Avicel AC-815	ラット(雄、雌)	皮内	: >2,000 mg/kg	Freeman, 1996e																																		
Avicel AC-815	ラット(雄、雌)	吸入 (4時間)	: > 5.35 mg/L	Signorin, 1996																																		
2 反復投与毒性 2.1 ラット 2.1.1 雄ラットに種々のセルロースを0.25, 2.5 又は25%の割合で食餌に混合して3ヶ月間投与したが、発育及び糞便排泄量に変化はなく、消化管にも病理組織学的な異常は認められなかった。 ¹⁾ (Frey et al., 1928)																																						

- 2.1.2 ラットに通常のセルロース、乾燥結晶セルロース又は結晶セルロースゲルを30%の割合で食餌に混入し72週間投与した。外観、一般行動には異常はなかった。結晶セルロースゲルを与えた雄では対象群に比し体重は重く、また肝及び腎の重量も重かった。食餌効率、生存率及び血液学的検査は全ての群で類似していた。組織形態学的には、結晶セルロース群の雌で腎尿細管の萎縮性石灰化が所々に認められた以外著変はなかった。腫瘍発生頻度には各群間に差はなかった。¹⁾ (Hazleton Labs, 1963)
- 2.1.3 雄ラットに結晶セルロースを0.5又は10%の割合で食餌に混入して8週間投与した。発育に変化は認められなかったが10%群では体重がやや低下した。血液学的及び血液生化学的所見には異常なく、血中及び糞便中のビタミンB1レベルも対照群と変わらなかった。¹⁾ (Asahi Chemical Industry Co., 1966)
- 2.1.4 ラット(ウィスター系)に、粒子サイズの異なる4種の結晶セルロースの混合物を食餌に混入し、50%添加群では30日間、10%添加群では90日間投与した。10%群では摂餌量は対照群と変わらなかったが体重増加の抑制が見られた。体重減少は3~4週後から始まった。しかし、6週目と13週目に同群でのみ実施した血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査結果には異常は見られなかった。剖検時の所見では幾匹かのラットでは胃は膨張し、内部に大量の食餌が滞留していた。また、肝及び腎の絶対重量ならびに脳重量比は増加したが、組織病理学的な異常は認められなかった。50%群では摂餌量の著しい増加にも拘わらず、かなりの体重増加の抑制が見られた。当群では最終日にセルロース染色色素を結晶セルロースの5%に相当する量を添加して与え、各臓器への染色粒子の取り込みを組織学的に検索したが、染色繊維は認められなかった。¹⁾ (Ferch, 1973a,b)
- 2.1.5 雄ラット(Sprague-Dawley系)に酸洗浄セルロースを0, 5, 10 又は20%の割合で食餌に混入して投与し、17日間以上にわたって栄養バランス試験を連続3回実施した。10及び20%群ではMg及びZnの吸収は有意に低下した。組織病理学的所見としては消化管の細胞分裂活性が増加し、特に十二指腸及び空腸の小囊腺上皮細胞に好中球数の増加が見られた。¹⁾ (Gordon et al., 1983)
- 2.1.6 ラットに330mg/kgの結晶セルロースを混入した食餌を6ヶ月間与え、臓器組織を病理学的に検索したが結晶セルロース投与による影響は観察されなかった。¹⁾ (Yartsev et al., 1989)
- 2.1.7 ラット(Sprague-Dawley CrI:CB (SD) BR)を用い、結晶セルロース(Avicel)を陽性対照としてセルロース繊維であるCellulonの約13週間にわたる短期毒性試験を実施した。ラットにセルロース繊維を0, 5 又は10%の割合で食餌に混入し自由に摂取させた。摂餌量はセルロース繊維投与群で増加したが、体重には変化はなかった。血液学的及び臨床化学検査では結晶セルロース5%群の雌でヘマトクリット値の上昇が見られたが用量反応性はなかった。組織形態学的な検査ではいずれの群においても結晶セルロース投与による影響はみられなかった。¹⁾ (Schmitt et al., 1991)
- 2.1.8 ラット(CrI:CD^(R) BR/VAF/Plus)に、Avicel RCN-15を食餌1kg当り0, 25000又は50000mgを混入した餌を90日間与えた。結晶セルロースの1日摂取量は計算上、体重1kg当り雄では3769mg、雌では4446mgであった。投与群の中には血涙、血様鼻漏の見られるものもあったが意義ある変化とは考えられなかった。投与初期には摂餌量の増加が見られたが、体重には影響はなかった。血液学的、臨床化学的検査及び臓器重量にも投与による影響はなかった。消化管や回腸の腸間膜リンパ組織を含む臓器組織の病理所見においても結晶セルロースの影響を示唆するものはなかった。¹⁾ (Freeman, 1992a)
- 2.1.9 ラット(Sprague-Dawley CD)に、Avicel CL-611(結晶セルロース85%、カルボキシメチルセルロースナトリウム15%)を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した餌を90日間与えた。週毎に平均した高用量群の試験物質1日摂取量は雄では2768-5577mg/kg体重、雌では3673-6045mg/kg体重であった。雄では体重に影響はみられなかったが、雌では摂取カロリー減少に起因する体重増加の抑制が見られた。Avicel投与による特記すべき異常は見られなかった。剖検時の臓器重量では、高用量群の雄の副腎及び低用量群の雌の脳及び腎の絶対重量に変化が見られたが投与に起因するものとは思われなかった。消化管や回腸の腸間膜リンパ組織を含む臓器組織の病理学的所見においても結晶セルロースの影響を示唆するものはなかった。¹⁾ (Freeman, 1994a)