

## 5.2 ラット

- 5.2.1 1群20～25匹の妊娠ラットにトウモロコシ油に懸濁したメチルセルロースの13、51、285又は1320mg/kgを妊娠6～15日に1日1回強制経口投与した。陽性対照としてアスピリンの150mg/kgを同様に処置した。妊娠20日目に帝王切開し検査に供した。母獣の成長、死亡率及び肉眼的病変の発生頻度に用量反応的な影響は見られなかった。着床数、生仔数、死亡胚及び吸収胚の頻度は正常の範囲内であった。高用量群の母獣から得られた胎仔では脊椎化骨化の外中心(extra centers of ossification)の頻度が高かったのを除き、胎仔の外表、内臓及び骨格異常の頻度にも増加は見られなかった。胎仔の体重に影響は見られなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Research Laboratories Inc., 1973)
- 5.2.2 1群13～18匹の妊娠ラットにトウモロコシ油に懸濁したメチルセルロースの120、260、550又は1200mg/kgを妊娠6～15日に1日1回強制経口投与した。陽性対照としてアセチルサリチル酸の250mg/kgを同様に処置した。妊娠20日目に帝王切開し検査に供した。母獣の成長、死亡率及び肉眼的病変の発生頻度に用量反応的な影響は見られなかった。着床数、生仔数、黄体数、死亡胚及び吸収胚の頻度は正常の範囲内であった。高用量群の母獣から得られた胎仔では脊椎化骨化の外中心(extra centers of ossification)の頻度が高かったのを除き、胎仔の外表、内臓及び骨格異常の頻度にも増加は見られなかった。胎仔の体重には影響は見られなかった。<sup>1)</sup> (Cannon Labs., 1977)

## 5.3 ハムスター

- 5.3.1 1群22～24匹の妊娠ハムスターにトウモロコシ油に懸濁したメチルセルロースの10、46、216又は1000mg/kgを妊娠6～10日に1日1回強制経口投与した。陽性対照としてアスピリンの250mg/kgを同様に処置した。妊娠24日目に帝王切開し検査に供した。母獣の成長、死亡率及び肉眼的病変の発生頻度に用量反応的な影響は見られなかった。着床数、生仔数、死亡胚及び吸収胚の頻度は正常の範囲内であった。胎仔の外表、内臓及び骨格異常の頻度にも増加は見られなかった。胎仔の体重にも影響は見られなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Research Laboratories Inc., 1973)

## 5.4 ウサギ

- 5.4.1 1群10～17匹の妊娠ウサギにトウモロコシ油に懸濁したメチルセルロースの7、32、148又は685mg/kgを妊娠6～18日に1日1回強制経口投与した。陽性対照として6-アミノニコチナミドの7mg/kgを同様に処置した。妊娠29日目に帝王切開し検査に供した。最高用量群の母獣では死亡率の増加及び妊娠率の低下が認められたが、成長及び肉眼的病変の発生頻度には用量反応的な影響は見られなかった。黄体数、着床数、生仔数、死亡胚及び吸収胚の頻度は正常の範囲内であった。胎仔の外表、内臓及び骨格異常の頻度にも増加は見られなかった。胎仔の体重にも影響は見られなかった。<sup>1)</sup> (Food and Drug Research Laboratories Inc., 1973)

## 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名の健常人に5gのメチルセルロースを1日2回、8日間投与した。糞便排泄量は約2倍となり、排便回数も軽度増加した。<sup>1)</sup> (Tainter, 1943)
- 8.2.2 ヒトに5又は10gのメチルセルロースを単回経口投与したが、異常は見られなかった。<sup>1)</sup> (Machle et al., 1944)
- 8.2.3 2.5～5.25gのメチルセルロースを250mLの水でゲル状にしたものを投与し、軽度の便秘が見られた。<sup>1)</sup> (Bauer., 1945)

- 8.2.4 37名の患者に1日量として1～6gのメチルセルロースを4～240日間投与し(最高は6gを240日間)、何ら副作用は認められなかった。<sup>1)</sup> (Schweig, 1948)
- 8.2.5 患者に2gのメチルセルロースを食前投与し、有害な作用は認められなかった。<sup>1)</sup> (Bargen, 1949)
- 8.2.6 2名の患者に60～90mLのメチルセルロース製剤を5日間投与した。浮腫、視力障害及び神経学的徴候が見られたが、投与中止後72時間以内には消失した。これらの所見はナトリウム及び水分保持と関連しており、血清浸透圧の上昇とアルドステロンの排泄低下を来した。<sup>1)</sup> (Crane et al., 1969)
- 8.2.7 5名の成人男性ボランティアに1日量として250mg/kgのメチルセルロースを3回に分けて23日間以上にわたり連続投与した。アレルギー反応はなく、排泄パターンにも変化は見られなかった。予め水和したゲル状のメチルセルロースは糞便の重量を増加させ、腸管通過時間は3名では延長し、2名では短縮した。血液検査、血清化学検査及び尿検査の値は正常範囲内であった。糞便中の揮発性脂肪酸及び中性ステロールは軽度減少したが、呼気中の水素量には影響はなかった。<sup>1)</sup> (Eastwood et al., 1988)、<sup>2)</sup> (Eastwood et al., 1990)
- 8.2.8 50名の健常人(女性44名、男性6名、年齢18～70才)に緩下剤として偽薬又はメチルセルロース(粘度; 4000cP、置換度; 30%)の2又は4gを1日量として1週間投与した。投与前には全員に1週間偽薬を投与した。研究の第2相では59名の便秘患者(女性56名、男性3名)にメチルセルロースを1日量として1、2又は4gを、また、陽性対照には3.4gの車前子(オオバコ)を1週間投与した。試験期間の糞便量を測定し、固形物及び水分含量を分析した。健常成人に4gのメチルセルロースを投与した群では糞便中の水分量及び腸管運動頻度が増加したが、2gの投与では偽薬投与時と変わらず影響は見られなかった。一方、便秘患者では糞便の大きさ、硬度に有意な変化はなかったが、メチルセルロース、車前子投与群ともに全ての投与群で排便回数の増加が見られた。しかし、腹部不快感及び放屁の有意な増加はなかった。<sup>1)</sup> (Hamilton et al., 1988)

#### 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.26 Modified cellulose. The 35th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). Wld Hlth Org., Geneva 1990. (accessed ; Nov. 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v26je08.htm>)
- 2) Eastwood MA, Brydon WG, Anderson DM. The effects of dietary methylcellulose in man. Food Addit Contam. 1990; 7: 9-19

#### 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2004年01月07日	新規作成(検索式: JECFA-Monographs & Evaluations: methylcellulose, MEDLINE/PubMed: methylcellulose/ae)

メチルフェニルポリシロキサン

初版

和名: メチルフェニルポリシロキサン

994

No.: 994

英名: Methylphenyl polysiloxane

コード: 104207

CAS 登録番号: 68083-14-7

別名:

収載公定書:

JP( )  薬添規(2003)  局外規( )  食添( )  粧原基・粧配規(1999)  外原規( )  
 USP/NF( )  EP( )  FDA( )

最大使用量:

一般外用剤 40mg/g

GRAS( )

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

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

改訂経歴

版 No : 01

作成日: 2003 年 11 月 13 日

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

和名:	5'-リボヌクレオチド二ナトリウム	No.:	1063
英名:	Disodium 5'-Ribonucleotide	コード:	106601
CAS登録番号:			
別名:			
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 <input type="checkbox"/> GRAS( )			
JECFAの評価:			
ADIを特定しない。 一日摂取許容量は特定しない。 「ADIは特定しない」という宣言は、その利用もしくは望ましい効果を達成するのに必要なレベルで利用することから生ずるこの物質の一日総摂取量は、委員会の意見では、健康障害にならないことを意味する。かかる理由、あるいは個々の評価で述べた理由から、ADIの設定は不必要と見做される。			
1 単回投与毒性			
1.1 LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub> <sup>1)</sup>			
	Mouse	Oral and	10 000 Usui et al., 1971
2 反復投与毒性			
2.1 ラット			
2.1.1 雄10匹と雌10匹のラットの群に0、0.2%、0.4%、0.8%と2%の5'-リボヌクレオチド二ナトリウムを6ヶ月間食餌に混ぜて与えた。重要な異常は行動、体重、摂餌量、血液学的検査、尿分析、肉眼的および病理組織学的所見に関しては見られなかった。 <sup>1)</sup> (Usui et al., 1971)			
2.1.2 雄10匹と雌10匹のラットの群に0、1%、と2%のDSRNを24ヶ月間毎日食餌で与えた。重要な異常は、行動、体重、摂餌量、血液学的検査、検尿分析、肉眼的および病理組織学的所見に関しては見られなかった。 <sup>1)</sup> (Usui et al., 1971)			
2.2 イヌ			
2.2.1 1頭の雄と1頭の雌のビーグル犬の3群に、2%、5%、10%の5'-リボヌクレオチド二ナトリウムをアドバース影響なしに4から6週間食餌で与えた。 <sup>1)</sup> (Noel et al., 1970)			
2.2.2 4匹の雄と4匹の雌のビーグル犬の4群に、0、0.1%、1%、2%のDSRNを2年間食餌で与えた。1匹も死なず、また体重増加、血液学的検査、臨床化学的検査、肉眼的検査および尿分析のいずれにも有意な異常はなかった。終了時の肉眼的あるいは器官重量の検査でもアドバースな影響を示さなかった。 <sup>1)</sup> (Rivett et al., 1971)			
3 遺伝毒性			
3.1 10匹の雄と20匹の雌の4群に、0、0.1%、1%と2%のDSRNを3世代以上毎日食餌で与えた。アドバース影響は死亡率、交尾行動、体重変化、摂餌量、妊娠率、妊娠の持続、剖検時に関して親動物では			

アドバースな影響はなかった。胚喪失、サイズ、胎児体重、胎児死亡率、奇形例などの同腹胎児パラメーターは、いずれの用量でも影響なかった。2%群のF3世代の胎児の器官重量、骨染色、組織所見には処置関連の影響を示すものは無かった。<sup>1)</sup> (Palmerら,1971)

#### 4 癌原性

#### 5 生殖発生毒性

##### 5.1 マウス

5.1.1 14匹のマウス1群に妊娠8日目から13日目の間、毎日2g/kg bwのDSRNを与えた。有意な影響は胎児に見られなかった。<sup>1)</sup> (Kaziwara et al., 1971)

##### 5.2 ラット

5.2.1 9匹の妊娠しているラットの1群に、妊娠9日目から15日目までの間、毎日2g/kg bwのDSRNを与えた。有意な影響は胎児に見られなかった。<sup>1)</sup> (Kaziwara et al., 1971)

##### 5.3 サル

5.3.1 2匹の妊娠しているカニクイザルに、妊娠21日目から31日目までの間、毎日500mg/kg bw DSRNを与えた。別の3匹の妊娠している動物に妊娠21日目から31日目までの間、1000mg/kgのDSRNを与えた。胎児に有意な影響は見られなかった。<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人の健康な志願者(男性)に毎日250から4000mgのDSRNを含んだ低プリン食事を与えた。より高いレベルでは血中尿酸値と尿中尿酸排泄の増加を生じたが、2gでは許容される範囲を超える血中尿酸値の上昇は起きなかった。有意な影響は報告されていない。<sup>1)</sup> (Kojima,1973)

#### 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series 6. Calcium and Sodium-5'-ribonucleotides. Eighteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No. 557. FAO Nutrition Meetings Report Series, 1974, No. 54.the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives which met in Rome, 4-13 June 1974. World Health Organization Geneva 1975. (accessed ; January 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v06je02.htm> )

#### 改訂経歴

版No.	作成日	内容
1	2004年1月19日	新規作成

和名：リボフラビン

1064

管理 No. : 1064

英名：Riboflavin

コード：001669

CAS 登録番号：83-88-5

別名：

lactoflavine

Vitamin B<sub>2</sub>

3,10-dihydro-7,8-dimethyl-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]benzopteridine-2,4-dione

収載公定書：

- JP
- 食品添加物
- USP
- EP

最大使用量：経口投与 0.8mg、歯科外用及び口中用 0.396mg

治療目的：5-10mg/day（イギリス）<sup>1)</sup>、10-15mg/day（アメリカ）<sup>2)</sup>

予防目的：1-4mg/day（イギリス）<sup>1)</sup>、2mg/day（アメリカ）<sup>2)</sup>

- GRAS（§ 73.450）

JECFA の評価：

0~0.5 mg/kg bw/day (Group ADI)

### 1 単回投与毒性

1.1 急性毒性 LD<sub>50</sub> (mg/kg [体重])

種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub>	備考
マウス	不明	経口	40,000 mg/kg 以上 <sup>3)</sup>	発酵由来のリボフラビン

ラット	不明	静脈内	560 mg/kg <sup>3)</sup>	発酵由来のリボフラビン
ラット	不明	皮下	5,000 mg/kg <sup>3)</sup>	発酵由来のリボフラビン
マウス	不明	腹腔内	340 mg/kg <sup>4)</sup>	発酵由来のリボフラビン

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット 13 週間毒性試験

雌雄各 10 匹から成る 6 週齢の Wistar ラット（雄の体重：160～170 g、雌の体重：130～140 g）に、20、50、200 mg/kg 体重のリボフラビンを、13 週間に渡り、連日（週 7 日間）混餌投与した。雌雄各 30 匹のラットから成る対照群を用いた。雌雄各 6 匹から成るサテライト群を各群に設けた。食餌および水は自由に摂取させた。

被験物質は食餌中に均一に分布しており保存安定性を示した。脱毛が様々な群で頻繁に認められたが、このような所見は一過性のものであり、用量との関連性はみられなかった。眼科学的検査で異常は認められなかった。3 つの高用量群のラットから採取した排出物は試験期間中を通して黄色がかった。摂餌量および摂水量に用量と関連する群間差は認められなかった。

投与期間中、発酵由来の純度 98% リボフラビン 200 mg 体重/kg/日群の雌性ラットは、わずかではあるが、概ね統計学的に有意な、およそ 6% の生育抑制を示した。合成由来の純度 98% リボフラビン 50 mg 体重/kg/日群の雌雄でも、わずかではあるが、統計学的に有意な生育抑制が認められた。これらの作用は小さく (<10%)、食餌効率 (food conversion) への影響はみられなかったため、毒性学的に重大であるとは判断されなかった。回復期間中、体重は全群で同様であった。投与 6 週間後、血液学的パラメータに変化は認められなかったが、投与終了時 (13 週目) に、発酵由来の純度 98% リボフラビン 200 mg/kg 体重/日群の雌性ラットでは、平均ヘモグロビン量および赤血球数が、わずかではあるが統計学的有意に低く、反対に、平均網状赤血球数が有意に高かった。同群において、雌性ラット 10 匹中 2 匹で網状赤血球数が顕著に高く、さらに他の 2 匹でも多少高かった。発酵由来の純度 98% リボフラビン最高用量群の雌性ラットと合成由来の純度 98% リボフラビン最高用量群の雌性ラットで認められた、わずかではあるが、統計学的に有意な平均血小板数の増加は、正常な変化量の範囲内にあった。したがって、このような変化は毒性学的に重大ではないと判断された。6 および 13 週目に、いくつかの投与群で総白血球数が統計学的有意に減少したが、用量-反応関係は認められず、群内で一樣に低下が認められたわけではなかった。したがって、このような変化も、投与に関連するとは判断されなかった。

臨床化学検査および尿検査では投与関連の変化は認められなかった。投与終了時、発酵由来の純度 98% リボフラビン 200 mg/kg 体重/日群の雌性ラットで、肝臓の相対重量がわずかではあるが統計学的有意に高くなり、発酵由来の純度 96% リボフラビン 200 mg/kg 体重/日群および 50 mg 体重/kg/日群の雄性ラットで、脾臓の相対重量がわずかではあるが統計学的有意に高くなったが、用量-反応関係は認められなかった。肉眼的検査および顕微鏡

的検査では、投与に関連した異常は認められなかった。このような臓器重量の変化には、用量-反応の関係が認められず、病理組織学的変化または臨床化学検査値の変化を伴わないため、このような変化に生物学的重要性があるか疑問であると判断された。回復期間終了時、発酵由来の純度 98% リボフラビン 200 mg/kg 体重/日群の雌性ラットで平均血小板数が統計学的有意に低下した以外、すべての血液学的パラメータは正常であり、臓器重量に顕著な変化は認められなかった。

全 3 種の被験物質の最大無作用量 (NOEL) は 200 mg/kg 体重/日であると結論された。雌性ラット 2 匹以外において、低い赤血球数と高い網状赤血球数に明らかな関連性は認められなかったため、発酵由来の純度 98% リボフラビン 200 mg/kg 体重/日群の雌性ラットで認められた平均ヘモグロビン濃度と赤血球数の低下は、偶発的所見であると判断された。さらに、測定値は予想範囲を超過しておらず、いずれの群においても明らかな用量-反応関連は認められなかった。また、赤血球プロファイルの変動をもたらすと考えられる関連変化 (例えば、溶血、造血臓器の重量変化や病理組織学的変化) も認められなかった<sup>5)</sup>。

## 2.2 イヌ 5 ヶ月間毒性試験

10 週令のイヌ 4 匹に 25mg/kg/day のリボフラビンを 5 ヶ月間摂取させた。生育は正常であり、有害性は認められなかった。試験後解剖所見でも臓器には顕微鏡検査では異常は認められなかった<sup>6)</sup>。

## 3 遺伝毒性

3.1 復帰変異原性試験 *S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535 50~5000 µg/プレート (DMSO) 陰性<sup>7)</sup>

3.2 復帰変異原性試験 *S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535 50~5000 µg/プレート (DMSO) 陰性<sup>8)</sup>

3.3 復帰変異原性試験 *S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、TA1538 100~5000 µg/プレート (DMSO) 8α-ヒドロキシリボフラビンとして陰性<sup>9)</sup>

## 4 癌原性

なし。

## 5 生殖発生毒性

5.1 離乳したばかりの雌雄ラットに 10mg/固体/日のリボフラビンを 140 日間投与した。それらのラットを交配し正常な第一世代の仔を 10g 投与群と対照群から得た。3 週間後から

10mg/固体/日を140日間投与した。第一世代と同様にして第二世代の仔ラットを得た。対照群と投与群とでは、発生、成長、繁殖において異常は認められなかった。試験終了時での解剖所見においても投与群は対照群と差は認められなかった<sup>9)</sup>。

5.2 13匹の雌ラットに0.01%のリボフラビンを含む餌を2週間投与し交配させた。妊娠期及び授乳期の間も投与した。対照群も0.0004%のリボフラビンを投与した。胎児の数は投与群は対照群よりも少なかった。胎児の体重、数、離乳期の体重は投与群と対照群とでは優位差はなかった。しかし投与群では胎児の生命力が劣っている様子であり一腹の胎児群が死亡した<sup>10)</sup>。

5.3 若い雌のWistarラットに0.01%及び0.0004%のリボフラビンを妊娠期及び授乳期の間混餌摂取させた。一腹の胎児数、死亡率、胎児の体重増加について有意差はなかった<sup>11)</sup>。

## 6 局所刺激性

なし

## 7 その他の毒性

なし

## 8 ヒトにおける知見

8.1 7歳のシュウ酸尿症の子供に4g/dayのリボフラビンを9日間投与したが有害性は認められなかった<sup>12)</sup>。

8.2 疥癬を持つ310名の患者（の1/3）にリボフラビンを0.3-15mg/dayを42ヶ月間経口投与したが有害性は認められなかった<sup>13)</sup>。

## 引用文献

- 1) 1968 BP
- 2) 1965 USP XVII
- 3) Bächtold, H. (1980) Acute toxicity of riboflavine, some intermediates and by-products of the synthesis, degradation products and metabolites. Unpublished report No. 9024 from F. Hoffmann La Roche dated 16 June 1980. Submitted to WHO by F. Hoffmann La Roche Ltd, Basel, Switzerland.
- 4) Kuhn & Boulanger, 1936
- 5) Buser, S., Hofmann, P., Lina, B., Forster, S. & Zabka, S. (1995) Subchronic oral toxicity study with three different qualities of

- riboflavin (Ro 01-3131/055 96% ex fermentation, Ro 01-3131/054 98% ex fermentation and Ro 01-3131/000 98% ex synthesis) in rats (Project No. 920V94), parts I to III. Unpublished study from TNO Nutrition and Food Institute, Zeist, Netherlands, dated 14 November 1995. Submitted to WHO by F. Hoffmann La Roche Ltd, Basel, Switzerland.
- 6) Unna, K. & Greslin, J. G. (1942) Studies on the toxicity and pharmacology of riboflavin, J. Pharmacol. Exp. Ther., 76, 75-80
  - 7) Albertini, S. (1989) Mutagenicity evaluation of Ro 42-7491/000 (8alpha-hydroxy-riboflavin) in the Ames test (preincubation version). Unpublished report from F. Hoffmann La Roche Ltd. dated 20 February 1989. Submitted to WHO by F. Hoffmann La Roche Ltd, Basel, Switzerland.
  - 8) Albertini, S. (1995a) Mutagenicity evaluation of Ro 01-3131/055 (riboflavin 96% ex fermentation) in the Ames test (Study No. 139M95). Unpublished report from F. Hoffmann La Roche Ltd. dated 8 September 1995. Submitted to WHO by F. Hoffmann La Roche Ltd, Basel, Switzerland.
  - 9) Albertini, S. (1995b) Mutagenicity evaluation of Ro 01-3131/054 (riboflavin 98% ex fermentation) in the Ames test (Study No. 138M95). Unpublished report from F. Hoffmann La Roche Ltd. dated 8 September 1995. Submitted to WHO by F. Hoffmann La Roche Ltd, Basel, Switzerland.
  - 10) Schumacher, M. F., Williams, M. A. & Lyman, R. L. (1965) Effect of high intakes of thiamine, riboflavin and pyridoxine on reproduction in rats and vitamin requirements of the offspring, J. Nutr., 86, 343-349
  - 11) Le Clerc (1974) Influence de la teneur du regime alimentaire en thiamine, en riboflavine et en vitamine B<sub>6</sub> sur la teneur des tissus de la ratte en lactation et des jeunes en ces memes vitamines, Ann. Nutr. Aliment, 23, 111-120
  - 12) Shepard, T. H. II et al. (1960) Primary hyperoxaluria. III. Nutritional and Metabolic studies in a patient, Pediatrics, 25, 1008-1017
  - 13) Welsh, A. L. & Ede, M. (1957) An appraisal of the therapeutic effects of riboflavin in psoriasis, Arch Dermatol., 76, 595-600
- Shepard, T. H. II et al. (1960) Primary hyperoxaluria. III. Nutritional and Metabolic studies in a patient, Pediatrics, 25, 1008-1017

和名:	リン酸一水素カルシウム	No.:	1090
英名:	CALCIUM MONOHYDROGEN PHOSPHATE	コード:	111500
CAS登録番号:			
別名: リン酸水素カルシウム、第二リン酸カルシウム			
収載公定書: <input type="checkbox"/> JP( ) <input type="checkbox"/> 薬添規( ) <input type="checkbox"/> 局外規( ) <input checked="" type="checkbox"/> 食添(7) <input checked="" type="checkbox"/> 粧原基・粧配規(1999) <input type="checkbox"/> 外原規( ) <input type="checkbox"/> USP/NF( ) <input checked="" type="checkbox"/> EP(4) <input type="checkbox"/> FDA			
最大使用量: 経口投与684mg <input type="checkbox"/> GRAS			
JECFAの評価: カルシウムは人体に不可欠な無機質の1つである。カルシウムの代謝はリンとビタミンDとの摂取に関係があり、特にリンとの関係では、その比が1:2~2:1であるのが望ましいとされている。FAO/WHOは、食品添加物としてのリン酸化合物の評価は、天然のリン化合物が広く存在するため総リン摂取量に関係づけて行う必要があるとし、すべての摂取源からリンとして1日最大耐容摂取量(MTDI)を70mg/kgとしている。 <sup>1)</sup>			
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 尿毒症性骨疾患の化学的、形態学的特色が44名の尿毒症患者(12名の透析患者と32名の非透析患者)と36名のコントロール群において骨形成の比較によって研究された。有意な変化として、カルシウムと結合した骨の無機炭酸の減少、同時にリン酸の増加とマグネシウムの増加が認められた。また、オステオイドの増加と緻密骨の比重の減少が認められた。骨組成の最も著しい変化は透析したことのある1年以上尿毒症の患者で認められた。骨の無機ナトリウム濃度はいくつかの群では有意な変化がなかった。骨の無機組成の変化はいくつかの同時または継時的に起こるメカニズムの結果となって現れた。それは、定着した炭酸カルシウムの損失、炭酸からリン酸への変換、高濃度リン酸や比較的低濃度の炭酸を含む幼若な骨無機質の付加であった。 <sup>2)</sup>			
引用文献			
1) 藤井清次、林敏夫、慶田雅洋:食品添加物ハンドブック(第二版)			
2) Pellegrino ED, Biltz RM, Letteri JM. Inter-relationships of carbonate, phosphate, monohydrogen phosphate, calcium, magnesium and sodium in uraemic bone: comparison of dialysed and non-			

dialysed patients. Clin Sci Mol Med. 1977 Oct; 53(4): 307-16.

## 改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2004年02月04日	新規作成

和名:	リン酸水素カルシウム	No.:	1093
英名:	DIBASIC CALCIUM PHOSPHATE	コード:	001714
CAS登録番号:	7789-77-7		
別名:	第二リン酸カルシウム		
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4.02g、一般外用剤25mg/g、歯科外用及び口中用250mg/g <input type="checkbox"/> GRAS		
JECFAの評価:	カルシウムは人体に不可欠な無機質の1つである。カルシウムの代謝はリンとビタミンDとの摂取に関係があり、特にリンとの関係では、その比が1:2~2:1であるのが望ましいとされている。FAO/WHOは、食品添加物としてのリン酸化合物の評価は、天然のリン化合物が広く存在するため総リン摂取量に関係づけて行う必要があるとし、すべての摂取源からリンとして1日最大耐容摂取量(MTDI)を70mg/kgとしている。 <sup>1)</sup>		
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	これらの実験は食品の塩化物、リン、硫酸塩の相対的酸産生度とニワトリが産む卵の殻質への影響について行われたものである。これらのイオンのカルシウム塩がとうもろこし大豆の餌に添加物150~450meq/kg塩化物、150~600meq/kgリン酸単塩基、150~1,200meq/kgリン酸二塩基、150~1,200meq/kg硫酸塩として加えられた。その結果、卵を産むのにニワトリが塩化物では200meq/kg(食品中0.95%総塩化物)まで、硫酸塩では450~600meq/kg(2.16~2.88%硫酸塩)まで添加しても安全であることが示された。これらより高いレベルでは殻質に逆影響を及ぼし、血液の酸塩基のバランスを変えた。リン酸単塩基とリン酸二塩基とでは、ニワトリは卵を産むのにかなり違った反応をした。900~1,200meq/kgリン酸二塩基(1.95~2.41%総リン)添加では卵を産むのに逆影響はなく、450meq/kg(1.25%総リン)添加まで殻質に影響はなかった。反対に、150meq/kgリン酸単塩基(食品中1.02%総リン)によっては卵を産むのにかなり支障が生じた。この結果は、リン酸単塩基(リン酸二塩基ではない)の形では強い酸性イオンを生じ、卵を産むことと殻質への影響のほとんどはナトリウムあるいはカリウム重炭酸アルカリ塩により好転させることができることを示した。これら酸性イオンのカルシウム塩の酸産生度の比較は、リン酸塩(単塩基)>塩化物>硫酸塩>リン酸塩(二塩基)であった。 <sup>2)</sup>		
8 ヒトでの知見			

## 引用文献

- 1) 藤井清次、林敏夫、慶田雅洋:食品添加物ハンドブック(第二版)
- 2) Keshavarz K.Department of Animal Science, Cornell University, Ithaca, New York 14853.  
Laying hens respond differently to high dietary levels of phosphorus in monobasic and dibasic calcium phosphate.Poult Sci. 1994 May; 73(5): 687-703.

## 改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2004年02月04日	新規作成

和名:	リン酸二水素カルシウム	No.:	1099
英名:	MONOBASIC CALCIUM PHOSPHATE	コード:	001716
CAS登録番号:	7758-23-8		
別名:	第一リン酸カルシウム		
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 type="checkbox"/> USP/NF( ) <input type="checkbox"/> EP( ) <input type="checkbox"/> FDA		
最大使用量:	経口投与600mg、一般外用剤5mg/g <input checked="" type="checkbox"/> GRAS(182.6215)		
JECFAの評価	カルシウムは人体に不可欠な無機質の1つである。カルシウムの代謝はリンとビタミンDとの摂取に関係があり、特にリンとの関係では、その比が1:2~2:1であるのが望ましいとされている。FAO/WHOは、食品添加物としてのリン酸化合物の評価は、天然のリン化合物が広く存在するため総リン摂取量に関係づけて行う必要があるとし、すべての摂取源からリンとして1日最大耐容摂取量(MTDI)を70mg/kgとしている。 <sup>1)</sup>		
1 単回投与毒性	急性毒性はラットに対する腹腔内投与でLD <sub>50</sub> 500mg/kg(無水物)、経口投与でLD <sub>50</sub> 4,000mg/kg(無水物)である。FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会による安全性評価の結果は、ADIは制限しないとしている。カルシウムはリン酸塩の形で小腸から吸収される。 <sup>2)</sup>		
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	これらの実験は食品の塩化物、リン、硫酸塩の相対的酸産生度とニワトリが産む卵の殻質への影響について行われたものである。これらのイオンのカルシウム塩がとうもろこし大豆の餌に添加物150~450meq/kg塩化物、150~600meq/kgリン酸単塩基、150~1,200meq/kgリン酸二塩基、150~1,200meq/kg硫酸塩として加えられた。その結果、卵を産むのにニワトリが塩化物では200meq/kg(食品中0.95%総塩化物)まで、硫酸塩では450~600meq/kg(2.16~2.88%硫酸塩)まで添加しても安全であることが示された。これらより高いレベルでは殻質に逆影響を及ぼし、血液の酸塩基のバランスを変えた。リン酸単塩基とリン酸二塩基とでは、ニワトリは卵を産むのにかなり違った反応をした。900~1,200meq/kgリン酸二塩基(1.95~2.41%総リン)添加では卵を産むのに逆影響はなく、450meq/kg(1.25%総リン)添加まで殻質に影響はなかった。反対に、150meq/kgリン酸単塩基(食品中1.02%総リン)によっては卵を産むのにかなり支障が生じた。この結果は、リン酸単塩基(リン酸二塩基ではない)の形では強い酸性イオンを生じ、卵を産むことと殻質への影響のほとんどはナトリウムあるいはカリウム重炭酸アルカリ塩により好転させることができることを示した。これら酸性イオンのカルシウム塩の酸産生度の比較は、リン酸塩(単塩基)>塩化物>硫酸塩>リン酸塩(二塩基)であった。 <sup>2)</sup>		

## 8 ヒトでの知見

## 引用文献

- 1) 藤井清次、林敏夫、慶田雅洋：食品添加物ハンドブック(第二版)
- 2) Keshavarz K.Department of Animal Science, Cornell University, Ithaca, New York 14853.  
Laying hens respond differently to high dietary levels of phosphorus in monobasic and dibasic calcium phosphate.Poult Sci. 1994 May; 73(5): 687-703.

## 改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2004年01月30日	新規作成

和名:	酒石酸	No.:	466
英名:	Tartaric Acid	コード:	001325
CAS登録番号: 87-69-4(L体)、147-71-7(D体)、DL体(133-37-9)			
別名:	2,3-Dihydroxybutanedionic acid ; racemic tartaric acid ; dl-tartaric acid ; resolveable tartaric acid ; uvic acid ; paratartaric acid		
収載公定書:	<input checked="" type="checkbox"/> JP <input type="checkbox"/> 薬添規 <input type="checkbox"/> 局外規 <input checked="" type="checkbox"/> 食添 <input type="checkbox"/> 粧原規・粧配規 <input type="checkbox"/> 外原規 <input checked="" type="checkbox"/> USP/NF <input checked="" type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> FDA		
最大投与量:	経口投与350 mg、静脈内投与20mg、筋肉内注射8mg、一般外用剤23 mg/g、経皮3mg/g、直腸腔尿道適用106. 1mg、吸入剤1mg/g、歯科外用及び口中用48mg <input checked="" type="checkbox"/> GRAS		
JECFAの評価:	No12での見解 Level causing no significant toxicological effect in the rat 1.2% (= 12 000 ppm) in the diet, equivalent to 600 mg/kg body-weight per day. Estimate of acceptable daily intakes for man The total daily intake of tartrate should not exceed: mg/kg body-weight Unconditional acceptance 0-6 Conditional acceptance 6-20  No5での見解 Estimate of acceptable daily intake for man 0-30* mg/kg bw. * Calculated as L(+)-tartaric acid.		
<b>1 単回投与毒性</b>			
1.1	LD <sub>50</sub> Tartaric acid administered by stomach tube in a dose of 5000 mg/kg was fatal to a dog 1). (Sourkes, T. L. & Koppanyi, T. 1950) Renal damage has been observed only after the intravenous administration of tartaric acid in doses of 0.2-0.3 g in rabbits and rats.2)(Bodansky et al., 1942; Gold and Zahm, 1943).		
<b>2 反復投与毒性</b>			
2.1	Tartaric acid was administered in daily oral doses of 990 mg/kg bw to each of four dogs for 90-114 days. Casts appeared in the urine of three dogs; the blood chemistry remained normal except in one dog in which azotaemia developed with death in 90 days. Weight changes varied from a weight gain of 30% to a loss of 32% 3).(Krop and Gold,1945).		
2.2	Groups of 24 rats (12 of each sex) were fed diets containing 0.1%, 0.5%, 0.8% and 1.2% of tartaric acid for a period of two years.A group of 48 rats served as controls. No significant toxic effects were observed in any of the groups as determined by growth rate (for the first year), mortality throughout the experiment, and gross and microscopic findings at the end of the two-year period. An exceptionally thorough microscopic pathological examination was carried out 4).(Fitzhugh and Nelson, 1947).		

## 3 遺伝毒性

## 4 癌原性

## 5 生殖発生毒性

- 5.1 Teratology studies have been conducted in rats, mice, hamsters and rabbits. Tartaric acid administered during the period of organogenesis did not produce terata in either soft or skeletal tissues of the highest dose tested which was hamsters, 225 mg/kg/day – five days; rabbits, 215 mg/kg/day – 13 days; rats, 181 mg/kg/day – 10 days; mouse, 274 mg/kg/day – 10 days. Likewise no effects were noted on nidation or on maternal or foetal survival rats 5). (FDRL, 1973)

## 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

- 8.1.1 The Authors report the results of an investigation carried out in a factory producing tartaric acid in order to evaluate the effects of occupational exposure to this substance. A group of 44 subjects exposed to the acid and a group of 30 subjects not exposed, as a means of control, were submitted to anamnestic questionnaire, otorhinolaryngoyatric examination, spirometry, bronchodilatation test with salbutamol. Our data show a higher prevalence of oropharyngeal and cutaneous lesions in the exposed subjects, while no difference between the two groups was found for dental, bronchial and gastric lesions. 6)

## 引用文献

- 1) Sourkes, T. L. & Koppanyi, T. (1950) J. Amer. pharm. Ass., sci.Ed., 34, 275
- 2) Bodansky, O., Gold, H. and Zahm, W. (1942) J. Amer. Pharm. Ass.Sci. Ed., 31, 1
- 3) Krop, S. and Gold, H. (1945) J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., 34, 86
- 4) Fitzhugh, O. G. & Nelson, A. A. (1947) J. Amer. pharm. Ass., sci.Ed., 36, 217
- 5) Unpublished reports (1973) Food and Drug Research Laboratories Inc.
- 6) Moscato G, Pelissero G, Marchetti R, Naldi L, Zecca E, Prestinoni A, Piacentino G, Mussi U. (1983)Ital Med Lav. Sep;5(5):193-8.

## 改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2003年10月28日	新規作成

和名:	DL-酒石酸ナトリウム	No.:	469						
英名:	Sodium DL-Tartrate	コード:	106655						
CAS登録番号:	868-18-8								
別名:	DL-酒石酸ソーダ								
収載公定書:	<input type="checkbox"/> JP <input checked="" type="checkbox"/> 薬添規(2003版) <input type="checkbox"/> 局外規 <input checked="" type="checkbox"/> 食添 <input type="checkbox"/> 粧原規・粧配規 <input type="checkbox"/> 外原規 <input type="checkbox"/> USP/NF <input type="checkbox"/> EP <input checked="" type="checkbox"/> FDA								
最大投与量:	経口投与 45mg <input checked="" type="checkbox"/> GRAS								
JECFAの評価:	Level causing no significant toxicological effect in the rat 1.2% (= 12 000 ppm) in the diet, equivalent to 600 mg/kg body-weight per day. Estimate of acceptable daily intakes for man The total daily intake of tartrate should not exceed: <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>mg/kg body-weight</td> </tr> <tr> <td>Unconditional acceptance</td> <td>0-6</td> </tr> <tr> <td>Conditional acceptance</td> <td>6-20</td> </tr> </table>				mg/kg body-weight	Unconditional acceptance	0-6	Conditional acceptance	6-20
	mg/kg body-weight								
Unconditional acceptance	0-6								
Conditional acceptance	6-20								
1 単回投与毒性	1.1 LD <sub>50</sub> In the mouse, the LD <sub>50</sub> of the sodium salt administered by mouth was found to be 4360 mg/kg bw <sup>1</sup> ). Three out of seven male rabbits died following oral administration of disodium tartrate in an average dose of 5290 mg/kg; while six male rabbits survived an average oral dose of 3680 mg/kg (Locke et al., 1942) 2).								
2 反復投与毒性	2.1 Sodium tartrate was injected subcutaneously three times a week for a total of 45 doses to two, one, two and two cats in doses of 0, 50, 75 and 100 mg/kg, respectively. The weights of the kidneys were essentially the same for the treated and the control groups, and the kidneys appeared similar on gross examination. The kidneys of four animals were examined histologically. The sections of the two control animals were normal, while those of the two animals on the 100 mg/kg dose level showed considerable tubular degeneration (Gold and Zahm, 1943) 3). 2.2 Three rabbits survived 17 consecutive daily feedings of disodium tartrate in an average dosage of 1150 mg/kg; whereas average dosages of 3680 mg/kg killed three out of six rabbits in six to 19 consecutive daily feedings (Locke et al., 1942)4).								