

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 体重 90-100g のラットに 0.25%硝酸銀水溶液を飲料水として 1-12 週間投与した。銀を投与した 1, 2, 3, 4, 8, 12 週間後および 1, 2, 3, 6, 10, 16 ヶ月後に剖検された。投与開始 1 週間後から糸球体基底膜内に銀の蓄積が電子顕微鏡検査で認められた。<sup>7)</sup> (Ham and Tange, 1972)

2.1.2 1 群 6 匹のラットに 0.5, 2, 20 mg Ag/Lを含有する飲料水を 6-12 ヶ月間投与した。2mg Ag<sup>+</sup>/L群は投与 1 年後に脳および肝臓の核酸値が減少し、20mg Ag<sup>+</sup>/L群は投与 6 ヶ月後に脳のRNAとDNA値は増加し、12 ヶ月後に脳の核酸値の減少に伴うジストロフィー病変を生じた。肝臓は銀に対して脳よりは感受性が低かった。<sup>8)</sup> (Kharchenko et al., 1973)

### 2.2 ウサギ

2.2.1 1 群 8 羽のウサギに 0, 0.00025, 0.0023, 0.025, 0.25 mg Ag/kgを含有する飲料水を 11 ヶ月間投与した。0.025 および 0.25mg の Ag/kg 投与群において、免疫能力(食菌作用の測定による)への著しい影響、および、神経、血管、脳と髄質のグリア細胞の組織病理学的変化を認めた。投与によるヘモグロビン、赤血球数、白血球数、肝臓の蛋白特性および血清 SH 基への影響は認めていない。また、同用量の銀を投与されたラットでは条件反射に影響が見られた。<sup>9)</sup> (Barkov and El 'piner, 1968)

## 3 遺伝毒性

3.1 塩化銀の *Bacillus Subtilis* を用いた遺伝子組換え試験では、DNA の損傷は認められていない。<sup>10)</sup> (Nishioka, 1975)

## 4 癌原性

4.1 銀または歯科用銀合金の箔、板、ペレットをマウスとラットの皮下に埋め込む試験では、肉腫、悪性繊維肉腫、繊維腫、繊維腺腫および変形組織の筋肉侵害を認めた。<sup>11)</sup> (Oppenheimer et al., 1956), <sup>12)</sup> (Shubik and Hartwell, 1969)

なお、ラットにおける埋め込み試験の最低中毒量(TDLo)は、2400mg/kg である。<sup>11)</sup>

4.2 米国環境保護庁(EPA)による発癌性評価:D(ヒトの発癌性に関して分類できない物質)<sup>2)</sup>

## 5 生殖発生毒性

該当文献なし。

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

## 7 その他の毒性

該当文献なし。

## 8 ヒトにおける知見

- 8.1 銀の食事からの摂取量は  $27\mu\text{g}/\text{日}$  と推定されている。<sup>13)</sup> (Hamilton and Minski, 1972)  
最大でも  $88\mu\text{g}/\text{日}$  である。<sup>14)</sup> (Kehoe et al., 1940)
- 8.2 銀の体内濃度は、イギリスの健康人の組織で  $1-9\mu\text{g}/\text{kg}$  灰であり、通常のアメリカ人の平均銀濃度は  $0.05\mu\text{g}/\text{kg}$  である。<sup>15)</sup> (Tripton, 1963)
- 8.3 銀の毒性は様々な形で現れ、例えば、銀皮症、消化管刺激、腎臓および肺の病変、原因不明な動脈硬化症などである。<sup>16)</sup> (Casarett and Doull, 1975)
- 8.4 銀皮症は慢性的に銀を被爆しているヒトの体幹に部分的に濃い青灰色として現れる。<sup>17)</sup> (Anderson, 1966)

疫学上、銀皮症には2つの形が認められ、工業性銀皮症と医原性銀皮症がある。

さらに、局所性と全身性の2つに分けられ、局所性は皮膚または目の結膜部分に灰青色の斑点を形成する。全身性のものは、色素沈着が皮膚の広範囲に生じ、しばしば、顔面から体幹の露出部分まで拡散する。ときに皮膚は金属光沢を伴い黒色となることがある。眼組織の高密度な色素沈着は視野障害を生じる可能性がある。<sup>16)</sup> (Casarett and Doull, 1975)

銀皮症の青灰色は、原因の全てが銀の蓄積ではなく、大部分は増加したメラニン色素の沈着と考えられる。銀にはメラニン形成細胞を刺激する作用が報告されている。<sup>18)</sup> (Rich et al., 1972)

全身性銀皮症の症例は、銀のグラム単位量の摂取または長期間の医薬品投与後に発症している。銀を含む点鼻薬(Targesine)を長期間(9ヶ月間)投与したとき、銀は吸収される。このとき計算では水溶液 7000mL 中の銀 210g が使用されたことになる。<sup>19)</sup> (Voldrich et al, 1975)

長期間にわたる銀の医療および職業による被爆後、銀皮症や銀蓄積症は最も共通して見られる症状である。梅毒治療薬の銀・arsphenamine は 2~9 年間静脈内投与され、そのときの銀の総投与量は  $0.91-7.6\text{g}$  (平均 2.39) であり、銀皮症の原因となっている。しかし、銀  $1.7\text{g}$  (arsphenamine として) まで投与されている多くの患者は、銀皮症を発症していない。

銀皮症における銀は、通常、血管、結合組織、皮膚、腎系球体、脈絡叢、腸管膜リンパ節および甲状腺に蓄積される。副腎、肺、硬膜、骨、軟骨および神経組織に蓄積される銀は少量である。

作業労働者における角膜の銀蓄積症は、前方レンズ囊の混濁と暗順応障害を伴い、通常、視野欠損は生じていない。

銀皮症は、ときには医療従事による被爆や銀を含む化粧品の使用によっても見られる。<sup>20)</sup> (Hill and Pillsbury, 1939)

- 8.5 銀の全身への作用は、銀化合物の腸管における吸収が少ないため強烈ではない。<sup>21)</sup> (Petering, 1976)

ヒトにおける致死量は、硝酸銀の経口投与で 10g と考えられているが、比較的少用量では回復した報告もある。<sup>22)</sup> (Cooper and Jolly, 1970)

致死量における全身作用は、重篤な出血性胃腸炎とショックが先行する。銀イオンは最初に脳幹を刺激し、次いで抑制する。中枢性血管運動神経系の興奮は血圧上昇につながる。同時に、迷走神経刺激による徐脈が生じる。その結果、呼吸抑制から死に至る。<sup>23)</sup> (Goodman and Gilman, 1965)

#### 引用文献

- 1) Silver (ICSC) (accessed; Jan. 2005, <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0810.htm>)
- 2) Chemicals and Laws 銀 (accessed; Jan. 2005, [http://www.chemlaw.co.jp/Result\\_Eng\\_S/Silver.htm](http://www.chemlaw.co.jp/Result_Eng_S/Silver.htm))
- 3) WHO Food Additive Series No.12 Silver (ICSC) (accessed; Jan. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je19.htm>)
- 4) Goldberg A. A., et al., Antibacterial colloidal electrolytes : the potentiation of the activities of mercuric-, phenylmercuric- and silver ions by a colloidal sulphonic anion J. Pharma. Pharmacol. 1949; 2: 20
- 5) GTPZAB Gigiena Truda i Professional' nye Zabolevaniya (Labor Hygiene and Occupational Diseases,) (Moscow USSR) 1983;27(12): 33
- 6) Shouse S. S. et al., I. Effects of the intravenous injection of colloidal silver upon the hematopoietic system in dogs J. Exp. Med. 1931;53: 413-
- 7) Ham K. N. and Tange J. D. Silver deposition in rat glomerular basement membrane, Aust. J. Biol. Med. Sci. 1972;50: 423-434
- 8) Kharchenko P. D. et al., Change in nucleic acid level in rat brain and liver during long-term introduction of silver ions in drinking water Fiziol. Zh (Kiev) 1973;19: 362-368
- 9) Barkov G. D. and El' piner L. I. The need for limiting the silver content of drinking water Gigiena i Sanit. 1968;33: 16-21
- 10) Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria Met. Res. 1975;31: 185-189
- 11) Oppenheimer B. S. et al., Carcinogenic effect of metals in rodents Cancer Res. 1956;16: 439-441, cited by Carson and Smith, 1975

- 12) Shubik P. and Hartwell J. L. Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity, Suppl. 2 U. S. Public Health Service Publication No. 149;1969
- 13) Hamilton E. I. and Minski M.J. Abundance of chemical elements in man's diet and possible relations with environmental factors Sci. Total Environ. 1972;1: 375-394
- 14) Kehoe R. D. et al. A spectrochemical study of the normal ranges of concentrations of certain trace metals in biological materials J. Nutrit. 1940;19: 579-592
- 15) Tripton I. H. et al., Trace elements in human tissue, Part II Adult subjects from the United States Health Phys. 1963;9: 103-145
- 16) Casarett L. J. and Doull J. Toxicology the basic science of poisons, MacMillan, New York 1975;p. 967-969
- 17) Anderson W. A. D. In: Pathology, C. V. Mosby Saint Louis 1966;1: 73
- 18) Rich L. L. et al., Argyria presenting as cyanatic heart disease Amer. J. Cardiol. 1972;30: 290-292
- 19) Voldrich Z. et al., An isolated case of general argyrosis after a long-range administration of Targesine and nasal drops Cs. Otolaryng. 1975;24: 374-376
- 20) Hill W. R. and Pillsbury D. M. Argyria, the pharmacology of silver (1939) The Williams and Wilkins Co., Baltimore, Maryland, cited by Carson and Smith, 1975
- 21) Petering, H. G. Pharmacology and toxicology of heavy metals: silver Pharmac. Ther. A. 1976;1: 127-130
- 22) Cooper C. F. and Jolly W. C. Ecological effects of silver iodide and other weather modification agents; A review Water Resources Research 1970;6: 88-98
- 23) Goodman L.S. and Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics, MacMillan, New York, 3<sup>rd</sup> ed. 1965; p. 965

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月28日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : SILVER)

和名：クエン酸

No.: 282

英名：Citric Acid

コード：001215

CAS 登録番号：77-92-9(無水物)

別名：Citric acid monohydrate, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic acid monohydrate

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規( ) ■食添(7) □粧原基・粧配規 □外原規

■USP/NF(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量(医薬品添加物事典):

経口投与 1200 mg、静脈内注射 184mg、筋肉内注射 137.5mg、皮下注射 113.4mg、動脈内注射 0.4mg、歯科注射 150 μg、その他の注射 3.62mg、一般外用剤 10mg/g、経皮 0.6mg/g、舌下適用 0.2mg/g、直腸膣尿道適用 10.2mg、眼科用剤 1.2mg/g、耳鼻科用剤 2mg/g、吸入剤 9.6mg、歯科外用及び口中用 80mg、その他の外用 10mg/g

■GRAS(184.1033)

JECFA の評価 : (1973 年, 第 17 回)

ヒトの ADI(1 日摂取許容量): "Not limited" (限定せず) <sup>1)</sup>

クエン酸、クエン酸カルシウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸アンモニウムのグループ ADI として

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

動物	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参考文献
マウス	静脈内投与(急速注入)	42	(Gruber & Halbeisen, 1948) <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内投与	961	(Gruber & Halbeisen, 1948) <sup>1)</sup>
ラット	腹腔内投与	884	(Gruber & Halbeisen, 1948) <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 イヌ

#### 2.1.1 イヌ 112~120 日間反復投与毒性試験

1380 mg/kg 体重をイヌ 3 匹に 112 日~120 日間連日経口投与したところ、腎障害を示す症状または所見は認められなかった<sup>1)</sup> (Krop & Gold, 1945)。

### 3 遺伝毒性

該当文献なし。

### 4 癌原性

該当文献なし。

### 5 生殖発生毒性

#### 5.1 ラット

##### 5.1.1 ラット 90 週間反復投与毒性／繁殖性試験

クエン酸を1.2%で混餌投与したところ、90週間の連続したラット2世代の成長に有害な影響はみられなかった。生殖に対しても有害な影響は認められなかった。血液像における有意な変化、あるいは飼料に起因すると考えられる他のなんらかの病理学的所見も認められなかった。カルシウムやその他の安定した成分(fixed base)の消失は認められなかった。対照群と比べて歯の摩耗の程度がわずかに大きかった<sup>1)</sup>(Bonting & Jansen, 1956)。

### 6 局所刺激性

該当文献なし。

### 7 その他の毒性

該当文献なし。

### 8 ヒトにおける知見

#### 8.1 ヒト

##### 8.1.1 ヒト 局所刺激性

頻繁な、あるいは高用量のクエン酸摂取は、歯の侵食、局所的刺激を招くことがある。これは明らかに、低い pH が原因であり、約 7% のクエン酸を含有する pH 3 未満のレモンジュースでも同様の影響がみられる。1% 溶液は発熱時に飲用する清涼飲料として使用されている。クエン酸カリウムは、一日の総用量 10 g までにおいて、穏やかに作用する利尿薬としてや、尿の酸度を低下させるため、あるいはカリウムサプリメントとして使用されている。クエン酸ナトリウムも、一日の総用量 10 g までにおいて、尿の酸度を低下させるため、あるいは穏やかに作用する利尿薬として使用されている<sup>1)</sup> (Martindale, 1972)。

### 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.5 Citric acid and its calcium, potassium and sodium salts 1974 (accessed ; Sep. 2004,

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je24.htm>

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月28日	新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations)

和名：クエン酸カルシウム

英名：Calcium Citrate

No.: 283

コード：004403

CAS 登録番号：813-94-5

別名：Tricalcium 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate tetrahydrate, 2-Hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic acid calcium salt【MERCK INDEX】

収載公定書：

JP    薬添規(2003)    局外規    食添(7)    粧原基・粧配規    外原規  
 USP/NF(28/23)    EP    FDA

最大使用量：

経口投与 1360 mg

GRAS(184.1195)

JECFA の評価：(1973 年, 第 17 回)

ヒトの ADI(1 日摂取許容量): "Not limited"(制限せず)<sup>1)</sup>

クエン酸、クエン酸カルシウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸アンモニウムのグループ ADI として

クエン酸の項を参照。

- 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

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 02 月 28 日	新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations)



和名: クエン酸ナトリウム

英名: Sodium Citrate

No.: 285

コード: 001219

CAS 登録番号: 68-04-2

別名: Trisodium 2-hydroxypropane-1,2,3-propane tricarboxylate dihydrate, Trisodium citrate, Citnatin, Urisa【MERCK INDEX】

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 ■食添(7) □粧原基・粧配規 □外原規  
■USP/NF(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量(医薬品添加物事典):

経口投与 適量、静脈内注射 720mg、筋肉内注射 112mg、皮下注射 100mg、動脈内注射 300mg、脊椎腔内注射 6.5mg、その他の注射 320mg、一般外用剤 7mg/g、経皮 5mg/g、眼科用剤 8.5mg/g、耳鼻科用剤 10mg/g、吸入剤 9.6mg、歯科外用及び口中用 1mg、その他の外用剤 15mg/g、皮内注射 0.25mg、吸入剤 15mg

■GRAS(184.1751)

JECFA の評価 : (1973 年, 第 17 回)

ヒトの ADI(1 日摂取許容量): "Not limited"(制限せず)<sup>1)</sup>

クエン酸、クエン酸カルシウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸アンモニウムのグループ ADI として

クエン酸の項を参照。

- 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

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 02 月 28 日	新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations)

和名:グリチルリチン酸

英名:Glycyrrhizinic Acid

No.: 292

コード: 102556

CAS登録番号: 1405-86-3

別名:リチン酸、グリチルリチン、Glycyrrhizine

収載公定書:

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

最大使用量:

経口投与 15mg

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

動物種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub>
マウス	?	経口	4320mg/kg <sup>1)</sup>
マウス	?	経口	5000mg/kg <sup>2)</sup>
マウス	?	静脈内	589g/kg <sup>1)</sup>
ラット	?	経口	5800mg/kg <sup>3)</sup>

## 2 反復投与毒性

2.1 マウスに18日間連続経口投与し、TDL<sub>0</sub>は90mg/kgであった<sup>4)</sup>。

## 3 遺伝毒性

3.1 ハムスター卵巣細胞を用いた変異原性試験において、100μmol/Lで変異原性を示した<sup>5)</sup>。

## 4 癌原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

該当文献なし。

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

#### 7 その他の毒性

該当文献なし。

#### 8 ヒトにおける知見

8.1 ヒトに3日間、間欠的に経口投与し、TDL<sub>0</sub>は5571 $\mu$ g/kgであった<sup>6)</sup>。

8.2 ヒトに4週間経口投与し、TDL<sub>0</sub>は280mg/kgであった<sup>7)</sup>。

8.3 ヒトに1年間、間欠的に経口投与し、TDL<sub>0</sub>は662mg/kgであった<sup>8)</sup>。

#### 引用文献:

- 1) Zhongguo Yaoxue Zazhi Chinese Pharmaceutical Journal 28, 215, 1993
- 2) Pharmaceutical Chemistry Journal (English Translation) 36, 11, 2002
- 3) Farmakologiya i Toksikologiya (Moscow) 54, 47, 1991
- 4) Life Sciences 69, 2429, 2001
- 5) Mutation Research, 367, 99, 1996
- 6) Toxicologist 54, 109, 2000
- 7) British Medical Journal 1, 488, 1977
- 8) Internal Medicine (The Japanese Society of Internal Medicine) 31, 708, 1992

#### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月20日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: Glycyrrhizinic Acid、Glycyrrhizine MEDLINE/PubMed: Glycyrrhizinic Acid/to(6件)、Glycyrrhizinic Acid/ae(20件)、Glycyrrhizine/to(12件)、Glycyrrhizine/ae(3件); 何れも毒性に関する記載無し。 Toxnet: Glycyrrhizinic Acid(164件)、Glycyrrhizinic Acid/to及びGlycyrrhizinic Acid/aeで絞込み出来ず、Glycyrrhizine(6件); 何れも毒性に関する記載無し。 RTECS: No. MD2025000)

和名:グリチルリチン酸三ナトリウム

英名:Trisodium Glycyrrhizinate

No.: 293

コード: 107478

CAS 登録番号:56649-78-6(添加物事典記載)、71277-78-6

別名:Trisodium glycyrrhizin

収載公定書:

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

最大使用量:

経口投与 20mg

■GRAS(184.1408) (Licorice and licorice derivatives)

## 1 単回投与毒性

1.1 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	>10000 mg/kg	Baltina, 1991 <sup>1)</sup>
マウス	皮下	1546 mg/kg	梅津, 1981 <sup>2)</sup>

## 2 反復投与毒性

該当文献なし。

## 3 遺伝毒性

## 3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537	10.0 mg/plate	陰性	Ishidate, 1980, 1984 <sup>3,4)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA92, TA98	-	陰性	Kawachi, 1984 <sup>5)</sup>
復帰突然変異	Rec assay	-	陰性	Kawachi, 1984 <sup>5)</sup>
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来細胞	4.0 mg/mL	陽性	Ishidate, 1980, 1984 <sup>3,4)</sup>
染色体異常	チャイニーズハムスター	0-1.778 mg/mL	陰性	Sasaki, 1980 <sup>6)</sup>

(in vitro)	由来細胞(Don-6) ヒト由来線維芽細胞 (HE2144)			
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来線維芽細胞 ヒト由来線維芽細胞	-	陰性	Kawachi, 1984 <sup>5)</sup>
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来卵巣細胞 K1	-	陰性	Yoshida, 1978 <sup>7)</sup>
染色体異常 (SCE: Sister Chromatid Exchange)	チャイニーズハムスター Don, ヒト由来線維芽細胞	-	陰性	Sandberg, 1982 <sup>8)</sup>
小核(in vivo)	マウス, 腹腔内 骨髄細胞	0-2000 mg/kg	陰性	Hayashi, 1988 <sup>9)</sup>

以下、4-8については外庁文献なし。

- 4 がん原性
- 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) Baltina LA, Davydova VA, tolstikova TG, Zarudyi FS, Murinov Yul, Bondarev AI, Trisubstituted salts of  $\beta$ -glycyrrhizic acid having antinflammatory and antiulcerous activity, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1991; 25: 201-206
- 2) 梅津 剛吉 家庭用化学薬品の知識-毒性・中毒-, 薬局 1981; 11: 1367-1372
- 3) 石館 基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄 I. 食品添加物の変異原性試験成績-昭和 54 年度厚生省試験研究費による 第一次スクリーニング・データ(第一回), 変異原と毒性, 1980; 3: 82-90
- 4) Ishidate M JR, Sofuni T, Yoshikawa K, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan, *Fd. Chem. Toxic* 1984; 22: 623-636
- 5) Kawachi T, Yahagi T, Kada T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan, *IARC*, 1980; 27: 323-330
- 6) Sasaki M, Sugimura K, Yoshida MA, Abe S Cytogenetic effects of 60 chemicals on

- cultured human and Chinese hamster cells, L Kuromosomo, 1980; 20: 574-584
- 7) Yoshida S, Masubuchi M, Hiraga K, Induced chromosome aberrations by artificial sweeteners in CHO-K1 cells, Mutation Research 1978; 54: 262
- 8) Sandberg AA, Sister Chromatid Exchange, Popescu and DiPaolo, 1982; 2: 461-514
- 9) Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate Jr, Micronucleus test in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals, Fd. Chem.. Toxic. 1988; 26: 487-500

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月28日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : 71277-78-6) 新規作成(検索式; TOXNET: 71277-78-6) 新規作成(検索式; RTECS: 71277-78-6)

和名:グリチルリチン酸二アンモニウム

英名:Diammonium Glycyrrhizinate

No.: 294

コード: 109208

CAS 登録番号:

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規 外原規  
USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 1.25mg

■GRAS(184.1408) (Licorice and licorice derivatives)

以下の情報については、グリチルリチン酸モノアンモニウム参照。

- 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

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 02 月 28 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Diammonium Glycyrrhizinate) 新規作成(検索式; TOXNET:Diammonium lycyrrhizinate) 新規作成(検索式; RTECS:Diammonium Glycyrrhizinate)

和名:グリチルリチン酸二カリウム

英名:Dipotassium Glycyrrhizinate

No.: 295

コード: 004424

CAS 登録番号:68797-35-3

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 40mg、経皮 12mg、歯科外用及び口中用 12mg

■GRAS(184.1408) (Licorice and licorice derivatives)

以下、1-2については、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

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	1-10000 µg/plate	陰性	Haresaku, 1985 <sup>1)</sup>

以下、4-8については、該当文献なし。

4 がん原性

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) Haresaku H, Nabeshima J, Ishigaki K, Hashimoto N, Toyoda Y Mutagenicity study (Ames test) of toothpaste ingredients, J. Soc. Cosmet. Chem. Japan, 1985; 19: 100-104



## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月28日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Dipotassium glycyrrhizinate, 68797-35-3) 新規作成(検索式; TOXNET: Dipotassium glycyrrhizinate, 68797-35-3) 新規作成(検索式; RTECS: Dipotassium glycyrrhizinate, 68797-35-3)

和名:グリチルリチン酸モノアンモニウム

英名: Monoammonium Glycyrrhizinate

No.: 297

コード: 109718

CAS 登録番号: 53956-04-0, 7239-50-1

別名: リチン酸モノアミン, リチン酸 A, グリチルリチン酸アンモニウム

収載公定書:

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

最大使用量:

経口投与 20mg

■GRAS(184.1408) (Licorice and licorice derivatives)

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

マウス	静脈内	540 mg/kg	呉, 1987 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	>1 g/kg	呉, 1987 <sup>1)</sup>
ラット	経口	>1000 mg/kg	Antov, 1997 <sup>2)</sup>
ラット	腹腔内	>300 mg/kg	Antov, 1997 <sup>2)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 ラットにグリチルリチン酸アンモニウム 7、28 mg/kg を連日 30 日間経口投与した結果、一般状態、血液学的所見、血清酵素値、内臓の病理組織学的所見に著変は認められなかった。ただ、2 度目の試験では、29 mg/kg で脳に関連した酵素活性の上昇、肝細胞変性を示唆する好酸性壊死が認められた。Antov, 1997<sup>2)</sup>

## 3 遺伝毒性

### 3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97A, TA102	0.01-1 mg/plate	陰性	Fujita, 1986 <sup>3)</sup>

復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2	0.033-10 mg/plate	陰性	Prival, 1991 <sup>4)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 G46,TA1530	—	陰性	Green, 1977 <sup>5)</sup>
染色体異常	ヒト肺由来胚細胞	—	陰性	Green, 1977 <sup>5)</sup>
有糸分裂組換	サッカロミセス-セレビジ エ D3	—	陰性	Green, 1977 <sup>5)</sup>
優性致死	マウス、SD ラット	マウス:2%混餌,雄 8 週間投与後、交配 ラ ッ ト : 5000mg/kgX5 日	陰性	Sheu, 1986 <sup>6)</sup>

#### 4 がん原性

該当文献なし。

#### 5 生殖発生毒性

5.1 SD ラットにグリチルリチン酸アンモニウムを飲水に溶解して妊娠7日から 17 日まで与えた。摂取量は、対照群(0)、21.33、238.75、679.94 mg/kg であった。いずれの群でも母体は飲水量の増加がみられたが、胎児に外表異常、体重減少、骨化遅延は認められなかった。ただ、軽度な胚死亡率の増加、外表の出血痕が認められ、骨格観察では胸骨分節変異などの投与用量に応じた増加がみられた。高用量群では、腎臓の偏位が増加した。これらのことから、芳香族化合物の胎児毒性の可能性が示唆された。Mantovani, 1988 <sup>7)</sup>

以下、6-8 については該当文献なし。

#### 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) 呉 錫銘 甘草酸安的薬動学和薬効学等的研究進展 薬学通報, 1987; 22: 449-453
- 2) Antov G, Halkova Zh, Mikhailova A, Zalkov Hr, Burkova T Toxicological characteristics of ammonium glycyrrhizinate (Glycyrrham), study of acute and subacute toxicity, Experimental and Clinical Pharmacology (Moscow), 1997; 60: 65-67

- 3) Fujita H, Sasaki M Mutagenicity test of food additives with Salmonella Typhimurium TA97A and TA102 (I), Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H., 1986; 37: 447-452
- 4) Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE, Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results, Mutation Research, 1991; 260: 321-329
- 5) Green S, Present and future uses of mutagenicity tests for assessment of the safety of food additives, J. Environ. Path. Toxicol., 1977; 1: 49-54
- 6) Sheu CW, Cain KT, Rushbrook CJ, Jorgenson TA, Generoso WM, Tests for mutagenic effects of ammoniated glycyrrhizin, butylated hydroxytoluene, and gum Arabic in rodent germ cells, Environmental Mutagenesis, 1986; 8: 357-367
- 7) Manitovani A, Ricciardi C, Stazi V, Macri C, Piccioni A, Badellino E Teratogenicity study of ammonium glycyrrhizinate in the Sprague-Dawley rats, Fd. Chem.. Toxic. 1988; 26: 435-440

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月28日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : 53956-04, 7239-50-1)、 新規作成(検索式; TOXNET: 53956-04, 7239-50-1) 新規作成(検索式; RTECS: 53956-04, 7239-50-1)