

和名:グリチルレチン酸

英名:Glycyrrhithinic Acid

No.: 298

コード: 004410

CAS 登録番号:1449-05-4

別名: $\beta$ -グリチルレチン酸

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:

一般外用剤 1mg/g

## 1 単回投与毒性

1.1 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	560 mg/kg	Takahashi, 1980 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	455 mg/kg	Takahashi, 1980 <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

該当文献なし。

## 3 遺伝毒性

## 3.1 グリチルレチン酸(ラセミ体)

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	100-2000 $\mu$ L/plate	陰性	Zani, 1993 <sup>2)</sup>

3.2 18 $\alpha$ -グリチルレチン酸

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	100-2000 $\mu$ L/plate	陰性	Zani, 1993 <sup>2)</sup>

3.3 18 $\beta$ -グリチルレチン酸

試験	試験系	濃度	結果	文献
----	-----	----	----	----

復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	100-2000 μL/plate	陰性	Zani, 1993 <sup>2)</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) Takahashi K, Shibata S, Yano S, Harada M, Saito H, Tamura Y Chemical modification of glycyrrhetic acid and relation to the biological activities, Chem. Pharm. Bull. 1980; 28: 3449-3452
- 2) Zani F, Cuzzoni MT, Daglia M, Benvenuti S, Vampa G, Mazza P Inhibition of mutagenicity in Salmonella typhimurium by Glycyrrhiza glabra extract, glycyrrhizic acid, 18 alpha- and 18 beta-glycyrrhetic acids, Panta Med., 1993; 59: 502-507

#### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月25日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : CAS No. 1449-05-4) 新規作成(検索式; TOX NET : CAS No. 1449-05-4) 新規作成(検索式; RTECS : AS No. 1449-05-4)

和名：グルコノ-δ-ラクトン

英名：Glucono-δ-Lactone

No.: 299

コード：102518

CAS 登録番号：90-80-2

別名：グルコノラクトン

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(27/22) EP FDA

最大使用量：

経口投与 228mg、一般外用剤 40mg/g

GRAS(184.1318)

JECFA の評価：

ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。<sup>1)</sup>(1998年)

## 1 単回投与毒性

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

ラット	経口	5940mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) <sup>1)</sup>
マウス	経口	6800mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) <sup>1)</sup>
ウサギ	経口	7850mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) <sup>1)</sup>
ハムスター	経口	5600mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

該当文献なし。

## 3 遺伝毒性

3.1 *S. cerevisiae* 株、*S. typhimurium* 株を用いた復帰変異原試験において、代謝活性系の有無にかかわらず、0.25 又は 0.5%グルコノ-δ-ラクトンは変異原性を示さなかった。<sup>1)</sup>  
(Litton Bionetics, Inc., 1974)

## 4 癌原性

### 4.1 ラット

4.1.1 群雌雄各 20 匹のラットに グルコノ-δ-ラクトン 1%添加缶詰肉を 40%(グルコノ-δ-

ラクトン0.4%)含有又は無処置の食餌をラットに29ヶ月間与えた。生存率、体重増加、摂餌量、血液、臨床生化学、肝機能、病理組織学的検査に対照群との間に差はなかった。

<sup>1)</sup> (van Logten et al., 1972)

## 5 生殖発生毒性

### 5.1 マウス

5.1.1 1群25匹のCD1マウスに妊娠6日から15日まで0、7、32、150又は700mg/kgを経口投与した。着床率、母獣及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に対照群との間に差はなかった。<sup>1)</sup> (Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

### 5.2 ラット

5.2.1 1群22-25匹のWistar系ラットに妊娠6日から15日まで0、5.9、28、130又は590mg/kgを経口投与した。着床率、母獣及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に対照群との間に差はなかった。<sup>1)</sup> (Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

### 5.3 ハムスター

5.3.1 1群25匹のWistar系ラットに妊娠6日から15日まで0、5.6、120又は560mg/kgを経口投与した。着床率、母獣及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に対照群との間に差はなかった。<sup>1)</sup> (Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

### 5.4 ウサギ

5.4.1 1群10匹のDutchウサギに妊娠6日から18日まで0、7.8、36、170又は780mg/kgを経口投与した。着床率、母獣及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に対照群との間に差はなかった。<sup>1)</sup> (Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

## 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 20g以上のグルコノ- $\delta$ -ラクトンの1回投与による緩下作用はこれまでのJACFA報告に記載されており(Annex 1, references 36 and 74)、泌尿器疾患患者7名を含む16名にグルコノ- $\delta$ -ラクトン5gを2時間間隔で合計20-50g投与試験において、尿の酸性化又はアルカリ性化が各8名、嘔気を伴わない下痢が11名認められた。<sup>1)</sup> (Gold & Civin, 1939)

8.2 グルコノ- $\delta$ -ラクトン、グルコン酸、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸第一鉄がヒトに投与されているが(Nugent, 1940;

Bernhard, 1951; Parker, 1940; Teeter, 1945)、胃腸及び腎臓に悪影響が認められていないことから、いずれの化合物も毒性が低く、認容性も良好と結論されている。<sup>1)</sup>  
(Prescott et al. 1953)

## 引用文献

- 1) WHO Food Additive No.42 Glucono-delta-Lactone. 1981 (accessed ; Sept. 2004)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm>

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年09月27日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Glucono-delta-Lactone、MEDLINE/PubMed : glucono lactone Field: Title/Abstract, Limits: Toxicology 21件、 Toxnet : glucono lactone 32件

和名: グルコン酸

英名: Gluconic Acid

No.: 300

コード: 102517

CAS 登録番号: 526-95-4

別名: グルコン酸液

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 EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 10mg/g

JECFA の評価:

ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。<sup>1)</sup>(第 51 回会議 1998 年)

## 1 単回投与毒性

該当文献なし。

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ネコ

2.1.1 5匹のネコにグルコン酸 1g (10%液)を 14 日間強制経口投与した。嘔吐及び下痢が時々認められたが、尿検査、病理解剖検査ならびに肝臓、肺及び腎臓の病理組織検査に異常は認められなかった<sup>1)</sup> (Chenoweth et al., 1941)。

### 2.2 イヌ

2.2.1 3匹のイヌにグルコン酸 1g (10%液)を 14 日間強制経口投与した。一般状態、尿検査、病理解剖検査ならびに肝臓、肺及び腎臓の病理組織検査に異常は認められなかった<sup>1)</sup> (Chenoweth et al., 1941)。

## 3 遺伝毒性

3.1 *S. cerevisiae* 株、*S. typhimurium* 株を用いた復帰変異原試験において、代謝活性系の有無にかかわらず、0.25 又は 0.5%グルコン酸は変異原性を示さなかった<sup>1)</sup> (Litton Bionetics, Inc., 1974)。

## 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 5名の健常人にグルコン酸 5-10g を経口投与した。血尿、蛋白円柱、尿糖は観察されず、腎臓に対する影響は認められなかった<sup>1)</sup> (Chenoweth et al., 1941)。

8.2 グルコン- $\delta$ -ラクトン、グルコン酸、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸第一鉄がヒトに投与されているが(Nugent, 1940; Bernhard, 1951; Parker, 1940; Teeter, 1945)、胃腸及び腎臓に悪影響が認められていないことから、いずれの化合物も毒性が低く、認容性も良好と結論されている<sup>1)</sup> (Prescott et al. 1953)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.42 Gluconic Acid. 1981 (accessed ; Sept. 2004)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm>

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年12月05日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Gluconic Acid)、MEDLINE/PubMed : Search gluconic acid Field: Title/Abstract, Limits: only items with abstracts, Toxicology 39件

和名：グルコン酸カルシウム

英名：Calcium Gluconate

No.：301

コード：001226

CAS 登録番号：299-28-5

別名：

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(27/22) ■EP(4) □FDA

最大使用量：

経口投与 420mg、静脈内注射 20mg、筋肉内注射 20mg、皮下注射 20mg

■GRAS(184.1199)

JECFA の評価：

ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。<sup>1)</sup>(第51回会議 1998年)

## 1 単回投与毒性

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

マウス 静脈内 950mg/kg Coulston et al. (1962)<sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 グルコン酸カルシウムの反復投与試験について Smith (1940)の報告があり、Select Committee on GRAS Substances (1975)の報告に要約されている。1群10匹のラットにグルコン酸カルシウム(0.4g/kg カルシウム含有)懸濁液を経口投与し、70日間反復投与試験を実施した。被験物質投与群に2例の死亡が認められたが、心臓、腎臓及び肝臓の病理組織学的検査に異常は観察されなかった<sup>1)</sup>。

## 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

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 低カルシウム血症治療の目的で早産児 45 名にグルコン酸カルシウム 5%液を頭皮の静脈内に 5mg/H の速度で、15 日間投与した。投与期間終了 48 時間以内に 4 例の頭皮に限局性壊死が認められた<sup>1)</sup> (Weiss et al., 1975)。

8.2 血清カルシウム低値又は正常低値を示す患者にグルコン酸カルシウム 20mg/kg あるいは塩化カルシウム 7mg/kg を投与した結果、房室解離、心係数低下の増強及び血圧低下が認められた。治療目的であっても、カルシウム投与は重篤な合併症を誘発する可能性がある<sup>2)</sup> (Carlson et al., 1978)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.42 Calcium Gluconate 1981 (accessed ; Sept. 2004)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm>
- 2) Carlson GC, Howland WS, Goldiner PL, Kahn RC, Bertoni G, Turnbull AD.  
Adverse effects of calcium administration. Report of two cases.  
Arch Surg. 1978 Jul;113(7):882-5.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 12 月 23 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Calcium Gluconate、MEDLINE/PubMed : Search calcium gluconate Field: Title/Abstract, Limits: only items with abstracts, Toxicology 251 件

和名: グルコン酸クロルヘキシジン液

No.: 302

英名: Chlorhexidine Gluconate Solution

コード: 101374

CAS 登録番号: 55-56-1 (Chlorhexidine), 18472-51-0 (Chlorhexidine Gluconate)

別名:

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原規・粧配規(1999) □外原規

■USP/NF(28/23) ■EP(4) □FDA

最大使用量:

眼科用剤 0.45g

1 単回投与毒<sup>1)</sup> (Case DE., 1977)

種	性別	数	観察期間 (日)	LD50 (mg/kg)		
				経口	静脈内	皮下
マウス	雄	10	14	2515	25	637
マウス	雌	10	14	2547	24	632
ラット	雄	5	14	>3000	21	>1000
ラット	雌	5	14	>3000	23	>1000

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラットに 125 または 158mg/kg のクロルヘキシジン を 2 年間投与し、試験の最後で臨床的及び組織学的に検査が行われたが、観察された唯一の変化は腸間膜のリンパ節における巨大細胞の出現であった。腫瘍やその他の毒性の兆候はいずれの組織にも認められなかった。<sup>1)</sup>  
(Case DE., 1977)

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 60匹の妊娠ラットに対して、10、25及び50mg/kgのグルコンさんクロルヘキシジンを経口投与し、催奇形性を調べたが、同産仔の大きさ、吸収、胚の発達、死産は対照群と変わりなかった。ラットの分娩前後の研究、生殖及び不妊研究でも、50mg/kgのクロルヘキシジン投与の影響は認められなかった。<sup>1)</sup> (Case DE., 1977)

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

## 7 その他の毒性

- 7.1 グルコン酸クロルヘキシジンの聴器毒性を調べる目的で試験を行った、12匹の猫の耳腔中間部にグルコン酸クロルヘキシジン溶液を局所塗布した後、スキャンと電子顕微鏡とを用いて切除した蝸牛を観察した。0.05%または2%クロルヘキシジン水溶液を試験動物の右耳に注射した。左耳は対照とし、生理食塩水を注射した。これらの3種の溶液は、1日おきに投与した。7日後、9匹の動物を断頭し、また残りの3匹を4週後に屠殺した。2%クロルヘキシジン群にコルティ器官における有毛細胞が退化し、広範囲で有毛束が消失していることがわかった。4週時に屠殺した猫では、障害が進行していた。臨床用量である0.05%の濃度でも細胞内変化がみられた。本試験の結果より、クロルヘキシジンに耳に臨床的に使用した場合、聴覚を失う可能性があることを示唆している。<sup>2)</sup> (Igarashi Y et al., 1985)

## 8 ヒトにおける知見

### 8.1 誤用

- 8.1.1 白内障手術後にクロルヘキシジンを誤って眼内洗浄液として3例に使用した。3例中2例に重篤な角膜上皮細胞がみられ、角膜移植手術が必要であった。また、著明な虹彩萎縮、anterior chamber applanation及びretrocorneal membrane等の影響がみられた。1例に眼内圧上昇がみられた。網膜及び視神経に影響はみられなかった。眼内洗浄へのクロルヘキシジンの使用は、眼への影響があり、医療過誤を避けるために、びんにマークをつけておくべきである。<sup>3)</sup> (Anders N et al., 1977)
- 8.1.2 67歳男性、大腸がんのための大腸切除施行し、誤って0.8mgのグルコン酸クロルヘキシジン静脈内に投与され、急性呼吸窮迫症候群が発現した。手術はすぐに中止した。3回の清交換にもかかわらず、呼吸不全は悪化した。3日目より開始した72時間の体外膜酸素療法により劇的に回復がみられた。患者は知的機能も完全に回復し、その後、大腸がんのための大腸切除術を施行した。<sup>4)</sup> (Ishigami S. et al., 2001)
- 8.1.3 80歳女性が痴ほう症のため看護施設で、誤ってMaskin (5%グルコン酸クロルヘキシジン含有)を約200mL飲んだ。その際、胃内容物を吸引したようであった。患者は近くの病院で気道確保のため気管内挿管し、血圧低下と急速な意識障害の悪化のため我々の治療室に移送された。集中治療にもかかわらず、12時間後に患者は急性呼吸窮迫症候群(ARDS)のため死亡し

た。グルコン酸クロルヘキシジンは、吸収されにくいとされているが、グルコン酸クロルヘキシジンの血清濃度は明らかに高かった。グルコン酸クロルヘキシジンは、消化管からではなく、吸引された後肺胞から吸収されたのではないと思われる。グルコン酸クロルヘキシジンは、吸引した場合、致命的な ARDS を引き起こす可能性がある。<sup>6)</sup> (Hirata K et al., 2002)

## 8.2 その他

8.2.1 局所麻酔で手術をしていて、閉創前に 0.05%グルコン酸クロルヘキシジンで創面の消毒を行なったところ、その 20~30 秒後に心拍数が低化し、血圧は測定不能、呼吸停止をきたしたが、アンビューバッグによる呼吸補助と酸素投与により、3 分後に自発呼吸を認め、意識が戻った。

<sup>6)</sup> (今沢 隆ら, 2003)

8.2.2 グルコン酸クロルヘキシジン1%水溶液のパッチテストを3年間で 551 例に行った。14 例に重篤かつ明らかな反応が認められた。10 例に、クロルヘキシジン製剤による足の静脈部または外傷部潰瘍治療期間中にを伴う重篤な皮膚炎が発現した。また 4 例に顔面または頭皮に皮膚感染症が発現した。<sup>7)</sup> (Osmundsen PE., 1982)

8.2.3 グルコン酸クロルヘキシジン1%水溶液のパッチテストを 2061 例に行った。48 例(2.3%)に陽性反応がみられた。これらは、女性(1.9%)に比べ男性(3.2%)に多かった。また陽性反応は、足の湿疹(6.8%)、足の潰瘍(10.9%)の患者に多くみられた。パッチテストが陽性だった 48 例のうち 14 例にグルコン酸クロルヘキシジン 0.01%または 1%の再テストを行った。足潰瘍の患者 1 例のみが陽性であった。これらの所見は、「excited skin syndrome」として知られている擬陽性反応が湿疹患者にみられることを示唆している。クロルヘキシジンの過敏反応は、とても低いですが、足に湿疹または潰瘍のある患者では、さらに検査をする必要がある。<sup>8)</sup> (Bechgaard E et al., 1985)

8.2.4 クロルヘキシジン製剤の局所塗布後に発現したアナフィラキシーショックの報告。患者の血清の passive transfer test では、皮膚過敏性抗クロルヘキシジン抗体が認められた。また RAST でも抗クロルヘキシジン IgE 抗体が検出された。クロルヘキシジン-HAS(ヒト血清アルブミン)を結合させたペーパーディスクは有意に IgE 抗体と結合した。さらに、クロルヘキシジン製剤の局所塗布後にショック反応がみられた、他の 7 例からのすべての血清に高 RAST が認められた。グルコン酸クロルヘキシジンおよびクロルグアニドは用量依存的にこの反応を抑制した。クロルヘキシジン局所塗布後のショック反応は、抗クロルヘキシジン抗体によるものであり、クロルヘキシジンとクロルグアニドが同じ抗原決定基を共有していることを示唆している。<sup>9)</sup> (Ohtoshi T et al., 1986)

8.2.5 グルコン酸クロルヘキシジン溶液の局所塗布により蕁麻疹、呼吸困難、アナフィラキシーショックが発言した患者6例の報告。皮内テスト、スクラッチテストパッチテストでグルコン酸クロルヘキシジンが I 型過敏症の原因物質であることが確認された。生命に危険を及ぼす有害反応を予防するためにグルコン酸クロルヘキシジン 0.05%での傷への使用は重大な問題であり、グルコン酸クロルヘキシジンの粘膜への塗布はすべきでない。<sup>10)</sup> (Okano M., 1989)

8.2.6 グルコン酸クロルヘキシジンマウスリンソの過量で口腔粘膜に変化がみられた報告。粘膜変化は、一般的に知られている粘膜障害とは異なり、患者は粘膜の肥厚、臨床的には白斑症

に類似していた。粘膜変化は、用量を減らすことにより消失した。<sup>11)</sup> (Kenrad B., 1990)

8.2.7 14歳女性において、クロルヘキシジンにより遅延型及び即時型アレルギーの併発がみられた。患者は、ニキビ治療薬を長期間使用後、顔に湿疹様反応が発現した。前腕に行った ROAT 試験では陽性であった。6ヵ月後、グルコン酸クロルヘキシジンによる皮膚洗浄後に、蕁麻疹様発疹が発現し失神した。スクラッチテストでは、0.05%グルコン酸クロルヘキシジンと 0.01%酢酸溶液に陽性であった。また、30歳弾性が 1%グルコン酸クロルヘキシジン含有デンタルジェル使用後にアナフィラキシーショックを起こした例がある。<sup>12)</sup> (Thune P., 1998)

8.2.8 45歳女性、アcantアメーバー角膜炎の疑いで 0.02%グルコン酸クロルヘキシジンと propamidine 0.1%点眼液による治療を行った。8週間の治療後、角膜上皮組織のほぼ全部がなくなり、潰瘍性角膜炎が進行し角膜移植を要した。角膜ボタン(corneal button)の組織病理学的検査では、潰瘍とボウマン膜欠損、細胞消滅を伴う角膜細胞欠損、炎症細胞の付着を伴う内皮細胞の欠損がみられた。これらの組織病理学的所見は、Hibiclens 角膜炎にみられたものと同じであった。Hibiclens は、クロルヘキシジンを4%含有する洗剤である。グルコン酸クロルヘキシジン 0.02%の局所使用は、潰瘍性角膜炎を進行させた。<sup>13)</sup> (Murthy S et al., 2002)

#### 引用文献

- 1) Case DE., J Clin Periodont. 1977; 4: 66-72
- 2) Igarashi Y et al., Arch Otorhinolaryngol 1985; 242(2): 167-76
- 3) Anders N et al., 1997; 23(6): 959-62
- 4) Ishigami S. et al., J toxicol Clin Toxicol. 2001; 39(1): 77-80
- 5) Hirata K., Vet Hum Toxicol. 2002; 44(2): 89-91
- 6) 今沢 隆ら: 日形会誌, 23; 582-588, 2003
- 7) Osmundsen PE., Contact Dermatitis 1982; 8(2): 81-3
- 8) Bechagaard E et al., Contact Dermatitis. 1985; 13(2): 53-5
- 9) Ohtoshi t et al., Clin Allergy 1986; 16' (2): 155-61
- 10) Okano M et al., Arch Dermatol. 1989; 125(1): 50-2
- 11) Kenrad B., Tandlaegebladet. 1990; 94(12): 489-91
- 12) Thune P., Tidsskr Nor Laegeforen 1998; 118(21): 3295-6
- 13) Murthy S et al., Cornea. 2002;21(2):237-9

#### 改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年1月14日	新規作成。検索式: MEDLINE/PubMed: Chlorhexidine Gluconate

和名：グルコン酸ナトリウム

英名：Sodium Gluconate

No.：303

コード：106667

CAS登録番号：527-07-1

別名：

収載公定書：

JP 薬添規 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規(1997) 外原規(1991)  
USP/NF(27/22) EP FDA

最大使用量：

静脈内注射 57mg、筋肉内注射 57mg

■GRAS(182.6757)

JECFA の評価：

ADI(1日許容摂取量)は「特定しない」と評価されている。<sup>1)</sup> (1998年)

## 1 単回投与毒性

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

ラット	経口	>2000mg/kg	Mochizuki, 1995a <sup>1)</sup>
ウサギ	静脈内	7630mg/kg	Gajatto, 1939 <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 1群雌雄各12匹のSD系ラットにグルコン酸ナトリウム0、500、1000又は000mg/kgを4週間強制経口投与した。尿中ナトリウム濃度の有意な上昇が雌雄2000mg/kg群に、血清中ナトリウム濃度の有意な低下が雄500mg/kg群及び雌雄2000mg/kg群に認められた。病理組織学的検査において、前胃境界縁の肥厚が雄2000mg/kg群に見られた。死亡例は認められず、一般行動、眼科検査、体重、摂餌量及び血液には異常はなかった。前胃境界縁は齧歯類に特有な組織であるため、同組織の変化は毒性学的意義がなく、NOEL(無影響量)は1000mg/kgと報告されている。JECFAはこの試験の1群あたりの使用匹数が少ないため、NOEL評価は適切でないと結論している。<sup>1)</sup> (Mochizuki, 1995b)

2.1.2 1群雌雄各10匹のCrj:CD(SD)系ラットにグルコン酸ナトリウム0、1.25、2.5、5%含有食又は塩化ナトリウム1.35%(5%グルコン酸ナトリウムのナトリウム量に相当)含有食を28日間与えた。尿中ナトリウム濃度の有意な上昇が雌雄の2.5及び5%群に認められたが、塩化ナトリウム群にも見られた。血液検査においてプロトロンビン時間の有意な短

縮が雄の 2.5 及び 5%群に認められた。死亡例は認められず、一般行動、眼科検査、体重、摂餌量、血液生化学及び病理組織学的検査には異常はなかった。NOEL は 5% (4100mg/kg に相当)と報告されているが、JECFA は試験の 1 群あたりの使用匹数が少ないため、この NOEL 評価は適切でない結論している。<sup>1)</sup> (Mochizuki, 1997).

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

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 グルコン- $\delta$ -ラクトン、グルコン酸、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸第一鉄がヒトに投与されているが(Nugent, 1940; Bernhard, 1951; Parker, 1940; Teeter, 1945)、胃腸及び腎臓に悪影響が認められていないことから、いずれの化合物も毒性が低く、認容性も良好と結論されている。<sup>1)</sup> (Prescott et al. 1953)

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.42 Sodium Gluconate. 1981 (accessed ; Sept. 2004)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm>

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 9 月 27 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations ; Sodium Gluconate、MEDLINE/PubMed : Search sodium gluconate Field: Title/Abstract, Limits: only items with abstracts, Toxicology 91 件、Toxnet: sodium gluconate 17 件

和名:グルコン酸マグネシウム

英名:Magnesium Gluconate

No.: 304

コード:103939

CAS 登録番号:3632-91-5

別名:グルコン酸 Mg

収載公定書:

JP  薬添規(2003)  局外規  食添  粧原基・粧配基  外原基  
 USP/NF(27/22)  EP  FDA

最大使用量:

静脈内注射 869mg

JECFA の評価:

委員会によって検討された以前のデータを再評価し、かつグルコン酸ナトリウムの短期毒性に関する新データに基づいて、グルコン- $\delta$ -ラクトンでの“1 日許容摂取量(ADI)は規定しない”との評価を、グルコン- $\delta$ -ラクトン及びグルコン酸塩(カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム)のグループとして拡大した。<sup>1)</sup>

## 1 単回投与毒性

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

マウス	Ca gluconate	静注	950mg/kg	Coulston et al. (1962) <sup>1)</sup>
マウス	Glucon- $\delta$ -lactone	経口	6800mg/kg	Food & Drug Res. Lab. (1973a) <sup>1)</sup>
ラット	Na gluconate	経口	>2000mg/kg	Mochizuki (1995a) <sup>1)</sup>
ラット	Glucon- $\delta$ -lactone	経口	5940mg/kg	Food & Drug Res. Lab. (1973a) <sup>1)</sup>
ウサギ	Na gluconate	静注	7630mg/kg	Gajatto (1939) <sup>1)</sup>
ウサギ	Glucon- $\delta$ -lactone	経口	7850mg/kg	Food & Drug Res. Lab. (1973a) <sup>1)</sup>
ハムスター	Glucon- $\delta$ -lactone	経口	5600mg/kg	Food & Drug Res. Lab. (1973a) <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 雄雌各 12 匹の Sprague-Dawley ラットにグルコン酸ナトリウムを 1 日 0, 500, 1000, or 2000 mg/kg、4 週間強制経口投与した。いずれの群にも死亡例および臨床的な異常は認められず、体重、食餌摂取量、飲水量は対照群に比べ同等であった。血液学的に異常は認められず、血液生化においては血清 Na 量だけ、雄で 500mg/kg、雌で 2000mg/kg



において統計的に変化が認められた。著者らは無毒性量を 1000mg/kg としている。<sup>1)</sup> (Mochizuki, 1995b)

2.1.2 雄雌各 10 匹の Sprague-Dawley にグルコン酸ナトリウムを 0, 1.25, 2.5, or 5% w/w、28 日間混餌投与した。いずれの群にも死亡例および臨床的な異常は認められず、体重、食餌摂取量は対照群に比べ同等であった。血液学では雄の 2.5, or 5%投与群で PT が有意に減少したが、他に変化は見られなかった。血液生化学では若干の群において BUN、Cl<sup>-</sup>及び総蛋白量に有意な変化が認められたが、用量依存性は無かった。組織病理における変化はいずれも軽微であり、用量依存性は認められなかった。著者らは無毒性量を 5%としている。<sup>1)</sup> (Mochizuki, 1997)

2.1.3 ラット雄雌各 20 匹に、40%の肉及び 0.4% グルコノ-δ-ラク톤を含む食餌で 29ヶ月飼育した。成長、生存期間、摂餌量に影響は見られず、血液学、生化学、肝機能、組織病理において変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (van Logten et al., 1972)

## 2.2 ネコ及びイヌ

2.2.1 5 匹のネコ及び 3 匹のイヌに、グルコン酸(10%溶液)を 1 日 1g、14 日間強制経口投与した。両種とも、一般的観察および尿に変化は見られなかった。肺、心臓、肝臓、腎臓、消化管、膀胱、輸尿管、脾臓の所見は正常であった。肝臓、肺及び腎臓の組織学的検査に異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Chenoweth et al., 1941)

## 3 遺伝毒性

下表にグルコン酸マグネシウムの遺伝毒性を示した。

グルコン酸マグネシウムは *S. typhimurium* 或いは *Escherichia coli* において変異原性を示さなかった。<sup>1)</sup> (Prival et al., 1991)

試験	菌種	濃度(%)	結果	引用文献
Reverse mutation (Glucon-δ-lactone)	<i>S. cerevisiae</i> D4 <i>S. typhimurium</i> TA 1535, TA 1537, TA 1538	0.25, 0.5	陰性*	Litton Bionetic Inc. (1974) <sup>1)</sup>
Reverse mutation (Mg gluconate)	<i>S. typhimurium</i> TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	0.033, 0.1, 0.33, 1, 3.3, 10 mg/plate	陰性*	Prival et al. (1991) <sup>1)</sup>
Tryptophan reversion (Mg gluconate)	<i>E. coli</i> WP2	0.033, 0.1, 0.33, 1, 3.3, 10 mg/plate	陰性*	Prival et al. (1991) <sup>1)</sup>

\* With and without metabolic activation

4 癌原性

該当文献なし

5 生殖発生毒性

5.1 妊娠したマウス、ラット、ハムスター、ウサギにグルコノ- $\delta$ -ラクトンが投与された。25 匹の CD-1 マウス 6 群に 0, 7, 32, 150 or 700 mg/kg、22-25 匹の Wister ラットに 0, 5.9, 28, 130 or 590 mg/kg、25 匹のハムスターに 0, 5.6, 120, or 560 mg/kg 及び 10 匹のウサギに 0, 7.8, 36, 170, or 780 mg/kg を妊娠期 6-15 日(ウサギでは 6-18 日)に投与した。いずれも骨格及び発生異常(着床率、母獣、胎仔生存率)は認められなかった。<sup>1)</sup> (Food & Drug Res. Lab., 1973b)

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

8.1.1 単回で 20g を超える用量のグルコノ- $\delta$ -ラクトンは緩下作用を有する。16 名のヒトに、1 回 5g のグルコノ- $\delta$ -ラクトンを 2 時間間隔で、総投与量が 1 日 20-50g まで投与した。8 名の尿が酸性となり、他はアルカリ性となった。11 名が嘔吐を伴わない下痢を示した。<sup>1)</sup> (Gold & Civin, 1939).

8.1.2 5 名のヒトにグルコン酸を 1 日 5-10g 経口投与したところ、血尿、蛋白、糖など尿の変化は見られなかった。<sup>1)</sup> (Chenoweth et al., 1941).

8.1.3 低カルシウム血漿の治療のため 45 名の小児に 5%グルコン酸カルシウム溶液を 5mgCa/kg bw の速度で 15 日間頭皮内へ静脈注射したところ、4 名では投与局所に限局性の壊死をきたした。壊死は 15 日間の最終投与 48 時間以内に認められた。<sup>1)</sup> (Weiss et al., 1975)

8.1.4 3g を投与した時、グルコン酸カリウムは塩化カリウムより消化管に対する刺激は少なかった。<sup>1)</sup> (Parker, 1940)

8.1.5 グルコン酸は消化管系に対して耐容性があり、非経口的に注射した時にも比較的毒性は少なく、明らかな生理作用を及ぼさない。<sup>1)</sup> (Bernhard, 1951)

8.1.6 腎盂腎炎の治療に使用しても、マンデル酸と異なりグルコン酸は消化管を刺激しない。<sup>1)</sup> (Nugent, 1940)

8.1.7 貧血患者に 2g のグルコン酸第一鉄を投与しても消化管系への不調は来たさなかった。

1) (Teeter, 1945)

8.1.8 8.1.4 から 8.1.7 の結果を踏まえ、グルコノ- $\delta$ -ラクトン、グルコン酸、同マグネシウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、鉄塩の毒性が比較された。その結果、グルコン酸及びその塩は消化管および尿路系を刺激せず、ヒトにおいて毒性はないと判断された。1) (Prescott et al., 1953)

引用文献:

1) WHO Food Additive Series: 42 the Fifty meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) World Health Organization, Geneva, 1999 (accessed Jan. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 01 月 21 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: magnesium gluconate, gluconate, MEDLINE/PubMed: Magnesium Gluconate)

和名:L-グルタミン酸 L-リジン

英名:L-Lysine L-Glutamate

No.: 311

コード:109102

CAS 登録番号:5408-52-6

別名:L-リジン L-グルタミン酸塩、L-Glutamyl L-lysine、L-Glutamic acid, compd. with L-lysine (1:1)

収載公定書:

JP 薬添規 82003) 局外規 食添(7)( L-リジン L-グルタミン酸塩) 粧原基・粧配基  
外原基 USP/NF EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 600mg

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

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月21日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations: L-Lysine L-Glutamate; 該当資料なし。MEDLINE/PubMed :L-Lysine L-Glutamate; 1617件、L-Lysine L-Glutamate /to; 5件、L-Lysine L-Glutamate/ae; 8件 何れも毒性に関する記載無し。MEDLINE: L-Lysine L-Glutamate 及び CAS Registry File より同義語を抽出して検索;19件 何れも毒性に関する記載無し。Toxnet : L-Lysine L-Glutamate; ChemIDplus1件、他の DataBase0件; Chem IDplus から検索したが、毒性に関する資料無し。RTECS: 該当資料なし。ケミカルデータベース(日本ケミカルデータベース(株))