

和名 キシリトール
英名 Xylitol Gum

CAS 87-99-0

別名

収載定書 JPK (15) 食品(7) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 安定(化)剤、甘味剤、香味剤、賦形剤、等強化剤

最大使用量

錠口投与 4.2g、静脈内注射 200mg、筋肉内注射 90mg、眼科用剤 0.5mg/g、歯科外用及び口中用 5.724g、その他の注射 27mg/mL

JECFAの評価

ADIは「特定しない」と評価されている。(1983年)

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス 雄	経口	20.98-23.82g/kg	(Salminen, 1982)
マウス 雌	経口	20.98-23.82g/kg	(Salminen, 1982)

慢性投与毒性

ラット

1群70匹のWistar系ラットにキシリトール0、5-20(漸増)又は20%含有食を150日間与えた。試験開始時の体重及び摂食量の低下、下痢、盲腸肥大の発生率増加が20%群に見られた。病理組織学的検査において、膀胱粘膜層に沈着物とそれに伴う粘膜過形成の発生率増加が20%群に見られたが、肝臓、腎臓、脾臓、副腎及び胃に試験物質に起因する異常は認められなかった。(Salminen, 1982)¹⁾

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

ラット

キシリトールの発癌性試験(Hunter et al, 1978)で検出された副腎を病理組織学的に再評価した。副腎腫瘍の過形成発生率上昇が雄雄の5、10、及び20%濃度群に確認され、統計学的有意差が認められた。褐色細胞腫の発生率上昇が雄雄の20%群に認められたが、統計学的有意差はなかった。¹⁾(Russfield, 1981)

褐色細胞腫はラットでは特異な腫瘍でなく、栄養成分、動物の収容状態及びホルモンのアンバランスがその発生率に影響を及ぼすことが文献調査研究で確認された。¹⁾(Cheng, 1980)

Wistar系雄ラット100匹を2ヶ月間、200匹を3ヶ月間飼育した。115匹に副腎腫瘍の過形成又は腫瘍が認められたが、これらの病変は機能を持さないことが組織化学的に確認された。¹⁾(Boeland & Bar, 1981)、²⁾(Boeland & Bar, 1984)

イヌ

キシリトール10又は20%含有食を2年間イヌに投与した。病理組織学的検査において門脈周囲の肝細胞透明化及び腫大が10及び20%群にそれぞれ3/12、5/12例に認められたが、肝細胞の毒性及び壊死は見られなかった。電子顕微鏡検査で肝細胞の変化はグリコーゲン顆粒の増加に起因することが確認された。¹⁾

(Prentice, 1980)

イヌを用いたキシリトールの反復投与試験を再評価した。統計学的に肝重量には有意差が検出されなかったが、雄の20%濃度投与群にALP及びGPTの活性上昇傾向が確認された。門脈周囲の肝細胞透明化も陽性所見として確認された。¹⁾(Bar & Christaller, 1980)

イヌを用いた反復投与試験を新規統計手法により再評価した。20%キシリトール群と20%デンプン(対照)群との間に肝重量に有意差、GPT活性上昇と門脈周囲の肝細胞透明化との間に相関が検出された。¹⁾(Chamber, 1981)

イヌを用いた投与によるキシリトール反復投与試験のデータと急性試験の重複対照データを統計学的に再評価した。肝重量の増加、門脈周囲の肝細胞透明化ならびにGOT、LDH、ALP及びGPTの活性上昇が陽性所見として確認された。¹⁾(Heywood et al, 1981)

口生腸発生毒性

該当文献なし

口鼻所刺激毒性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

ロビトにおける知見

9名の被験者にキシリトール40-2520mg/kgを4.0-5.3年間投与した。血清肝酵素、血液の酸塩基平衡、尿検査に異常は認められなかった。¹⁾(Makinen et al, 1981)

7-10歳の健康小児13名にキシリトール10-80gをサプリメントとして10日間漸増投与した。数値が45g以上、一過性の下痢が45g以上の投与量で認められた。¹⁾(Akerblom et al, 1981)

男性2名及び女性3名の健康者にキシリトール30gを含有するオレンジフレーバーを与えた。投与後24時間に尿中に検出されたシュウ酸塩量と投与前値との間に顕著な差がなかった。¹⁾(Salminen, 1982)

キシリトールの代謝をヒトの肝臓由来の酵素を用いて調べた。キシリトールはフルクトース1-リン酸経路を経てシュウ酸前駆物質に代謝されることが確認された。¹⁾(James et al, 1982)

12名の健康者にキシリトール40-100gを18日間サプリメントとして投与した。投与開始時に下痢が少数例に見られた以外に、臨床症状、血清化学検査及び尿検査に異常は認められなかった。¹⁾(Forster et al, 1982)

キシリトールを総計1560g静脈内投与した81歳の術後患者に発作と腎不全が認められ、発作の原因として脳血管壁のシュウ酸結晶沈着が示された。¹⁾(Laidig et al, 2001)

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.18 Xylitol, 1983 (accessed Oct. 2004) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18j18.htm>
- 2) Laidig P, Garding W, Arns W, Ortmann M. Renal oxalosis with renal failure after infusion of xylitol. Dtsch Med Wochenschr. 2001 Nov 30;126(48):1357-60.
- 3) Forster H, Quadebeck R, Gottstein U. Metabolic tolerance to high doses of oral xylitol in human volunteers not previously adapted to xylitol. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1982;22:87-88.
- 4) Boeland MC, Bar A. Some functional characteristics of adrenal medullary tumors in aged male Wistar rats. Vet Pathol. 1984 Mar;21(2):129-40.

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 希塩酸

英文名 Dilute Hydrochloric Acid

CAS 7647-01-0(Hydrochloric Acid)

別名

収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5) (Hydrochloric acid, dilute) FDA

用途 安定(化)剤, 可溶(化)剤, 緩衝剤, 矯味剤, pH調節剤, 溶解剤, 溶解補助剤

☑最大使用量

経口投与 0.02mL、静脈内注射 26.25 μ L、筋肉内注射 12 μ L、皮下注射 12 μ L、局所麻酔注射 4.2 μ L

☑GRAS(182.1057)(Hydrochloric Acid)

以下については【塩酸】を参照

☑単回投与毒性

☑反復投与毒性

☑遺伝毒性

☑癌原性

☑生殖発生毒性

☑局所刺激性

☑その他の毒性

☑ヒトにおける知見

☑引用文献

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| [Home](#) | [Top](#) | [menu](#) |

和名 吸着精製ラノリン

英文名 Adsorption Refined Lanolin

CAS

別名

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 基剤

最大使用量

一般外用剤 3mg/g

以下については該当文献なし

単回投与毒性

反復投与毒性

遺伝毒性

癌原性

生殖発生毒性

局所刺激性

その他の毒性

ヒトにおける知見

引用文献

| [メニューへ](#) |

和名 銀箔
英名 Silver Leaf

CAS 7440-22-4
別名 Argentum
収載公定書 薬品類(2003)
用途 コーティング剤

口最大使用量
経口投与 35 mg

暴露限界値:
(本品は銀を箔にしたものですが、銀箔のデータはないため、銀を記載しています。)
TLV(許容限界値): 0.1 mg(Ag)/m³ (ACGIH; 米国産業衛生専門家会議 1997)¹⁾
TLV(許容限界値): 0.1 mg(Ag)/m³ (MAK; ドイツ研究協会 1984)²⁾
TWA(時間加重平均値): 0.01 mg(Ag)/m³ (ACGIH; 米国産業衛生専門家会議 1998)³⁾
労働衛生管理限度: 0.01 mg(Ag)/m³ (日本産業衛生学会 1991)⁴⁾

口JEDFAの評価
(銀箔のデータはないため、銀⁰のデータを使用しています。なお銀のデータには銀化合物が含まれています)

口単回投与毒性
LD₅₀ (AgNO₃として投与) <

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	500mg/kg	Goldberg et al., 1949 ⁵⁾

口単回投与致死量(コロイドAgとして投与)

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	10g/kg	GTPZAB ⁶⁾
モルモット	経口	5g/kg	GTPZAB ⁶⁾
イヌ	静注	500mg	Shouse and Whipple, 1931 ⁸⁾

口反復投与毒性

ラット
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, 18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。⁷⁾ (Ham and Tango, 1972)

1群8匹のラットに0.5, 2, 20 mg Ag/Lを含有する飲料水を8-12ヶ月間投与した。2mg Ag+/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+/L群は投与8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。⁹⁾ (Kharchenko et al., 1973)

ウサギ

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

Pillsbury, 1939)

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型ではない。²¹⁾ (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、比較的少量では回復した報告もある。²²⁾ (Cooper and Jolly, 1970)
致死量における全身作用は、真鍮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。²³⁾ (Goodman and Gilman, 1985)

口引用文献

- 1) Silver (GSC) (accessed: Jan. 2005, <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/icsc0810.htm>)
- 2) Chemicals and Laws 銀 (accessed: Jan. 2005, http://www.chemlaw.com/Result_Eng_S/Silver.htm)
- 3) WHO Food Additive Series No.12 Silver (GSC) (accessed: Jan. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmona/v12e18.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. Pharms. Pharmacol. 1948; 2: 20
- 5) GTPZAB Gigiena Truda i Professional' nye Zabolovaniya (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 Tango 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. L. The need for limiting the silver content of drinking water Gigiena i Sanit. 1988;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. 1958;18: 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. L. 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. Nutr. 1940;18: 579-592
- 15) Triston L. 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 1975p. 987-989
- 17) Anderson W. A. D. In: Pathology, C. V. Mosby Saint Louis 1986;1: 73
- 18) Rich L. L. et al. Argyria presenting as cyanotic heart disease Amer. J. Cardiol. 1972;30: 290-292
- 19) Voldrich Z. et al. An isolated case of general argyria after a long-range administration of Targessin 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, 3rd ed. 1985; p. 985

および0.25mgのAg/kg投与群において、免疫能力(食餌作用の測定による)への著しい影響、および、神経、血管、脳と白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、肝臓の蛋白質および血清SH基への影響は認められていない。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。¹⁾ (Barkov and El'piner, 1968)

口遺伝毒性

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。¹⁰⁾ (Nishioka, 1975)

口癌原性

銀または銀剤用合金の箔、板、ペレットをマウスとラットの皮下に埋め込み試験では、肉腫、悪性繊維肉腫、繊維腫、繊維線腫および上皮細胞癌の発生を認めた。¹¹⁾ (Oppenheimer et al., 1958), ¹²⁾ (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。¹³⁾

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)¹⁴⁾

口生殖発生毒性

該当文献なし

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

銀の食事からの摂取量は27 μg/日と推定されている。¹⁵⁾ (Hamilton and Minski, 1972) 最大でも88 μg/日である。¹⁶⁾ (Kehoe et al., 1940)

銀の体内濃度は、イギリスの健康人の組織で1-9 μg/kgであり、通常のアメリカ人の平均濃度は0.05 μg/kgである。¹⁵⁾ (Triston, 1963)

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。¹⁰⁾ (Casarett and Doull, 1975)

銀皮症は慢性的に銀を被曝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。¹⁷⁾ (Anderson, 1968) 医学上、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。眼結膜の高密度な色素沈着は視野障害を生じる可能性がある。¹⁸⁾ (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。¹⁹⁾ (Rich et al., 1972)

全身性銀皮症の症例は、銀のグラム単位の摂取または長期間の医薬品投与後に発症している。銀を含む薬品(Targessin)を長期(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。¹⁹⁾ (Voldrich et al., 1975)

長期にわたる銀の摂取および職業による被曝後、銀皮症や銀蓄積症は最も共通に見られる症状である。梅毒治療薬の銀-arphenamineは2-3年間静注投与とされ、そのときの銀の総投与量は0.81-7.8g(平均2.3g)であり、銀皮症の原因となっている。しかし、銀1.7g(arphenamine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、腎臓、糸球体、脳幹、脳管理リンパ節および甲状腺に蓄積される。脳脊、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炎の銀蓄積症は、前房レンズの混濁と角膜障害を伴い、通常、視野欠損は生じていない。

銀皮症は、ときには医療従事者による被曝や銀を含む化粧品の使用によっても見られる。²⁰⁾ (Hill and

和名 グアーガム
英名 Guar Gum

CAS 9009-30-0
別名 グアーフラワー、ガルガム、Guar Flour、Gum Cyamopsis
収載公定書 薬品探(2003) 食高(7) 外医探(2008) USP/NF(28/23)
用途 結合剤、乳化剤、崩壊剤、粘着剤

口嚥大使用量
経口投与500mg、その他の内用60mg

□ GRAS (184.1339 Guar Gum)

□ JECFAの評価
ADIは「特性せず」と評価されている。(第8回会議、1975年)

□ 単回投与毒性
該当文献なし

□ 反復投与毒性
ニワトリ
ニワトリを用いた21日間反復投与試験
1群20匹の1日齢のニワトリにグアーガム2%含有食を与え、21日間反復投与試験を実施した。体重増加抑制、産卵量減少及び脂肪吸収の減少が認められた。グアーガムを含有した高蛋白質(30%)の飼料条件下で、卵黄重量の有意な増加が認められた。¹⁾ (Kretzer et al., 1987)

ラット
ラットを用いた2日間反復投与試験
18匹のラットにグアーガムを含むココアバター30%含有食を2日間反復投与した結果、有害作用は認められなかった。¹⁾ (Krantz et al., 1948)

ラットを用いた7日間反復投与試験
ラットにグアーガム27%含有食を与え、7日間反復投与した。10匹中7匹が死亡し、腸閉塞が死因と考えられた。¹⁾ (Anonymous, 1984)

ラットを用いた21日間反復投与試験
15匹の雄ラットにグアーガム0.5%含有食と種類の量の水を与え、21日間反復投与試験を実施した。多く水を与えた群に体重増加率及び蛋白効率の上昇が認められた。¹⁾ (Keane et al., 1982)

ラットを用いた90日間反復投与試験
1群雄雄各10匹のラットにグアーガム0、1、2又は5%含有食を与え、90日間反復投与試験を実施した。体重増加抑制、腎臓及び甲状腺の相対重量増加が2及び5%群に、BUNの軽度上昇が5%群に認められた。一般行動、生存率、血液、尿、血清酵素、血腫、病理解剖及び病理組織の各検査に試験物質に起因する異常は認められなかった。¹⁾ (Til et al., 1974)

ラットを用いた91日間反復投与試験
5匹の雄ラットにグアーガム0又は8%含有食を与え、91日間反復投与試験を実施した。体重及び飼料効率に群間の差は認められなかった。¹⁾ (Booth et al., 1983)

イヌ

イヌを用いた30日間反復投与試験
1群雄雄各5匹のビーグル犬にグアーガム及びカプロビーンガムの混合物質(混合比率不明)0、1.5又は10%を経口投与し、30日間反復投与試験を実施した。10%群に腸の運動亢進、軟便の頻度増加及び消化率の低下が認められた。血液、尿、病理解剖、病理組織の各検査及び眼科的検査に異常は認められなかった。¹⁾ (Cox et al., 1974)

サル
サルを用いた24ヶ月間反復投与試験
2匹のサルにグアーガム1gを反復投与した。一般状態、体重、血液の各検査に異常は観察されなかった。1匹が18ヶ月後に死亡したが、他のサルは24ヶ月後に殺処分された。病理解剖及び病理組織所見に異常は認められなかった。¹⁾ (Krantz, 1948)

□ 遺伝毒性
該当文献なし

□ 癌原性
ラット
ラットを用いた24ヶ月間反復投与試験
グアーガム0又は5%含有食を与えた雄の試験から1群雄7匹、雌8匹のラットを除外し、同じ投与量のグアーガムを24ヶ月間経口投与した。被験物質投与群では12、18、22ヶ月後に各1例が死亡した。対照群では24ヶ月後に3例が生きていた。両群の体重推移は同様で、肝臓、腎臓、脾臓、腸及び骨髄の病理組織所見に異常は認められなかった。

□ 生殖発生毒性
マウス、ラット、ハムスターを用いて生殖試験を実施した。マウスでは170又は800mg/kgを投与した結果、高用量群の29匹中8匹に母鼠死亡が観察されたが催奇形作用は認められなかった。ラットでは最高900mg/kg、ハムスターでは最高800mg/kg投与したが、催奇形作用は認められなかった。¹⁾ (Anonymous, 1972)

□ 胎所刺激性
該当文献なし

□ その他の毒性
該当文献なし

□ ヒトにおける知見
5人の被験者にカプセルに封入したグアーガム1gを10日間投与したが、明確な影響は認められなかった。¹⁾ (Krantz, 1947)

□ この項は食品・医薬品共用添加物の安全性研究の費用による研究である

□ 引用文献
1) WHO Food Additive No. 8 Guar Gum, 1975 (accessed: Mar. 2005)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v08ja06.htm>

| メニューへ |

和名 クエン酸
英名 Citric Acid

CAS 5949-29-1, 77-92-9(無水物)
収載公定書 JP(14) 食品(7) 薬品類(2003) USP/NF(28/23) EP(5) FDA
用途 安定(化)剤, 緩衝剤, 調味剤, 抗酸化剤, 等張化剤, pH調節剤, 賦形剤, 分散剤, 防腐剤, 保存剤, 溶解補助剤, 殺虫剤

最大使用量
錠口投与 1200 mg, 静脈内注射 184mg, 筋肉内注射 137.5mg, 皮下注射 113.4mg, 腹腔内注射 0.4mg, 嚥料注射 150 μg, その他の注射 3.62mg, 一般外用剤 10mg/g, 経皮 0.6mg/g, 皮下適用 0.2mg/g, 医薬品原料適用 10.2mg, 嚥料用剤 12mg/g, 耳鼻科用剤 2mg/g, 吸入剤 9.6mg, 嚥料外用及び口中用 80mg, その他の外用 10mg/g

GRAS(184,1033)

JECFAの評価
ADIを制限しない(Not limited)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	経口	5790 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
マウス	経口	5090 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
マウス	静脈内	42 mg/kg	Gruber Jr & Halbelsen, 1948 ²⁾
マウス	腹腔内	940 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
マウス	腹腔内	980 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
マウス	腹腔内	955 mg/kg	Gruber Jr & Halbelsen, 1948 ²⁾
マウス	腹腔内	903 mg/kg	Domingo et al., 1980 ³⁾
マウス	皮下	2700 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
ラット	経口	11700 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
ラット	経口	3000 mg/kg	Schneider et al., 1982 ⁴⁾
ラット	腹腔内	725 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
ラット	腹腔内	878 mg/kg	Gruber Jr & Halbelsen, 1948 ²⁾
ラット	皮下	5500 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
ウサギ	静脈内	330 mg/kg	Gruber Jr & Halbelsen, 1948 ²⁾

反復投与毒性
雄性ラット1群10匹にクエン酸を1.2, 2.4, 4.8%の濃度で飼料に投入して6週間与えた結果, 軽度な体重増加抑制, 血球量の減少がみられたが, 尿・血液学的検査, 剖検, 器官重量, 病理組織学的検査成績に試験物質に関連した変化は認められなかった。¹⁾ (Yokotani et al., 1971)

引用文献

- 1) Yokotani H, Usui T, Nakaguchi T, Katsabayashi T, Tando M, Aremaki Y Acute and subacute toxicological studies of TAKEDA-citric acid in mice and rats. *Takeda Kenkyusho Ho* 1971; 30: 25-31
- 2) Gruber Jr, CW, Halbelsen WA. A study on the comparative toxic effects of citric acid and its sodium salts. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1948; 84: 85-87
- 3) Domingo JL, Gomez M, Llobet JM, Corbella J. Chelating agents in the treatment of acute vanadyl sulphate intoxication in mice. *Toxicology* 1990; 82: 203-211
- 4) Schneider P, Bauer M, Eckenfels A, Hobbach C, Lutzen L, Puschner H et al. Acute, subacute and chronic toxicity studies of pimobendan in laboratory animals. *Oyo Yakuri* 1982; 43: 561-578
- 5) Craig ST, Citric Acid in Aliphatic carboxylic acids, saturated, Bingham E, Cochrane B, Powell CH editors. Fifth edition. *Petty's toxicology*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001, p. 768-769
- 6) Ishidate Jr. M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nozaki T, Sawada M, et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Fd. Chem. Toxicol.* 1984; 22: 823-838
- 7) Al-Ani FY, Al-Lami SK. Absence of mutagenic activity of acidity regulators in the Ames Salmonella/microsome test. *Mutat. Res.* 1988; 208: 487-470
- 8) Inoue T, Imaida K, Suzuki E, Okada M, Fukushima S. Combined effects of L-ascorbic acid, citric acid or their sodium salts on tumor induction by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine or N-ethyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine in the rat urinary bladder. *Cancer Letters*, 1988; 40: 285-273
- 9) Citric acid, Grant WM editor. Third edition. *Toxicology of the eye*, Charles C Thomas Publisher, Springfield, 1995, p. 241-242

メニューへ

ラットにクエン酸を1.2%の濃度で飼料に投入して90日間与えて, 2世代の成長を観察した結果, 生殖能, 血液学的所見, 病理所見, カルシウム代謝に影響は認められなかった。ただ, 僅かに歯牙咬耗が目立った。⁹⁾ (Bonting & Jansen, 1956)

ウサギにクエン酸ナトリウムを7.7%濃度(遊離酸として5%)に飼料に投入して150日間与えた結果, 生存率, 体重増加, 剖検, 病理組織学的所見に对照群と差が認められなかった。⁹⁾ (Packman et al., 1983)

イヌにクエン酸 1380 mg/kgを112-120日間経口投与した結果, 腎臓への障害は認められなかった。⁵⁾ (Krop et al., 1945)

遺伝毒性

試験系	試験薬	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537	直投法及び代謝活性化法: 5.0 mg/plate	陰性	Ishidate et al., 1984 ⁶⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌TA97, TA98, TA100, TA104	直投法及び代謝活性化法: 500-2000 μg/plate	陰性	Al-Ani and Al-Lami, 1988 ⁷⁾
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来 CHL細胞	1.0 mg/mL	陰性	Ishidate et al., 1984 ⁶⁾

発癌性

1群15匹の雄性F344ラットに発がん性物質BBN (N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine)を0.025%あるいは, EHN (N-ethyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine) 0.021%を飲料水より与え, クエン酸は4.85%飼料に投入して20週間与えた。その結果, 発がん性物質により誘起された膀胱の腫瘍の発現頻度はクエン酸の影響は認められなかった。⁸⁾ (Inoue et al., 1988)

ラットにクエン酸を飼料に投入して2 g/kg/dayを与えた結果, 对照群と比較して腫瘍の増加は認められなかった。⁹⁾ (International Uniform chemical Information Database, 1988)

生殖発生毒性

ラットにクエン酸を1.2%で90日間の連続経口投与した結果, ラット2世代の成長, 生殖能に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。対照群と比べて歯牙咬耗がわずかに目立った。⁹⁾ (Bonting & Jansen, 1956)

SD系妊娠ラットに胚胎毒性を認めない水酸化アルミニウム133mg/kgとクエン酸62mg/kgを妊娠6-15日に連続経口投与した。一般にクエン酸はアルミニウムの毒性に影響を及ぼすと言われているが, 今回の結果では, 着床前・後死亡率, 一胎あたりの生存胎児数及び性比は対照群と差はなかった。クエン酸投与により, 唯一, 胎児体重の減少が認められたが, 水酸化アルミニウム投与による胚胎毒性, 複奇形性成績への影響はなかった。⁹⁾ (Llobet et al., 1980)

局所刺激性

ウサギにクエン酸2-5%水溶液を1滴点眼した結果, 軽微な刺激性あるいは刺激性は認められなかった。しかし, クエン酸2-5%水溶液を30分間点眼した場合には, 重度な刺激性が認められ, 0.5%液では角膜の不可逆性の混濁, 2%液では重度な混濁を伴った。⁹⁾ (Carpenter, 1946, Grant, 1982)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

局所刺激性

クエン酸溶液を大量に被曝した1例では, 結膜に重度な変化がみられ, 角膜混濁を起し, 広範囲にわたる磨滅性角膜白斑となった。⁹⁾ (Villard, 1926)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 クエン酸カルシウム

英文名 Calcium Citrate

CAS 5785-44-4

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 薬添規(2003) 食添(7) USP/NF(28/23)

用途 安定(化)剤, 緩衝剤, 矯味剤, 崩壊剤, 賦形剤

■最大使用量

経口投与 1360 mg

■GRAS(184.1195)

■JECFAの評価

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

以下については【クエン酸】の項参照

■単回投与毒性

■反復投与毒性

■遺伝毒性

■癌原性

■生殖発生毒性

■局所刺激性

■その他の毒性

■ヒトにおける知見

■引用文献

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 クエン酸ナトリウム水和物

英文名 Sodium Citrate

CAS 6132-04-3

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

収載公定書 JP(15) 食添(7) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 安定(化)剤, 可溶(化)剤, 緩衝剤, 矯味剤, 懸濁(化)剤, 等張化剤, pH調節剤, 賦形剤, 分散剤, 防腐剤, 溶解補助剤, 殺虫剤

■最大使用量

経口投与 適量、静脈内注射 1764mg、筋肉内注射 112mg、皮下注射 100mg、動脈内注射 300mg、脊椎腔内注射12.5mg、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、殺虫剤

■GRAS(184.1751)

■JECFAの評価

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

以下については【クエン酸】の項参照

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 癌原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home | Top | menu]

和名 クエン酸トリエテル
 英名 Triethyl Citrate

CAS 77-93-0
 別名 TEC

収載公定書 薬価規(2003) 外原規(2008) USP/NF(28/31) EP(5)
 用途 可塑剤, コーティング剤

最大使用量
 経口投与 152.8mg

日GRAS(182.1911)

EU JECFA の評価
 ラットにおける無毒性量は経口投与で4%(40,000ppm)で、これは2g/kg体重に相当する。ヒトにおける1日許容摂取量(ADI)は0-20mg/kg体重と推定される。¹⁾ (WHO Food Additives Series 19, 1984)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	経口	約8000mg/kg	Finkelstein & Gold, 1959 ²⁾
ラット雄	経口	6.7g/kg	大滝ら, 1985 ³⁾
マウス雄	経口	8.0g/kg	大滝ら, 1985 ³⁾
ラット雌	皮下	7.6g/kg	大滝ら, 1985 ³⁾
マウス雄	皮下	7.5g/kg	大滝ら, 1985 ³⁾
ラット雄	腹腔内	4.8g/kg	大滝ら, 1985 ³⁾
マウス雄	腹腔内	4.5g/kg	大滝ら, 1985 ³⁾
ネコ	経口	約4000mg/kg	Finkelstein & Gold, 1959 ²⁾

反復投与毒性

マウス
 1群20匹のマウスにクエン酸トリエテルを350 mg/kg体重を14日間腹腔内投与したが、対照群より平均成長率が低かった。赤血球数、白血球数、凝固時間やヘモグロビン濃度は両群間で有意差がなかった。両群の肝、肺や腎の剖検所見はなんら病理学的細胞変化を認めなかった。⁴⁾

ラット

若年Wistarラットにクエン酸トリエテルを1, 2及び4 g/kg体重を8週間経口投与した。尿検査、血球数及び発育について定期的に検査したが、毒性所見は認められなかった。胸部あるいは腹部組織の剖検所見は、大きな異常は認められなかった。心、肺、胃腸管、肝、脾及び腎は、非投与対照群と同様であった。²⁾ (Finkelstein & Gold, 1959)

哺乳類Sprague-Dawleyラット15匹ずつの雌雄3群にクエン酸トリエテルを0.33, 1.0及び3.0%を含有する餌を2年間投与した。初期の投与量は0.2から2.0g/kg体重に該当する。餌中のクエン酸トリエテルが増加するにつれて対照群に比べて体重増加や摂食量が減少した。(この試験結果からは特に動物数についてのデータは得られなかった)クエン酸トリエテルに起因する血液、尿検査、生存率、発育あるいは組織病理所見に対する

悪影響は認められなかった。⁴⁾ (LaWall & Harrison, 1954)

ネコ

ネコにLD50の7%(280 mg/kg体重)のクエン酸トリエテルを8週間経口投与したが、体重、血球数、ヘモグロビン、白血球及び中核率は対照群と差がなかった。しかし筋力、運動失調及び抑うつが4あるいは5回目の投与で見られた。投与中止後、1-4日以内に回復した。⁴⁾ (Finkelstein & Gold, 1959)

イヌ

若成人雄雄ビーグル犬各2匹にクエン酸トリエテルを0.05及び0.25ml/kg体重/日、6ヶ月間投与した。体重、組織重量、血液及び尿検査、組織の組織学的検査には悪影響は認められなかった。一日投与量を2.5-3.5 ml/kg体重に増加して7-12週間投与すると、3匹に肝の病理学的変化が見られた。以前に2ml/kg体重で悪影響が見られた4匹の犬は、1.5ml/kg体重/日を1ヶ月間追加投与しても組織学的変化は認められなかった。⁴⁾ (Hodge, 1954)

遺伝毒性

ネズミサルモネラ菌TA1535, TA1537及びTA1538/ミクロソームを用いたプレート及び菌落試験並びに細菌ホモジネート活性化系存在下あるいは非存在下での酵母菌D41による試験において、クエン酸トリエテルは復帰突然変異原性を示さなかった。⁴⁾ (Litton Bionetics, Inc., 1978)

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

ラット
 0.5-10mg/kg体重の範囲で、クエン酸トリエテルは顕著な悪影響を示さなかった。胎児に注射したとき、LD50は1349.86mg/kg体重(87.79mg/胎)であった。⁴⁾ (Verrett, 1978)

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

神経毒性

Wistarラットにクエン酸トリエテル400mg/kg体重を腹腔内投与したとき、立ち直り反射の消失が見られたが、15分以内に回復した。⁴⁾

ウサギにクエン酸トリエテル100mg/kg体重を静注したとき、運動活性和呼吸の明らかな増加が見られた。⁴⁾ (Meyer et al., 1984)

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

- 1) Triethyl citrate (WHO Food Additives Series 19), Rome, 19-28 March 1984 (accessed: Nov. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19/j1912.htm>)
- 2) Finkelstein M, Gold H. Toxicology of the citric acid esters: tributyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and acetyl triethyl citrate. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1959; 1: 283-298
- 3) 大滝 恒夫, 山田 彦夫, 野上 二郎, 今井 清. クエン酸トリエテルのラットにおける急性毒性試験. 医薬品研究: 1985; 16, 214-9
- 4) Triethyl citrate (WHO Food Additives Series 14), Geneva, 2-11 April 1979 (accessed: Nov. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14/j1421.htm>)

[メニューへ]

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home | Top | menu]

和名 グリチルリジン酸
 英名 Glycyrrhizic Acid

CAS 1405-86-3
 別名 リチン酸グリチルリジン, Glycyrrhizine
 収載公定書 薬価規(2003) 外原規(2008)
 用途 増味剤

最大使用量
 経口投与 15mg

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	経口	4320mg/kg	[2]
マウス	経口	5000mg/kg	[2]
マウス	静脈内	589g/kg	[2]

反復投与毒性

マウスに18日間連続経口投与し、TDLoは90mg/kgであった⁴⁾

遺伝毒性

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

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

ヒト

ヒトに3日間、間欠的に経口投与し、TDLoは5571 µg/kgであった⁶⁾。

ヒトに4週間経口投与し、TDLoは280mg/kgであった⁷⁾。

ヒトに1年間、間欠的に経口投与し、TDLoは882mg/kgであった⁸⁾。

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 68, 2428, 2001
- 5) Mutation Research, 367, 89, 1996
- 6) Toxicologist 54, 108, 2000
- 7) British Medical Journal 1, 488, 1977
- 8) Internal Medicine (The Japanese Society of Internal Medicine) 31, 708, 1992

[メニューへ]

和名 グリチルリチン酸三ナトリウム
英名 Triosodium Glycyrrhizate

CAS 71277-78-6
別名 Triosodium glycyrrhizin
収載公定書 外原薬(2008)
用途 増味料

最大使用量
経口投与 20mg

GRAS(184.1408) (Licorice and licorice derivatives)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ mg/kg	文献
ラット	経口	>10000 mg/kg	Baltina, 1991 ¹⁾
ラット	皮下	1540 mg/kg	梅津, 1981 ²⁾

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
獲得突然変異	サルモネラ菌 TA92,TA94, TA97,TA98,TA100, TA1535,TA1537	10.0 mg/plate	陰性	Ishidate, 1980, 1984 ^{3,4)}
獲得突然変異	サルモネラ菌 TA92,TA98	-	陰性	Kawachi, 1984 ⁵⁾
獲得突然変異	Rec assay	-	陰性	Kawachi, 1984 ⁵⁾
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	陰性	Ishidate, 1980, 1984 ^{3,4)}
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター 由来細胞(Don-0) ヒト由来線維芽細胞(HE2144)	0-1.778 mg/mL	陰性	Sasaki, 1980 ⁶⁾
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 ⁵⁾
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K1	-	陰性	Yoshida, 1978 ⁷⁾
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	Abe, 1982 ⁸⁾
小核(in vivo)	マウス、腹腔内 骨髓細胞	0-2000 mg/kg	陰性	Hayashi, 1988 ⁹⁾

以下については該当文献なし
反復投与毒性
発癌性

発癌性
発がん促進性
その他の毒性
ヒトにおける知見

引用文献

- 1) Baltina LA, Davydova VA, Tolstikova TG, Zarudiy FS, Murinov Yd, Bondarev AI, Triosubstituted salts of β -glycyrrhizic acid having antinflammatory and antitubercous activity, Pharmaceut. Chem. J, 1991; 25: 201-206
- 2) 梅津 則吉 家庭用化学薬品の知能-毒性-中毒-薬局 1981; 11: 1267-1272
- 3) 石橋 基, 吉川 邦彦, 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回スクリーニング-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. Toxicol 1984; 22: 623-636
- 5) Kawachi T, Yehagi T, Kado T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan, In Montasano R, Bartsch H, Tmetis L editors Molecular and cellular aspects of carcinogenic screening tests, Lyon IARC, 1980; 27p. 323-330
- 6) Sasaki M, Sugimura K, Yoshida MA, Abe S Cytogenetic effects of 80 chemicals on cultured human and Chinese hamster cells, La Kuromosomo II-20, 1980; 20: 574-584
- 7) Yoshida S, Masubuchi M, Hiraga K, Induced chromosome aberrations by artificial sweeteners in CHO-K1 cells, Mutat. Res., 1978; 54: 262
- 8) Abe S, Sasaki M, SCE as an index of mutagenesis and/or carcinogenesis, In Sandberg AA editor, Volume II Sister Chromatid Exchange, Progress and Topics in cytogenesis, New York: Alan R. Liss, Inc.: 1982, p. 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

[メニューへ]

和名 グリチルリチン酸ニアンモニウム

英文名 Diammonium Glycyrrhizinate

CAS 79165-06-3

別名

収載公定書 局外規(2002)

用途 矯味剤

☑最大使用量

経口投与 1.25mg

☑GRAS(184.1408) (Licorice and licorice derivatives)

以下については該当文献なし

【グリチルリチン酸モノアンモニウム】の項も参照

☑単回投与毒性

☑反復投与毒性

☑遺伝毒性

☑癌原性

☑生殖発生毒性

☑局所刺激性

☑その他の毒性

☑ヒトにおける知見

☑引用文献

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 グリチルリチン酸二カリウム
英文名 Dipotassium Glycyrrhizinate

CAS 68797-35-3

別名

収載公定書 局外規(2002) 外原規(2006)

用途 甘味剤, 矯味剤

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)

遺伝毒性

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	1-10000mg/plate	陰性	Haresaku, 1985 ¹⁾

以下については該当文献なし

単回投与毒性

反復投与毒性

癌原性

生殖発生毒性

局所刺激性

その他の毒性

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

| メニューへ |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 グリチルリチン酸アンモニウム
 英名 Ammonium Glycyrrhizate

CAS 53958-04-0, 7239-50-1
 別名 リチン酸アンモニウム, リチン酸アンモニウム, グリチルリチン酸アンモニウム
 収載定書 外原類(2006)
 用途 甘味料, 環状剤

最大使用量
 経口投与 20mg

GRAS(184,1408) (Licorice and licorice derivatives)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口内	540 mg/kg	具, 1987 ¹⁾
マウス	腹腔内	>1 g/kg	具, 1987 ¹⁾
ラット	経口	>1000 mg/kg	Antov, 1997 ²⁾
ラット	腹腔内	>300 mg/kg	Antov, 1997 ²⁾

反復投与毒性

ラット
 ラットにグリチルリチン酸アンモニウムを7, 28 mg/kg, 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。しかし, 再度行った試験では, 28 mg/kgで脳に関連した酵素活性の上昇, 肝細胞毒性を示唆する好酸性壊死が認められた。Antov, 1997²⁾

遺伝毒性

試験系	試験薬	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, 1988 ³⁾
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 ⁴⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 G46,TA1530	-	陰性	Green, 1977 ⁵⁾
染色体異常	ヒト胎由来細胞株	-	陰性	Green, 1977 ⁵⁾
有糸分裂阻害	サッカロミセス-セレビジエD3	-	陰性	Green, 1977 ⁵⁾
優性致死	マウス, SDラット	マウス: 2%塩酸, 雄8週間投与後 交配ラット: 5000mg/kgX5日	陰性	Shou, 1988 ⁶⁾

生殖発生毒性

SD系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経口7日から17日まで与えた。摂取量は, 対照群(0), 21.33, 238.75, 879.94 mg/kgであった。いずれの群の母体も飲水量の増加がみられたが, 胎児に外

骨異常, 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, 外胚の出血が認められ, 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, 腎臓の重量が増加した。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, 1988⁷⁾

以下については該当文献なし

- ☐ 癌原性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見

引用文献

- 1) 具 経口甘味料の薬動学和薬効学的研究進展 薬学通報, 1987; 22: 449-453
- 2) Antov G, Hačkova Z, Míhačková A, Začková H, Burková T Toxicological characteristics of ammonium glycyrrhizinate (Glycyrrham), study of acute and subacute toxicity, Exp. Clin. Pharmacol., 1997; 60: 85-87
- 3) Fujita H, Sasaki M Mutagenicity test of food additives with Salmonella Typhimurium TA97A and TA102 (3), Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H., 1988; 37: 447-452
- 4) Prival M.J, Simmon V.F, Mortaimans K.E, Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results, Mutat. Res., 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) Shou CW, Cain KT, Rumbrook CJ, Jorganson TA, Generezo WM, Tests for mutagenic effects of ammoniated glycyrrhizin, butylated hydroxytoluene, and gum Arabic in rodent germ cells, Environ. Mutagenesis, 1988; 8: 357-367
- 7) Mantovani A, Rieclardi C, Stazi V, Macri C, Piccioli A, Badellino E Teratogenicity study of ammonium glycyrrhizinate in the Sprague-Dawley rats, Fd. Chem. Toxic. 1988; 26: 435-440

|メニューへ|

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
 Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 グリチルレチン酸
 英名 Glycyrrhizic Acid

CAS 471-53-4

別名 β-グリチルレチン酸
 収載定書 局外類(2002)
 用途 皮膚保護剤

最大使用量
 一般外用剤 1mg/g

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口	560 mg/kg	Takahashi, 1980 ¹⁾
マウス	腹腔内	455 mg/kg	Takahashi, 1980 ¹⁾

遺伝毒性

試験系	試験薬	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 ²⁾

18α-グリチルレチン酸

試験系	試験薬	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 ²⁾

18β-グリチルレチン酸

試験系	試験薬	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 ²⁾

以下については該当文献なし

- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 癌原性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ 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 glycyrrhizic acid and relation to the biological activities, Chem. Pharm. Bull. 1980; 28: 3449-3452
- 2) Zani F, Suzzoni MT, Daglio M, Benvenuti S, Vampa G, Mazza P Inhibition of mutagenicity in Salmonella typhimurium by Glycyrrhiza glabra extract, glycyrrhizic acid, 18 alpha- and 18 beta-glycyrrhizic acids, Planta Med., 1993; 59: 502-507

acid and relation to the biological activities, Chem. Pharm. Bull. 1980; 28: 3449-3452
 2) Zani F, Suzzoni MT, Daglio M, Benvenuti S, Vampa G, Mazza P Inhibition of mutagenicity in Salmonella typhimurium by Glycyrrhiza glabra extract, glycyrrhizic acid, 18 alpha- and 18 beta-glycyrrhizic acids, Planta Med., 1993; 59: 502-507

|メニューへ|

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
 Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 **グルコノ-δ-ラクトン**
英文名 **Glucono-δ-Lactone**

CAS 90-80-2
別名 **グルコノラクトン**
収載公定書 **薬品規(2003) 食薬(7) USP/NF(27/22) FDA**

用途 **安定(化)剤、調味料、pH調節剤、粘着剤、粘膜剤**

口最大使用量
経口投与 228mg、一般外用剤 40mg/g

口GRAS(184.1318)

口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。(1) (1998年)

口単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	口経口	5940mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) ¹⁾
マウス	口経口	5800mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) ¹⁾
ウサギ	口経口	7850mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) ¹⁾
ハムスター	口経口	5600mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) ¹⁾

口反復投与毒性

ラット
1群雄雌各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%)含有食又は無添加の食料をラットに29ヶ月間与えた。対照群との間に生存率、体重増加、投与量、血液、臨床生化学、肝機能、病理組織学的検査に差はなかった。¹⁾ (van Logten et al., 1972)

口遺伝毒性

*S. cerevisiae*株、*S. typhimurium*株を用いた獲得変異原試験において、0.25又は0.5%グルコノ-δ-ラクトンは代謝活性の有無にかかわらず変異原性を示さなかった。¹⁾ (Litton Biometrics, Inc., 1974)

口癌原性

該当文献なし

口生殖発生毒性

マウス
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。対照群との間

に着床率、母数及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に差はなかった。¹⁾ (Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

ラット

1群22-25匹のWistar系ラットに妊娠6日から15日まで0.59、28、130又は590mg/kgを経口投与した。対照群との間に着床率、母数及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に差はなかった。¹⁾ (Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

ハムスター

1群25匹のハムスターに妊娠6日から15日まで0.56、120又は560mg/kgを経口投与した。対照群との間に着床率、母数及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に差はなかった。¹⁾ (Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

ウサギ

1群10匹のDutchウサギに妊娠6日から18日まで0.78、38、170又は780 mg/kgを経口投与した。対照群との間に着床率、母数及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に差はなかった。¹⁾ (Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

ヒト

20g以上のグルコノ-δ-ラクトンの1回投与による副作用はこれまでのJACFA報告に記載されており (Annex 1, references 38 and 74)、泌尿器疾患患者7名を含む16名にグルコノ-δ-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。¹⁾ (Gold & Clavin, 1939)

グルコノ-δ-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、グルコン酸一酸がヒトに投与されているが (Nugent, 1940; Bernhard, 1951; Parker, 1940; Teeter, 1945)、腎臓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、溶解性も良好と結論されている。¹⁾ (Prescott et al., 1953)

口引用文献

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

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 **グルコン酸**
英文名 **Gluconic Acid**

CAS 528-95-4
別名 **グルコン酸液**
収載公定書 **薬品規(2003) 食薬(7)**
用途 **pH調節剤**

口最大使用量
一般外用剤 10mg/g

口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。¹⁾ (第51回会議 1998年)

口単回投与毒性

該当文献なし

口反復投与毒性

ネコ

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、剖検所見ならびに肝臓、肺及び腎臓の病理組織検査に異常は認められなかった¹⁾ (Chenoweth et al., 1941)。

イヌ

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、剖検所見ならびに肝臓、肺及び腎臓の病理組織検査に異常は認められなかった¹⁾ (Chenoweth et al., 1941)。

口遺伝毒性

*S. cerevisiae*株、*S. typhimurium*株を用いた獲得変異原試験において、0.25又は0.5%グルコン酸は代謝活性の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった¹⁾ (Litton Biometrics, Inc., 1974)。

口癌原性

該当文献なし

口生殖発生毒性

該当文献なし

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

5名の健康人にグルコン酸5-10gを経口投与した。血尿、蛋白尿、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¹⁾ (Chenoweth et al., 1941)。

グルコノ-δ-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、グルコン酸一酸がヒトに投与されているが (Nugent, 1940; Bernhard, 1951; Parker, 1940; Teeter, 1945)、腎臓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、溶解性も良好と結論されている。¹⁾ (Prescott et al., 1953)。

口引用文献

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

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 グルコン酸クオールヘキシジン液
英名 Chlorhexidine Gluconate Solution

CAS 55-56-1 (Chlorhexidine), 18472-51-0 (Chlorhexidine Gluconate)
別名
収載公定書 JPN(14) 粧原薬・粧剤規(1999) USP/NF(28/23) EP(4)
用途 防腐剤, 保存剤

口添大使用量
眼科用剤 0.45g

口添回投与毒性
観察機関 4日

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス雄10匹	口添	2515mg/kg	1) (Case DE., 1977)
	口添内	25mg/kg	
	口添下	837mg/kg	
マウス雌10匹	口添	2547mg/kg	1) (Case DE., 1977)
	口添内	24mg/kg	
	口添下	832mg/kg	
ラット雄5匹	口添	3000mg/kg	1) (Case DE., 1977)
	口添内	21mg/kg	
	口添下	1000mg/kg	
ラット雌5匹	口添	3000mg/kg	1) (Case DE., 1977)
	口添内	23mg/kg	
	口添下	1000mg/kg	

口添回投与毒性
ラット

ラットに125または158mg/kgのクオールヘキシジン2年間投与した結果、観察された唯一の変化は副腎臓のリンパ節における巨大細胞の出現であった。腫瘍、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。1) (Case DE., 1977)

口添運毒性
該当文献なし

口添毒性
該当文献なし

口添発毒性
ラット

60匹の妊娠ラットに対して、10、25または50mg/kgのグルコン酸クオールヘキシジンを経口投与し、複発毒性を誘発した。出産の大きさ、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試験、生殖及び不妊試験において50mg/kgのクオールヘキシジン投与の影響は認められなかった。1) (Case DE., 1977)

あり、クオールヘキシジンとクオー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。9) (Ohtoshi T et al., 1988)

グルコン酸クオールヘキシジン溶液の局所塗布により鼻麻痺、呼吸困難、アナフィラキシーショックが発生した患者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オールヘキシジンが1 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オールヘキシジン0.05%での塗布の使用は重大な問題であり、グルコン酸クオールヘキシジンの粘膜への塗布はすべきでない。10) (Okano M., 1989)

グルコン酸クオールヘキシジンマウスリンシスの過量で口腔粘膜炎がみられた報告。粘膜炎は、一般的に知られている粘膜炎とは異なり、患者は粘膜炎の肥厚、臨床的には白斑症に類似していた。粘膜炎は、用量を減らすことにより消失した。11) (Kenrad B., 1990)

14歳女性において、クオー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、ニキジ治療を長期間使用後、顔に湿疹様反応が出現した。前腕に行ったROAT試験では陰性であった。6ヵ月後、グルコン酸クオールヘキシジンによる皮膚洗浄後に、鼻麻痺様発疹が出現し失神した。スクラッチテストでは、0.05%グルコン酸クオールヘキシジンと0.01%酢酸溶液に陽性であった。また、30歳女性に1%グルコン酸クオー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。12) (Thune P., 1998)

45歳女性、アcantアミーバー角膜炎の疑いで0.02%グルコン酸クオールヘキシジンとpropamidin0.1%点眼液による治療を行った。8週間の治療後、角膜上皮細胞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、細胞浸潤を伴う角膜上皮欠損、炎症細胞の付着を伴う上皮細胞の欠損がみられた。これらの組織病理学的所見は、Hibiclen角膜炎にみられたものと同一であった。Hibiclenは、クオールヘキシジンを4%含有する洗剤である。グルコン酸クオールヘキシジン0.02%の局所使用は、潰瘍性角膜炎を進行させた。13) (Murthy S et al., 2002)

口添引用文献

- 1) Case DE., J Clin Periodont. 1977; 4: 86-72
- 2) Igarashi Y et al., Arch Otorhinolaryngol 1985; 242(2): 167-78
- 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: 日影会誌. 23; 582-588, 2003
- 7) Osmundsen PE., Contact Dermatitis 1982; 8(2): 81-3
- 8) Bechgaard E et al., Contact Dermatitis. 1985; 13(2): 53-5
- 9) Ohtoshi T et al., Clin Allergy 1988; 18(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 Lægeforen 1998; 118(21): 3295-8
- 13) Murthy S et al., Cornea. 2002; 21(2): 237-8

| メニュー |

口添所添毒性
該当文献なし

口添その他の毒性

グルコン酸クオールヘキシジンの経皮毒性を調べる目的で、12匹の雄の耳腔中間部にグルコン酸クオールヘキシジン溶液を局所塗布した後、スキヤンと電子顕微鏡を用いて蝸牛を観察した。試験動物の右耳には、0.05%または2%クオールヘキシジン水溶液を、左耳は対照とし生理食塩水を1日おきに投与した。7日後に9匹の動物を、4週後に残り3匹を用いた。24時間でコルチコステロイドの毛細胞が退化し、有毛帯が広範囲に消失しており、4週時には障害は更に進行していた。臨床用量である0.05%の濃度においても細胞内変化が見られた。本試験の結果、クオールヘキシジンに耳腔的に使用した場合、聴覚を失う可能性があることを示唆している。2) (Igarashi Y et al., 1985)

口添における知見

眼用

白内障手術後にクオールヘキシジン眼液として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 apposition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。眼内洗浄へのクオー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、びんマークをつけておくべきである。3) (Anders N et al., 1977)

67歳男性、大腸がんのための大腸切除術後、誤って0.8mgのグルコン酸クオールヘキシジンを静脈内に投与され、急性呼吸器不全が出現した。手術は中止した。3回の気管挿入にもかかわらず、呼吸不全は悪化した。3日目より開始した72時間の体外膜肺灌流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遂行した。4) (Ishigami S. et al., 2001)

60歳女性が歯痛の治療のため局所麻酔で、誤ってMashin (5%グルコン酸クオールヘキシジン含有液約200ml)を飲んだ。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管挿入のため気管挿入時、血圧低下と急速な意識障害の悪化のため救命の措置室に移送された。集中治療にもかかわらず、12時間後に患者は急性呼吸器不全(ARDS)のため死亡した。グルコン酸クオールヘキシジンは、吸引されにくいとされているが、グルコン酸クオールヘキシジンの血清濃度は明らかに高かった。グルコン酸クオールヘキシジンは、消化管からではなく、吸引された後腸腔から吸収されたのではないと思われる。グルコン酸クオールヘキシジンは、吸引した場合、致命的なARDSを引き起こす可能性がある。5) (Hirata K et al., 2002)

その他

局所麻酔で手術を待たずに、閉鎖的に0.05%グルコン酸クオールヘキシジンで創面の消毒を行なったところ、その20〜30秒後に心拍数が低下し、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。6) (今沢 隆ら, 2003)

グルコン酸クオールヘキシジン1%水溶液のパッチテストを3年間では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、クオールヘキシジン製剤による足の静脈炎または外傷部潰瘍治療期間中に生じた重篤な皮膚炎が出現した。また4例に顔面または頭皮に皮膚感染症が出現した。7) (Osmundsen PE., 1982)

グルコン酸クオールヘキシジン1%水溶液のパッチテストを201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%)が多かった。また陽性反応は、足の静脈炎(8.8%)、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例にグルコン酸クオールヘキシジン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遅延性反応が陽性患者にみられることを示唆している。クオールヘキシジンの過敏反応は、とても低い、足に静脈または潰瘍のある患者では、さらに検査を必要とする。8) (Bechgaard E et al., 1985)

クオールヘキシジン製剤の局所塗布後に出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、皮膚過敏性抗クオールヘキシジン抗体が認められた。またRASTでも抗クオールヘキシジン抗体が検出された。クオールヘキシジン-HAS (ヒト血清アルブミン)を結合させたペーパーディスクには有意に抗体が結合した。さらに、クオー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。グルコン酸クオールヘキシジンおよびクオールグアニドは用量依存的にこの反応を抑制した。クオールヘキシジン局所塗布後のショック反応は、抗クオールヘキシジン抗体によるもので

和名 グルコン酸カルシウム
英名 Calcium Gluconate

CAS 299-28-5
別名
収載公定書 JP(14) 食薬(7) USP/NF(27/22) EP(4)
用途 安定(化)剤, 緩衝剤, 賦形剤

最大使用量
錠口投与 420mg, 静脈内注射 20mg, 筋肉内注射 20mg, 皮下注射 20mg

GRAS(184.1189)

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。¹⁾(1998年)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	口経内	→950mg/kg	Coulston et al. (1982) ¹⁾

反復投与毒性

ラット
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(体重200g)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¹⁾。

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

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例の頭皮に局所性壊死が認められた¹⁾(Weiss et al. 1975)。

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, 心臓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²⁾(Carlson et al. 1978)。

参考文献

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.

|メニューへ|

和名 グルコン酸ナトリウム
英名 Sodium Gluconate

CAS 527-07-1
別名
収載公定書 食薬(7) 製原基・製剤規(1997) 外原規(1991)USP/NF(27/22)
用途 安定(化)剤, 賦形剤

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。¹⁾(1998年)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット	口経口	→2000mg/kg	Mochizuki, 1995a ¹⁾
ウサギ	口経内	→630mg/kg	Gajetto, 1939 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
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2000mg/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及び雌雄2000mg/kg群に認められた。病理組織学的検査では前胃境界線の肥厚が雄2000mg/kg群に見られた。死亡例は認められず, 一般行動, 剖検所見, 体重, 摂食量及び血液には異常はなかった。前胃境界線は胃腸管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。¹⁾(Mochizuki, 1995b)

1群雌雄各10匹のC₅₇BL/6J(SD)系ラットにグルコン酸ナトリウム0, 125, 25, 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同様に認められた。血液検査においてプロトンポンプ阻害剤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, 剖検所見, 体重, 摂食量, 血液生化学及び病理組織学的検査に異常はなかった。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」と結論している。¹⁾(Mochizuki, 1997)。

遺伝毒性

該当文献なし

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

該当文献なし

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

グルコン酸-8-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, グルコン酸第一級がヒトに投与されているが(Nugent, 1940; Bernhard, 1951; Parker, 1940; Tester, 1945), 腎臓及び腎臓に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, 溶解性も良好と結論されている。¹⁾(Prescott et al. 1953)

参考文献

1) WHO Food Additive No.42 Sodium Gluconate. 1981 (accessed ; Sept. 2004)

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm>

|メニューへ|

和名 クロロクレゾール
英名 Chlorocresol

CAS 59-50-7
別名 クロロクレゾール 4-クロロ-3-メチルフェノール, 4-Chloro-3-methylphenol
収載公定書 薬品類(2003) 駆虫薬・駆虫薬(1999) USP/NF(7/22) EP(4) FDA
用途 防腐剤, 保存料

口最大使用量
一般外用剤 1mg/g

口単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献. Row 1: ラット, 口経口, >500mg/kg, Diacke et al, 1947(1)

口反復投与毒性

ラット
1群20匹のラットにクロロクレゾール50mg/kg, 200mg/kg, 400mg/kgを大豆油に溶解して28日間連日投与した。400mg/kg群では、対照群に比較して体重が有意に減少した。しかし、血液学的パラメータはすべての群で正常範囲にあり、剖検所見、病理学的所見にも変化は認められなかった。(Madsen et al, 1988)

ブタ

1群4匹の悪性高熱感受性ブタに15分おきにクロロクレゾール1.14, 2.27, 4.54, 9.08または18.16mg/kgを注射した。投与量が17.04mg/kgを超えたとき悪性高熱の症状がみられた。また、2.27mg/kgを超えた量で投与した後は発熱がみられた。(Ialazzo et al, 1989)

口遺伝毒性

サルモネラ/哺乳類ミクロソーム試験において、クロロクレゾール1.28, 6.4, 32, 160及び800µg/plateは、サルモネラ試験菌株(TA1535, TA100, TA1537, TA98)に遺伝毒性を示さなかった。(Madsen et al, 1988)

以下については該当文献なし

- 口癌原性
口生殖発生毒性
口局所刺激性

口その他の毒性

抗原性
クロロクレゾールの抗原性は、モルモットを用いたmaximization testで強いと判定され、これより感度の低いopenpicutaneous testでは発熱しと判定された。(Andersen et al, 1984)

口ヒトにおける知見

1482名のヒトにクロロクレゾール2%petのパッチテストを行なったところ、11例が陽性反応を示したうち6名は刺激性反応のみはアレルギー反応と判定された。(Andersen et al, 1984)

871名のヒト(慢性湿疹患者)にクロロクレゾール1%petのパッチテストを行なったが陽性例はなかった(1)

口引用文献

- 1) S. H. Dieke, G. S. Ahen, C. P. Richter. THE ACUTE TOXICITY OF THIOUREAS AND RELATED COMPOUNDS TO WILD AND DOMESTIC NORWAY RATS. J.Pharmacol.Exp.Ther. 1947; 90: 260-270
2) Ialazzo PA, Johnson BA, Nagao K, Galagher WJ. 4-chloro-m-cresol triggers malignant hyperthermia in susceptible swine at doses greatly exceeding those found in drug preparations. Anesthesiology. 1989; 90: 1723-32
3) Madsen C, Andersen PH, Meyer O, Wurtzen G. 4-Chloro-3-methylphenol: Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test and subacute toxicity test in rats. Bull Environ Contam Toxicol. 1988; 37: 651-4
4) Andersen KE, Veien NK. How sensitizing is chlorocresol? Allergy tests in guinea pigs versus the clinical experience. Contact Dermatitis. 1984; 11: 11-20.
5) Andersen KE, Hamann K. Biocide patch tests. Contact Dermatitis. 1985; 12: 99-103.

和名 ケイ酸アルミニウムマグネシウム
英名 Magnesium Aluminum Silicate

CAS
別名 ノイシリンA(104822)
収載公定書 局外規(2002) USP/NF(28/23)
用途 賦形剤

口最大使用量
錠口投与 300mg、一般外用剤 5.5mg/g、歯科外用及び口中用 60mg、殺虫剤

ケイ酸アルミニウムマグネシウムとしての安全性データはない。以下のデータは本剤及びケイ酸アルミニウムマグネシウムについてのデータである。

以下については該当文献なし

- 口単回投与毒性
口反復投与毒性
口遺伝毒性
口癌原性

口生殖発生毒性

12-18週齢のICR-JCL初妊マウスに妊娠7日から12日までの6日間、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム(MAS)8000、3000及び600mg/kgを毎日1回経口投与した。妊娠18日に母体を屠殺し、胎仔について検査した結果、着床数、吸収死亡胚数、生存平均体重及び外形異常率にはMAS群と対照群との間に有意差は認められなかった。生存のalizerin red S染色による骨格標本の観察では、6000mg/kgで後肢骨の出現頻度に対照群との間で有意差が認められた。また胎動、胸骨非対称の出現頻度にもMAS投与群に有意差を認めたが、骨格標本は1例も認められなかった。生存の生後発育を検査した結果、出生数、体重、哺育率にも影響はなく、哺乳時の検査、断乳時の所見、骨格標本においても、特に本剤の影響と考えられる所見は認められなかった。以上の結果から、本実験条件下において、MASはマウスの胎仔に対する確率的な作用または発育抑制作用を有しないものと結論できる。(酒井ら, 1979)

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

メタケイ酸アルミニウムマグネシウムによる尿路結石の報告
55歳男性、1973年頃より、十二指腸潰瘍、多発性腎臓病のため、抗潰瘍剤の他に、利尿剤、胃腸薬(SM散、1包1.3g中メタケイ酸アルミニウム0.4g含有)を食後3回、及び腎痛が生じた時に服用し、多いときは1日8-9回服用した。この胃腸薬を服用し始めた約半年後に尿路結石の自覚があり、その後数回にわたり結石がみられた。結石の成分は、赤外線分光分析にて98%以上二酸化ケイ素と判明した。泌尿器科の服用だけでメタケイ酸マグネシウム(ケイ酸Mg)含有の胃腸薬の内服を中止すると、それ以降は1回自排石をみて以来、結石の排石はみられていない。ケイ酸Mgの服用を中止した後、再び通常量、及び通常の3倍量をそれぞれ1週間ずつ服用させた。その結果、血清ケイ素濃度は胃腸薬服用時0.1µg/mL以下、ケイ酸Mg通常量1.0µg/mL以下、3倍量0.2µg/mL、尿中ケイ素濃度は非服用時5.8µg/mL、通常量11.0µg/mL、3倍量7.1µg/mLであった。顕微鏡下で小さな小さな尿路結石の排石を繰り返す、KUB撮影で確認できない場合、ケイ酸

結石の可能性を念頭に入れて、ケイ酸Mgを含む胃腸薬を服用していないかなど、十分に病歴を聴取することが重要と思われる。(平沢ら, 1990)

52歳男性、1987年10月より十二指腸潰瘍で胃酸分泌抑制剤(FK散、1包1.3g中メタケイ酸アルミニウム0.4g含有)を1日2回服用していた。1989年12月24日右側腰痛と肉眼的血尿が出現し、28日初診。KUB(腎臓管膀胱単純X線撮影)では結石陰影は不明で、IVP(静脈腎盂造影)で右尿管下端に造影剤の停滞を認めた。初診日の2日後に排石し、以後症状は消失した。赤外線分光分析による結石成分は98%ケイ酸塩であった。ケイ酸マグネシウム服用中と服用中止後の血清中、尿中のケイ素濃度を測定したところ、服用中止後血清中、尿中のケイ素濃度が低下が認められ、ケイ酸結石形成にケイ酸マグネシウム服用が関与していることが考えられた。(三原ら, 1992)

71歳女性、高血圧のためカルシウム拮抗剤を約20年間服用しており、粟粒大-砂状の結石の自排を数回経験した。その後、大動脈弁閉鎖不全症と僧帽弁不全症の診断で2弁置換術を受けた後、野菜中心の食療法を行うとともに抗凝固療法を受けていた。なお、患者はケイ酸Mg剤の投与を受けていなかった。奇回、突然右側腰痛が出現、疼痛は次第に下降し、結石の自排を認めたため当科に紹介された。X線検査の結果、KUBでは尿管に結石を疑わせる異常陰影は認められなかったが、DUでは両腎の嚢腫、形態に異常はないが、右下部尿管は軽度の拡張を示し、右尿管下端に結石の存在が疑われた。自排された結石は砂状-粟粒大、灰白色で、重量は28mgであった。採取した結石と沈降無水ケイ酸の赤外線分光分析図(KIR-線形法)では98%ケイ酸結石と判定し、初来X線撮影図でも尿管の拡張と両側の尿管の拡張を示し、反対側角26.3付近での反射X線強度は5393cpsであった。ケイ酸Mg剤によるケイ酸結石の形成は、反側角によるケイ酸結石では、ケイ酸結石は98%、ケイ酸43.9%が含有されていた。また、血清及び尿中ケイ素濃度は各0.5µg/mL、88µg/mLであり、これまでの報告に比し高値であった。本症例ではケイ酸結石の服用歴もなく、食事の内容にも関与はみられなかった。これまで報告された3例を含めたケイ酸結石の服用歴のなかった4例は、いずれも慢性疾患に何らかの長期薬剤投与を受けており、薬品添加剤(メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、二酸化ケイ素)としてのケイ酸が尿中濃度を上昇させ、結石形成をきたしたものと推察された。(木下ら, 1993)

ケイ酸結石の4例中1例にメタケイ酸アルミニウムマグネシウムが投与されていた。58歳男性、55歳から慢性腎衰に対してメタケイ酸アルミニウムマグネシウムを含むキヤベジンを3年間内服の既往歴があった。1988年12月2日右側腰痛が出現した。11日結石を自排したため12日初診となった。DIPにて右腎臓のみの純化が認められた。自排した結石は98%以上ケイ酸結石であった。(福原ら, 2002)

口引用文献

- 1) 酒井 克典、森口 幸次 妊娠中に経口投与されたメタケイ酸アルミニウムマグネシウムのマウス胎仔の発生および生後発育におよぼす影響:応用薬理. 1975; 9, 703-714
2) 平沢 康、広瀬 勉之、日下 史章、坂本 克純、畑 弘道 ケイ酸結石の1例 : 西日本泌尿器科, 1990; 52, 50-53
3) 三原 隆、岡村 秀雄、榎本 良介、宮川 俊男 ケイ酸結石の1例 : 西日本泌尿器科, 1992; 54, 875-877
4) 木下 博之、伊東 史雄、田中 春幹 ケイ酸結石の1例 : 西日本泌尿器科, 1993; 55, 1644-1648
5) 福原 昌彦、甘粕 誠、永田 真樹、山口 邦雄 ケイ酸結石の4例 : 泌尿器科紀要, 2002; 48, 359-362

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ケイ酸カルシウム
英文名 Calcium Silicate

CAS 1344-95-2

別名 合成ケイ酸カルシウム

収載公定書 薬添規(2003)外原規(1991) USP/NF(27/22)

用途 賦形剤

☐ 最大使用量

経口投与 300mg、殺虫剤 10mg/g

☑ GRAS(182.2227)、(182.2906, Tricalcium silicate)

以下については該当文献なし

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 生殖発生毒性

☑ 局所刺激性

☑ その他の毒性

米国労働安全衛生局(OSHA)許容限界 合計粉塵量15 mg/m³(8時間の平均時間)¹⁾

米国労働安全衛生局(OSHA)許容限界 呼吸可能な破片量5 mg/m³(8時間)²⁾

米国産業衛生専門家会議(ACGIH)許容限界 合計粉塵量10 mg/m³(8時間の平均時間)¹⁾

☑ ヒトにおける知見

該当文献なし

☑ 引用文献

1) Code of Federal Regulations.,29,1910.1000,1994

2) Code of Federal Regulations.,29,1926.55,1994

| メニューへ |

和名 ケイ酸マグネシウム
英名 Magnesium Silicate

CAS 39345-87-2
別名 Magnesium Silicate Hydrate
収載公定書 JP(14) 錠原基(1989) 粒記規外原基(1991) USP/NF(28/23) EP(5) FDA
用途 滑沢剤、吸着剤、膨脹剤、コーティング剤、分散剤、防湿剤

最大使用量
錠口投与 900mg

GRAS(182.2437)

単回投与毒性
該当文献なし

反復投与毒性

イヌ
6ヶ月齢の雄雄ビーグル(6-9匹/群)に、ケイ酸マグネシウム0.8g/kg/day(二酸化珪素換算)相当を飼料に混合して4週間投与した。その結果、少数例に多尿症及び多尿症が認められた。血液検査及び尿検査結果は正常範囲内であった。病理組織学的検査の結果、腎臓に変化がみられ、1例を除いて腎の肥大が認められた。¹⁾ (Page et al, 1941)

モルモット
4匹の雄モルモットに、250 mg/Lのケイ酸マグネシウムを飲水に懸濁して4ヶ月間(5days/week、通常の水2days/week)投与した。対照群には通常のの水を投与した(7days/week)。4ヶ月後の病理組織学的検査の結果、投与群全例で遠位尿管の拡張及び囊胞性変化が認められ、蛋白尿物質で閉塞した尿管もあつた。腎臓は肥大し、炎症細胞と増生したコラーゲン線維が認められた。対照群には異常はなかった。²⁾ (Dobbie & Smith, 1982)

以下については該当文献なし

- 遺伝毒性
- 生殖毒性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性

ヒトにおける知見

ヒトでのおよその致死量は15g/kgであった。³⁾ (Anonymous, 1964)

参考文献

- 1) Page RG, Heffner RR, Frey A. Urinary excretion of silica in humans following oral administration of magnesium silicate. Am J Dig Dis 1941; 8: 13-5.
- 2) Dobbie JW, Smith MJ. Silicate nephropathy in the experimental animal: The missing factor in analgesic nephropathy. Scot Med J 1982; 27: 10-8.
- 3) Newberne PM, Wilson RB. Renal damage associated with silicon compounds. Proc Natl Acad Sci 1970; 67: 872-5.
- 4) Anonymous Unilever Research Laboratory, Report No. CH64888, dated 21 October 1964.

和名 ケイ酸マグネシウムアルミニウム
英名 Aluminum Magnesium Silicate

CAS 1327-43-1
別名 アルミニウムマグネシウムシリケート(109615)、ケイ酸Mg/Al
収載公定書 薬品規(2003) 錠原基・粒記規(1989) USP/NF(28/23)(Magnesium Aluminum Silicate) EP(5) FDA
用途 膨潤(化)剤、粘着増強剤、粘潤化剤

最大使用量
錠口投与 225mg、一般外用剤 10mg/g、殺虫剤

ケイ酸マグネシウムアルミニウムとしての安全性試験データはない。
以下は抗酸化化合物メタケイ酸アルミニウムマグネシウムのデータである。

以下については該当文献なし

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 生殖毒性

生殖発生毒性

12-18週齢のICR-JCL初妊マウスに妊娠7日から12日までの6日間、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム(MAS) 8000、3000及び600mg/kgを毎日1回経口投与した。妊娠18日に母体を屠殺して、胎仔について検査した結果、着床数、胎死数、胎死死亡回数、生存平均体重及び胎仔数に、MAS群と対照群との間に有意差は認められなかった。生存のalizarin red S染色による骨格透明標本の観察では、6000mg/kgで後肢骨出現頻度が対照群との間に有意差が認められた。また胎動、胎骨格非対称の出現頻度にも、MAS投与群に有意差が認められた。骨奇形は1例も認められなかった。生存の生後発育を調査した結果、出生数と群に有意差も影響はなく、離乳時の検査、別検時の所見、骨格透明標本においても特に本剤の影響と考えられる所見は認められなかった。以上の結果から、本実験条件下においてMASは、マウスの胎仔に対する骨奇形作用、または発育抑制作用を有しないものと結論できる。¹⁾ (酒井ら、1975)

局所刺激性

該当文献なし

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

メタケイ酸アルミニウムマグネシウムによる尿路結石の報告
メタケイ酸アルミニウムマグネシウムは、抗潰瘍剤の他に、調剤用薬品(SM敷、1包1.3g)メタケイ酸アルミニウムマグネシウム(0.4g含有)を連続3回、及び胃痛が生じた時に服用し、多いときは1日8-9回服用した。この胃薬薬を服用し始めた約半年後に尿路結石の自験があり、その後も数回にわたり結石がみられた。結石の成分は、赤外線分光分析にて98%以上二酸化ケイ素と判明した。抗潰瘍剤の服用だけでケイ酸マグネシウム(ケイ酸Mg)含有の胃薬薬の内服を中止すると、それ以降は1回自験のみで以来、結石の結石はみられていない。ケイ酸Mgの服用を中止した後、再び通常量、及び通常の3倍量をそれぞれ1週間ずつ服用させた。その結果、血清ケイ素濃度は服用時0.1µg/mL以下、ケイ酸Mg通常量0.1µg/mL以下、3倍量0.2µg/mL、尿中ケイ素濃度は服用時5.8µg/mL、通常量11.0µg/mL、3倍量

7.1µg/mLであった。頻回に小さな小さな尿路結石の結石を繰り返し、KUB撮影で確認できない場合、ケイ酸結石の可能性を念頭に入れて、ケイ酸Mgを含む胃薬を服用しないかなど、十分に病歴を聴取することが重要と思われる。²⁾(平沢ら、1980)

52歳男性。1987年10月より十二指腸潰瘍で健胃整腸消化剤(FK散、1包1.3g)メタケイ酸アルミニウムマグネシウム0.4g含有)を1日2回内服していた。1988年12月24日右側腰部痛と肉腫の血尿が出現し、26日初診。KUB(腎臓膀胱単純X線撮影)では結石陰影は不明で、IVP(静脈腎盂造影法)で右尿管下端に造影剤の滞留を認めた。初診日の2日後に結石し、以後症状は消失した。赤外線分光分析による結石成分は98%ケイ酸であった。ケイ酸マグネシウム服用中と服用中止後の血清中、尿中のケイ素濃度を測定したところ、服用中止後血清中、尿中のケイ素濃度が低下が認められ、ケイ酸結石形成にケイ酸マグネシウム服用が関与していることが考えられた。³⁾(三原ら、1992)

71歳女性。高血圧のためカルシウム拮抗剤を約20年間服用しており、果糖一六砂糖の結石の自験を数回経験した。その後、大動脈弁閉鎖不全症と僧帽弁不全症の診断で2度手術を受けた後、野菜中心の食事療法を行うとともに抗凝固療法を受けていた。なお、患者はケイ酸Mg剤の投与を受けていなかった。今回、突然右側腰部痛が出現、疼痛は次第に下腹し、結石の自験を認めたため当科に紹介された。X線検査の結果、KUBでは尿路に結石を認むる異常陰影は認められなかったが、DUIでは両腎の嚢胞、膨脹に異常はないが、右下腎嚢に軽度の拡張を示し、右尿管下端に結石の存在が疑われた。自験された結石は砂状一栗粒大、灰白色で、重量は28mgであった。採取した結石と沈降無水ケイ酸の赤外線分光分析(KR-6000)では98%ケイ酸と判定し、粉末X線回折図でも対照の沈降無水ケイ酸と同様のパターンを示し、反射角2θ付近での反射X線強度は5393cpsであった。ケイモリブデン法によるケイ酸定量及び原子吸光度によるケイ酸定量では、ケイ酸87.3%、ケイ素43.9%が含有されていた。また、血清及び尿中ケイ素濃度は各0.5µg/mL、88µg/mLであり、これまでの報告に比し高値であった。本症例ではケイ酸剤の服用量も、食事の内容にも偏りはない。これまで報告された3例を含めたケイ酸剤の服用量のなかつた4例は、いずれも慢性疾患に對し何等かの長期薬剤投与を受けており、薬品添加物(メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素など)としてのケイ酸が尿中濃度を上昇させ、結石形成をきたしたものと推察された。⁴⁾(木下ら、1993)

ケイ酸結石の4例中1例にメタケイ酸アルミニウムマグネシウムが投与されていた。58歳男性。55歳から慢性腎炎に對してメタケイ酸アルミニウムマグネシウムを含むキャベンソンを3年間内服の既往歴があった。1988年12月2日右側腰部痛が出現した。11日結石を自験したため12日初診となった。DUIにて右腎腎のみの鈍化が認められた。自験した結石は98%以上がケイ酸結石であった。⁵⁾(橋原ら、2002)

参考文献

- 1) 酒井 克典、森口 幸夫、妊娠中に経口投与されたメタケイ酸アルミニウムマグネシウムのマウス胎仔の発生および生後発育におよぼす影響。応用薬理、1975; 9, 703-714
- 2) 平沢 隆、広瀬 始之、日下 良平、坂本 克輔、畑 弘通、ケイ酸結石の1例：西日本泌尿科、1990; 52, 50-53
- 3) 三原 聡、河村 秀樹、根本 良介、宮川 征男、ケイ酸結石の1例：西日本泌尿科、1992; 54, 875-877
- 4) 木下 博之、伊東 史雄、田中 啓幹、ケイ酸結石の1例：西日本泌尿科、1993; 55, 1644-1648
- 5) 橋原 昌彦、甘粕 誠、永田 真樹、山口 邦雄、ケイ酸結石の4例：泌尿科紀要、2002; 48, 358-362

和名 軽質酸化アルミニウム
 英名 Light Aluminium Oxide

CAS 1334-28-1
 別名 アルミナ、Alumina
 収載公定書 薬品類(2003)
 用途 分散剤

内服最大用量
 直腸尿道薬適用 50mg

管理濃度または暴露限界値(日本産業衛生学会許容濃度):
 ACGIH TWA 10 mg/m³ (Inhalable (total) particulate matter) (1996)¹⁾ (MSDS, 2005)

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス	皮下	>3600 mg/kg	¹⁾ (MSDS, 2005), ²⁾ (RTECS, 2004)

反復投与毒性
 該当文献なし

遺伝毒性
 該当文献なし

発癌性

動物種	投与経路	TDL ₀₁	発癌性の疑い	文献
ラット	胸腔内	90 mg/kg	発癌性の疑い	¹⁾ (MSDS, 2005), ²⁾ (RTECS, 2004)
ラット	嚥下	200 mg/kg	嚥下部の腫瘍:発癌性あり	¹⁾ (MSDS, 2005), ³⁾ (RTECS, 2004)

生殖発生毒性
 該当文献なし

局所刺激性
 該当文献なし

その他の毒性
 吸入による最低毒性濃度(TCLo)

ラット	間歌吸入	200 mg/m ³ /5時間/28週	¹⁾ (MSDS, 2005), ²⁾ (RTECS, 2004)
ウサギ	間歌吸入	200 mg/m ³ /5時間/28週	²⁾ (RTECS, 2004)

ヒトにおける知見

アルミニウムおよび酸化アルミニウムの肺に対する影響を、英国内の飛行機プロペラ研削作業員において血液検査と胸部X線検査により調査した。作業員の口周辺部における大気中のアルミニウム平均濃度は3~5 mg/m³であり、作業員から3 m離れた大気中のアルミニウム初塵は認めなかったが、酸化アルミニウムは0.1 mg/m³濃度で検出された。研削機および粉塵の排出機周辺の大気中酸化アルミニウム濃度は、それぞれ、0.24および2.7 mg/m³であり、研削作業員との間に有意な差は見られず。また血液検査においても両者に病状の相違は見られなかったが、アルミニウム作業従事者に多形核白血球の傾向を示した。X線検査では22名中、7名の肺周辺部に陰影を認めた。これらの結果より、アルミニウムおよび酸化アルミニウムに気管、気管支または肺に何らかの病変を生じさせるようなエビデンスは得られていない。³⁾ (Hunter et al., 1944)

酸化アルミニウム(アルミナ)に関連した肺疾患について、実験的および疫学的なデータが登録された。1958年から各種アルミナ製品の製造に従事した1109名の調査では、過度な塵埃濃度で暴露した非喫煙作業員において酸素供給能がわずかながら有意に減少していたこと以外に、肺線維症や塵肺症に對し否定的な結果であった。また、製粉作業員におけるアルミナ被曝に関する別の調査においても、塵肺症や他の慢性呼吸器系疾患に関連したエビデンスは得られていない。その他の調査を含めた最終結論として、若者は、特殊な試験を除き、アルミナの肺線維症性は極めて低いとしている。⁴⁾ (Dinman, 1988)

酸化アルミニウムの研削や旋削に従事する1000名の作業員について調査された。かれらの被曝期間の平均は25年である。酸化アルミニウムに被曝した作業員のうち、9名に間質性肺線維症を示唆する知見が報告された。さらに3名は組織生検され、3例に線維状の間質性線維が見られた。1例には肺動脈石結核性腫瘍に見られるシリカ線維やアスベスト線維が見られたが、アスベスト小体やシリカ結節が存在しないことより、線維症は別の原因が示唆された。酸化アルミニウムおよびアルミニウム合金のようなアルミニウムが、自然値を超えてかなりの量が出現していた。これらの作業員では通常被曝により疾病を発生させる恐れがあり、混合型の塵埃線維症が想定されたとき、酸化アルミニウムは最も可能性があると若者は示唆している。⁵⁾ (Jederlinic et al., 1990)

酸化アルミニウムに被曝した作業員において肺濃度が分析された。対象者は男性5名(26~72才)であり、以前にアルミニウム産業に従事し、職業性と考えられる肺機能障害または肺線維症と評価されていた。かれらのうち4名は少なくとも4年以前にアルミニウム含有物からの被曝が終了し、残り1名は6か月前にアルミニウム被曝を終了していた。3名は気管支肺泡洗浄(BAL)処置が施され、ほかの2名は肺実質組織が生検された。BAL洗浄液と生検検体は、エネルギー分散型X線分光法を備えた透過型電子顕微鏡により、アルミニウムと他の塵埃粒子が解析された。さらに洗浄液と肺組織検体は、アスベスト小体について光学式顕微鏡検本では非線維性塵埃粒子が約(8.4~8.5) × 10⁹ /gの高濃度で認められ、または有意な基準値に達していなかった。またBAL洗浄液中にアルミニウム線維が3 × 10² ~ 2.1 × 10⁴ /mL程度であり、アルミニウム線維はかなり短く、そして薄く、長さ65ミクロン以下で平均長は1~2ミクロンであり、アスベスト小体(縦×横)は8.8 × 25.8であった。線維はアルミニウムからのみ構成され、他の元素は検出されなかった。この結果から、以前にアルミニウム産業に従事していた作業員の肺にはアルミニウム線維が有意に保持されることが明らかとなり、さらに追って、線維の原因を確認し、起こりうる健康への影響を立証することが必要である。⁶⁾ (Voisin et al., 1996)

参考文献

- 1) MSDS-OHS:OHS00950 (2005.8.10)
- 2) RTECS:BD1200000 (2004.11)
- 3) Hunter D, Milton R, Perry KMA, Thompson DR Effect of Aluminium and Alumina on the Lung in Grinders of Duralumin Aeroplane Propellers. Brit. J. Ind. Med. 1944; 1(3): 159-184
- 4) Dinman BD Alumina-Related Pulmonary Disease. J. Occupational Med. 1988; 30(4): 328-335
- 5) Jederlinic PJ, Abraham JL, Chung A, Himmelstein JS, Gaensler EA Pulmonary Fibrosis in Aluminium Oxide Workers. Investigation of Nine Workers, with Pathologic Examination and Microanalysis in Three of Them. Am. Rev. Respir. Disease 1990; 142(5): 1179-1184
- 6) Voisin C, Fisecki F, Buclez B, Didier A, Couste B, Basden F, Brochard P, Peiron J-C Mineralogical Analysis of the Respiratory Tract in Aluminium Oxide-exposed Workers. Eur. Respir. J. 1996; 9(9): 1874-1879