

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) 粧原基・粧配規(1999)

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 |

和名 グリチルリチン酸モノアンモニウム

英文名 Monoammonium Glycyrrhizinate

CAS 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 粧原基・粧配規(1999)

用途 甘味剤, 矯味剤

☐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	静脈内	540 mg/kg	呉, 1987 ¹⁾
マウス	腹腔内	>1 g/kg	呉, 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、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, 1997²⁾

☐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 TA97A,TA102	0.01-1 mg/plate	陰性	Fujita, 1986 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	ヒト肺由来胚細胞	-	陰性	Green, 1977 ⁵⁾
有糸分裂組換	サッカロミセス-セレビジED3	-	陰性	Green, 1977 ⁵⁾
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 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。いずれの群の母体も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, 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) 吳 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, Mikhlova A, Zalkov Hr, Burkova T Toxicological characteristics of ammonium glycyrrhizinate (Glycyrrham), study of acute and subacute toxicity, Exp. Clin. Pharmacol., 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, 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) 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, Environ. 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

| メニューへ |

和名 グリチルレチン酸
英文名 Glycyrrhithinic Acid

CAS 1449-05-4

別名 β -グリチルレチン酸
収載公定書 局外規(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
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 μ L/plate	陰性	Zani, 1993 ²⁾

18 α -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 μ L/plate	陰性	Zani, 1993 ²⁾

18 β -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 μ L/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 glycyrrhithinic 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, glycyrrhithinic acid, 18 alpha- and 18 beta-glycyrrhithinic acids, Panta Med., 1993; 59: 502-507

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 薬添規(2003) 食添(7) USP/NF(27/22) FDA

用途 安定(化)剤, 矯味剤, pH調節剤, 粘着剤, 粘稠剤

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。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	<input type="checkbox"/> 経口	5940mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) ¹⁾
マウス	<input type="checkbox"/> 経口	6800mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) ¹⁾
ウサギ	<input type="checkbox"/> 経口	7850mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) ¹⁾
ハムスター	<input type="checkbox"/> 経口	5600mg/kg	Food & Drug Research Laboratories (1973a) ¹⁾

反復投与毒性

ラット

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%) 含有食又は無処置の食餌をラットに29ヶ月間与えた。対照群との間に生存率、体重増加、摂餌量、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)

遺伝毒性

S. cervisiae株、S. typhimurium株を用いた復帰変異原試験において、0.25又は0.5%グルコノ-δ-ラク톤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 Bionetics, Inc., 1974)

癌原性

該当文献なし

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、母獣及び胎児の生存率、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、5.9、28、130又は590mg/kgを経口投与した。対照群との間に着床率、母獣及び胎児の生存率、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、5.6、120又は560mg/kgを経口投与した。対照群との間に着床率、母獣及び胎児の生存率、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、7.8、36、170又は780 mg/kgを経口投与した。対照群との間に着床率、母獣及び胎児の生存率、骨格奇形発生率に差はなかった。¹⁾(Food & Drug Research Laboratories, 1973b)

□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

20g以上のグルコノ- δ -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- 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 & Civin, 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。¹⁾(Prescott et al. 1953)

□引用文献

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

| メニューへ |

和名 グルコン酸
英文名 Gluconic Acid

CAS 526-95-4

別名 グルコン酸液

収載公定書 薬添規(2003) 食添(7)

用途 pH調節剤

□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。¹⁾(第51回会議 1998年)

□単回投与毒性

該当文献なし

□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)。

□遺伝毒性

S. cerevisiae株、S. typhimurium株を用いた復帰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 Bionetics, Inc., 1974)。

□癌原性

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

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¹⁾(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>

|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 グルコン酸カルシウム

英文名 Calcium Gluconate

CAS 299-28-5

別名

収載公定書 JP(14) 食添(7) USP/NF(27/22) EP(4)

用途 安定(化)剤, 緩衝剤, 賦形剤

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。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	<input type="checkbox"/> 静脈内	<input type="checkbox"/> 950mg/kg	Coulston et al. (1962) 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

癌原性

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²⁾ (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.

|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 グルコン酸クロルヘキシジン液
英文名 Chlorhexidine Gluconate Solution

CAS 55-56-1 (Chlorhexidine), 18472-51-0 (Chlorhexidine Gluconate)

別名

収載公定書 JP(14) 粧原規・粧配規(1999) USP/NF(28/23) EP(4)

用途 防腐剤, 保存剤

最大使用量
眼科用剤 0.45g

単回投与毒性
観察機関14日

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
マウス雄10匹	<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下	<input type="checkbox"/> 2515mg/kg <input type="checkbox"/> 25mg/kg <input type="checkbox"/> 637mg/kg	¹⁾ (Case DE., 1977)
マウス雌10匹	<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下	<input type="checkbox"/> 2547mg/kg <input type="checkbox"/> 24mg/kg <input type="checkbox"/> 632mg/kg	¹⁾ (Case DE., 1977)
ラット雄5匹	<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下	<input type="checkbox"/> 3000mg/kg <input type="checkbox"/> 21mg/kg <input type="checkbox"/> 1000mg/kg	¹⁾ (Case DE., 1977)
ラット雌5匹	<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下	<input type="checkbox"/> 3000mg/kg <input type="checkbox"/> 23mg/kg <input type="checkbox"/> 1000mg/kg	¹⁾ (Case DE., 1977)

反復投与毒性
ラット

ラットに125または158mg/kgのクロルヘキシジンを経口投与した結果、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、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)

遺伝毒性
該当文献なし

癌原性
該当文献なし

生殖発生毒性
ラット

60匹の妊娠ラットに対して、10、25または50mg/kgのグルコン酸クロルヘキシジンを経口投与し、催奇形性を検討した。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試験、生殖及び不妊試験においても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。¹⁾ (Case DE., 1977)

局所刺激性
該当文献なし

□その他の毒性

グルコン酸クロルヘキシジンの聴覚毒性を調べる目的で、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蝸牛を観察した。試験動物の右耳には0.05%または2%クロ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匹を屠殺した。2%群ではコルティ器官の有毛細胞が退化し、有毛束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、クロルヘキシジンを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。²⁾(Igarashi Y et al., 1985)

□ヒトにおける知見

誤用

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。³⁾(Anders N et al., 1977)

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。⁴⁾(Ishigami S. et al., 2001)

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。⁵⁾(Hirata K et al., 2002)

その他

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。⁷⁾(Osmundsen PE., 1982)

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。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。⁸⁾(Bechgaard E et al., 1985)

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。⁹⁾ (Ohtoshi T et al., 1986)

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。¹⁰⁾ (Okano M., 1989)

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。¹¹⁾ (Kenrad B., 1990)

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。¹²⁾ (Thune P., 1998)

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、潰瘍とポウマン膜欠損、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。¹³⁾ (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) Bechgaard 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

| メニューへ |

和名 グルコン酸ナトリウム
英文名 Sodium Gluconate

CAS 527-07-1

別名

収載公定書 食添(7) 粧原基・粧配規(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	<input type="checkbox"/> 経口	<input type="checkbox"/> >2000mg/kg	<input type="checkbox"/> Mochizuki, 1995a ¹⁾
ウサギ	<input type="checkbox"/> 静脈内	<input type="checkbox"/> 7630mg/kg	<input type="checkbox"/> Gajatto, 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群及び雌雄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、剖検所見、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。¹⁾ (Mochizuki, 1995b)

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同様に見られた。血液検査においてプロトンピン時間の有意な短縮が雄の2.5及び5%群に認められた。死亡例は見られず、一般行動、剖検所見、体重、摂餌量、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

癌原性

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。¹⁾ (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>

|メニューへ|

和名 グルコン酸マグネシウム

英文名 Magnesium Gluconate

CAS 3632-91-5

別名 グルコン酸Mg

収載公定書 薬添規(2003) USP/NF(27/22)

用途 安定(化)剤

☐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、グルコノ-δ-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、グルコノ-δ-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。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

☐遺伝毒性

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。1)
(Prival et al., 1991)

試験	試験系	濃度	結果	文献
Reverse mutation (Mg gluconate)	S. typhimurium TA98,TA100 TA1535,TA1537 TA1538	0.033,0.1,0.33,1,3.3,10 mg/plate	陰性	Prival et al. (1991) ¹⁾
Tryptophan reversion (Mg gluconate)	E. coli WP2	0.033,0.1,0.33,1,3.3,10 mg/plate	陰性	Prival et al. (1991) ¹⁾

With and without metabolic activation

以下については該当文献なし

☐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

単回で20gを超える用量のグルコノ-δ-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-δ-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。¹⁾(Gold & Civin, 1939).

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。

¹⁾(Chenoweth et al., 1941).

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。¹⁾(Weiss et al., 1975)

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。¹⁾(Parker, 1940)

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。¹⁾ (Bernhard, 1951)

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。¹⁾ (Nugent, 1940)

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)

結果を踏まえ、グルコノ- δ -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>)

| メニューへ |

和名 クレアチニン

英文名 Creatinine

CAS 60-27-5

別名 メチルグリコシアミジン、1-methylglycocyanidide

収載公定書 薬添規(2003) USP/NF(27/22) FDA

用途 安定(化)剤、緩衝剤、無痛化剤

最大使用量

静脈内注射 160mg、筋肉内注射 128mg、皮下注射 20mg、その他の注射14.56mg、皮内注射 0.16mg/
回、耳鼻科用剤 3.75mg、吸入剤 3.75mg、眼科用剤 5mg/mL

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

ラット

1群6匹のラットにクレアチニン25mg/Kgを腹腔内投与して腎毒性を調査した。対照群に比較して糸球体濾過率・腎血漿流量・腎血流量はわずかに減少したが有意な差はみられなかった。¹⁾ (Yokozawa et al., 1992), ²⁾ (Yokozawa et al., 1993)

1群16匹のアデニン誘発慢性腎不全ラットにクレアチニン125mg/Kgまたは250mg/Kgを14日間腹腔内投与して生存率を調査した。実験期間を通して死亡例は125mg/Kg投与群ではなかったが250mg/Kg投与群では2匹(4日目と6日目に1匹ずつ)に見られた。クレアチニンの毒性が弱いことが示された。⁴⁾ (Yokozawa et al., 1989)

1群8匹の腎摘出ラットに水に溶解した塩酸クレアチニン5mg/mLまたは10mg/mLを2mL/100gの用量で3日間連続腹腔内投与した。平均生存期間は、対照腎摘出ラットに比較して5mg/mL投与群では有意な変化はなく、10mg/mL投与群では有意な短縮が確認された。胸腺および脾臓の鏡検では投与量の増加に依存した重度の萎縮がみられた。³⁾ (Levine et al., 2001)

イヌ

片側の腎を摘出した7匹の雑種犬に8時間おきに300mg/Kgのクレアチニンを14~18日間皮下注射した。投与4日後から貧血がみられたが、中毒後半期には安定化あるいは改善する例も見受けられた。赤血球寿命は有意に短縮し対照群の約1/2であった。剖検所見では脾臓は蒼白で萎縮しており鉄沈着がみられた。⁵⁾ (Giovannetti et al., 1969)

ヒトにおける知見

該当文献なし

引用文献

1) Yokozawa T, Oura H, Ienaga K, Nakamura K. Effects of creatinine, creatol and methylguanidine on renal function. Nippon Jinzo Gakkai Shi. 1992; 34: 973-7

- 2) Yokozawa T, Oura H, Ienaga K, Nakamura K. Comparison of renal effects of creatinine, creatol and methylguanidine in rats with adenine-induced chronic renal failure. *Nephron*. 1993; 64: 424-8
- 3) Levine S, Saltzman A. Are urea and creatinine uremic toxins in the rat? *Ren Fail*. 2001; 23: 53-9
- 4) Yokozawa T, Mo ZL, Oura H. Comparison of toxic effects of methylguanidine, guanidinosuccinic acid and creatinine in rats with adenine-induced chronic renal failure. *Nephron*. 1989; 51: 388-92
- 5) Giovannetti S, Biagini M, Balestri PL, Navalesi R, Giagnoni P, De Matteis A, Ferro-Milone P, Perfetti C. Uraemia-like syndrome in dogs chronically intoxicated with methylguanidine and creatinine. *Clin Sci*. 1969; 36 :445-52

|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