

1994; 42: 191-9

- 7) Cherroret G, Capolaghi B, Hutin MF, Bumel D, Desor D, Lehr PR. Effects of postnatal aluminum exposure on biological parameters in the rat plasma. *Toxicol.Lett.* 1995; 78: 119-25
- 8) Lu ZY, Gong H, Amemiya T. Aluminum chloride induces retinal changes in the rat. *Toxicol.Sci.* 2002; 66: 253-60
- 9) Sahin G, Taskin T, Benli K, Duru S. Impairment of motor coordination in mice after ingestion of aluminum chloride. *Biol.Trace Elem.Res.* 1995; 50:79-85
- 10) Dworin A, Sober AJ. Unilateral segmental hyperhidrosis. Response to 20% aluminum chloride solution and plastic wrap. *Arch.Dermatol.* 1978; 114: 770-1
- 11) Garcia-Patos V, Alomar A, Lleonart R, Cistero A, Matias-Guiu X. Subcutaneous nodules and sensitivity to aluminum in patients undergoing hyposensitivity immunotherapy. *Med.Cutan.Ibero.Lat.Am.* 1990; 18: 83-8
- 12) Nielsen AO, Kaaber K, Veien NK. Aluminum allergy caused by DTP vaccine. *Ugeskr.Laeger.* 1992; 154: 1900-1
- 13) Dwyer CM, Kerr RE. Contact allergy to aluminium in 2 brothers. *Contact Dermatitis.* 1993; 29: 36-8

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月17日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: aluminium chloride、MEDLINE/PubMed: aluminium chloride/ae)

和名： 塩化セチルピリジニウム
 英名： Cetylpyridinium Chloride
 No.: 155
 コード： 005602
 CAS No.: 6004-24-6, 123-03-5(Anhydrous)
 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(28/23) EP(5) FDA

最大使用量：

歯科外用及び口中用 1mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口	108 mg/kg	Lewis, 1996 ³⁾
	腹腔内	10 mg/kg	Lewis, 1996 ³⁾
ラット	経口	200 mg/kg	Lewis, 1996 ³⁾
	静脈内	30 mg/kg	Lewis 1996 ³⁾
	皮下	250 mg/kg	Lewis, 1996 ³⁾
	腹腔内	6 mg/kg	Lewis, 1996 ³⁾
ウサギ	経口	400 mg/kg	Lewis, 1996 ³⁾
	静脈内	36 mg/kg	Lewis, 1996 ³⁾

1.2 LC₅₀

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
ラット	吸入 (4 時間)	0.09 mg/L	Lin, 1991 ⁴⁾

2 反復投与毒性

2.1.1 塩化セチルピリジニウムの腹腔内投与による一般状態悪化のため殺処分したラットにおいて、血漿中コリンエステラーゼ活性の低下はみられなかったが、赤血球中コリンエステラーゼ活性の50%抑制が認められた。¹⁾ (Gosselin, 1984)

2.1.2 ラット、ウサギ及びイヌにおける塩化セチルピリジニウムの非経口的注射により、急性に一過性の四肢麻痺が発現し、時に致死的な呼吸器筋の麻痺が認めら

れた。(Gosselin RE,1984)

- 2.1.3 ウサギにおいて、塩化セチルピリジニウムを含む陽イオン界面活性剤の硝子体内投与により、脱水、乾燥重量の低下、ナトリウム濃度の増加、カリウム濃度の低下を特徴とする白内障発現の可能性が示唆された。⁵⁾ (Sanders et al, 1974)

以下、3-5については該当文献なし

3 遺伝毒性

4 癌原性

5 生殖発生毒性

6 局所刺激性

- 6.1 軽度の皮膚刺激性あり。⁷⁾ (Sitting M, 1985)

- 6.2 眼粘膜刺激性あり。³⁾ (Lewis RJ, 1996)

- 6.3 塩化セチルピリジニウムの 10~1000 µg/eye における眼一次刺激性について検討した。100 µg/eye までの用量では、刺激性変化はみられたが角膜の変化は認められなかった。100 µg/eye を超える用量では角膜の変化が認められ、1000 µg/eye で 28 日間の観察期間において回復性は確認されなかった。安全な反復使用濃度として、3 mM 未満が推奨された。²⁾ (Green, 1985)

7 その他の毒性

該当資料なし

8 ヒトにおける知見

8.1 その他

- 8.1.1 妊娠 1 期に、この化合物の投与を受けた 292 人の妊婦の出生児について検査した結果、9 例の奇形が認められた。平均発生率が 16/1000 であるのに対し、その発生率は 31/1000 であった。発現率の増加に、統計学的有意差は認められなかった。⁶⁾ (Shepard, 1986)

- 8.1.2 大量投与により、悪心、嘔吐、虚脱、痙攣及び昏睡の発現が推察された。⁷⁾ (Sittig, 1985)

引用文献

- 1) Gosselin RE, RP Smith, HC Hodge: Clinical Toxicology of Commercial Products. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984., p. III-65.
- 2) Green K and Mermelstein R: Dose-effect response of the rabbit eye to cetylpyridinium

- chloride; J. Toxicol Cut & Ocular Toxicol 4(1), 13-26, 1985.
- 3) Lewis, RJ: Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold. 1996. 691.
 - 4) Lin G HY, Voss KA and Davidson TJ: Acute inhalation toxicity of cetylpyridinium chloride; Food Chem Toxicol 29(12): 851-854, 1991.
 - 5) Sanders et al: Exp Eye Res 19(1): 35-42,1974.
 - 6) Shepard, T.H.: Catalog of Teratogenic Agents. 5th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1986., p. 112
 - 7) Sitting M: Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens, 2nd ed. Park Ridge, NJ: Noyes Data Corporation, 1985, p. 200

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年03月07日	新規作成(検索式; TOXNET-cetylpyridinium chloride)

和名： 塩化ナトリウム
 英名： Sodium Chloride
 No.: 158
 コード： 001105
 CAS No.: 7647-14-5
 別名： 食塩

収載公定書:

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

最大使用量:

経口投与 240mg、その他の内用 84mg、静脈内注射 9g、筋肉内注射 700mg、皮下注射 540mg、動脈内注射 20mg、脊椎腔内注射 9.75mg、皮内注射 9mg、歯科注射 18mg、局所麻酔注射 1.5g、その他の注射 425mg、一般外用剤 40mg/g、眼科用剤 7.14mg/g、耳鼻科用剤 9mg/g、歯科外用及び口中用 9mg/g、吸入剤 6.67mg/mL、直腸腔尿道適用 0.03 mg/mg

■GRAS(182.1)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀ (RC Rowe (ed), 2003)¹³⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口	4.0 g/kg	Lewis, ed. 2000
	静脈内	0.65 g/kg	Lewis, ed. 2000
	腹腔内	6.61 g/kg	Lewis, ed. 2000
	皮下	3.0 g/kg	Lewis, ed. 2000
ラット	経口	3.0 g/kg	Lewis, ed. 2000

2 反復投与毒性

2.1 塩化ナトリウムを 2.8~9.8%含む飼料を供与することにより、数週間もしくは数ヵ月間で高血圧症の進行がみられる。この試験に任意に抽出したラットを使用した場合、高血圧の発現頻度及び程度は、飼料中の塩化ナトリウム濃度に伴い変化する。¹⁰⁾ (National Research Council, 1977)

2.2 選択的育種実験では、塩化ナトリウムに反応し高血圧を発症するラットと発症しないラットを分けて近親交配させることによって、ナトリウム感受性及びナト

リウム抵抗性の系統のラットを産生することができる。遺伝的ナトリウム感受性のラットの中でも、若齢ラットは成熟ラットよりナトリウムに対する感受性が高い。これらの動物に高血圧を発症させるとき、ナトリウム摂取量の減量は不適切である。近交系の多くの世代においても、ナトリウム摂取を過度に行わないのであれば、ナトリウム感受性のラットにおいても正常血圧を維持することが知られている。¹⁰⁾ (National Research Council, 1977)

3 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌 (TA100, TA1535, TA97, TA98)	100-10000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9}$)	陰性	Zeiger et al. 1988
	ネズミチフス菌 (TA1537)	100-5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9}$)	陰性	Zeiger et al. 1988
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ L5178 細胞	19.1-95.3mmol/L (-S9)	陽性	Wangenheim et al.1988
	チャイニーズハムスター CHO 細胞	500-14000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) 500-5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9)	陰性	Oberly et al. 1990

4 癌原性

- 4.1 4.5M の塩化ナトリウムの 1 mL を Wistar 系ラットに経口投与することにより、MNNG の前胃における扁平上皮がんの発現を促進する (Sorbye et al, 1994)。5% 塩化ナトリウム添加飼料をラットに供与することにより、MNNG が腺胃に誘導する過形成及び腺癌の発現頻度の増加が認められた (Nishikawa et al, 1995)。
- 4.2 N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) 処置後のラットにおいて、胃の腫瘍の進行に対する塩化ナトリウム及びエタノールの影響について検討した。4週齢のACIラットに、蒸留水に溶解したMNNG (5 g/L) の0.25 mL/10 gB.wt.を、胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。この発癌性物質によるイニシエーション後、動物には塩化ナトリウム 10% 含有飼料 (Group 2) もしくは普通飼料及びエタノール 10%含有飲水 (Group 4) を供与した。MNNG 群 (Group 1), 塩化ナトリウム群 (Group 3), エタノール群 (Group 5), 並びに対照群 (Group 6) を設定した。全ての生存動物を、MNNG 投与の1年後に殺処分した。Group 2における前胃と腺胃における腫瘍の発生率は、Group 1に比較して有意に増加 ($p<0.05$) した。Group 2における胃の幽門部粘膜の高さが、Group 4, 5 もしくは6に比較して増大した。Group 4における基底部粘膜の高さはGroup 6に比較して有意に低下した ($p<0.05$)。これらの結果より、腺胃及び前胃の腫瘍はいずれも塩化ナトリウムにより促進されること、エタノールの影響はみられないことが示唆された。

さらに、腺胃における腫瘍形成のプロモーターである塩化ナトリウムは、細胞増殖も増加させる。¹⁵⁾ (Watanabe H et al., 1992)

5 生殖発生毒性

- 5.1 動物における催奇形性試験において、マウスに高用量 (1900, 2500 mg) 投与により胎児毒性及び催奇形性が認められた。¹²⁾ (Nishimura & Miyamoto, 1969)
- 5.2 マウスもしくはラットにおいて、塩化ナトリウム投与による新生児の発育遅延、胎児毒性、先天異常、流産が報告されている。(RTECS, 1997)

6 局所刺激性

- 6.1 涙液中ナトリウム濃度を上回る濃度の塩化ナトリウム溶液は、眼に対して激しい刺激性を示す。10% 濃度までの溶液は角膜上皮の浸透性に影響を及ぼさないが、0.9% 以下に希釈した塩化ナトリウム溶液は透過性を増大した。0.3~0.6M, pH 6.0~8.0 の塩化ナトリウム溶液にてウサギの眼を 3 時間洗浄したところ、角膜の形態学的変化は認められなかった。⁷⁾ (Grant WM, 1986)
- 6.2 ネコにおいて、2M 塩化ナトリウム溶液の頸動脈内投与により、同側に急性の白内障の進行が認められた。⁷⁾ (Grant WM, 1986)
- 6.3 ウサギの眼において、塩化ナトリウムの高張液の結膜下投与により、充血及び眼圧の増加が認められた。⁷⁾ (Grant, 1986)

7 その他の毒性

該当資料なし

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

- 8.1.1 粉ミルク中のラクトースの塩化ナトリウムへの偶然の置換により、致死的な中毒を引き起こした。²⁾ (Budavari S (ed), 1989)
- 8.1.2 0.5~1 g/kg の摂取は、殆どの患者において毒性を示した。⁴⁾ (Ellenhorn, 1988)

8.2 その他

- 8.2.1 小児：致死量は一般に約 3 g/kg であるが、0.75 g/kg のように低用量でも致命的な場合がある。⁵⁾ (Elton et al., 1963)
- 8.2.2 乳児：初期の血清ナトリウム濃度 189 mEq/L の 12 ヶ月齢の幼児に、400 mEq の塩化ナトリウムを 12 時間にわたり経鼻胃管投与した後の血清浸透圧は 381 mOsm/kg water であった。³⁾ (El-Dahr et al., 1987)
- 8.2.3 乳児：砂糖の代わりに塩を処方された幼児の血清中ナトリウム濃度は 274

mEq/Lであったが、生存した。⁶⁾ (Finberg et al, 1963)

8.2.4 成人：グラスの約 1/3 の塩を摂取した 41 歳のダウン症男性の初期の血清ナトリウム濃度は 209 mEq/mL であった。⁹⁾ (Moder & Hurley, 1990)

8.2.5 食事による塩化ナトリウムの多量摂取は胃がんの発生に関連している。ペルトリコ人の胃がん患者 136 名には、性別、教育環境、喫煙の有無を考慮しても 151 名の対照群に比較して明らかに摂取量依存性が認められた。¹⁾ (Bishop, 1978)

8.2.6 食塩の毒性は、血漿中ナトリウム濃度及び体内の総ナトリウム濃度を増加する。それに加えて、食塩の毒性は、過剰な溶質を排出する腎臓の機能を低下させる。尿細管の空胞化及び急性壊死が発現する可能性を否定できない。脳の萎縮と血液量の増加に関連する頭蓋内血管の拡張により、心室内出血、毛細管血栓症及び脳出血を誘発する可能性が示唆された。⁸⁾ (Haddad, 1983)

引用文献

- 1) Bishop C: Canad Pharm J 111:357-358, 1978.
- 2) Budavari S(ed): The Merck Index - Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Rahway, NJ: Merck and Co., Inc., 1989., p. 1359
- 3) El-Dahr S, Gomez A, & cambell FG: Rapid correction of acute salt poisoning by peritoneal dialysis. *Pediatr nephrol* 1:602-604, 1987.
- 4) Ellenhorn, M.J. and D.G. Barceloux: *Medical Toxicology - Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988, p. 545
- 5) Elton NW, Elton WJ, & Nazareno JP: Pathology of acute salt poisoning in infant. *Am J Clin Pathol* 39:252-264, 1963.
- 6) Finberg L, Kiley J, & Luttrell CN: Mass accidental salt poisoning in infancy. *JAMA* 184: 187-190, 1963.
- 7) Grant WM: *Toxicology of the Eye*. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986, p. 830
- 8) Haddad LM and Winchester JF: *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdosage*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co., 1983, p. 681
- 9) Moder KG & Hurley DL: Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 65:1587-1594, 1990.
- 10) National Research Council.: *Drinking Water & Health Volume 1*. Washington, DC: National Academy Press, 1977, p. 401.
- 11) Nishikawa A, Furukawa F, & Mitsui M: Dose-dependent promotion effects of potassium chloride on glandular stomach carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and the synergistic influence with sodium chloride; *Cancer Res* 55:5238-5241, 1995.
- 12) Nishimura H & Miyamoto S: *ACTA Anat Nippon* 741:121-124, 1969.

- 13) RC Rowe, PJ Sheskey: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th ed., Pharmaceutical Press, London UK, 2003, p. 556-559.
- 14) Sorbye H, Maartmannmoe H. & Svanes K: Gastric carcinogenesis in rats given hypertonic salt at different times before a single dose of n-methyl-n'-nitro-n-nitrosoguanidine; J Cancer Res Clin Oncol 120:159-163, 1994.
- 15) Watanabe H et al: Jpn J Cancer Res 83(6): 588-93, 1992.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年03月07日	新規作成(検索式; MICROMEDEX-sodium chloride, TOXNET-sodium chloride)

和名: 塩化ベンザルコニウム

英名: Benzalkonium Chloride

No.: 159

コード: 001108

CAS登録番号: 8001-54-5

別名: ベンザルコニウム塩化物

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 □粧原規・粧配規 □外原規

■USP/NF(28/23) ■EP(4) ■FDA

最大使用量:

筋肉内注射 1.8mg、皮下注射 1mg、その他の注射 0.4mg、一般外用剤 1mg/g、経皮 0.1mg/g、直腸腔尿道適用 0.3mg/g、眼科用剤 0.1mg/mL、耳鼻科用剤 0.8mg/g、吸入剤 0.1mg/g

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

LD₅₀は、動物種や摂取ルートにより様々である。(Wada & Weller, 1994)¹⁾

モルモット, 経口	200 mg/kg
マウス, 腹腔内	10 mg/kg
マウス, 静脈内	10 mg/kg
マウス, 経口	175 mg/kg
マウス, 皮下	62 mg/kg
ラット, 腹腔内	14.5 mg/kg
ラット, 静脈内	13.9 mg/kg
ラット, 経口	240 mg/kg
ラット, 皮下	400 mg/kg
ラット, 皮膚	1.56 mg/kg

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

- 4.1 培養シリアン・ハムスター胎児(SHE)細胞を使って、6種類の歯科臨床で使用されている薬物の発癌性と遺伝毒性を検討した。これらの薬物処理で SHE 細胞に誘導される形態形質転換を発癌性のマーカーに、不定期 DNA 合成(DNA 障害を修復するための DNA 合成)と姉妹染色分体交換(SCEs)を遺伝毒性のマーカーにした。塩化ベンザルコニウムの 48 時間処理により SHE 細胞には形質転換が誘導されなかった。また、これらの薬物処理による細胞生存率はいずれも対照群の 64%以上であった。不定期 DNA 合成は塩化ベンザルコニウムでは有意な誘導がみられなかった。これらの薬物の 18~20 時間処理によって、いずれも SCEs が有意に誘導されたが、その誘導頻度は無処理群の 2 倍未満であった。²⁾(福田真也, 1987)

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

- 5.1.1 殺精子剤である塩化ベンザルコニウムの影響をラットで試験した。塩化ベンザルコニウム水溶液(0, 25, 50, 100, 200 mg/kg)を妊娠 1 日目に膈内に単回投与(1mL/kg)した。溶液が漏れるのを防ぐためにつけた外陰部の金属製のクリップを 24 時間後にはずした。妊娠 21 日目に仔を取り出し、件さした。塩化ベンザルコニウムの最高濃度と 2 番目の高濃度ラットにおいて多量の膈分泌物と膈炎がみられた。塩化ベンザルコニウム投与ラットにおいて、用量依存的に胚の再吸収と胎児死亡がみられ、仔のサイズと体重が減少した。胚の減少は、着床の前後でみられていたと思われる。塩化ベンザルコニウムは、認識可能な催奇形性はみとめられなかった。しかしながら、殺精子剤 100 または 200 mg/kg の暴露を受けた胎児において、胸骨の欠損がみられた。これらの結果から、ラットへの塩化ベンザルコニウム単回膈内投与は、女性における受精コントロールへの推奨用量よりも 143 倍高濃度の投与で、胚芽と fetocidal な影響がみられた。³⁾(Buttar HS, 1985)

5.2 マウス

- 5.2.1 塩化ベンザルコニウムの妊娠マウスの母体および胎仔に及ぼす影響について検索した。実験 I では、高濃度の塩化ベンザルコニウムの、3, 10 および 30mg/kg を妊娠初期 0 日目から 6 日目まで毎日 1 回強制経口投与し、妊娠 13 日目に屠殺した。その結果、母体の体重、摂餌量および一般状態に影響は認められなかった。また、着床数、生存胎仔数、性比および生存胎仔体重にも変化は認められなかった。しかしながら、10 および 30mg/kg 処置群では妊娠率の低下傾向がみられた。実験 II は、2つの実験群よりなり、1つの群には低濃度の塩化ベンザルコニウムの 1, 50 および 100 μ g/kg を妊娠 0 日目から 6 日目までの妊娠初期に投与した。また、もう1つの群には 1 および 50 μ g/kg を妊娠 0 日目から 18 日目までの妊娠全期間にわたり投与した。いずれもの実験群でも対照群と各処置群との間に有意な変化は認められなかった。以上の結果から、塩化ベンザルコニウムは高濃度の 30mg/kg 群において着床阻害あるいは流産を引き起こす可能性が示唆されたものの、100 μ g/kg 以下の低濃度においては、生殖機能に対して何ら影響を及ぼさないものと考えられた。⁴⁾(門馬純子ほか, 1987)

6 局所刺激性

6.1 ウサギ

- 6.1.1 ウサギ角膜を用い、塩化ベンザルコニウムによる角膜上皮細胞障害を *in vitro* で検討した。最初にウサギ角膜の角膜上皮細胞を培養した。放射活性物質 ^{51}Cr を含む角膜上皮細胞に、塩化ベンザルコニウムを 0.001%、0.005%、0.001%、0.05%、0.1%の濃度でそれぞれ5、10、30、60分間暴露させた。対照群細胞には、リン酸緩衝溶液のみを用いた。 ^{51}Cr 角膜上皮細胞から表面に放出された ^{51}Cr は、上皮細胞破壊指数として用いられた。細胞分離(細胞機能障害の指数)は、表面と洗液の ^{51}Cr 活性を測定することで分析した。形態学的細胞障害は、電子顕微鏡を用いて検査した。塩化ベンザルコニウムの高用量及び長時間の暴露は、角膜上皮細胞破壊が有意に($P < 0.05$)上昇していた。塩化ベンザルコニウムの 0.005%、5 分間の暴露で細胞に重篤な障害が認められた。細胞機能は、塩化ベンザルコニウム 0.005%、30 分間の暴露で最も顕著にあらわれたが、長時間暴露で減少していた。低濃度であったが、塩化ベンザルコニウムの長時間暴露で有意な細胞質障害が認められた。角膜上皮細胞の細胞質膜の破壊は、塩化ベンザルコニウム高濃度の 0.1%であらわれ、0.001%の濃度でも 30 分間の長時間暴露でみとめられた。塩化ベンザルコニウムは角膜上皮細胞機能障害を引き起こし、また角膜上皮細胞バリアに障害を引き起こす。この影響は、塩化ベンザルコニウムが低濃度(0.001%)であっても頻回または 30 分以上の時間で用いられた時に認められた。⁵⁾ (Cha SH et al., 2004)
- 6.1.2 ウサギの皮膚及び眼への塩化ベンザルコニウムの刺激の閾値およびモルモットに対する感受性を検討した。本試験は OECD ガイドラインに基づいて行われた。一箇所の閉鎖暴露又は数箇所の開放暴露における皮膚へのわずかな炎症反応を引き起こすベンザルコニウムの閾値濃度として以下の水溶液が採用された:それぞれ、 $>0.5 - 1\%$ 、 5% 、 0.5% 、 0.1% のベンザルコニウム水溶液の眼への投与後の弱い刺激がみられ、すぐに回復した。モルモットで行った試験では、 0.5% 、 0.1% 、 0.05% のベンザルコニウム水溶液で過敏性がみとめられた。この影響は、濃度依存的でなかった。 0.1% ベンザルコニウム水溶液が、ヒトにおける過敏性をモニターするための眼内濃度であることがわかった。⁶⁾ (Krysiak B et al., 1998)
- 6.1.3 塩化ベンザルコニウムのウサギ角膜への影響を *in vivo* で Tandem scanning confocal 顕微鏡(TSCM)で試験を行い、通常電子顕微鏡(SEM)で確認した。生理食塩水、または 0.02、0.01、0.005%の濃度の塩化ベンザルコニウムリン酸塩緩衝液2滴をウサギの眼に5分間隔で15回投与した。生理食塩水は pH 5.5-5.9、塩化ベンザルコニウムは pH 7.5 で、オスモル濃度(浸透圧モル濃度)は、それぞれ 275-280、300-307 であった。0.02 と 0.01%の塩化ベンザルコニウム投与直後に、*in vivo* TSCM で正常な角膜上皮細胞が映し出されなかった。艶な K ベンザルコニウム非含有の対照溶液では、上皮細胞の腫大はみられなかったが、落屑が少しみられた。0.005%の塩化ベンザルコニウムの滴下では、上皮細胞に腫大と落屑がみられた。角膜上皮細胞の落屑は、塩化ベンザルコニウム高濃度で多くなった。最後の滴下 1 時間後、0.02%塩化ベンザルコニウムで角膜表面の炎症細胞がみとめられた。本試験の結果より、塩化ベンザルコニウムの頻回の使用は、臨床的な角膜毒性を引き起こし、局所点眼液の細胞毒性は、*in vivo*

TSCM によって評価することができることがわかった。⁷⁾ (Ichijima H et al., 1992)

6.2 ラット

6.2.1 15匹のラットに、防腐剤として塩化ベンザルコニウムが含有しているステロイドと含有していないステロイドを、21日間1日2回、右鼻孔内投与した。一方、左鼻孔には、0.9%NaClを投与した。鼻の中心部を切断し、鼻のすべての部分の粘膜構造調査した。ベンザルコニウム含有ステロイドに暴露された鼻孔の扁平上皮細胞部分には、組織変質がみられた。このような変化は、塩化ベンザルコニウム非含有ステロイドや0.9%NaClではみとめられなかった。塩化ベンザルコニウムは、in vivo において粘膜に対する毒性もつことが明らかとなった。⁸⁾ (Berg OH et al., 1997)

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

8.1.1 老年性痴ほう症の高齢者5例が10%塩化ベンザルコニウム水溶液である Hoesmin を誤って摂取した。1例は、84歳女性で、唇と口腔に赤斑が発現し、明らかに悪化した。胃洗浄を施行したが、患者は Hoesmin 摂取3時間後に死亡した。剖検では、塩化ベンザルコニウムが摂取した舌、咽頭、喉頭、食道および胃の粘膜表面に腐食性の変化がみとめられた。さらに、塩化ベンザルコニウムが血清から検出された。患者は塩化ベンザルコニウム中毒により死亡したと考えられる。塩化ベンザルコニウムの致死中毒はまれであり、塩化ベンザルコニウム中毒の数例における剖検所見が報告されている。我々の所見は、塩化ベンザルコニウムの経口摂取の危険性について示している。⁹⁾ (Hitosugi M et al., 1998)

8.1.2 幼児で口腔内に11%液を誤って塗布し、口周辺と咽頭部に重篤な熱傷が生じた。直後より食欲不振、興奮、発熱、脱水症状、口腔内および咽頭部に多数の出血性病変を伴う灰白色の変化を認めた。¹⁰⁾ (Wilson JT, Burr IM, 1975)

8.1.3 10%液150mLを誤飲し、50時間後に死亡。食道は粘膜の壊死、剥離、胃も広範囲のびらん、肝も萎縮がみられた。¹¹⁾ (藤原 勝他, 1967)

8.1.4 10%液約20mLを口に含み、繰り返し含嗽したところ、口腔粘膜の軽度の発赤、咽頭後壁のびらんが認められた。喉頭蓋内側、披裂部、仮声帯が発赤、腫脹、一部びらんを示し、両側の梨状陥凹、披裂、喉頭蓋ひだ、食道入口部の粘膜はびらんと白色状の変化を認めた。¹²⁾ (太田和博他, 1984)

8.2 その他

8.2.1 防腐剤としてステロイド処方薬に入っていた噴霧塩化ベンザルコニウムで気管支狭窄となった症例が数例ある。¹³⁾ (Beasley et al., 1986)

8.2.2 塩化ベンザルコニウム含有眼科用液により重篤なアレルギー性結膜炎を発現した医師の報告がある。結膜炎は、この防腐剤が入っている他の薬剤の使用により悪化した。¹⁴⁾ (Fisher &

Stillman, 1972)

- 8.2.3 23歳の女性喘息患者が、塩化ベンザルコニウム含有サルブタモール液の皮内テスト後にアナフラキシーショックを発現した例がある。患者は、ネブライザー液による吸入剤治療後に咳と呼吸困難を訴えたので、塩化ベンザルコニウムを含有する同液を用いて皮内テストを行った。約10分後に患者は、めまい、動悸、呼吸困難が発現した。検査では、頻脈、頻呼吸、低血圧が認められた。エピネフリン皮下注射と生理食塩水点滴で回復した。1ヵ月後、塩化ベンザルコニウムの気管支誘発試験を行ったところ、陽性であった。¹⁵⁾ (Kim SH et al., 2004)
- 8.2.4 塩化ベンザルコニウム含有鼻腔内投与薬剤がヒトの鼻腔上皮細胞に障害を与えているか、薬物性鼻炎を悪化させていると思われる臨床的データがあるかどうかを確かめるために公表文献を探した。塩化ベンザルコニウム濃度が0.00045%から0.1%の幅で短期間または長期間暴露による評価が行われている試験が計18試験(in vivo 14, in vitro 4)あった。6ヶ月及び1年の長期間の試験を含む8試験は、塩化ベンザルコニウムに関連した有害な影響は認められなかった。これは、塩化ベンザルコニウムが、鼻腔組織に有害な影響を与えず、薬物性鼻炎を悪化させる傾向がみられなかったことを示している。また、10試験では、塩化ベンザルコニウムは鼻腔上皮に変性をもたらし、薬剤性鼻炎を悪化させたと結論づけている。そのうち2試験は、塩化ベンザルコニウムとプラセボまたはアクティブコントロール群と比較した時、統計学的に有意な差がみられている。これらの試験の結果において、試験のプロトコールに、薬剤性鼻炎と関連があるオキシメタゾリンが含まれていることに注目することが重要である。塩化ベンザルコニウム含有鼻腔内投与薬剤は、安全であり、長期投与、短期投与のどちらにおいても認容性があると思われる。¹⁶⁾ (Marple B et al., 2004)
- 8.2.5 ショッピングセンターの掃除係の46歳女性が、ベンザルコニウムを含んだポリリッシャー液を大量に吸入した2週間後に重篤な呼吸困難、咳、発熱で入院し、ミエロペルオキシダーゼ欠乏を伴うBOOP(器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎)がみられた。¹⁷⁾ (Di Stefano F, 2003)
- 8.2.6 塩化ベンザルコニウムの眼内における長期間の影響について試験を行った。1999年2月に白内障手術中に使用される粘弾性物質の保存剤として含有されている塩化ベンザルコニウムの暴露を受けた19例に術直後、重篤な綿状角膜症が発現した。角膜移植を施行した2例を含む16例2000年4月から6月の間に試験を行った。眼症状、視力、バイオマイクロスコープ、眼内圧、眼底検査等を行った。64歳から98歳の男性6例と女性10例を術後14から16ヶ月間試験を行った。全ての患者に症状があり、12例の最高矯正視力は6/12またはそれより良く、4例は、6/18から6/60の間であった。5例に、角膜上皮浮腫がみられ、11例にDescemet膜のひだがみられた。影響を受けた眼の中心角膜の厚みは、620(SD 71) μm で、反対側の眼562(SD 48) μm と比較し有意に厚かった。内皮細胞密度は、影響を受けた眼で830(SD 280) cells/mm² 対2017(SD 446) cells/mm² と有意に低かった。平均細胞面積は、塩化ベンザルコニウム投与した眼で有意に高かった。塩化ベンザルコニウムは、眼内に用いたとき、角膜上皮に有害な作用をもち、重篤な綿状角膜症をひきおこす。¹⁸⁾ (Eleftheriadis H et al., 2002)
- 8.2.7 8名の皮膚科医が、1990年5月から1991年12月の間に2146名の患者に塩化ベンザルコニウムがアレルギー性接触性皮膚炎を引き起こすかを調査し、パッチテストの必要性につい

て評価した。225 例にアレルギー反応がみられ、更に 258 例に過敏反応がみられた。12 例のみが臨床的関連性がみられた。塩化ベンザルコニウムは、抗原性は弱いと考えられる。疑わしい症例(紅斑)と陽性初期症状(紫斑)はおそらく、過敏反応と考えられる。特別な例に対しては、0.1%塩化ベンザルコニウムワセリン又は水溶液によるパッチテストを推奨する。¹⁹⁾ (Fuchst et al., 1993)

引用文献

- 1) Wade A & Weller PJ ed; A handbook of pharmaceutical excipients, 2nd ed. The pharmaceutical press, London(1994): 27-31
- 2)門馬純子; 衛生試験所報告 1987; 105: 20-25
- 3)Buttar HS ; J Appl Toxicol. 1985;5(6); 398-401
- 4)福田真也; 歯学 1987; 74(6): 1365-1384
- 5)Cha SH et al. ; Clin Experiment Ophthalmol. 2004 Apr;32(2):180-4.
- 6) Krysiak B et al., Med Pr. 1998; 49(4): 371-9
- 7) Ichijima H et al., Cornea 1992 May; 11(3): 368
- 8) Berg OH et al., Allergy 1997 Jun; 52(6): 627-32
- 9) Hitosugi M et al., Int J Legal Med. 1998; 111(5): 265-6
- 10) Wilson JT, Burr IM, Am J Dis Child. 1975; 129(10): 1208-9
- 11) 藤原 勝他: 日内会誌, 56:99,1967.
- 12) 太田和博他: 日生医誌, 12:93,1984.
- 13)Beasley R et al., Lancet 1986 22; 2(8517): 1227
- 14)Fisher AA & Stillman MA, Arch Dermatol, 1972; 106: 169-71
- 15) Kim SH et al., J Korean Med Sci. 2004; 19(2): 289-90
- 16) Marple B et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 130(1): 131-41
- 17) Di Stefano F et al., J Occup Health. 2003; 45(3): 182-4
- 18) Eleftheriadis H et al., Br J Ophthalmol. 2002; 86(3): 299-305
- 19) Fuchst et al., Hautarzt 1993; 44(11): 699-702

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年1月17日	新規作成。検索式: ・MEDLINE/PubMed, Toxnet: (benzalkonium compounds/ad and benzalkonium compounds/to) ・Benzalkonium chloride Poisons Information Monographs (IPCS INCHEM)-Quaternary ammonium (PIM G022)

和名: 塩酸

英名: Hydrochloric Acid

No.: 165

コード: 001113

CAS 登録番号: 7647-01-0

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(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

経口投与 42 μ L、静脈内注射 0.256mL、筋肉内注射 30 μ L、皮下注射 30 μ L、動脈内注射 2.94 μ L、脊椎腔内注射 適量、皮内注射 適量、歯科注射 適量、局所麻酔注射 80 μ L、その他の注射 2.94 μ L、溶解剤 4.89 μ L、一般外用剤 4.5 μ L /mL、直腸腔尿道適用 4.24mg、眼科用剤 適量、耳鼻科用剤 適量、吸入剤 適量、歯科外用及び口中用 4.5 μ L、その他の外用 適量

■GRAS(182.1057)

JECFA の評価:

胃液の生理的pHに近似する濃度では、多分塩酸に毒性学的意義はない。優良製造規範 (GMP, Good Manufacturing Practice) に従って製造された塩酸を使用する場合、毒性学的立場から制限する必要はないと思われる。¹⁾

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ウサギ 胃内 900mg/kg Loewy & Munzer, 1923¹⁾

1.2 正式な単回毒性試験成績は入手できない。LD₁₀₀ の半量を与えたウサギの酸素消費と二酸化炭素の産生にはバラツキがあるが、少なくとも24時間は明確な減少を示した。24 時間という時間は、塩酸摂取後のアシドーシスの影響から回復するために必要な時間をかなり越えている。このことは、腐食性酸の中毒における全身的な代謝への影響を示している。¹⁾ (Loewy & Munzer, 1923)

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群10-60匹のラットに、基礎食、0.3%の塩酸含有水、0.3%の塩酸に20%のペプチン加えたもの又は不活性ペプチンに0.1%の塩酸を加えたものを16日間与えた。或る

1セットの群には 48 時間絶食・絶水をさせ、3日目から給餌、給水を行い、このサイクルを5回繰り返した。投与前に絶食したラットでは、塩酸を投与した全ての群で、消化性潰瘍のような病変が進展した。しかし、絶食しなかった0.3%塩酸投与群及び対照群では、潰瘍は見られなかった。組織学的には、炎症性細胞浸潤を伴った上皮及び筋層にまで及ぶ巣状性の胃粘膜下組織の浮腫と潰瘍が見られた。¹⁾ (Matzner & Windwer,1937)

以下、3-7については該当文献なし。

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

8.1 誤用

8.1.1 不測または自殺を目的とした、35-40%の濃塩酸摂取による影響はよく知られており、非常に多くの医学論文が報告されている。300mlの濃塩酸の摂取は致命的であると思われる(Kremser, 1957)¹⁾。しかし、20-100mlを摂取した場合には回復するとの報告がなされている(Franzen, 1957; Hangleiter, 1939; Koberg, 1954; Kremser, 1957; Stratford, 1920; Tucher & Gerrish, 1960)¹⁾。また、希釈したものを多量(120 と 180ml)に摂取した場合にも同様に回復したとの報告もある。¹⁾ (Marks et al., 1963)

8.2 その他

8.2.1 低濃度のガス状の塩酸に長期間曝露されると、歯の腐蝕を起こす。霧状の酸に曝されると、鼻血、口腔と鼻粘膜の潰瘍を伴う歯肉の出血及び顔面の皮膚の柔軟化を生ずる。¹⁾ (Patty,1962)

引用文献

1) FAO Nutrition Meetings Report Series 40abc, 1967

HYDROCHLORIC ACID

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v40abcje43.htm>

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年03月30日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: Hydrochloric acid)

和名: 塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液

英名: Alkyldiaminoethylglycine Hydrochloride Solution

No: 167

コード: 500078

CAS 登録番号:

別名: レボン LAG-40、ニッサンアミノLG

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:

一般外用剤 10mg/g、眼科用剤 1mg/mL

以下、1-5 及び7-8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
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 6.1 消毒製剤ポピドンヨードの皮膚刺激性を培養ヒト皮膚モデル(三次元皮膚モデル)を用い、臨床使用条件下で他の消毒製剤、塩酸ペンザルコニウム、塩酸ペンゼトニウム、クロルヘキシジングルコネート及び塩酸アルキルジアミノエチルグリシン製剤と比較した。その結果、ポピドンヨードは他の消毒製剤と比較して有意に弱刺激性を示した。このin vitroの結果は、以前ウサギ皮膚を用いたDraize皮膚刺激試験で得られた結果と相関を示した。¹⁾ (Nagasawa M. et al. , 2002)
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) Nagasawa M, Hayashi H, Nakayoshi T. In vitro evaluation of skin sensitivity of povine-iodine and other antiseptics using a three-dimensional human skin model. *Dermatology*. 2002; 204 Suppl 1: 109-13.

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月22日	新規作成(検索式; Medline/PubMed : alkyldiaminoethyl-glycine hydrochloride)

和名: 塩酸グルコサミン

英名: Glucosamine Hydrochloride

No: 168

コード: 102519

CAS 登録番号:

別名: Chitosamine, 2-amino-2-deoxyglucose

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 1000mg

以下、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

改定経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月22日	新規作成(検索式; Medline/PubMed: glucosamine hydrochloride/to, chitosamine, 2-amino-2-deoxyglucose. Toxinet: glucosamine hydrochloride/to)