

和名 塩化第二鉄
英文名 Ferric Chloride

CAS 7705-08-0
別名 塩化鉄、黄色塩化鉄
収載公定書 薬添規(2003) 食添(7) 外原規(2006)
用途 安定(化)剤

☑最大使用量
静脈内注射0.2mg

☑GRAS (184.1297)

☑JECFAの評価
暫定最大耐容1日摂取量(PMTDI)は0.8mg/kgと評価されている(鉄のGroup PMTDIとして)。(第18回会議、1983年)

☑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	☐500mg/kg	Hoppe et al., 1955 ¹⁾
ラット	☐経口	☐28mg/kg	Hoppe et al., 1955 ¹⁾

以下については該当文献なし

- ☑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

1) WHO Food Additive No.18 Ferric Chloride 1983 (accessed ; Feb. 2005)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je18.htm>

和名 塩化ナトリウム
英名 Sodium Chloride

CAS 7647-14-5

別名 食塩

収載定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 安定(化)剤、可溶(化)剤、緩衝剤、高剤、調味剤、懸濁(化)剤、等電化剤、賦形剤

最大使用量

錠口投与 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 201.8mg、脊椎腔内注射 9.75mg、皮内注射 9mg、眼科注射 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 0.67mg/mL、直腸腔尿道適用 0.03 mg/mg

口単回投与毒性

LD₅₀ (RC Rows (ed), 2003)¹³⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口	4.0g/kg	Lewis, ed. 2000
	動脈内	0.85g/kg	Lewis, ed. 2000
	腹腔内	6.81g/kg	Lewis, ed. 2000
	皮下	3.0g/kg	Lewis, ed. 2000
ラット	経口	3.0g/kg	Lewis, ed. 2000

口反復投与毒性

塩化ナトリウムを2.8~9.8%含む飼料を供給することにより、数週間もしくは数か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って変化する。¹⁰⁾ (National Research Council, 1977)

口遺伝毒性

試験	試験物質	濃度	結果	文献
復帰突然変異	キヌチノスルホ (TA100, TA1535, TA97, TA98)	100-10000 μg/plate (±S)	陰性	Zeiger et al. 1988
	キヌチノスルホ (TA1537)	0100-5000 μg/plate (±S)	陰性	Zeiger et al. 1988
遺伝子突然変異	マウスリンフォ-7L5178細胞	19.1-85.3mmol/L (-S)	陰性	Wangerheim et al. 1988
	チヤイースラムス9-CHO細胞	500-14000 μg/mL (-S)	陰性	Oberly et al. 1990
		500-5000 μg/mL (+S)		

口癌原性

4.5Mの塩化ナトリウムの1 mLをWater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., 1984)。5%塩化ナトリウム添加飼料をラットに供給することにより、MNNGが腸胃に誘発する過形成及び癌腫の発現頻度の増加が認められた (Nishikawa et al., 1995)。

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

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0.025 mL/10 gB.Wt.を、胃ゾンデを用いて単回経口投与した。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) を供給した。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における前胃と腸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における胃の腸門部粘膜の高さが、Group 4、5もしくは6に比較して増大した。Group 4における高底部粘膜の高さは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、腸胃及び前胃の腫瘍は必ずし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認められなかった。さらに、腸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。¹⁰⁾ (Watanabe H et al., 1992)

口生殖発生毒性

動物における発癌試験において、マウスに高用量 (1900, 2500 mg/kg) 投与により胎児毒性及び奇形性が認められた。¹²⁾ (Nishimura & Miyamoto, 1989)

口局所刺激性

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透過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)

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。⁹⁾ (Grant WM, 1986)

ウサギの眼において、塩化ナトリウムの高濃度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)

口その他の毒性

該当文献なし

口ヒトにおける知見

誤用

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。⁸⁾ (Budavari S (ed), 1989)

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)

その他

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。⁹⁾ (Elton et al., 1983)

乳児: 初期の血清ナトリウム濃度189 mEq/Lの12か月齢の幼児に、400 mEqの塩化ナトリウムを12時間以内に経鼻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)

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。⁴⁾ (Finberg et al., 1983)

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)

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。プエ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161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)

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、過剰な利尿を誘発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。尿の浸透圧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、毛細管血管症及び脳出血を誘発する可能性が示唆された。⁶⁾ (Haddad, 1983)

口引用文献

- 1) Bishop C. Canad Pharm J 111:257-258, 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 1:802-804, 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, 1983.
- 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 B)
- 8) Haddad LM and Winchester JF: Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 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, & Mitau 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, 1989.
- 13) RC Rows, PJ Sheskey: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th ed. Pharmaceutical Press, London UK, 2003, p. 556-559.
- 14) Sorbye H, Masrtnemmo 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 120:159-183, 1994.
- 15) Watanabe H et al: Jpn J Cancer Res 83(6): 588-93, 1992.

| メニュー |

和名 ベンザルコニウム塩化物
英名 Benzalkonium Chloride

GAS 8001-54-5
別名 塩化ベンザルコニウム
収載公定書 JP(15) 外周薬(2008) USP/NF(23/23) EP(4)
用途 安定(化)剤, 防腐剤, 界面活性剤, 殺菌剤, 消毒剤, 保存剤

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, 耳鼻科用
経口用 0.3mg/g, 眼科用剤 0.1mg/mL, 耳鼻科用剤 0.8mg/g, 吸入剤 0.1mg/g

口鼻内投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50, 文献. Rows include Mice (oral, intraperitoneal), Rats (oral, intraperitoneal), and Mice (oral, subcutaneous).

口鼻投与毒性
該当文献なし

口鼻伝毒性
該当文献なし

口鼻腐食性

培養シリアンハムスター胎児(SHE)細胞を使って、0.001%の濃度の薬物を塗布して、その腐食性を評価した。...

口鼻発毒性
該当文献なし

皮膚刺激性

ウサギの皮膚を用い、塩化ベンザルコニウムによる角層上皮細胞障害をin vitroで検討した。...

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚腐食性

ウサギの皮膚を用い、塩化ベンザルコニウムによる角層上皮細胞障害をin vivoでTandem scanning confocal 顕微鏡(TSCM)で試験を行い、...

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

皮膚刺激性
該当文献なし

ラット
殺菌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)を経口1日目に腹腔内に単回投与(1mL/kg)した。...

マウス

塩化ベンザルコニウムの経口マウスの母体および胎仔に及ぼす影響について検討した。実験 I は、高濃度の塩化ベンザルコニウムの、3, 10および30mg/kgを経口投与後1日目から6日目まで毎日1回経口投与し、...

口鼻刺激性
ウサギ

ウサギ角層を用い、塩化ベンザルコニウムによる角層上皮細胞障害をin vitroで検討した。最初にウサギ角層の角層上皮細胞を培養した。放射線感受性物質51Crを含む角層上皮細胞に、塩化ベンザルコニウムを0.001%, 0.005%, 0.01%, 0.05%, 0.1%の濃度でそれぞれ5, 10, 30, 60分間塗布させた。...

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程度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。...

塩化ベンザルコニウムのウサギ角層への影響をin vivoでTandem scanning confocal 顕微鏡(TSCM)で試験を行い、通常の電子顕微鏡(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緩衝液2滴をウサギの眼に6分間投与して15回投与した。...

ラット

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着性物質の保存料として含有されている塩化ベンザルコニウムの影響をうけた19例に直接、重篤な結核性角膜炎が出現した。...

8名の皮膚科医が、1990年5月から1991年12月の間に2148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。...

引用文献

- 1) Wade A & Weller PJ ed: A handbook of pharmaceutical excipients, 2nd ed. The pharmaceutical press, London(1984): 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(8): 398-401
4) 福田真也: 毒学 1987; 74(8): 1385-1384
5) Che 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) Hitoaugi M et al. Int J Legal Med. 1998; 111(5): 285-6
10) Wilson JT, Burr IM, Am J Dis Child. 1975; 129(10): 1208-9
11) 藤原 勝也: 日内会誌, 56: 99, 1997.
12) 太田和博他: 日産医誌, 12: 93, 1984.
13) Beasley R et al., Lancet 1988 2; 2(8517): 1227
14) Fisher AA & Stillman MA, Arch Dermatol., 1872; 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) Fuchs et al., Hautarzt 1993; 44(11): 699-702

メニューへ

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ベンザルコニウム塩化物液

英文名 BENZALKONIUM CHLORIDE SOLUTION

CAS

別名 塩化ベンザルコニウム液

収載公定書 JP(15) 外原基(2006) USP/NF(28/23) EP(5)

用途 防腐剤、保存剤

☑ 最大使用量

眼科用剤 0.1mg/mL、耳鼻科用剤 0.4mg/mL

以下については【塩化ベンザルコニウム】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](#) |

和名 塩化ベンゼトニウム
英名 Benzethonium Chloride

CAS 121-54-0
別名 塩化ベンゼトニウム
収載分定章 JP(15) 外国薬(2008) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 安定(化)剤、分散剤、防腐剤、保存剤

最大使用量
静脈内注射 0.02mg、筋肉内注射 1mg、その他の注射 5mg/mL、眼科用剤 0.1mg/g、畜科外用及び口中用 1mg/g

口鼻回投と毒性
該当文献なし

口反復投与と毒性
該当文献なし

口遺伝毒性
変異原性研究 (CCRIS)

Table with 6 columns: 試験薬, 試験薬, 代謝活性化, 方法, 投与量結果, 結果. Contains multiple rows of Ames test results for Benzethonium Chloride.

に6日、103週間、局所投与した。薬剤はエタノールに溶かして投与した。投与量は群の平均体重により各週毎に調整した。その結果、0.15、0.5または1.5 mg/kgを投与されている雄性または雌性F344/Nラットにおいて、塩化ベンゼトニウムの発癌性を示す証拠は得られなかった。また、B6C3F1マウスにおいても、発癌性を示す証拠は得られなかった。(1) (HSDB)

発がん性研究 (CCRIS)

Table with 4 columns: 動物種, 系統/性別, 投与経路, 投与量, 結果. Contains data for carcinogenicity studies in mice and rats.

口生殖発生毒性
該当文献なし

口局所刺激性

0.1~1.0%の濃度の水溶液は、家兔の耳において、有意に刺激性があるか、もしくは傷害性を有する。(1) (HSDB) (2) (Grant, W.M., 1986) 塩化ベンゼトニウムは、ラットにおいて、毒性の程度は低い注射部位の組織腫瘍を引き起こした。(3) (HSDB) (4) (Kirschstein, R.L., 1974) ラットにおいて、塩化ベンゼトニウムを50週間隔週、3mg/kg反復皮下注射したところ、組織腫瘍の発生が有意に増加した。(5) (HSDB) (6) (Mason, M.M. et al., 1971) 塩化ベンゼトニウムをモルモットの皮膚に投与した結果、中耳の前庭および蝸牛の両方の部分に及ぶ損傷を引き起こした。(7) (HSDB) (8) (Aurunes, J., 1982) 塩化ベンゼトニウムは95%のエタノールで溶解した。また、これを溶液として使用した。対照薬として、1-フルオロ-2-4-ジニトロベンゼンの0.5%溶液を使用した。主要な刺激性の研究において、塩化ベンゼトニウムの10%濃度は有意に刺激性を有しないとされているため、20%を試験濃度として選択した。過敏性試験を実施する目的で、雌性B6C3F1マウスを8匹/群の7処置群に分け、様々な濃度で試験化合物を投与した。刺激性の反応は、試験部位に注入した125I-ヨウ化チオアルブミンの血管外漏出をモニターすることによって定量化した。接触過敏反応は反応した部位への125I-ヨウ化チオアルブミンの血管外漏出をモニターすることによって定量化した。生存率および体重に留意し、加重したことに影響する影響は認められなかった。1%、3%、10%において、塩化ベンゼトニウム感作による過敏性指標は、基になる対照値と比較して有意の違いはなかった。陰性対照群は感作および1-フルオロ-2-4-ジニトロベンゼンの0.5%という試験濃度で統計学的に有意な過敏性反応が出現した。これらの実験条件下では、マウス皮膚への腫瘍により、塩化ベンゼトニウムに対し統計学的に有意な差がない群または濃度依存的な接触過敏性反応が観察された。(1) (HSDB)

口その他の毒性

依存性
抗原性
その他
健康な2歳の雌豚において、ハイアミン1822を10日間海水から直接移動させることによって適用した結果、高い死亡率をもたらした。4日間海水で維持され、4時間かけ徐々に海水に慣れる処理をした時、死亡率ははるかに低くなった。(1) (HSDB) (2) (Bouck, G.R., Johnson, D.A., 1979)

National Toxicology Program承認の標準プロトコルを用いたサルモネラ/ミクソソームpreincubation分析評価によって変異原性を試験したとき、塩化ベンゼトニウムは、陰性であると評価された。Acroclerol胚芽ラットまたはハムスターから得られた肝S9の存在および非存在下の両方で、塩化ベンゼトニウムを4個のSalmonella typhimurium株(ATB9, TA100, TA1535およびTA1537)において、0.001, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.3, 10, 33および100 µg/plateの用量で試験した。塩化ベンゼトニウムはこれらの試験において陰性を示し、いずれのサルモネラ株においても最大無影響量は100 µg/plateであった。(1) (HSDB) (2) (Zeiger, E. et al., 1987)

Table with 6 columns: 試験薬, 試験薬, 代謝活性化, 方法, 投与量結果, 結果. Contains multiple rows of Ames test results for Benzethonium Chloride.

培養乳癌細胞(チャイニーズ・ハムスター肺由来のV79細胞)に対する毒性を評価した。24~48時間作用により、3 µg/mL濃度で細胞増殖速度低下、空胞形成がみられ、10 µg/mL濃度で細胞質形成の不良細胞中分化した細胞が出現し、30 µg/mL濃度ではすべての細胞が低動を呈すまで増殖し、増殖が抑制された。また、30 µg/mL濃度の2~24時間作用で細胞生存率は0%、DNA合成、RNA合成、蛋白質合成とも無処置群の0.2~0.8%まで抑制された。(10) (Tajima & Shigaku, 1988)

培養シリアン・ハムスター胎児(SHE)細胞に対する形質転換試験は認められなかった。(1) (Fukuda & Shigaku, 1987)

口腐食性

経口投与各々60匹のF344/Nラット、及びB6C3F1マウスに0、0.15、0.5、または1.5mg/kgの塩化ベンゼトニウムを1週間

口ヒトにおける知見

服用
胃腸道施行後の54歳及び59歳の男性にソルビトール約30mLと併せてハイアミン原液を投与、すぐに吐き出したにもかかわらず、喉・喉嚨炎、食道炎を起した。抗生物質、副腎皮質ホルモン剤及び中心神経系薬を施行した。退院後約1ヶ月の内視鏡検査等では異常は認めない。(1) (NAKAGAWA, M. et al.)

口その他

眼、眼、耳、鼻、目の鼻蓋により、腫らぬ不快感(0.1%溶液)から非常に重大な角膜損傷(10%溶液)に至る影響を引き起こすかもしれない。動物実験において、このような医薬品が内耳に滴下されたとき聴覚毒性が報告されている。鼓膜に接触するように耳へ希薄溶液を滴下しても刺激性がないと予測されている。内服後、中等度から高度な悪、苦、口および喉の腐食性の熱傷が報告されている。(1) (HSDB)

口心血管系

まれに低血圧、心停止が報告されている。(1) (HSDB)

口呼吸器系

呼吸器病、肺浮腫、職業上の喘息および無酸素症が報告されている。(1) (HSDB)

口神経系

昏睡、けいれん、ショックおよび呼吸器麻痺に進行する中枢神経抑制作用が報告されている。(1) (HSDB)

口消化器系

嘔吐、下痢および腹痛が起こるおそれがある。高濃度溶液の内服により、口、咽頭および食道の熱傷が出現するおそれがある。出血性の消化管壊死および腹膜炎が報告されている。(1) (HSDB)

口肝臓

肝臓死および血清肝トランスアミナーゼの上昇が報告されている。(1) (HSDB)

口酸-塩基

代謝性アシドーシスが報告されている。(1) (HSDB)

口皮膚

5%の濃度で弱い皮膚刺激性がある。皮膚に適用する化粧品では0.5%濃度は安全である。(12) (Anonymous)

口毒性を示す範囲

高濃度溶液のわずかに2、3mLを内服するだけで、食道または消化管の熱傷が出現する可能性がある。Quaternium28および29は30mg/kg内服後、大人における死亡例が報告されている。これは体重10kgの子供において、1%溶液約1オンスと同等である。陽イオン非活性剤内服した際のヒトにおける致死量は、1~9gと評価されている。(1) (HSDB)

口引用文献

- 1) Hazardous Substances Data Bank (HSDB). National Library of Medicine. (accessed : December 2003, http://toxnet.nlm.nih.gov)
2) Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS).
3) Fukuda S, Shigaku. 1987;74(8):1385-84
4) Grant, W.M. Toxicology of the Eye, 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986, 870-3
5) KIRSCHSTEIN, R.L. DEV BIOL STAND 1974; 24: 203-12
6) MASON MM ET AL. CLIN TOXICOL 1971; 4(2): 185-204
7) AURNES J. ACTA OTOLARYNGOL (STOCKH) 1982;93 (5-6):421-33
8) BOUCK GR, JOHNSON DA. TRANS AM FISH SOC 1979;108 (1): 63-6
9) Zeiger E et al. Environ Mutagen 1987;9: 1-110
10) Tajima M, Shigaku. 1988;78(7):1339-51
11) NAKAGAWA M, et al. PRACT OTOL KYOTO 1990; 83 (1):95-9
12) Anonymous. J Am Coll Toxicol 1985;4:85-108

和名 ベンゼトニウム塩化物

英名 Benzethonium Chloride solution

CAS 121-54-0(塩化ベンゼトニウム)

別名 塩化ベンゼトニウム液

収載公定書 JP(15) 外原薬(2006)

用途 防腐剤、保存剤

最大使用量

静脈内注射 0.02mg、筋肉内注射 1mg、その他の注射 5mg/mL、眼科用剤 0.1mg/g、歯科外用及び口中用 1mg/g¹⁾

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

○慢性毒性

皮膚刺激性

雌雄各々40匹のF344/Nラット、及びB6C3F1マウスに0.015、0.5、または1.5mg/kgの塩化ベンゼトニウムを1週間6日、103週間、両所投与した。薬剤はエタノールに希釈して投与した。投与時の量は群の平均体重により各投与に調整した。その結果、0.015、0.5または1.5 mg/kgを投与されている雄性及び雌性F344/Nラットにおいて、塩化ベンゼトニウムの発癌性を示す証拠は得られなかった。また、B6C3F1マウスにおいても、発癌性を示す証拠は得られなかった。¹⁾(HSDB)⁷⁾

発がん性研究²⁾(CCRIS)

Table with 4 columns: 動物種, 系統/性, 投与経路, 投与量, 結果. Rows include mice and rats with different dosages and routes.

培養シリアン・ハムスター胎児(SHE)細胞に対する形質転換誘発性は認められなかった。³⁾(Fukuda S.)

生殖発生毒性

局所刺激性

0.1~10%の濃度の水溶液は、家兎の耳において、有意に刺激性があるか、もしくは傷害性を有する。¹⁾(HSDB)⁴⁾(Grant, W.M.,1986)

塩化ベンゼトニウムは、ラットにおいて、悪性の程度は低い注射部位の線維肉腫を引き起こした。¹⁾(HSDB)⁹⁾(Kirschstein RL,1974)

ラットにおいて、塩化ベンゼトニウムを50週間隔、3mg/kg反復皮下注射したところ、線維肉腫の発生が有意に増加した。¹⁾(HSDB)⁸⁾(Mason MM et al, 1971)

塩化ベンゼトニウムをモルモットの腹壁に投与した結果、中耳の前庭および蝸牛の両方の部分に及ぶ腫瘍を引き起こした。¹⁾(HSDB)¹⁰⁾(Aurness J, 1982)

塩化ベンゼトニウムは95%のエタノールで調製した。これを溶液として使用した。対照として、1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼンの5%溶液を使用した。主要な刺激性の系列において、塩化ベンゼトニウムの10%濃度は有意に刺激性を示しなかったため、20%を刺激性として選択した。過熱性試験を実施する目的で、雌性B6C3F1マウスを6匹/群の7週間投与に分け、様々な濃度で試験動物を投与した。刺激性の反応は、試験部位に注入した125I-ウシ血清アルブミンの血管外漏出をモニターすることによって定量化した。注射過熱反応は過熱した部位への125I-ヨウ化チオキシルリン糖腫瘍細胞の浸透をモニターすることにより定量化した。生存率および体重に因し、過熱したことに影響は認められなかった。1%, 3%, 10%において、塩化ベンゼトニウム過熱による過熱性指標は、基になる対照値と比較して有意な違いはなかった。慢性対照群は過熱および1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼンの5%という試験の濃度で統計学的に有意な過熱性反応が観察された。これらの実験条件下では、マウス皮膚への暴露により、塩化ベンゼトニウムに対し統計学的に有意な差がない群または濃度依存性な過熱性反応が観察された。¹⁾(HSDB)

その他の毒性

依存性

抗原性

その他

健康な2歳の雄豚において、ハイアミン1022を10日間海水から直接移動させることによって適用した結果、高い死亡率をもたらした。4日間海水で維持され、4時間かけて徐々に海水に置き換える処理をした時、死亡率ははるかに低くなった。¹⁾(HSDB)⁶⁾(Bouck GR, Johnson DA, 1979)

National Toxicology Program承認の標準プロトコルを用いたサルモネラ/マイクロソームpreincubation分析評価によって変異原性を試験したとき、塩化ベンゼトニウムは、陰性として評価された。Ames試験ラットまたはハムスターから得られた肝S9の存在および非存在下の両方で、塩化ベンゼトニウムを4個のSalmonella typhimurium 株(TA98, TA100, TA1535およびTA1537)において、0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10, 33および100 µg/plateの用量で試験した。塩化ベンゼトニウムはこれらの試験において陰性を示し、いずれのサルモネラ株においても最大無影響量は100 µg/plateであった。¹⁾(HSDB)¹¹⁾(Zeiger E et al,1987)

変異原性研究²⁾(CCRIS)

Table with 6 columns: 試験系, 試験系, 代謝活性化, 方法, 投与量, 結果. Rows include Ames tests with and without S9 and various concentrations.

Large table with 6 columns: 試験系, 試験系, 代謝活性化, 方法, 投与量, 結果. Contains multiple rows of Ames test results for Benzethonium Chloride.

培養哺乳類細胞(チヤニニス・ハムスター結核由来のV79細胞)に対する毒性を検討した。24~48時間作用により、3 µg/mL濃度で細胞増殖性低下、空胞形成が認められ、10 µg/mL濃度で細胞増殖の不良細胞中形成した細胞が出現し、30 µg/mL濃度ではすべての細胞が細胞死を誘発して増殖が抑制された。また、30 µg/mL濃度の2~24時間作用で細胞生存率は0%、DNA合成、RNA合成、蛋白質合成とも発癌経路の0.2~0.8%まで抑制した。¹⁰⁾(Tajima & Shigaku, 1989)

ロヒトにおける知見

試験

胃潰瘍誘発後の54歳及び58歳の男性にソリトール錠30mLと併せてハイアミン原液を投与、すぐに吐き出したにもかかわらず、嘔吐、腹痛、食道炎を起こした。抗生物質、副腎皮質ホルモン剤及び中心静脈栄養を施行した。退院後9ヶ月目の内視鏡検査等では異常は認めない。¹¹⁾(NAKAGAWA M, et al.)

その他

「頭、耳、鼻、喉目の腫瘍により、線和不快感(0.1%溶液から非常に重大な角膜炎(10%溶液)に至る影響を引き起こすかもしれない。動物実験において、このような医薬品が内耳に滴下されたとき聴覚毒性が報告されている。鼓膜に接触するようには耳へ希薄溶液を滴下しても刺激性がないと予測されている。内服後、中等度から高度な鼻、舌、口および喉の腐食性の熱傷が報告されている。¹⁾(HSDB)

心血管系

まれに低血圧、心停止が報告されている。¹⁾(HSDB)

呼吸器系

呼吸器炎、肺浮腫、薬物上の喘息および無酸素症が報告されている。¹⁾(HSDB)

神経系

昏睡、けいれん、ショックおよび呼吸筋麻痺に進行する中枢神経抑制作用が報告されている。¹⁾(HSDB)

消化器系

嘔吐、下痢および腹痛が起こるおそれがある。高濃度溶液の内服により、口、咽頭および食道の熱傷が観察されるおそれがある。出血性の消化管炎および腹膜炎が報告されている。¹⁾(HSDB)

肝臓

肝臓炎および血清肝トランスアミナーゼの上昇が報告されている。¹⁾(HSDB)

代謝・毒害

代謝性アシドーシスが報告されている。¹⁾(HSDB)

皮膚

5%の濃度で弱い皮膚刺激性がある。皮膚に適用する化粧品では0.5%濃度は安全である。¹²⁾(Anonymous)

毒性を要する範囲 高濃度溶液のわずかに2、3mLを内服するだけで、食道または消化管の熱傷が観察される可能性があり、Quaternium28および29を30mg/kg内服後、大人における死亡例が報告されている。これは体重10kgの子供において、1%溶液約1オンスと同等である。陽イオン界面活性剤を内服した際のヒトにおける致死量は、1~3gと評価されている。¹⁾(HSDB)¹⁾

参考文献

- 1) Hazardous Substances Data Bank (HSDB)/National Library of Medicine.(accessed ; December 2003, http://toxnet.nlm.nih.gov)
2) Chemical Carcinogenesis Research Information System(CCRIS).
3) Fukuda S,Shigaku, 1987;74(9):1365-64
4) Grant, W.M., Toxicology of the Eye, 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986, 870-3
5) KIRSCHSTEIN RL, DEV BIOL STAND 1974; 24: 203-12
6) MASON MM ET AL, CLIN TOXICOL 1971; 4 (2): 185-204
7) AUERNES J, ACTA OTOLARYNGOL (STOCKH) 1982;93 (5-6):421-33
8) BOUCK GR, JOHNSON DA, TRANS AM FISH SOC 1979;108 (1): 63-8
9) Zeiger E et al. Environ Mutagen 1987;9: 1-110
10) Tajima M, Shigaku, 1988;78(7):1339-51
11) NAKAGAWA M, et al. PRACT OTOL KYOTO 1980; 83 (1):95-9
12) Anonymous, J Am Coll Toxicol 1985;4:85-108

和名 メチルロザニリン塩化物
英文名 Methylrosanilinium Chloride

CAS 548-62-9

別名 塩化メチルロザニリン クリスタルバイオレット

収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23)

用途 着色剤

最大使用量
一般外用剤 微量

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

塩化メチルロザニリンの皮膚、粘膜に対する作用の検討には、3グループのハートレー系モルモットを用いて、0.1及び0.01%塩化メチルロザニリン軟膏、親水ポロイドを剃毛した皮膚、鼻腔に1日1回2週間継続塗布し光学顕微鏡下に観察したが、傷害性は認められなかった¹⁾。

その他の毒性
該当文献なし

ヒトにおける知見
該当文献なし

引用文献

1) Ogino J, Murakami Y, Yamada T. Effect of methylrosanilinium chloride to MRSA nasal carriers. Kansenshogaku Zasshi 1992;66:376-81

| メニューへ |

和名 塩酸

英名名 Hydrochloric Acid

CAS 7647-01-0

別名

収載公定書 JPI(15) 食塩 (7) 外原級 (2008) USP/NF(28/23) EP(5)

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

最大使用量

経口投与 42 μL, 静脈内注射 0.256mL, 筋肉内注射 30 μL, 皮下注射 30 μL, 動脈内注射 2.94 μL, 脊髄腔内注射 適量, 皮内注射 適量, 歯科注射 適量, 局所麻酔注射 80 μL, その他の注射 2.94 μL, 溶解剤 4.89 μL, 一般外用剤 4.5 μL/mL, 皮膚腫瘍凍適用 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 μL, 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⁾

単回投与毒性

動物種 ¹⁾	投与経路 ²⁾	LD50(mg/kg体重) ³⁾	文献 ⁴⁾
ウサギ	口内	900mg/kg	Loewy & Munzer, 1923 ¹⁾

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欠消費と二酸化炭素の産生には、19ツギがあるが、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、高酸性酸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)

反復投与毒性

ラット

1群10-40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果状性の胃粘膜下組織の浮腫と潰瘍が見られた。¹⁾ (Matzner & Windwer, 1937)

以下については該当文献なし

- 口達伝毒性
- 形癌原性
- 口生殖発生毒性
- 局所刺激性
- 口その他の毒性

ヒトにおける見解

慣用

不潔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(Kremsler, 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; Kremsler, 1957; Stratford, 1920; Tucher & Gerrish, 1980)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⁾ (Marke et al., 1983)

その他

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, 1987 HYDROCHLORIC ACID
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v40abc/j40b043.htm>

| メニューへ |

和名 L-アルギニン塩酸塩
英文名 L-Arginine Hydrochloride

CAS 1119-34-2

別名 塩酸アルギニン 塩酸 L-アルギニン
収載公定書 JP(15) USP/NF(28/23) EP(5)
用途 安定(化)剤、緩衝剤、溶解補助剤

☑最大使用量

静脈内注射 120mg, 筋肉内注射 20mg, 皮下注射20mg

☑単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg体重)	文献
ラット(SD,雄)	<input type="checkbox"/> 腹腔	<input type="checkbox"/> 18mM/kg	Gullino et al.,1955 ¹⁾

蒸留水に懸濁させて単回投与

以下については該当文献なし

- 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

1) Gullino P, Winitz M, Birnbaum SM, Cornfield J, Otey MC, Greenstein JP. The toxicity of individual essential amino acids and their diastereomers in rats and the effect on blood sugar levels. In: Barron ESG, Boyer PD, Greenstein JP, Harvey EN, Kirkwood JG, Linderstrom-Lang K, et al. editors. Archives of biochemistry and biophysics Vol. 58. Academic press inc.; 1955. p. 253-5.

和名 塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液
英文名 Alkyldiaminoethylglycine Hydrochloride Solution

CAS 123650-65-7

別名

収載公定書 外原規(2006)

用途 乳化剤

☐最大使用量

一般外用剤 10mg/g、眼科用剤 1mg/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

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)

☐その他の毒性

該当文献なし

☐ヒトにおける知見

該当文献なし

☐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.

和名 塩酸グルコサミン

英文名 Glucosamine Hydrochloride

CAS 66-84-2

別名 グルコサミン塩酸塩

収載公定書 外原規(2006)

用途 緩衝剤

☒ 最大使用量

経口投与 1000mg

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

和名 クロルヘキシジン塩酸塩
 英名 Chlorhexidine Hydrochloride

CAS 3697-42-5
 別名 塩酸クロルヘキシジン ヒビテン、Hiditane, Lialum

収載公定書 JPI(15) 外原規(2006) EP(6)
 用途 防腐剤、保存剤

最大使用量
 一般外用剤 0.5mg/g

単回投与毒性
 該当文献なし

反復投与毒性
 該当文献なし

遺伝毒性
 純度99.23%の塩酸クロルヘキシジンの遺伝子突然変異をマウスリンホーマL5178細胞を用いて、濃度0 (DMSO)及び0, 25~16, 0ug/ml, 4時間暴露の代謝活性化及び非代謝活性化条件で評価した。濃度は溶解性と細胞毒性から選択した。2日の突然変異発現期間後、各3枚のディッシュで突然変異頻度及び遺伝毒性を測定した。陽性対照は非代謝活性化でethylmethane sulfonate、代謝活性化では3-methylcholanthreneであった。塩酸クロルヘキシジンには、突然変異頻度に有意な増加はなかった。¹⁾ (California Environmental Protection Agency)

最低純度95.6%であるロットS-140の塩酸クロルヘキシジンの遺伝子突然変異をラット肝細胞を用い、0, 0.0242, 0.0484, 0.0968, 0.242, 0.484, 0.968, 2.42, 及び4.84ug/mLの濃度、18~19時間で評価した。塩酸クロルヘキシジンには、ラット肝細胞の核ラベリングに有意な変化はなかった。¹⁾ (California Environmental Protection Agency)

純度99.6%以上の塩酸クロルヘキシジンの遺伝子突然変異をチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、0(DMSO), 0.1, 0.3, 1.0, 3.3, 及び10ug/mLの濃度で、代謝活性化では2時間、非代謝活性化では10時間の暴露で評価した。陽性対照は非代謝活性化ではmitomycin Cを、代謝活性化ではcyclophosphamideを用いた。塩酸クロルヘキシジンには、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても染色体異常の頻度が増加は認めなかった。¹⁾ (California Environmental Protection Agency)

以下については該当文献なし

- 発癌性
- 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) California Environmental Protection Agency/ Department of Pesticide regulation; Toxicology Data Review Summaries. Available from: <http://www.cdpr.ca.gov/docs/toxsums/toxsums.htm> on Chlorhexidine

和名 塩酸システイン
 英名 Cysteine Hydrochloride

CAS 52-89-1
 別名 塩酸L-システイン、L-α-アミノ-β-チオレチン酸
 収載公定書 薬品規(2003) 食品(7)(L-システイン塩酸塩) USP/NF(28/23) EP(4)(Cysteine hydrochloride monohydrate) FDA
 用途 安定(化)剤、抗酸化剤

最大使用量
 静脈内注射 10.8mg、筋肉内注射 10.8mg、経口投与 0.5mg/kg

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	> 1,250mg/kg	1)
マウス	静脈	> 771mg/kg	2)
マウス	未報告経路	> 3mg/kg	3)

反復投与毒性
 該当文献なし

遺伝毒性
 細胞遺伝子学分析 ハムスター細胞 2gm/L⁴⁾
 微生物変異 Salmonella typhimurium 20 mg/plate⁴⁾

以下については該当文献なし

- 発癌性
- 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) National Technical Information Service, AD891-480
- 2) Japanese Journal of Antibiotics, 38,137,1985
- 3) British Journal of Cancer, 6,180,1952
- 4) Food and Chemical Toxicology, 22,823,1984

和名 塩化トリエタノールアミン

英名 Triethanolamine Hydrochloride

CAS 102-71-8

別名 Ethanol, 2,2,2'-nitriobis-hydrochloride, Tris(2-hydroxyethyl)ammonium chloride, Triethanolammonium chloride

収載規定書 薬品類(2003)

用途 界面剤

最大使用量
その他の外用 49mg/g

皮膚回投与毒性
該当文献なし

口回投与毒性

雌雄C3Hマウス(性別、用量別1群15匹)の皮膚にトリエタノールアミンを、毎週3回95日間(計37回)適用した。トリエタノールアミンは、0(アセトン溶液)、10、33、100%(無希釈)の濃度で50μl投与し、1日の投与量は雄で約0.14、0.48、2.0g/kg、雌で約0.18、0.54、2.3g/kgであった。動物は適時に体重測定し、皮膚刺激を含む臨床検査を投与した。各群15匹中10匹は解剖後、臨床化学、血液学的検査に使用した。完全剥離に掛け、肝臓、腎臓、脾、心臓、脾臓、胸腺、睾丸の重量を測定し、対照群と高用量群の組織、機能的器官の組織病理学的検討を行った。薬剤投与の影響は全ての濃度において適用部位でのわずかな表皮過形成に限定された。トリエタノールアミンは顕微鏡的な局所反応を誘起するが、上記条件では全身毒性は示さなかったことが明らかになった。¹⁾(DePass LR et al, 1995)

口経毒性
該当文献なし

皮膚毒性

トリエタノールアミンは様々な家庭用品、化粧品、医薬品に広く使われており、感作性物質Nニトロソジエタノールアミンに置換されることから、米国立癌研究所はトリエタノールアミンを調査品目に指定した。以前に行われた毒性試験プログラムによるF344/Nラット、B6C3F1マウスの3ヶ月及び2年間の試験ではラットの2年間の試験で腎臓癌発生率の僅かな増加から感作性が示唆されたが、マウスの2年間の試験結果の解釈はヘリコバクターの感染の複雑性で再評価が必要であった。雌性B6C3F1マウスにトリエタノールアミンを2年間経皮適用し検討を行った。吸収、分布、代謝、排洩試験は別種のマウスで行った。遺伝毒性試験はネズミ腸チフス菌、培養CHO細胞、ショウジョウバエとマウス末梢赤血球で行った。[2年間の試験] 1群雄50、雌50匹のマウスの各群に、週5日、雄は104週間、雌は104~105週間トリエタノールアミンのアセトン溶液を皮膚適用した。適用量は雄は0、200、630、2,000mg/kg、雌は0、100、300、1,000mg/kgであった。全ての薬物投与群での生存率は溶液のみの対照と同じであった。体重は2,000mg/kg雄群で溶液対照と比較し、17~37週と適用期間の最後で低下していたが雌ではすべての投与群で対照と同じであった。処置に関連した臨床所見としては、適用部位の皮膚刺激が認められたが、用量増加に応じ強まり、また雌より雄において激しかった。剖検時の肉眼所見としては、投与群の雄において肝臓の結節あるいは塊が観察された。また雌の全ての投与群で肝細胞腫瘍、肝細胞癌併存肝細胞腫瘍の出現率が有意に増加した。630mg/kg雄群で肝臓の血管肉腫の出現率が僅かに増加した。投与群で溶液対照群よりも好酸球の集積が多量見られた。剖検肉眼所見として投与部位の病変が投与群に見られた。処置による表皮過形成、化膿性炎症、潰瘍、皮膚慢性炎症が殆どの用量群で認められ、これらの症状は用量と共に漸次増加し悪化した。

遺伝毒性:トリエタノールアミンはin vitro in vivoいずれの試験においても変異原性を示さなかった。ネズミ

フス菌(Amne試験)で変異を誘起せず。ETAIに暴露されたCHO細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験でも変異は見られなかった。これらのin vitro試験は全てS9による代謝活性化の有無両条件で行った。トリエタノールアミンはショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験も陰性で、トリエタノールアミンを13週間皮膚塗布した雌雄マウスの小核試験(末梢血試料赤血球)も陰性であった。

結論:上記の様々な2年間の皮膚投与試験条件で、雌性B6C3F1マウスの肝血管肉腫の出現により、雌性B6C3F1マウスの肝細胞腫瘍増加により、感作性が疑われた。皮膚塗布によるトリエタノールアミン暴露は雌雄マウスの肝臓で好酸球の集積を増加させた。投与群では塗布部位に薬物処理による非腫瘍性の病変を生じた。²⁾(National Toxicology Program, 2004)

以下については該当文献なし

- 口生殖発生毒性
- 口局所刺激性
- 口その他の毒性

口ヒトにおける知見

トリエタノールアミン感受性によるIgE関与の難治性のくしゃみは花粉や吸入抗原に対する鼻アレルギー反応の1つとして一般に認められているが、アレルギー患者で難治性くしゃみが単独で発現することは少ない。8歳の少女が頻りに連発のコールタール塵埃を吸入していた際に難治性のくしゃみに襲われた。彼女の母親、家族歴ではアレルギー病やその表現は皆無であった。身体的症状としては鼻粘膜の炎症(ジクク)が見られたが、花粉や吸入抗原の皮膚テストは陰性であった。経鼻的投与されたクロモリンとベクロメタゾンへの反応は部分的なものに留まり、抗ヒスタミン剤はほとんど効果が出なかった。履歴を注意深く見ると、Miracle White Laundry Soil and Stain Removerで処理された衣服を付けたと症状を話し、改めてよく洗うとくしゃみが止まり、着ると再発した。ブリックテストは10~7~10-4Mのトリエタノールアミンに陽性であったが他の成分には陰性であった。トリエタノールアミン(10-4~10-7M)に対して用量依存性の白血球ヒスタミン遊離(25~27%特異的遊離)が認められ、この遊離(10-5Mで50%)はクロモリンナトリウム(5x10-6M)の前処置で阻害された。受動皮膚アナフラキシーがトリエタノールアミン(10-7~10-4M)で誘起され、トリエタノールアミン特異的IgE抗体がポリスチレンチューブラジオイムノアッセイで検出された。対照はヒスタミン遊離あるいはトリエタノールアミン特異的IgE抗体を示さなかった。以上よりトリエタノールアミンへの暴露はIgEによる難治性くしゃみを発現することが明らかになった³⁾(Herman et al, 1983)

トリエタノールアミンとその化合物は化学産業で乳化剤、安定剤、けん化剤として使われる。アレルギー性湿疹性皮膚炎の疑いのある患者1,357名に対してトリエタノールアミンのパッチテストを行なった。1,357名中41名で陽性であった。その中29名は診断不全あるいはスポーツ障害を患っており、しばらくの間、局所消炎薬を使用していたことがあり、多分それらの薬剤中のトリエタノールアミンに感作したと考えられる。⁴⁾(Scheuer, 1983)

トリエタノールアミンは多くの局所適用製剤中に乳化剤として使用されており、まれに接触アレルギーの原因となる。パッチテストで使われるトリエタノールアミン含有蛍光マーカーペンに反応することから偶然発見されたトリエタノールアミン接触アレルギーの女性患者について報告する。更なる検討でトリエタノールアミンは、この女性の所有する局所適用製剤中に存在することが見つけられた。⁵⁾(Hamilton et al, 1998)

口引用文献

- 1) DePass LR, Fowler EH, Leung HW. Subchronic dermal toxicity study of triethanolamine in C3H/HeJ mice. Food Chem.Toxicol. 1995; 33: 675-80
- 2) National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of triethanolamine(Cas No. 102-71-8) in B6C3F1 mice(dermal studies). Natl.Toxicol.Program Tech.Rep.Ser. 2004; May: 5-163
- 3) Herman JJ. Intractable sneezing due to IgE-mediated triethanolamine sensitivity. J.Allergy Clin.Immunol. 1983; 71: 339-44
- 4) Schuer B. Contact allergy caused by triethanolamine. Hautarzt. 1983; 34: 128-9
- 5) Hamilton TK, Zug KA. Triethanolamine allergy inadvertently discovered from a fluorescent marking pen. Am.J.Contact Dermat. 1998; 7: 184-5

|メニューへ|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 塩酸メプリルカイン

英文名 Meprylcaine Hydrochloride

CAS 956-03-6

別名

収載公定書 局外規(2002)

用途 無痛化剤

■ 最大使用量

静脈内注射 0.04mg、筋肉内注射 200mg、皮下注射 200mg

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 L-リジン塩酸塩
英名 Lysine Hydrochloride

CAS 10098-89-2
別名 塩酸L-リジン, L-Lysine Hydrochloride, L-Lysine Monohydrochloride
収載決定書 JPM(15)食薬(7)(L-リジン塩酸塩) 外原薬 USP/NF(28/23) EP(5)
用途 安定化(化)剤

最大使用量
静脈内注射 8mg、皮下注射 0.05mg

口単回投与毒性
該当文章なし

口反復投与毒性

ラット
SD系の雌雄のラットに、塩酸L-リジンの1.25、2.5又は5.0%懸濁液を13週間自由摂取させた。その後5週間正常食を与え回復群とした。雌雄共にいずれの群においても臨床症状、体重、換算量、換水重、眼科検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織所見等に投与に起因する変化は見られなかった。雄鼠の血中濃度低下及び尿中排尿酸の増加は塩酸L-リジンによる代償性反応の結果である。腎の組織、生化学及び組織所見にも異常は認められなかった。最大無作用量(MOAEU)は雌雄とも経口5.0%と推定される。この濃度は雄では3.33±0.12、雌では3.99±0.28mg/kg/dayに相当する。(Tsubuku et al., 2004)

ウシ
140-150kgのホルスタイン種の雌ウシに、実験1(30日)では塩酸L-リジンとしてリジンの0-64g/dayのを強制経口投与した。DMIと産乳利用率は用量依存的に低下し、特に64g/day群で顕著であった。しかし、ADGと体重、採食量は影響されなかった。血中アルブミン及びオルニチンの低下は見られず、むしろ増加傾向であった。尿中には遊離のリジンが検出されたがアルブミンは認められなかった。遊離のオルニチンは64g/day群でのみ尿中排尿酸が見られた。この群では遊離のL-リジンの下痢が認められた。予備実験でも32g以上の単回投与で下痢を認め、この下痢はリジンそのものに起因するものであって塩酸部分に起因するものではない。実験2(15日)では40又は80gを単回投与した。遊離リジンとオルニチンの尿中排尿酸が増加し、特に後者が著しかった。しかし、遊離アルブミンの尿中排尿酸は認められなかった。糞中のオルニチンの著明な排尿酸増加は、リジンの過剰投与による下痢と何らかの関係があるかも知れない。(Abe et al., 2001)

口速伝毒性
該当文章なし

口腐腐毒性
該当文章なし

口生殖発生毒性

妊娠ラットに、妊娠0日から20日までリジン又はトリプトファンを経口投与して自由摂取させた。投与用量はリジンでは通常食対照群含有量の50%(L-50)、100%(L-100)及び500%(L-500)、トリプトファンでは50%(T-500)、100%(T-1000)及び2500%(T-2500)増しである。なお、通常食自由摂取対照群(C)とは別に、各投与群の採食量に相当する量の通常食を摂取させた群を各群に設けた(matched pair-fed group)。いずれの投与群においても、胎仔に先天性の奇形は見られなかった。L-50、L-100及びT-500、T-1000群では母鼠の体重増加、胎仔の体重増加に有意な変化は認められなかった。L-500群では、採食量はC群より多かったが母鼠

口引用文献

- 1) Tsubuku S, Mochizuki M, Mawatari K, Smirga M, Kimura T. Thirteen-week oral toxicity study of L-Lysine hydrochloride in rats. Int. J. Toxicol. 2004; 23(2): 113-8
2) Abe M, Ishi T, Kaneshige K, Kuwahara K, Watanabe S, Sato H, Funabe M. Adverse effects of excess lysine in calves. Anim. Sci. 2001; 79(5): 1337-45
3) Funk DM, Worthington-Roberts B, Fantel A. Impact of supplemental lysine or tryptophan on pregnancy course and outcome in rats. Nutr. Res(New York). 1991; 11(5): 601-12
4) Zager RA, Johannes G, Tuttle SE, Sharma HM. Acute amino acid nephrotoxicity. J. Lab. Clin. Med. 1983; 101(1): 130-40
5) Racusen LC, Finn WF, Whelton A, Solez K. Mechanisms of lysine-induced acute renal failure in rats. Kidney Int. 1985; 27(3): 517-22
6) Racusen LC, Whelton A, Solez K. Effects of lysine and other amino acids on kidney structure and function in the rat. Am. J. Pathol. 1985; 120(3): 438-42
7) Kishino Y, Takama S, Kitajima S. Ultrastructural changes of pancreatic damage induced by excess lysine. Virchows Arch B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol. 1986; 52(2): 153-67
8) Lo JC, Chartov GM, Rennie H, Seltzer JL. Fanconi's syndrome and tubulointerstitial nephritis in association with L-lysine ingestion. Am. J. Kidney Dis. 1996; 28(4): 814-7

メニュー

の体重増加は比較的早く、胎仔の体重及び体長は有意に低かった。また、T-2500群においては、pair-fed対照群が採食量低下にもかかわらず母鼠の体重増加に有意な低下が見られなかったが、母鼠の体重増加は有意な低下が見られた。胎仔体重は全群の中で最も低かった。(Funk et al., 1991)

口局所刺激性
該当文章なし

口その他の毒性

腎に対する作用
溶質利尿を受けているSD系ラット31匹を用い、塩基性アミノ酸としてリジンはアルギニンを、酸性アミノ酸としてグルタミン酸又はアスパラギン酸を、中性アミノ酸として組又はグリシンを125mmol/kg/minの速度で80分間点滴静注した。対照には8匹のラットを用い、等量の溶液又はデキストロースを同様に投与した。糸球体濾過率(GFR)を投与40分間、投与中及び投与40分後に測定した。アミノ酸投与群では全てアミノ酸で対照群に比し有意にGFRが減少した(塩基性アミノ酸42±4%、酸性アミノ酸57±5%、中性アミノ酸33±1%、対照群8±4%)。アルブミン排泄量の促進は塩基性アミノ酸でのみ有意に見られた(380±72%)。アミノ酸投与ラットでは対照群に比し、軽度の尿細管障害を伴った組織学的な変化が見られた。以上のデータは①アミノ酸は一般的に腎毒性誘発剤を有する。②腎毒性は部分的にはアミノ酸の非可変部分に由来する。何故なら可変部分を持たないグリシンもGFRを低下させる(32±1%)。③GFRを低下させる能力は可変部分によって増強されるが、可変部分の電荷は重要な因子ではない。④アミノ酸によるアルブミン排泄の促進とGFRの低下は夫々別のカメカスムによる。以上、アミノ酸輸液投与は急性腎障害時の一般的な治療法となっているが、急性腎障害の回復や腎機能に悪影響を及ぼす可能性を考慮すべきである。(Zager et al., 1983)

リジンはラットで急性腎障害を起こす。この急性期の影響を検討するために、ラットに8.9mg/kg/minの速度で45時間点滴静注し、等量のデキストロースを注入した対照と比較した。血圧は両群で安定していた。尿細管内圧、イソリンクアラシス(Cln)、腎血流量を45分間隔で測定した。尿細管内圧はリジン投与90分後で上昇した。このとき尿細管によって反応は異なっていた。しかし、デキストロース投与ラットの尿細管内圧は正常で、且つ尿細管で一種であった。リジン投与ラットにおける135分Clnはデキストロース投与ラットの45%であった。リジン投与により尿産生量は低下した。腎血流量は135分間は正常を維持しており、180分までは有意な低下を示さなかった。尿細管の有意な拡張はリジン投与ラットでは90分後で始まった。即ち、尿細管の上昇と尿細管拡張は続いてClnが低下し、最後に腎血流量が低下する。このことはリジンが主として尿細管の閉塞を介して急性の腎不全をもたらすものと考えられる。(Racusen et al., 1985a)

著者は高用量のリジンは単独でも急性腎不全を誘発することを報告してきた。しかし、症状の持続期における病理形態像及びこのような腎不全が他のアミノ酸でも同様起こるのか、リジンの低用量でも起こるのかは不明であった。今回リジン800mg/ret. 4時間以上かけて投与した時にも持続性の急性腎不全を来たすことが分かった。48時間後にはヒトの急性尿細管壊死に類似したやや明白な尿細管壊死、再生変化と分裂像を伴った尿細管細胞の異化が見られた。広範な硝子体内圧の形成が特にヘンレ体部の薄い辺縁部に認められた。これらの辺縁の円柱はTamm-Horsfall蛋白を含有していた。グリシン、アルギニン及びグルタミン酸は同一用量(800mg/ret. 4時間以上)では腎の形態学的、機能的变化は見られず、リジンでもこれ以下の用量では異常は見られなかった。(Racusen et al., 1985b)

口に対する作用

7週齢のWistar系雄性ラットを用い、リジン4g/kgの単回大用量投与の際の影響を検討した。尿細管細胞での最初の酸化は、細胞内Ca濃度の上昇とATPの減少を伴った新しいミトコンドリアの酸化である。初期のCa濃度の上昇は酸化ミトコンドリアのマトリックスに起こり、その後Ca濃度の上昇が生じる。これらの所見は過剰のリジン投与による尿細管細胞への障害は、非常に初期の異常としてCaに対するミトコンドリア膜のバリアーの破壊として現れ、細胞外Caがミトコンドリアのマトリックスに侵入し、ミトコンドリアの機能を抑制する。その結果、細胞質が機能的に崩壊する。自己消化空胞がこれらの部分に現れ、尿細管に存在する酸性フォスファターゼ活性が、リソソームと融合した結果として上昇する。酸性フォスファターゼの反応は、自己消化空胞内又はその周辺の局所的に崩壊した粗面小胞体に見られる。このことは、障害された尿細管細胞において、リソソームと同様、粗面小胞体が細胞内小器官の崩壊に関与していることを示唆している。(Kishino et al., 1986)

口ヒトにおける知見

リジンの経口摂取に関連してファンconi症候群(Fanconi's syndrome)を発症した44歳女性の性別報告。L-リジンは広く健康食品ショップで利用され、また、単純疱疹(Herpes simplex)の予防や治療に使用されている。本症例では重篤な尿細管間質性腎炎を発症し、最終的に慢性腎不全に進展した。従来、ヒトで認められていなかった本症例の重要性を強調したい。(Lo et al., 1996)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 塩酸リドカイン

英文名 Sodium Acetyl Tryptophan

CAS 73-78-9

別名

収載公定書 USP/NF(28/23) EP(5)

用途 無痛化剤

☑ 最大使用量

筋肉内注射 320mg

下記情報については、【リドカイン】の項を参照

☑ 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 |

和名 黄酸化鉄

英文名 Yellow Oxide of Iron

CAS 1309-37-1

別名 黄色酸化鉄、フェリットエロー、マルスエロー、Hydrated iron oxide

収載公定書 外原規(2006)

用途 着色剤

■最大使用量

一般外用剤 2.915mg/g

■JECFAの評価

1日許容摂取量(ADI)は、酸化鉄類として0-0.5mg/kgとされている。

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

■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

誤用

その他

43歳の眼瞼皮膚炎のある非アトピー性白人女性に皮膚パッチテストを行った結果、本女性はマスカラに使用されている着色料の黄酸化鉄に対しアレルギーのあることが判明した。褐鉄鉱又は黄土として知られている黄酸化鉄は化粧品に一般的に使用される着色料であるが、これまでは接触性皮膚炎の原因物質としては記述されておらず、天然の黄酸化鉄の分類ならびにマスカラの処方について議論した。¹⁾ (Zugerman, 1985)

■引用文献

1) Zugerman C. Contact dermatitis to yellow iron oxide. Contact Dermatitis 1985; 13: 107-9

和名 黄色ワセリン

英文名 Yellow Petrolatum

CAS 8009-03-8

別名 Yellow Soft Paraffin

収載公定書 JP(15)

用途 基剤

☑ 最大使用量

一般外用剤 984mg/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 |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 黄色三二酸化鉄
英文名 Yellow Ferric Oxide

CAS

別名 Diiron trioxide

収載公定書 薬添規(2003)

用途 着色剤

最大使用量

経口投与 5.67mg、一般外用剤 0.8mg/g

JECFAの評価

1日許容摂取量(ADI)は、酸化鉄類として0-0.5mg/kgとされている。

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

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 オキシベンゾン
英名 Oxycbenzone

CAS 131-57-7
別名 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone
収載定書 薬品類(2003) 外原類(2008) USP/NF(28/23)
用途 安定(化)剤

口最大使用量
一般外用剤 5mg/g

口単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種別, 投与経路, LD50(mg/kg体重), 文献(Lowerenz) 1)

口反復投与毒性

マウス
1群雌雄各5匹のB6C3F1マウスに2週間、1群雌雄各10匹のB6C3F1マウスに13週間、オキシベンゾン0、3125、6250、12500、25000あるいは50000ppmを投与した。2週間投与したマウスのみ、投与量依存の肝細胞の細胞質空胞化を伴う肝重量の増加が見られた。13週投与したマウスでは、投与量依存の体重増加の抑制と肝重量の僅かな増加が両性ともに見られた。腎重量は、雄のみ不定の増加を示した。5000ppm投与群の雄で、最終での皮膚として、拡張した皮細管中には蛋白質円柱を伴い、皮細管拡張に伴う炎症がみられた。最高投与量群では、精巣上体の精子密度の減少と発情周期の延長が認められた。1群雌雄各5匹のB6C3F1マウスにアセトンあるいはローションビークルに溶解したオキシベンゾン0.5-8mgを2週間、局所投与した。その影響は僅かであり、主として高用量群において肝及び腎重量の不定の増加が見られた。1群雌雄各10匹のB6C3F1マウスにアセトンに溶解したオキシベンゾン22.75-384mg/kgを13週間、局所投与した。雄マウスで腎重量の不定の増加が見られた。精巣上体の精子密度の減少は、3投与量群(22.5、91、200mg/kg)で見られた。2) (French, 1982)

ラット

1群雌雄各5匹のF344/Nラットに2週間、1群雌雄各10匹のF344/Nラットに13週間、オキシベンゾン0、3125、6250、12500、25000あるいは50000ppmを投与した。2週間投与した高投与量のラット1匹が死亡した。投与量依存の肝重量の増加が見られた。13週投与したラットでは、体重増加の抑制が高用量群の雄雄ともに見られた。肝重量と腎重量の増加が2週、13週投与ともに見られた。5000ppm投与群では、13週投与の末期に、精巣上体の精子密度の減少と発情周期の延長が認められた。1群雌雄各5匹のF344/Nラットにアセトンあるいはローションビークルに溶解したオキシベンゾン1.25-20mgを2週間、局所投与した。その影響は僅かであり、主として高用量群において統計的に有意な肝及び腎重量の不定の増加が見られた。1群雌雄各10匹のF344/Nラットにアセトンに溶解したオキシベンゾン12.5-200mg/kgを13週間、局所投与した。精巣上体の精子密度の増加が見られたが、それ以外に、オキシベンゾンによる所見は何れも見られなかった。2) (French, 1992)

雄Sprague-Dawleyラットに軟膏を基剤にしてオキシベンゾン100mg/kgを1日2回、4週間、皮膚に塗布した。体重、体当たり肺重量、血液及び臨床化学的検査値に影響はなかった。病理所見も対照群に比べて有意な変化はなかった。顕著な外形異常も観察されなかった。この他、一過性に血中グルタチオン濃度の変動が見られた。フェニバルピタール前駆質は、オキシベンゾンの代謝を酸化させ、ヒドロキシ体が増加したが、O-メチルグルタチオン体の増加はなかった。この結果から、本条件での試験では、ラットに毒性がないことが示唆された。2) (Okereke et al. 1985)

口遺伝毒性

ネズミサルモネラ菌による復帰変異原性試験で、代謝活性化系存在下で弱い変異原性を示した。チヤイニーズラムスター由来細菌によるin vitro染色体異常試験で、代謝活性化系存在下で姉妹染色分体交換と染色体異常を誘発した。オキシベンゾンを19週投与したマウス骨髄細胞による小核試験で、小核の増加は見られなかった。2) (French, 1982)

ショウジョウバエの体軸変異と組換え(SMART)試験として、多量毛の雄と異型接合の雌を交配した幼虫に、オキシベンゾン0、3000、3500ppmあるいは陽性対照としてジメチルニトロソアン(DMN)25ppmを72時間暴露した。オキシベンゾン処理群は、非暴露群と比べて有意な単あるいは多量スポットの増加は見られなかった。DMN処理した幼虫は、非暴露群と比べて有意な単あるいは多量スポットの増加が見られた。オキシベンゾンの染色体異常誘発能の評価のためにラット骨髄細胞によるin vivo遺伝発生試験を行った。Sprague-Dawleyラットにオキシベンゾン0.0、0.5、1.87あるいは5mg/kgの単回投与、あるいは5mg/kg/dayを1日1回、5日間反復単独経口投与した。陽性対照として、シクロホスファミド(CP)20mg/kgが同じ投与方法で投与された。コルヒチンで成長を遅延させた骨髄細胞が単回投与後8、12時間後、反復投与では最終投与後12時間後に採取された。いずれの投与方法においても、オキシベンゾンのどの濃度でも、染色体異常の有意な増加をもたらしなかった。これらの試験結果から、オキシベンゾンはin vivoで遺伝子毒性を有しないことが強く支持される。2) (Robinson SH et al., 1994)

口癌原性
該当文献なし

口生殖発生毒性

雄B6C3F1マウス各10匹に13週間(週5日投与)、オキシベンゾン0、10、20、100、あるいは400mg/kg/dayを局所投与した。91日後(あるいは中間点で)マウスを安楽死させ、精巣上体精子濃度、活動性及び異常精子の比率、精巣細胞濃度を測定した。オキシベンゾンはどの測定ポイントでも体重増加や雄性生殖パラメータに影響がなかった。このことは、雄B6C3F1マウスに400mg/kg/dayという高投与量においても、生殖毒性がないことを示していた。2) (Daston et al., 1993)

口局所刺激性

該当文献なし

口その他の毒性

エストロゲン様作用
エストロゲン様作用
8種の紫外線(UVA、UVB)除去剤のエストロゲン様作用について、in vitro及びin vivoで調査した。MCF-7乳癌細胞での試験において、オキシベンゾンを含む5つの化合物は、細胞増殖の増加のED50濃度(中央値)が1.58-3.72µMであり、1化合物は不活性であった。4日間、初経で化合物を与えた未胎Long-Evansラットを用いた子宮発達への影響を見た試験では、オキシベンゾン(1525mg/kg/dayで活性あり)は、僅かな子宮重量の増加が見られた。2) (Schlumpf, et al., 2001)

口ヒトにおける知見

15名の青年男性と17名の閉経後の女性からなる32名の健康志願者に3種類の日焼け止め剤を2週間投与(1週目は日焼け止め剤なし、2週目は日焼け止め剤あり)の単盲試験が行われ、10%(w/w)濃度の日焼け止め剤をクリーム基剤にしてオキシベンゾンを2mg/cm2を全身に毎日、局所投与した。最大血中濃度は、女性では200ng/mL、男性では300ng/mLであり、尿中でも検出された。生体ホルモンSH、LHは変動なく、テストステロンは2週間の間に僅かな変動が見られた。血清エストロゲンとインヒピン B濃度の僅かな変動が男性のみ見られた。ホルモン濃度のこれらの変動は、日焼け止め剤の種類との関連はなかった。2) (Janjua, et al., 2004)

種々の日焼け止め剤について、患者を用いてパッチテスト及び光パッチテストを行い、オキシベンゾンでは、直接及び遅延型の過敏反応が観察された。パッチテストの陽性は、光で増強された。日焼け止め剤の抗原であるオキシベンゾンは、パッチテスト及び光パッチテストの両方で接触性アレルギーと遅延型の過敏反応をきたした。パラアミノ安息香酸(PABA)とそのエステルは増感剤として知られているが、PABAを含有していない日焼け止め剤中のベンゾフェノン、特にSPF8以上の日焼け止め剤ではより顕著になる。2) (Landers M et al., 2003)

口引用文献

1) Merck Index 2001; 13ed: 7028

2) French JE. NTP technical report on the toxicity studies of 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenone (CASNo.131-57-7) Administered Topically and in Dosed Feed to F334/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxicol. Rep. Ser. 1982; 21: 1-E14
3) Okereke GS, Barst SA, Abdel-Rahman, MS. Safety evaluation of benzophenone-3 after dermal administration in rats. Toxicol. Lett.; 1985; 80(1-3): 61-7
4) Robinson SH, Odio MR, Thompson ED, Aardema MJ, Kraus AL. Assessment of the in vivo genotoxicity of 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone. Environ. Mol. Mutagen. 1994; 23(4): 312-7
5) Daston GP, Getting SD, Carlton BD, Chudkowiak M, Davis RA, Kraus AL, Luke CF, Ouellette RE, Re TA, Hoberman AM et al. Assessment of the reproductive toxic potential of dermally applied 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone to male B6C3F1 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 1993; 20(1): 120-4
6) Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. Environ. Health Perspect. 2001; 109(3): 239-44
7) Janjua NR, Mogensen B, Anderson AM, Petersen JH, Henriksen M, Skakkebaek NE, Wulf HC. 2004; J. Invest. Dermatol. 123(1): 57-61
8) Landers M, Law S, Storrs FJ. Contact urticaria, allergic contact dermatitis, and photoallergic contact dermatitis from oxycbenzone. Am. J. Contact Dermat. 2003; 14(1): 33-4

| メニューへ |