

和名 クレゾール
 英文名 Cresol

CAS 1319-77-3

別名

収載公定書 JP(14) 粧原規・粧配規(1999) USP/NF(28/23) EP(5)(Cresol, crude)

用途 防腐剤, 保存剤

最大使用量

静脈内注射 20mg、筋肉内注射 20mg、皮下注射 158.2mg

JECFAの評価

ADI(1日摂取許容量): 現在の使用を認める。コメント: 香料料として使用したとき、現在の摂取レベルでは、安全性に問題はない。

単回投与毒性

o-クレゾール

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 1470	Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾ Deichmann & Witherup (1944) ²⁾ FDRL (1975) ³⁾ Bio-Fax (1969) ⁴⁾
	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 1350	
	<input type="checkbox"/> 50% in oil	<input type="checkbox"/> 360	
	<input type="checkbox"/> Undiluted	<input type="checkbox"/> 121	
マウス	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 344	Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾
ウサギ	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 940	Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾

m-クレゾール

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 2010	Pereima (1975) ⁵⁾ Deichmann & Witherup (1944) ²⁾ Mellon Institute (1949) ⁶⁾ Bio-Fax (1969) ⁴⁾
	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 2020	
	<input type="checkbox"/> 10% in water	<input type="checkbox"/> 520	
	<input type="checkbox"/> Undiluted	<input type="checkbox"/> 242	
マウス	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 600	Pereima (1975) ⁵⁾ Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾
	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 828	

p-クレゾール

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 1430	Pereima (1975) ⁵⁾ Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾ Deichmann & Witherup (1944) ²⁾ Bio-Fax (1969) ⁴⁾
	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 1460	
	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 1800	
	<input type="checkbox"/> Undiluted	<input type="checkbox"/> 207	
マウス	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 440	Pereima (1975) ⁵⁾ Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾
	<input type="checkbox"/> 10% in oil	<input type="checkbox"/> 344	

反復投与毒性

短期反復投与試験データを参照

□ 遺伝毒性

In vivoデータを参照

□ 癌原性

クレゾールの発癌性に関する十分なバイオアッセイや長期試験はない。2つの試験でクレゾールは腫瘍増殖活性を持つとされている。しかしながら、クレゾールの発癌性に関する結論はまだ出ていない。

マウス

マウス皮膚塗布モデルでクレゾールの腫瘍増殖作用について検討した。27から29匹のグループのマウスに発癌物質である9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセンを皮膚に単回塗布し、その後o-, m-, p-クレゾールの20%ベンゼン溶液を週に2回、12週間塗布した。これらの3種のクレゾール異性体に関連した死亡はみられなかった。12週の時点で生存マウス1匹あたりの平均皮膚乳頭腫数と最低1個の乳頭腫を有するマウスの割合はクレゾール群で増加していた。腫瘍形成促進作用はo-クレゾールが最も大きく、p-クレゾールが最も小さかった。クレゾール塗布による腫瘍はみられなかった。当試験におけるクレゾールの溶剤は発癌物質として知られているベンゼンであったが、ベンゼン塗布の対照群には乳頭腫がみられなかったため、ベンゼンの存在が当結果に影響しなかったようである。以上の試験は、クレゾールに腫瘍促進作用があることを示唆している。(Boutwell & Bosch, 1959 38)

o-クレゾール1mgをベンゾ(a)ピレン1mgと一緒に、マウスに1週間に2回、30週間経口投与した。ベンゾ(a)ピレンでは腫瘍の発生率と悪性率が増加し、腫瘍進行の期間が短縮したが、o-クレゾール高容量(10mg)と低用量(0.02mg)ではみられなかった。o-クレゾールをベンゾ(a)ピレンの前又は後に投与した場合では、反対の影響がみられ、発癌性を減少させた。(Yanysheva et al., 1993 39)

□ 生殖発生毒性

ラット

構造活性と妊娠毒性及び発達毒性との関連性についてp-クレゾール等を含むフェノール化合物を検討した。妊娠ラットに妊娠11日目にp-クレゾールを0, 100, 330, 670, 1000mg/kg/日を胃管にて経口摂取した。投与数時間後の臨床症状を観察し、妊娠10, 11, 12, 14, 17, 21日目に体重を測定した。仔の体重と生育能は生後1, 3, 6日に検査した。いかなる奇形をも記録し、死亡及び衰弱仔は剖検した。仔ラットが離乳した後、母ラットを屠殺し、子宮の着床痕をカウントした。周産期に流産した仔の数は子宮着床痕数と生後6日の生存仔ラットの数の差としてカウントした。離乳後の仔は剖検し、検査した。フェノール群では670, 1000mg/kg/日投与した母ラット仔に後足麻痺及び尾の奇形がそれぞれ21%, 27%にみられた。p-クレゾール群では330 mg/kg/日以上を投与した母ラットで体重が減少した。周産期流産数の統計学的有意な増加はみられなかった。(Kavlock, 1990 40)

o-, m- and p-クレゾールのラット2世代生殖試験を行った。コーンオイルに溶かした各異性体について1群雄雌各25匹のSprague-Dawley CDラットに0, 30, 175 or 450 mg/kg bw/日を出産前10週間、胃管により投与した。雌に対しては、交尾期間、出産期、授乳期も投与を継続した。離乳後、雄雌の生仔に親と同量のクレゾールを11週間投与した。F₀ 雌のケースと同様、F₁ 雌についても交尾期間、出産期、授乳期も投与を継続した。F₂ 仔は離乳時にすべて屠殺した。これら3種のクレゾール異性体は親ラットに有害な影響を引き起こした。F₀ ラットでは、死亡、体重増加の低下、臨床症状(活動性の低下、運動失調、痙攣、振戦、虚脱、呼吸困難、着色尿、口周囲湿気)等の有害な影響が450 mg/kg投与群にみられた。F₁ ラットでは、175 mg/kgで同様のいくつかの有害な臨床症状がみられた。しかしながら親に有害な影響を引き起こした量であっても、生殖機能または生殖器の形態への影響は認められなかった。m-クレゾール450mg/kg群のF₀ 雄にみられた精子数の減少、精巣萎縮は剖検による変化または特性できないストレスによるものであった。p-クレゾール450mg/kg群の数匹のF₁ 雄にみられた精子数減少は、同様にクレゾール投与に起因するものではないと考えられる。(BRRC, 1989a,b,c 41, 42, 43)

o- または p-クレゾール600mg/kg bw、m-クレゾール450mg/kg bwを胃管にて13週間毎日摂取したラットにおいて、精巣への有害な影響は認められなかった。(MBA, 1988a,b,c 10, 11,

トリクレゾール(o-, m- and p-クレゾールの混合物)の生殖器への影響を白色ラットで検討した。空気中0, 0.6, 4.0 mg/m³のトリクレゾールを4ヶ月間(1日の暴露量は不明)ラットに暴露させた。4 mg/m³群では卵巣に機能的及び構造的な影響が認められた。機能的な影響としては発情間期ステージの短縮を伴う発情期サイクルと発情期サイクルステージの延長がみられ、形態学的分析では初期卵胞数減少と卵胞閉鎖の増加がみられた。0.6 mg/m³群でも同様に形態学的変化が認められた。(Pashkova (1972 44), 1973 45))

3種のクレゾール異性体について、ラットの2世代にわたる生殖試験を実施した。いずれの異性体も発生期間中の同時期に仔の体重に影響を及ぼした。仔の体重低下または成長遅延のほとんどは、450mg/kg bw/日群にみられた。また、親ラットにおいてもこの用量では明らかな影響がみられた。低用量群における体重変動(特にm-クレゾール投与群において)はクレゾール投与によるものかどうかは明らかではない。さらにm-クレゾール450mg/kg群ではF₂仔の誕生から授乳期までの生存数を減少させた。(BRRC, 1989a, b, c 43, 47, 48))

発生毒性スクリーニング試験で、p-クレゾールは410 mg/kg bwの投与で親への毒性(体重増加の低下)を引き起こした。しかし、着床後胚死亡または仔体重への影響は見られなかった。(Kavlock, 1990 40))

ラット胎芽をin vitroで培養した試験では、p-クレゾールは成長(頭部から臀部までの長さ、中胚葉節数、DNA量)に用量依存的な影響がみられ、また形態的異常(後肢欠損、全尾欠損)を引き起こしたが、これらの結果の有意性は明らかでない。(Oglesby et al., 1992 49))

ラット、マウス

F344/N ラット及び B6C3F₁ マウスにo-クレゾールまたはm-/p-クレゾールを食餌に混入して13週投与し、精子運動、精子濃度及び発情期サイクルについて検討した。o-クレゾール及びm-/p-クレゾールの混餌量は、ラットでは双方1880, 7500 or 30 000 mg/kgであり、マウスでは、o-クレゾールは、1250, 5000, 20 000 mg/kg、m-/p-クレゾールは、625, 2500, 10 000 mg/kgである。ラット、マウス共に、いずれの群においても精子運動または精子濃度への影響は認められなかった。o-クレゾール30 000 mg/kg群では、マウスで発情期サイクルの期間の延長が見られた。有意ではないが同様な傾向がラットでも認められた。体重減少は、この影響によるものとは思われなかった。m-/p-クレゾールでは、ラットの7500 and 30 000 mg/kg群で発情期サイクル期間の延長が見られたが、体重変化とは関連性はなかった。マウスでは発情期サイクルに影響は認められなかった。(The US NTP, 1992 7))

マウス

CD-1 Swissマウスにo-クレゾールまたはm-/p-クレゾール混合物(59%+41%)を食餌に混入して14週投与し、継代投与による生殖毒性を検討した。食餌中のo-クレゾールの濃度は0.05, 0.2, 0.5% (500, 2000, 5000 mg/kg diet)であり、m-/p-クレゾールのそれは0.25, 1.0 and 1.5% (2500, 10 000, 15 000 mg/kg diet)である。m-/p-クレゾール5%(2100 mg/kg bw/日に相当)群では、仔のサイズが有意に減少し(対照群の80%)、2回目から5回目の出産の累積日数が3日から4日に延長した。対照群と1.5% m-/p-クレゾール混合物とのクロスオーバー繁殖で、両親がクレゾール投与を受けていたFoマウスの生存仔(F₁)の補正体重に低下が見られた。高用量のFo雄では体重(90%)低下と精嚢相対重量の低下がみられ、雄の腎臓及び肝臓の相対重量はそれぞれ1.0%、1.5%群で増加していた。雌では、すべての用量で肝臓の相対重量が増加していた。これは、体重減少(94%)に伴うものであった。1.0, 1.5%のm-/p-クレゾール群では、離乳前と離乳後の成長及び生存率に影響がみられた。F₁世代において、m-/p-クレゾールの混合物は生殖能に影響を及ぼさなかったが、F₁出生後の成長と生存率及びF₂生存仔の体重は1.5%群で低下した。剖検所見では、1.0, 1.5%群でF₁雄の体重、精嚢の相対重量、前立腺重量に低下がみられた。雌では、1.0, 1.5%群で体重が減少した。肝臓及び腎臓の相対重量の増加が雌雄のすべての用量群にみられた。

o-クレゾールでは、0.5%までの用量(550 mg/kg bw/日に相当)ではいずれの世代においても生殖器と一般的な毒性パラメーターに影響を及ぼさなかった。以上、1.0%以上のm-/p-クレゾールの混合物は、成熟ラットで軽度の生殖毒性を引き起こし、出生後の有意な毒性が観察されたと結論づけている。o-クレゾールは、本試験の用量範囲では影響はなかった。(Izard et al., 1992 46))

ラット、ウサギ

ラット及びウサギを用い、o-, m-, p-クレゾールの発生毒性試験を行った。1群25匹の受精雌

ラットに、コーンオイルに混ぜた各異性体の0, 30, 175, 450 mg/kgを胃管チューブで妊娠6から15日目まで投与した。母ラットに対する影響は、3つの異性体すべて450mg/kgで明らかであった: 死亡、食餌摂取量減少、体重増加の低下、臨床症状(可聴呼吸、活動性低下、痙攣、振戦)。m-クレゾールではいずれの用量においても胎仔の成長に影響がなかったが、o-クレゾールとp-クレゾールでは450mg/kgで軽微な胎仔毒性がみられた(それぞれ両側脳室の拡張発現率の増加とわずかな骨格異常)が、これらは母親毒性により二次的に発現したものである。

ウサギの試験では、1群14匹の受精雌ウサギに、コーンオイルに混ぜた各クレゾール(0, 5, 50, 100 mg/kg bw/日)を胃管チューブで妊娠6から18日目まで投与した。可聴呼吸、眼脂、活動性低下、死亡(p-クレゾールのみ)を含む母ウサギへの影響は、50mg/kg以上の群でみられた。o-クレゾールの100 mg/kg群では胎仔毒性が認められた(頭部表皮下血腫発現率の増加及び胸骨分節骨化不全)。m-及びp-クレゾールでは、今回の用量範囲内では発生学的影響は認められなかった。(BRRC, 1988a,b 41, 42))

ミンク

雄雌ミンクに、o-クレゾール 0, 100, 400 または 1600 mg/kg dietを食餌に混ぜて、交尾前2ヶ月間及び離乳まで投与した。1600 mg/kg dietを投与した親(F₀)には有害な影響が認められた(雄での体重増加の低下、肝臓の相対重量増加、赤血球数増加)。しかし、それらの第一世代(F₁)では、生殖器への影響は認められなかった。1日の投与量は体重あたり雄では、0, 5, 25 and 105 mg/kg bwに、雌では、0, 10, 40 and 190 mg/kg bwに相当する。(Hornshaw et al., 1986 8))

フェレット

精巣重量の増加が食餌中o-クレゾール 2520と4536 mg/kgを投与したフェレットに認められた。(Hornshaw et al., 1986 8))

局所刺激性

皮膚、眼への刺激

ウサギにクレゾール(o-, m-, p-クレゾールまたはこれら3異性体の混合物) 0.5 mlを4時間皮膚に塗布したところ、明瞭かつ不可逆的な組織破壊が認められた。(Vernot et al., 1977 50))

重篤な皮膚及び眼への刺激が他の試験でも報告されている。(Mellon Institute, 1949 51); Bio-Fax, 1969 4); Younger Labs, 1974 52); FDRL, 1975 3); Scientific Associates, 1976 53); Dow Chemical, 1978 54))

眼への刺激は、高用量のクレゾール(o-クレゾールとクレゾール混合物)を空気中で一時的に暴露させたラット及びマウスにおいても認められている。(Campbell 1941 55); FDRL, 1975 3); Dow Chemical, 1978 54))

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

誤用

一般的に報告されるクレゾール毒性の症例は、クレゾール含有物質の誤飲または、故意の摂取である。

クレゾールには強力な刺激性があり、摂取すると口や喉の火傷、腹痛、嘔吐を引き起こす。(Isaacs, 1922 56); Jouglard et al., 1971 57); Wiseman et al., 1980 58))

ヒトに摂取されたクレゾールによる症状は、まず最初に中枢神経系、血液、腎臓に現れる。肺、心臓、肝臓における影響も報告されている。(Isaacs, 1922 56); Labram & Gervais, 1968 59); Chan et al., 1971 60); Jouglard et al., 1971 57); Cote et al., 1984 61); Minami et al., 1990 63))

クレゾール経口摂取時の毒性について2症例の報告がある。1症例は、クレゾールを50%含有する消毒剤を約250mL飲んだ女性の症例である。患者は、摂取2時間後に病院に搬送された

時、昏睡状態であったが、10時間後には意識が回復した。血液学的変化がみられた。入院7時間以内に赤血球グルタチオンレベルが明らかに減少し、メタヘモグロビン血症がみられた。3日以内に広範囲のハインツ小体の出現とともに重篤なヘモグロビン血症と血色素尿が認められ、血管内溶血が発現したことを示していた。患者は翌日、急性血管内溶血による血栓形成及び腎不全により死亡した。剖検では、肝臓と腎臓に中等度の脂肪変質、糸球体にフィブリンの固まり、血管内血栓と一致する管状変性がみられた。著者は、同じクレゾール含有消毒剤100mLを飲んだ後に回復した別の女性の症例についても報告している。患者は、摂取後1.5時間後に病院に搬送された時、半ば意識はあった。入院時、血液検査でメタヘモグロビンが検出されたが、6時間後には消失していた。ハインツ小体は入院後6時間で観察されたが、2日以内に消失していた。(Chan et al., 1971 60))

溶血性貧血及び関連性のある症状は他の症例報告においても述べられている。クレゾールを12%混ぜた原油蒸留液である“浸透力の強い油”100mLを飲んだヒトにみられるハインツ小体形成、ヘモグロビン血症、血色素尿は、溶血性貧血の根拠となる。(Cote et al., 1984 61))

濃縮したクレゾール混合物約250mLを飲んだヒトではクレゾール摂取2週間は、重篤な溶血性貧血が発現する。(Jouglard et al., 1971 57))

入院2時間前にクレゾール含有消毒液を飲んだヒトにおいて、入院時、暗色尿及びメタヘモグロビン血症がみられた。メタヘモグロビンの血中濃度を定期的に測定したところ、入院15時間後に著しく増加していた。患者はその後、輸血を行い、その後はメタヘモグロビン濃度は、正常値に低下し、患者は回復した。(Minami et al., 1990 63))

クレゾール混合液を500mLから750mL飲んだ女性についての症例報告がある。45分後に入院した時、患者は昏睡状態であり、多形心室性期外収縮を伴う頻脈がみられた。入院24時間後に一時的な心室細動の後に、心停止となった。剖検で、最も注目すべき所見は、腎臓の近位尿細管の広範囲の好酸球性壊死であった。医師によると、この障害は死亡前に発現したものであり、クレゾールの標的臓器を示していると考えられるとしている。気管支上皮細胞の汎発性壊死も死亡前に発現したと考えられた。肺浮腫及び出血もみられたが、これは死亡によるものであった。他の臓器にみられた汎発性の壊死も死亡によるものであった。(Labram & Gervais, 1968 59))

25-50%のクレゾールを含む消毒液を4-120mL摂取した五二症例のクレゾール中毒症状について報告がある。口、喉の火傷、腹痛、嘔吐が一般的なクレゾール中毒の症状であった。昏睡も多く発現していた。いくつかの症例では、摂取直後に意識消失がみられ、14時間以上継続していた。数症例でみられた腎臓への刺激性とphenolsulfonephthalein排泄の低下は、腎臓への影響が発現したことを示唆していた。暗色尿はほとんどの症例でみられ、これはヘモグロビン尿症によるものであった。血液異常はみられなかったが、血液検査の詳細は報告されていない。いくつかの血液学的変化(例えば、メタヘモグロビン血症、ハインツ小体形成)は見落とされた可能性がある。52症例中2例のみが死亡した。死亡した両症例はクレゾール摂取30分以内に死亡していた。(Isaacs, 1922 56))

45mL以上のクレゾールを摂取後、入院した32歳男性の症例報告がある。この患者は入院時、意識はあったが、その後12時間の間に頻脈と収縮期血圧低下が発現した。血清総フェノール値は、入院後24時間で上昇した。患者は心筋不全と肺浮腫のため4日後に死亡した。(Arthurs et al., 1977 62))

クレゾール中毒の症例は、経口摂取だけでない。皮膚への暴露事故が報告されており、皮膚腐食が発現している。(Herwick & Treweek, 1933 64); Green, 1975 65); Wiseman et al., 1980 58); Pegg & Campbell, 1985 66))

ある1症例においては、暴露1年後も傷跡が消えずに残っていた。(Herwick & Treweek, 1933 64))

皮膚暴露による全身への影響も報告されている。患者は1歳の子供でクレゾール製品(90%クレゾール水溶液)20mLを頭にこぼした。火傷がみられた顔、頭皮のクレゾール接触部分は、体表積の約7%であった。子供は5分後に昏睡状態となり、4時間以内に死亡した。剖検では、肺の出血性浮腫、肺の中心葉から中心部の広範囲壊死、腎臓の肥大と尿細管壊死、脳のうっ血及び肥大がみられた。(Green, 1975 65))

□ 引用文献

- 1) Uzhdavini ER et al., *Gig Tr Prof Zabol*, 1976; 9: 53-55.
- 2) Deichmann WB et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 1944; 80: 233-240.
- 3) FDRL (1975) Acute toxicity studies of ortho-cresol in rats and rabbits. Saddle Brook, New Jersey, Food and Drug Research Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS206095).
- 4) Bio-Fax (1969) Toxicity data sheets for o-, p-, and m-cresol. Northbrook, Illinois, Industrial Bio-Fax Laboratories, Inc. Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS205862).
- 5) Pereima VL (1975) Inhalational effect of cresol isomers at low concentrations and means for improving detoxication processes in experiments on white rats. Lvov Univesity, pp 86-90 (Dissertaton).
- 6) CIIT (1983) Preliminary results of in vivo and in vitro sister chromatid exchange assays on cresol isomers and of an immunological evaluation of o-cresol. Research Triangle Park, North Carolina, Chemical Industry Institute of Toxicology (Report to the US Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances) (CIIT Docket No. 12283).
- 7) US NTP (1992) Toxicity studies of cresols (CAS nos. 95-48-7, 108-39-4, 106-44-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, Noth Carolina, National Toxicology Program.
- 8) Hornshaw TC et al., *Environ Toxicol Chem*, 1986; 5(8): 713-720
- 9) Uzhdavini ER et al., *Inst Gig Prof Zabol*, 1972; 7: 115-119 (in Russian).
- 10) MBA (1988a) Subchronic toxicity of ortho-cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency).
- 11) MBA (1988b) Subchronic toxicity of para-cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to US Environmental Protection Agency).
- 12) MBA (1988c) Subchronic toxicity of meta-cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency).
- 13) Douglas G.R et al., *Water Chlorination Environ. Impact Health Effects*, 1980; 3, 865-880.
- 14) Florin I et al., *Toxicology*, 1980; 15, 219-232.
- 15) Haworth S et al., *Environ. Mutag.*, 1983; 5 (Suppl. 1), 3-142.
- 16) Massey IJ et al., *Environ. Toxicol. Chem.*, 1994; 13, 1743-1752.
- 17) Nestmann ER et al., *Mutat. Res.*, 1980; 79, 203-212.
- 18) Pool BL et al., *Food Chem. Toxicol.*, 1982; 20, 383-391.
- 19) Cheng M et al., *Mutat. Res.*, 1984; 137, 51-55.
- 20) Jansson T et al., *Mutat. Res.*, 1986; 169, 129-139.
- 21) Jansson T et al., *Mutat. Res.*, 1988; 206, 17-24.
- 22) Litton Bionetics (1981) Sister chromatid exchange assay, Ames assay, mouse lymphoma forward mutation assay, and cell transformation on o-cresol. Unpublished data submitted to EPA/OTS (Fiche no. OTS0517531).
- 23) Hazleton Labs (1988a) Mutagenicity tests on o-, m-, and p-cresol in an in vitro cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in CHO cells. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517691).
- 24) Hazleton Labs (1988b) Mutagenicity tests on o-cresol in the in vitro transformation of BALB/C-3T3 cells assay in the presence of rat liver cell activation system. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517697).
- 25) Pool BL et al., *Mutat Res*, 1989; 213:61-72.
- 26) Hazleton Labs(1988c) Mutagenicity tests of p-cresol and m-cresol in a mouse lymphoma mutation assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517693)
- 27) Hazleton Labs (1988e) Mutagenicity tests on meta-cresol in a rat primary hepatocyte

- unscheduled DNA synthesis assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517692)
- 28) Hazleton Labs (1988d) Mutagenicity tests on meta-cresol and para-cresol in the in vitro transformation of BALB/C-3T3 cells assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517694)
- 29) Hazleton Labs (1988f) Mutagenicity tests on m-cresol in the in vitro transformation of BALB/C-3T3 cells assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517698)
- 30) Moore SP et al., Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, 1983; 29: 149-153.
- 31) Daugherty JP et al., Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1986; 54(1): 133-136
- 32) Litton Bionetics (1980) Sister chromatid exchange assay, Ames assay, mouse lymphoma forward mutation assay, and transformation assay for a sample containing 33-1/3% each ortho-, meta-, and ara-cresol. Kensington, Maryland, Litton Bionetics, Inc. (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517528).
- 33) Hazleton Labs (1989d) Mutagenicity test on ortho-cresol (lot number RC645A) Drosophila melanogaster sex-linked recessive lethal test (HLA study No. 10004-0-461). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington).
- 34) Hazleton Labs (1989a) Dominant lethal assay in mice: ortho-Cresol CRE-9.1-DL-HLA (HLA study No. 10004-0-471). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington)
- 35) Hazleton Labs (1989c) Mutagenicity test on cresol program panel sample #2 meta-cresol in the mouse bone marrow cytogenetic assay (HLA study No. 10002-0-451). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington).
- 36) Hazleton Labs (1989e) Mutagenicity test on para-cresol (lot number 1206, batch 807) Drosophila melanogaster sex-linked recessive lethal test (HLA study No. 10003-0-461). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington).
- 37) Hazleton Labs (1989b) Dominant lethal assay in mice: para-Cresol CP945 (HLA study No. 10003-0-471). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington)
- 38) Boutwell RK et al., Cancer Res, 1959; 19: 413-424
- 39) Yanysheva NYA et al., Environ Health Perspect, 1993; 101(Suppl. 3): 341-344
- 40) Kavlock RJ, Teratology, 1990; 41: 43-49
- 41) BRRRC (1988a) Developmental toxicity evaluation of o-, m-, or p-cresol administered by gavage to Sprague Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517695)
- 42) BRRRC (1988b) Developmental toxicity evaluation of o-, m-, or p-cresol administered by gavage to New Zealand white rabbits. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517695)
- 43) BRRRC (1989a) Two-generation reproduction study of o-cresol (CAS No. 95-48-7) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 51-614) (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association Cresols Panel, Washington)
- 44) Pashkova GA (1972) [Special effects of cresol and phosphoryl chloride on the endocrine glands.] Kuibyshev, USSR, Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Hygiene, pp 203-204 (Scientific Publication No. 7) (in Russian).
- 45) Pashkova GA (1973) [Comparative evaluation of the gonadotrophic and general toxic effect of tricresol, phosphoryl chloride and tricresylphosphate.] In: [Problems in labour hygiene, occupational pathology and toxicology in the production and testing of phosphor o-organic plasticizers.] Moscow, pp 86-90
- 46) Izard PA et al., Toxicologist, 1992; 12: 198 (Abstract)
- 47) BRRRC (1989b) Two-generation reproduction study of p-cresol (CAS No. 106-44-5)

- administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 52-512) (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association Cresols Panel, Washington).
- 48) BRRC (1989c) Two-generation reproduction study of m-cresol (CAS No. 108-39-4) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 51-634) (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association Cresols Panel, Washington).
- 49) Oglesby LA et al., *Teratology*, 1992; 45(1): 11-34
- 50) Vernot EH et al., *Toxicol Appl Pharmacol*, 1977; 42: 417-423
- 51) Mellon Institute (1949) The acute toxicity of m-cresol. Pittsburgh, Pennsylvania, Mellon Institute of Industrial Research (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517523)
- 52) Younger Labs (1974) Skin irritation in albino rabbits after application of o-, m-, and p-cresol. St. Louis, Missouri, Younger Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517499).
- 53) Scientific Associates (1976) Skin corrosiveness test in rabbits. St. Louis, Missouri, Scientific Associates, Inc. (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS206095)
- 54) Dow Chemical (1978) Acute toxicological properties and industrial handling hazards of cresol (ortho, meta, para isomers). Midland, Michigan, Dow Chemical Company (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS206146).
- 55) Campbell I, *Soap Sanit Chem*, 1941; 17(4): 103.
- 56) Isaacs R, *Ohio State Med J*, 1992; 18: 558-561
- 57) Jouglard J et al., *le cresyl. Mars Med*, 1971; 108: 425-431
- 58) Wiseman HW et al., *Postgrad Med J*, 1980; 56(653): 166-168
- 59) Labram C et al., *Sem Hop Paris*, 1968; 44: 3029-3031
- 60) Chan TK et al., *Blood*, 1971; 38: 739-744
- 61) Cote Ma et al., *Can Med Assoc J*, 1984; 130(10): 1319-1322
- 62) Arthurs GJ et al., *Anesthesia*, 1077; 32:642-643
- 63) Minami M et al., *Biomed Biochim Acta*, 1990; 49(2-3): 5327-5333
- 64) Herwick RP et al., *J Am Med Assoc*, 1033; 100: 407-408
- 65) Green MA, *Med Sci Law*, 1975; 15: 65-66
- 66) Pegg SP, Burns, 1985; 11(4): 294-296

|メニューへ|

和名 クレゾール酸
英文名 Cresylic Acid

CAS
別名 Hydroxymethylbenzene、Methylphenol
収載公定書
用途

投与経路 殺虫剤

以下については【クレゾール】を参照

- 最大使用量
- 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 クロスカルメロースナトリウム
英文名 croscarmellose sodium

CAS 526-95-4

別名 Ac-Di-Sol

収載公定書 薬添規(2003)

用途 賦形剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤

最大使用量
経口投与300mg

単回投与毒性
該当文献なし

反復投与毒性
ラット

1群雌雄各20匹のSprague-Dawleyラットを用い、0(対照群),10000, 50000ppmのクロスカルメロースNa(Ac-Di-Sol)を食餌に混ぜて90日間連続投与し、亜慢性毒性試験を実施した(10000ppmは雄で757、雌で893mg/kg/日に相当。50000ppmは雄で3922、雌で4721mg/kg/日に相当)。いずれの群においても死亡率、臨床症状、血液検査または血清化学パラメータ、摂餌量、肉眼的所見に異常はみられなかった。雄の高用量群では最後の3週間、体重増加に抑制がみられた。唯一、投与に関連して観察された組織学的変化は、雌の高用量群でみられた腎臓の石灰化である。この変化は、Ac-Di-Solの特別な影響によるものとは考えられず、むしろAc-Di-Solに結合したナトリウムの高用量摂取によるナトリウム腎排泄及び尿中pHの上昇による二次的な影響と考えられた。

下記生殖発生毒性試験と併せて、Ac-Di-Solの最大無作用量(NOAEL)は食餌中50000ppであり、これは雄雌それぞれ3922及び4721mg/kg/日に相当する。以上の試験より、製薬、食品サプリメント、甘味料等の経口摂取適応においてAc-Di-Solは安全に使用できるという結果が支持された。¹⁾(Freeman C .et al. 2003)

以下については該当文献なし

遺伝毒性
 癌原性

生殖発生毒性
ラット

1群雌雄各20匹のSprague-Dawleyラットを用い、0(対照群),10000, 50000ppmのクロスカルメロースNa(Ac-Di-Sol)を食餌に混ぜて妊娠6日から15日まで連続投与し、発達毒性試験を実施した(10000ppmは雄で757、雌で893mg/kg/日に相当。50000ppmは雄で3922、雌で4721mg/kg/日に相当)。母親、胎仔及び生仔に異常はみられなかった。¹⁾(Freeman C .et al. 2003)

以下については該当文献なし

局所刺激性
 その他の毒性
 ヒトにおける知見

□引用文献

1) Freeman C, Weiner ML, Kotkoskie LA, Borzelleca J, Butt M., Int J Toxicol.2003 ;May-Jun; 22(3):149-57

|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 クロスポビドン
英文名 crospovidone

CAS 9003-39-8

別名 polyvinylpyrrolidone(PVP)

収載公定書 薬添規(2003) USP/NF(27) EP(4)

用途 賦形剤, 崩壊剤

最大使用量
経口投与120mg

単回投与毒性

LD₅₀¹⁾
Poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) homopolymer
ラット: 12 g/kg

反復投与毒性
イヌ

イヌにPVP(2、5、10%混餌、雌雄各2匹/群)を投与したが体重、臨床症状、腫瘍発生に影響は認められなかった。細網内皮系細胞に軽度の腫脹が認められたが、その他に肉眼的あるいは組織病変はみられなかった。²⁾

遺伝毒性
PVPの変異原性

サルモネラを用いた復帰突然変異試験(代謝活性化法含む)で10000µg/plateで陰性。³⁾

癌原性

6週齢のマウスに平均分子量22万および30万のPVP粉末を200mg皮下投与し、23ヵ月後に屠殺した。分子量30万のPVPでは1/50例に細網肉腫が、分子量22万のものでは3/50例にリンパ肉腫が認められた。無処置の75例では25ヶ月の観察期間中、腫瘍の発生は認められなかった。⁴⁾

PVP粉末500mgを雌性ラット20例に投与した。4例に細網肉腫が発生した。200mg単回投与では5/30例に、反復では2/30例に細網肉腫が発生した。無処置群での悪性腫瘍の発生頻度は17/200例であった。⁴⁾

投与部位の肉腫の発生が13/30例のラットで認められた。(6%PVP/水,73週間隔週投与)が、生理食塩液では認められなかった。⁴⁾

PVP200mgを50例の雌雄マウスに23ヶ月間腹腔内投与した。その結果、リンパ肉腫が3例に、細網肉腫が1例に発生した。⁴⁾

120例のラット(雌)にPVP500mgを腹腔内投与した。13例の良性腫瘍及び29例の悪性腫瘍が観察された。コントロール群の1例に腫瘍がみられた。⁴⁾

PVP0.4-3g/kgを2-14回/月の間隔でウサギに21-89ヶ月間反復投与した。肝臓及び脾臓にPVPが蓄積することが観察されたが、腫瘍の発生は認められなかった。²⁾

生殖発生毒性

妊娠9日目のウサギ卵黄嚢に500 μ gを注入した後、催奇性は観察されなかった。

ウサギに妊娠6-18日の間、PVPを50、250、1250 mg/kg静注したが妊娠及び致死的なパラメーターに影響は認められなかった。高用量群において投与2日後に一過性の臨床症状(振戦呼吸促進,痙攣)が観察され、また摂餌量が減少した。

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
該当文献なし

引用文献

- 1) Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996.
- 2) Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994.
- 3) Zeiger E et al; Environ Mutagen 9:1-110 (1987)
- 4) IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT.

| メニューへ |

和名 クロルヒドロキシアルミニウム
英文名 Aluminum Hydroxychloride

CAS 1327-41-9

別名 アルミニウムヒドロキシクロリド(100450), 塩基性塩化アルミニウム

収載公定書 粧原基(1999)・粧配規

用途 基剤

最大使用量
一般外用 5mg/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

Aluminium Chlorhydrate の局所刺激性について、マウス(TF1 strain of the original Carworth Farm Stock of albino mice, 雌)、ウサギ(NZW)及びブタ(Larg white strain)の皮膚で検討した。10および25%のAluminium Chlorhydrate 水溶液を、マウス及びウサギには0.5mL/2cm²、ブタには1.0mL/4cm²を5日間毎日開放塗布した。その結果、光顕的観察では変化はみられなかった。また、角化亢進、棘細胞症、微小膿瘍もみられず、ケラチン中にアルミニウムも観察されなかった。¹⁾ (Lansdown, 1973)

該当文献なし

- その他の毒性
- ヒトにおける知見

引用文献

1) Lansdown A BG. Production of epidermal damage in mammalian skins by some simple aluminium compounds. BR J DERMATOL 1973; 89 (1): 67-76.

| メニューへ |

和名 クロルヒドロキシアルミニウム

英文名 Aluminum Hydroxychloride

CAS 1327-41-9

別名 アルミニウムヒドリキシクロリド(100450), 塩基性塩化アルミニウム

収載公定書 粧原基(1999)・粧配規

用途 基剤

最大使用量

一般外用 5mg/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

Aluminium Chlorhydrate の局所刺激性について、マウス(TF1 strain of the original Carworth Farm Stock of albino mice, 雌)、ウサギ(NZW)及びブタ(Larg white strain)の皮膚で検討した。10および25%のAluminium Chlorhydrate 水溶液を、マウス及びウサギには0.5mL/2cm²、ブタには1.0mL/4cm²を5日間毎日開放塗布した。その結果、顕微鏡的観察では変化はみられなかった。また、角化亢進、棘細胞症、微小膿瘍もみられず、ケラチン中にアルミニウムも観察されなかった。¹⁾ (Lansdown, 1973)

該当文献なし

その他の毒性

ヒトにおける知見

引用文献

1) Lansdown A BG. Production of epidermal damage in mammalian skins by some simple aluminium compounds. BR J DERMATOL 1973; 89 (1): 67-76.

| メニューへ |

和名 クロロクレゾール

英文名 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 薬添規(2003) 粧原基・粧配規(1999) USP/NF(27/22) EP(4) FDA

用途 防腐剤, 保存剤

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 (mg/kg体重)	文献
ラット	<input type="checkbox"/> 経口	<input type="checkbox"/> 500mg/kg	<input type="checkbox"/> Dieke et al., 1947 ¹⁾

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。³⁾ (Madsen et al., 1986)

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18.18mg/kgを注射した。総投与量が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を超える量を投与した後には溶血がみられた。²⁾ (Iaizzo et al., 1999)

遺伝毒性

サルモネラ/哺乳類マイ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800 µg/plateは、サルモネラ試験菌株(TA1535、TA100、TA1537、TA98)に変異原性を示さなかった。³⁾ (Madsen et al., 1986)

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

抗原性

クロロクレゾールの感作性は、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openepicutaneous testでは疑わしいと判定された。⁴⁾ (Andersen et al., 1984)

ヒトにおける知見

1462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、5名はアレルギー性反応と判定された。⁴⁾ (Andersen et al., 1984)

671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。⁵⁾ (Andersen et al., 1985)

□引用文献

- 1) S. H. Dieke, G. S. Allen, 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) Iaizzo PA, Johnson BA, Nagao K, Gallagher WJ. 4-chloro-m-cresol triggers malignant hyperthermia in susceptible swine at doses greatly exceeding those found in drug preparations. Anesthesiology. 1999; 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. 1986; 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.

|メニューへ|

和名 ケイ酸アルミン酸マグネシウム

英文名 Magnesium Aluminosilicate

CAS

別名 ノイシリンA(104622)

収載公定書 局外規(2002)USP/NF(28/23)

用途 賦形剤

最大使用量

経口投与 300mg、一般外用剤 5.5mg/g、歯科外用及び口中用 60mg、殺虫剤

ケイ酸アルミン酸マグネシウムとしての安全性データはない。以下のデータは本物質と類縁のメタケイ酸アルミン酸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

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

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、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(MAS)6000、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、生仔平均体重及び外形異常仔数にはMAS群と対照群との間に有意差は認められなかった。生仔のalizarin red S染色による骨格標本の観察では、6000mg/kgで後肢距骨の出現頻度に対照群との間で有意差が認められた。また頸肋、胸骨格非対称の出現頻度にもMAS投与群に有意差を認めたが、骨奇形は1例も認められなかった。生仔の生後発育を検索した結果、出生仔数、体重、哺育率にも影響はなく、離乳時の検査、剖検時の所見、骨格観察標本において、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催奇形性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

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムによる尿路ケイ酸結石の報告

55歳男性。1973年頃より、十二指腸潰瘍、多発性胃潰瘍のため、抗潰瘍剤の他に、調剤用胃腸薬(SM散、1包1.3g中メタケイ酸アルミン酸マグネシウム0.4g含有)を食後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。この胃腸薬を服用し始めた約半年後に尿路結石の自排があり、その後も数回にわたり排石がみられた。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、血清中ケイ素濃度は胃薬非服用時0.1µg/mL以下、ケイ酸Mg通常量0.1µg/mL以下、3倍量0.2µg/mL、尿中ケイ素濃度は非服用時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排石を繰り返し、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。²⁾(平沢ら、1990)

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中メタケイ酸アルミン酸マグネシウム0.4g含有)を1日2g内服していた。1989年12月24日右側腹部痛と肉眼的血尿が出現し、26日初診、KUB(腎尿管膀胱単純X線撮影)では結石陰影は不明で、IVP(静脈製腎盂造影法)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、尿中のケイ素濃度に低下が認められ、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、粟粒大—砂状の結石の自排を数度経験した。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剤の投与は受けていなかった。今回、突然右側腹部痛が出現、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では尿路に結石を疑わせる異常陰影は認められなかったが、DIUでは両腎の機能、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(KBr錠剤法)では98%ケイ酸結石と判定し、粉末X線回析図でも対照の沈降無水ケイ酸と同様のパターンを示し、反射角度26.3付近での反射X線強度は5393CPSであった。ケイモリブデン黄法によるケイ酸定量及び原子吸光法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、血清及び尿中ケイ酸濃度は各0.5 μ g/mL、86 μ g/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歴もなく、食事の内容にも偏りはみられなかった。これまで報告された3例を含めたケイ酸剤の服用歴のなかった4例は、いずれも慢性疾患に対し何等かの長期薬剤投与を受けており、薬品添加物(メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、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ン酸マグネシウムが投与されていた。58歳男性。55歳から慢性胃炎に対してメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを含むキャベジン[®]を3年間内服の既往歴があった。1988年12月2日右側腹部痛が出現した。11日結石を自排したため12日初診となった。DIPにて右上腎杯のみの鈍化が認められた。自排した結石は98%以上がケイ酸結石であった。⁵⁾(稲原ら、2002)

□引用文献

- 1) 酒井 克美、森口 幸栄 妊娠中に経口投与されたメタケイ酸アルミン酸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 潔、広瀬 始之、日下 史章、坂本 克輔、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 聡、河村 秀樹、根本 良介、宮川 征男 ケイ酸結石の1例: 西日本泌尿器科, 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: 西日本泌尿器科, 1993: 55, 1644-1648
- 5) 稲原 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

|メニューへ|

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|