

成分名	尿素
英名	Urea
CAS No.	57-13-6
収載公定書	日局 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	<a href="https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/57-13-6">https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/57-13-6</a>

投与経路	用途
静脈内注射	安定(化)剤、湿潤剤、湿潤調整剤、粘稠剤、 溶解補助剤
筋肉内注射	
皮下注射	
一般外用剤	
殺虫剤	

GRAS (As formulation/fermentation aid in yeast-raised bakery prods, alc bevs, and gelatin prods -184.1923)

**JECFA の評価:**

現在の使用を認める。

**1. 単回投与毒性**

LD<sub>50</sub>

マウス	経口	11 g/kg	RTECS, 1987
	静脈内	4600mg/kg	RTECS, 1977
	腹腔内	6608 mg/kg	RTECS, 1936
ラット	経口	8471 mg/kg	RTECS, 1986
	静脈内	5300 mg/kg	RTECS, 1977
	腹腔内	>5 g/kg	RTECS, 1967
	皮下	8200 mg/kg	RTECS, 1977
	気管内	567 mg/kg	RTECS, 1986
ウサギ	経口	10 g/kg	RTECS, 1953
	静脈内	4800 mg/kg	RTECS, 1935
	皮下	1000-2000 mg/kg	Abderhalden, 1935 <sup>1)</sup>
ハムスター	静脈内	4000-8000 mg/kg	Abderhalden, 1935 <sup>1)</sup>
イヌ	静脈内	3000 mg/kg	Abderhalden, 1935 <sup>1)</sup>
	皮下	3000-9000 mg/kg	Abderhalden, 1935 <sup>1)</sup>
ウシ 雄	経口	511 mg/kg	Dinning, 1948 <sup>1)</sup>

雄	経口	1080 mg/kg	Stiles, 1970 <sup>1)</sup>
ポニー	経口	3461 mg/kg	Hintz, 1970 <sup>1)</sup>

## 2. 反復投与毒性

### 2-1 マウス

C57B1/6 マウス雌雄に尿素を 4.5%(約 6750 mg/kg/日), 0.90%(約 1350 mg/kg/日), 0.45%(約 674 mg/kg/日) 飼料に混入して 1 年間で与えた。対照群は雌雄各 100 例を用いた。尿素は融点による確認を行った。生化学的検査と血液学的検査は本試験では実施しなかった。体重の抑制はいずれの群の雌雄でも認められなかった。いずれの群の生存例で徴候の変化はみられなかった。雌では、中間用量群で悪性リンパ腫の発現頻度が有意に増加した。悪性リンパ腫の頻度は対照群 10/92, 低用量群 7/43, 中間用量群 10/38( $p=0.008$ ), 高用量群 9/50 であった。中間用量群での悪性リンパ腫の頻度増加は用量相関性がないことから、生物学的な意義には疑義がみられた。尿素は本試験ではがん原性は認められなかった。<sup>1)</sup> (Fleischman, 1980)

### 2-2 ラット

Fischer 344 ラット雌雄 1 群 50 例に尿素を 4.5%(約 2250 mg/kg/日), 0.90%(約 450 mg/kg/日), 0.45%(約 225 mg/kg/日) 飼料に混入して 1 年間で与えた。尿素は融点による確認を行った。生化学的検査と血液学的検査は本試験では実施しなかった。屠殺時体重の抑制はいずれの群の雌雄でも認められなかった。中間用量群雄ラットでは、対照群(95%)と比較して生存率の減少(89%)がみられた。他の投与群の生存率には差がみられなかった。投与群雄では、精巣間細胞腺腫が用量相関 ( $p=0.08$ )して直線性に増加がみられ、高用量群では高い頻度( $p=0.004$ )を示した。間細胞腺腫の頻度は、対照群で 21/50, 低用量群で 27/48, 中間用量群で 25/48, 高用量群で 35/50 であった。間細胞腺腫は対照群でも全例(100%)に起こる可能性があることから、ラット雄における間細胞腺腫の統計学的に有意な増加をしても、生物学的な意義については明らかではなかった。<sup>1)</sup>

(Fleischman, 1980)

### 2-3 イヌ

腎臓の片側を削除したイヌ 12 例に 10%尿素液 3000-4000 mg/kg を皮下に 8 時間毎に 45 日間投与した結果、血清尿素濃度が投与後 600-700 mg/mL となった。軽度な傾眠、利尿の増加を除き、尿素は重篤な毒性徴候は惹起させなかった。<sup>1)</sup> (Balestri, 1971)

### 2-4 反芻動物

① 投与量を漸増して 1762mg/kg/日まで 70 日間実施した結果、不快感を与えることはなかった。

<sup>1)</sup> (Dinning, 1948)

② 尿素に耐性のないヒツジ、ウシでは、尿素それぞれ 166 mg/kg/日, 232 mg/kg/日で突然死を起こした。<sup>1)</sup> (Satapathy, 1963)

③ 尿素への耐性は、空腹、低タンパク飼料の場合には減少した。<sup>1)</sup> (Blood, 1963)

④ 若齢ウシに尿素を 4.3%(約 1290mg/kg)飼料に混入して 12 ヶ月間で与えた。利尿の亢進が試験期間中認められた。組織学的には、腎臓の硝子滴変性、尿細管円柱、肝臓壊死部数個がみられた。

<sup>1)</sup> (Hart, 1939)

### 3. 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	5-5000 µg/plate 直接法 代謝活性化法	陰性	Shimizu, 1985 <sup>2)</sup>
マウス リンフォ ーマ TK	マウス リンパ腫細胞	329-628 µM/L		Garberg, 1988 <sup>1)</sup>
		直説法	陽性	
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスタ ー由来線維芽細胞	16 mg/mL		Ishidate, 1977 <sup>1)</sup>
		直説法	陽性	
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスタ ー由来線維芽細胞	13 mg/mL		Ishidate, 1981 <sup>1)</sup>
		直説法	陽性	
染色体異常 (in vitro)	ヒト リンパ球	50 µM	陽性	Oppenheim, 1965 <sup>1)</sup>
		代謝活性化法	陰性	
染色体異常 (in vivo)	骨髄細胞	25 g/kg	陽性	Oppenheim, 1965 <sup>1)</sup>

### 4. 癌原性

2 2-1を参照。

以下、5-7については該当文献なし。

### 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

尿素肥料を食塩として誤飲して80名の患者が入院をした。認められた症状は悪心、継続的で強い嘔吐、興奮、重度な一般的な痙攣であった。患者全例が完全に回復するには数日を要した。<sup>1)</sup>

(Steyn, 1961)

#### 8-2 その他

① 健康な被検者4名に尿素15gを経口投与(約250mg/kg)した結果、投与後15-60分以内で血中尿素が投与前値と比較して30mg/100mL上昇して平均42(40-46)mg/100mLとなった。血中尿素の上昇は投与後3時間で元の状態に復した。腎疾患患者15名に同様に尿素15gを経口投与

した結果、血中尿素が投与前値と比較して平均 50(26-220) mg/100mL 上昇して平均 75 (38-299)mg/100mL となった。血中尿素の上昇が投与前の状態に復するには 4 時間以上を要した。<sup>1)</sup> (Archer, 1925)

② 健康な被検者 6 名に尿素血症を惹起させるために尿素 2000-3000 mg/kg を 1 時間ごとに 24 時間経口投与した結果、血清尿素窒素は 60-120 mg/100mL を示した。なお、測定は血中(血清)尿素を求めて、血中尿素窒素量に換算した。換算率は 2.14 とした。<sup>1)</sup> (Eknoyan, 1969)

③ 被検者の尿素窒素が 45 mg/100mL(血中尿素;約 96 mg/100mL)以下の場合には、毒性徴候は認められなかった。食思不振、悪心、嘔吐は約 80 mg/100mL(血中尿素;約 150 mg/100mL)でみられた。<sup>1)</sup> (Crawford, 1925)

④ 腎障害患者に 60-90 日間尿素を 300-600 mg/100mL 負荷した場合、倦怠感、嘔吐、衰弱、傾眠、出血がみられた。血中尿素の濃度が 300 mg/100mL 以下の場合にはこれらの患者では耐性は良好であった。<sup>1)</sup> (Hohnson, 1972)

⑤ 健康な被検者 6 名に血清尿素窒素濃度を 60-120mg/100mL(血中尿素;約 128-257mg/100mL)に 24 時間以上維持した。出血時間の遅延、血小板粘着性の顕著な現象が 6 名中 5 名に認められた。<sup>1)</sup> (Eknoyan, 1969)

⑥ ヒト血小板の *in vitro* における酸素取込が尿素濃度 500, 300, 100 mg/100mL でそれぞれ 19%, 14%, 7%減少した。<sup>1)</sup> (Schneider, 1967)

⑦ 妊娠中毒症の小児の低体重と血漿中尿素との関連を調べた。低体重の小児 16 名の血漿中尿素平均値は、正常な体重の小児 90 名の平均値(18.6 mg/100mL)と比べて統計学的に有意な上昇(23.2 mg/100mL;p<0.02)がみられた。<sup>1)</sup> (McKay, 1964)

⑧ 成人に尿素 1 日量 60 g(約 1000mg/kg/日)を分割して 3 日と 1/4 以上与えた結果、糖のクリアランス時間の遅延が認められた。<sup>1)</sup> (Perkoff, 1958)

⑨ 尿素を水に溶解した場合の刺激性について、乱切した皮膚で調べた結果、連日適用 3 日目に 7.5%尿素液では軽度、30%尿素液では顕著な皮膚刺激性を示した。<sup>1)</sup> (Frosch, 1977)

⑩ 尿素 30%液 300 mL の羊水内投与を行い、治療として流産に応用した。<sup>1)</sup> (Anteby, 1973)

## 引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.32 Urea. (accessed; Jul.. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je16.htm>)
- 2) Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H Results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. Sangyo Igaku 1985; 27: 400-419