

成分名	チメロサール
英名	Thimerosal
CAS No.	54-64-8
収載公定書	USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/54-64-8

投与経路	用途
静脈内注射	保存剤、防腐剤
筋肉内注射	
皮下注射	
一般外用剤	
眼科用剤	
耳鼻科用剤	
その他の外用	

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	文献
マウス	経口	91.0 mg/kg	岩本, 1962 ¹⁾
マウス	腹腔内	54.0 mg/kg	岩本, 1962 ¹⁾
ラット	経口	75 mg/kg	Sweet, 1987 ²⁾
ラット	皮下	998.0 mg/kg	Mason, 1971 ³⁾

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

① F344 ラットにチメロサールを週 2 回 4 週間皮下投与を行い最大耐量を求めた。その結果、5.0 mg/kg 未満と見積もられた。Mason, 1971 ³⁾

② F344 ラット 200 匹にチメロサール 1.0、0.3、0.1、0.03 mg/kg を週 2 回 12 カ月あるいは 18 カ月間皮下投与した。その結果、死亡率は 1.5%(12 カ月)、9.0%(18 カ月)、体重増加抑制は 10 mg/kg 群で 10%(12 カ月)であった。病理組織学的検査では、非腫瘍性変化としては気管支肺炎が最高用量群で 60%(18 カ月)に認められた。腫瘍性変化としては、投与局所に線維腫がみられた。また、精巣の腫瘍は F344 ラットでは加齢とともに一般に認められる所見であるが、チメロサール投与群では、用量の相関して発現率が低下した。Mason, 1971 ³⁾

3. 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1535	0.001-0.1 μ	陰性	Zeiger, 1987 ⁴⁾

	TA1537、TA98、TA100	g/plate		
コメット	チャイニーズハムスター 卵巣細胞由来 K5	37°C3 時間	陽性	Kiffe, 2003 ⁵⁾
小核 (in vitro)	チャイニーズハムスター Luc2 細胞	0.03-0.5 μ g/mL	陽性 cytochalasin B Block	Lynch 1993 ⁶⁾
小核 (in vitro)	ヒト・リンパ球	0-0.6 μ g/mL	陽性 cytochalasin B Block	Westphal 2003 ⁶⁾

4. 癌原性

F344 ラット 200 匹にチメロサル 1.0、0.3、0.1、0.03 mg/kg を週 2 回 12 カ月あるいは 18 カ月間皮下投与した。その結果、死亡率は 1.5% (12 カ月)、9.0% (18 カ月)、体重増加抑制は 10 mg/kg 群で 10% (12 カ月) であった。病理組織学的検査では、非腫瘍性変化としては気管支肺炎が最高用量群で 60% (18 カ月) に認められた。腫瘍性変化としては、投与局所に線維腫がみられた。また、精巢の腫瘍は F344 ラットでは加齢とともに一般に認められる所見であるが、チメロサル投与群では、用量の相関して発現率が低下した。Mason, 1971³⁾

5. 生殖発生毒性

① ラット 1 群 10 匹にチメロサル 2% 液 1.0mL、0.2% 液 1.0mL、生理食塩液 1.0mL を妊娠 6-18 日に腹腔内投与した。その結果、2% 群では、胎児の死亡率の増加、0.2% 群では流産、吸収胚の増加が認められた。Gasset, 1975⁷⁾

② ウサギ 7 羽に 2% チメロサル 生理食塩 2 滴液を妊娠 6-18 日に両眼に点眼投与した。その結果、胎児の死亡率の増加が認められた。Gasset, 1975⁷⁾

6. 局所刺激性

該当文献なし

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

① 21 歳の男性が 10-14 日間 isomytal と誤ってチメロサル粉末を 0.2g/日、合計 2.0-2.8g を服用した。その結果、消火器症状が出現し、神経症状 (高度の運動失調、構音障害、錐体路症状)、軽度な視野狭窄がみられた。病初には一過性のタンパク尿、軽度な血尿、円柱尿も認められた。毛髪、血液中に高濃度の水銀が検出されたことからアルキル水銀中毒である。東儀, 1966⁸⁾

② 44 歳男性はチメロサル 83 mg/kg 服用した。その結果、胃炎、腎不全、皮膚炎、歯肉炎、精神錯乱、昏睡、多発性神経障害、呼吸不全を発症した。Pfab, 1996⁹⁾

8-2. その他

① 18 カ月齢白人女性の中耳炎治療に merthilate 水性液 (0.1% チメロサル、0.14% ほう酸ナトリウム)

ム)を用い4週間洗浄(合計1.2L)した結果、水銀中毒症状が認められた。Royans, 1984¹⁰⁾

引用文献

- 1) 岩本多喜男、三浦祐晶、藤村一、数種有機水銀化合物の抗真菌薬としての応用, 日薬理誌, 1962; 58: 235-240
- 2) Sweet DV, editor. Registry of toxic effects of chemical substances. Cincinnati: US Department of Health; 1987
- 3) Mason MM, Cate CC, Baker J, Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines, Clinical Toxicology, 1971; 4: 185-204
- 4) Zeiger E, Anderson B, Haorth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals, Environ. Mol. Mutagen, 1987; 9: 1-110
- 5) Kiffe M, christen P, Arni P, Characterization of cytotoxic and genotoxic effects of different compounds in CHO K5 cells with the comet assay (single-cell gel electrophoresis assay), Mutation Research, 2003; 537: 151-168
- 6) Lynch AM, Parry JM, the cytochalasin-B micronucleus/kinetochore assay in vitro: Studies with 10 suspected aneugens, Mutation Research, 1993; 287: 71-86
- 7) Westphal GA, Asgari S, Schulz TG, Bungler J, Muller M, Hallier E, Thimerosal induces micronuclei in the cytochalasin B block micronucleus test with human lymphocytes, Arch. Toxicol., 2003; 77: 50-55
- 8) Gasset AR, Itoi M, Ishii Y, Ramer RM, Teratogenicities of ophthalmic drugs II. Teratogenicities and tissue accumulation of thimerosal, Arch. Ophthalmol., 1975; 93: 52-55
- 9) 東儀英夫、矢崎義雄、吉野佳一、茂在敏司、塚越 広, マーゾニン(Sodium Ethylmercurithiosalicylate)の誤飲によるエチル水銀の1症例, Clinical neurology, 1966; 6: 697-701
- 10) Pfab R, Muckter H, Roeder G, Zilker T, Clinical course of severe poisoning with thimerosal, Clinical Toxicology, 1996; 34: 453-460
- 11) Rohyans J, Walson PD, Wood GA, McDonald WA, Mercury toxicity following merthilate ear irrigations, J. Pediatrics, 1984; 104: 311-313