

成分名	ベンゼトニウム塩化物液
英 名	Benzethonium Chloride solution
CAS No.	121-54-0
収載公定書	日局 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/startswith/121-54-0

投与経路	用途
眼科用剤	防腐剤

1. 単回投与毒性

該当文献なし

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

“雌雄各々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週間に5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、投与時の容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)”

発ガン性研究 ²⁾ (CCRIS)

動物種	系統/性	投与経路	投与量	結果
マウス	B6C3F1 系/雄	経皮	アセトン溶液として 0;0.15;0.5; 1.5 mg/kg 体重を週5回 103 週間投与(研究期間:104 週間)	陰性
マウス	B6C3F1 系/雌	経皮	アセトン溶液として 0;0.15;0.5; 1.5 mg/kg 体重を週5回 103 週間投与(研究期間:104 週間)	陰性
ラット	F344 系/雄	経皮	アセトン溶液として 0;0.15;0.5; 1.5 mg/kg 体重を週5回 103 週間投与(研究期間:104 週間)	陰性
ラット	F344 系/雌	経皮	アセトン溶液として 0;0.15;0.5; 1.5 mg/kg 体重を週5回 103 週間投与(研究期間:104 週間)	陰性

			間投与(研究期間:104 週間)	
--	--	--	------------------	--

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導能は認められなかった。

3)(Fukuda S.)

5. 生殖発生毒性

該当文献なし

6. 局所刺激性

- ① 0.1～1.0%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)
- ② 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) ⁵⁾(Kirschstein RL,1974)
- ③ 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、線維肉腫の発生が有意に増加した。¹⁾(HSDB) ⁶⁾(Mason MM et al, 1971)
- ④ 塩化ベンゼトニウムをモルモットの鼓室に投与した結果、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。¹⁾(HSDB) ⁷⁾(Aursnes J, 1982)
- ⑤ 塩化ベンゼトニウムは 95%のエタノールで調製した。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-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した。接触過敏症反応は適応した部位への 125I-ヨウ化デオキシウリジン標識細胞の浸透をモニターすることにより定量した。生存率および体重に関し、処置したことに関係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な違いはなかった。陽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%という試験的濃度で統計学的に有意な過敏性反応が発現した。これらの実験条件の下では、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的な接触過敏性反応が観察された。¹⁾(HSDB)

7. その他の毒性

7-1 依存性

7-2 抗原性

7-3 その他

- ① 健康な2歳の銀鮭において、ハイアミン 1622 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日間淡水で維持され、4時間かけて徐々に海水に変える処理をした時、死亡率ははるかに低くなった。¹⁾(HSDB) ⁸⁾(Bouck GR, Johnson DA, 1979)
- ② 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、陰性であると評

価された。Aroclor 誘発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者で、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, 3.3, 10, 33 および 100 μ g/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 μ g/plate であった。¹⁾(HSDB)⁹⁾(Zeiger E et al,1987)

変異原性研究²⁾ (CCRIS)

試験	試験系	代謝活性化	方法	投与量結果	結果
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA100	無	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート(被験物質の 溶媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA1535	無	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート (被験物質の溶 媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA1537	無	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート (被験物質の溶 媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA98	無	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート (被験物質の溶 媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA100	ハムスター肝S -9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート (被験物質の溶 媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA100	ラット肝S-9, ア ロクロール 1254(10%)	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート (被験物質の溶 媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA1535	ハムスター肝S -9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート (被験物質の溶 媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A		ラット肝S-9, ア	プレインキュ	0.01-1 UG/プレ	陰性

MES(復帰変異)試験	TA1535	ロ ク ロ ー ル 1254(10%)	ベーション	ート (被験物質の溶媒:蒸留水)	
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA1537	ハムスター肝S-9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA1537	ラット肝S-9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA98	ハムスター肝S-9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA98	ラット肝S-9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート (被験物質の溶媒:蒸留水)	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA98	無	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA100	無	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA1535	無	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA1537	無	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA98	ハムスター肝S-9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異)試験	TA98	ラット肝S-9, アロクロール	プレインキュベーション	0.01-1 UG/プレート	陰性

試験		1254(10%)			
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA100	ハムスター肝S -9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA100	ラット肝S-9, ア ロクロール 1254(10%)	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA1535	ハムスター肝S -9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA1535	ラット肝S-9, ア ロクロール 1254(10%)	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA1537	ハムスター肝S -9, アロクロール 1254(10%)	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート	陰性
ネズミチフス菌 A MES(復帰変異) 試験	TA1357	ラット肝S-9, ア ロクロール 1254(10%)	プレインキュ ベーション	0.01-1 UG/プレ ート	陰性

培養哺乳類細胞(チャイニーズ・ハムスター肺由来の V79 細胞)に対する毒性を検討した。24～48 時間作用により、3 μ g/mL 濃度で細胞進展性低下、空胞形成がみられ、10 μ g/mL 濃度で細胞質形成の不良細胞や円形化した細胞が出現し、30 μ g/mL 濃度ではすべての細胞が痕跡を残すまで崩壊し、増殖が抑制された。また、30 μ g/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%まで抑制した。¹⁰⁾ (Tsujihaman & Shigaku, 1989)

8. ヒトにおける知見

8-1 誤用

胃透視施行後の 54 歳及び 58 歳の男性にソルビトール約 30mL と誤っ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、咽・喉頭炎、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法を施行した。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)

8-2 その他

“頭、眼、耳、鼻、喉 目の暴露により、緩和な不快感(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、中等度から高度な唇、舌、口および喉の腐食性の熱

傷が報告されている。¹⁾ (HSDB).

8-3 心血管系

まれに低血圧, 心停止が報告されている。¹⁾ (HSDB).

8-4 呼吸器系

呼吸筋麻痺, 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).

8-5 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).

8-6 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発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).

8-7 肝臓

肝壊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).

8-9 酸-塩基

代謝性アシドーシスが報告されている。¹⁾ (HSDB).

8-10 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).

毒性を現す範囲 高濃度溶液のわずか2, 3 mL を内服するだけで, 食道または消化管の熱傷が発現する可能性がある. 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 ~ 3 g と評価されている.

¹⁾ (HSDB)"

引用文献

- 1) Hazardous Substances Data Bank (HSDBR).National Library of Medicine.(accessed ; December 2003, <http://toxnet.nlm.nih.gov>)
- 2) Chemical Carcinogenesis Research Information System(C C R I S).
- 3) Fukuda S.Shigaku. 1987;74(6):1365-84
- 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) AURSNEs 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) Tsujihama M. Shigaku. 1989;76(7):1339-51
- 11) NAKAGAWA M, et al. PRACT OTOL KYOTO 1990; 83 (1):95-9
- 12) Anonymous. J Am Coll Toxicol 1985;4,65-106

IPEC JAPAN SAFETY DATA