

2 - エチルヘキシルアクリル酸及びプロピレン炭酸塩、四級アンモニウム化合物、トリグリシジルイソシアヌル酸、トリプロピレングリコールジアクリル酸の毒物学評価と許容値
Toxicological Evaluation and Limit Values for 2-Ethylhexyl acrylate, Propylene carbonate, Quaternary ammonium compounds, Triglycidyl isocyanurate, and Tripropyleneglycol diacrylate

4 級アンモニウム化合物（陽イオン表面活性剤）被ばくによる健康への危険に関する評価および空中許容量の評価

Evaluation of health hazards by exposure to Quaternary ammonium compounds (Cationic surfactants) and estimation of a limit value in air.

インゲル = トールップ著 Inger Thorup

食品安全性毒物学研究所
デンマーク獣医食品局

The Institute of Food Safety and Toxicology
Danish Veterinary and Food Administration

1 . 一般的記述

1.1 同定

4 級アンモニウム化合物 (QACs) は陽イオン表面活性剤である。有機的に四置換アンモニウム化合物で、ここで R 置換基はアルキルや異環式ラジカルである。これらの合成化合物の共通の性質は一つの長鎖の疎水性のアルキル基を持つことである。技術分野で用いられる製品は通常異なるこの化合物ではなく同族体の混合物であり、分子の親油性の部分の平均鎖長と鎖長の分布は使用された最初の材料によって変化するだろう。最もよく調べられた化合物は塩化ベンザルコニウムである。

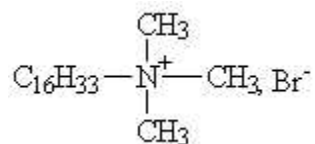
1988 年に、毒性研究が検査のために各グループから 1 種類の代表的なものを選ぶことによって促進されるように、EPA は QACs を 4 つのグループにまとめた (Merianos 1991).

下に 4 グループのそれぞれの代表の構造式を示す。

グループ 1 : 直鎖アルキルまたはヒドロキシアルキル QACs

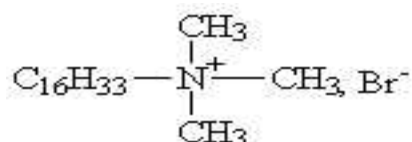
(例えば、CAS no.124-03-8、臭化ヘキサデシルエーテルジメチルアンモニウム ; CAS no.

1119-97-7、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウム；CAS no. 57-09-0、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム；CAS no. 112-03-8、臭化オクタデシルトリメチルアンモニウム；CAS no. 1120-02-1、臭化オクタデシルトリメチルアンモニウム CAS no. 1119-94-4、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム



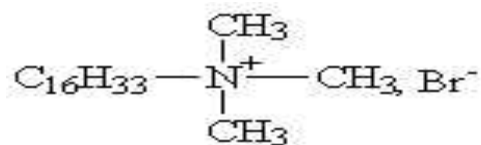
臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(CTAB)

グループ ：アルキルジメチルベンジルアンモニウム化合物
(例えば CAS no. 139-08-2、塩化テトラデシルジメチルアンモニウム (塩化ベンザルコニウム)；CAS no. 122-18-9、塩化ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム)



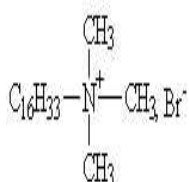
塩化テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム (塩化ベンザルコニウム)

グループ ：アルキル [ジ-及びトリ- クロルベンジル] ジメチルアンモニウム化合物



塩化テトラデシルジメチルジクロロベンジルアンモニウム

グループ 4：異環式アンモニウム化合物



塩化 1-ヘキサデシルピリジニウム (塩化セチルピリジニウム)

1.2 物理・化学的性質

QACs は白色結晶の粉末である。低分子量の QACs は水に非常に良く溶けるが、エーテルや石油、ベンゼンのような溶剤にはわずかに溶けるか全く溶けない。分子量と鎖長が増えるにつれ、極性溶剤（例えば水）中への溶解度は減少し、非極性溶剤中の溶解度は増加する。

参考文献：Gloxhuber (1974), Gosselin (1984), Kirk-Othmer (1985), Merianos (1991).

1.3 生産と使用

QACs はハロゲン化アルキル又は他のアルキル化種で四級アミンをアルキル化することによって産業的に合成される。

QACs は消毒薬や殺細菌剤、殺菌剤、消毒剤、柔軟剤として使われるが、脱臭剤と毛髪用化粧品でコンデショナーとして使われる。この化合物は通常 0.01% から 1% の濃度で化粧品に使われる。低い濃度は局所消毒薬（皮膚、結膜、粘膜）として医薬品に使われる。塩化ベンザルコニウムは眼科用及び鼻用の溶液に一般的に使われる保存剤である。

一般に殺菌剤などの領域内の QACs は良い抗菌活性を示すので C8 から C16 の範囲のアルキル鎖長を含む。柔軟剤とヘアコンデショナーとしての使用のために C16 と C18 の鎖長が使われる。QACs は中性又は弱アルカリ性の pH で微生物に対して最も有効であり、pH 3.5 より下で事実上不活性になる。QACs は石けんのような陰イオン系洗剤と不適合であり、非イオン系表面活性剤と高度の結合を示す。

参考文献：Gosselin (1984), Kirk-Othmer (1985), Merianos (1991), MST (1991).

1.4 環境中での出現

QACs は合成化合物であり、そのため天然に出現しない化合物である。

欧州と米国で下水処理工場の流入水で 1-5 mg QACs/リットルのレベルが測定されている

1.5 環境中での運命

QACs の大部分は廃水に流出し、下水処理工場の生物処理で除去される。汚泥の水相中の QACs の 90% 減少が報告されており、アルキルジ-/トリメチルアンモニウム及びアルキルジメチルベンジルアンモニウム化合物は下水汚泥中で完全に分解されると思われる。

しかし、QACs の好氣的及び嫌氣的生分解は良く研究されていない。極まばらなデータの

みが安定性や溶解性・生物分解性に関して利用できる。一般に、生物分解性はアルキル鎖数の増加と共に減少する $R(CH_3)_3N^+ > R_2(CH_3)_2N^+ > R_3(CH_3)N^+$ 。それぞれの種類内で、生物分解性はアルキル鎖長に反比例すると思われる。異環式 QACs は非環式よりも分解されにくい。

研究は相当の大きさの生物濃縮はおそらく起こらない事を示している (MST 1991)。

1.6 人間の被ばく

一般人は消毒剤やヘアコンディショナー、織物柔軟剤での使用を通じ直接に、食品接触面をクリーンにするための使用により食品を通じて間接的に QACs に曝される。

2 . 毒物動態学

2.1 吸収・分布・除去

経口摂取

ラットは ^{14}C 標識臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム (CTAB、グループ) を経口投与された。約 80% の放射能は投与 8 時間後消化管中に発見され、極少量が血中に発見され、投与した放射能の約 2% は投与後の 12 時間の間に胆汁中に排泄された。血漿と胆汁中の低レベルの放射能は、消化管中に見られる大量の放射能と共に、CTAB の腸管吸収が悪いことを示した。少量の放射能のみが肝臓や腎臓、脾臓、心臓、肺、骨格筋中に見られた。摂取 3 日以内に 92% の放射能は大便を通じ、1% は尿を通じて排泄された (Isomaa 1975a)。

腹腔内投与

^{14}C 標識 CTAB を胆管に挿管されたラットに腹腔内注射をすると、24 時間後に放射能の 36% が胆汁に、1% が尿中に排泄されたことが分かった。この研究は CTAB が代謝変化を受けることを示すが、この代謝物は同定されなかった (Isomaa 1975a)。

妊娠ラットに腹腔内注射後、少量のこの化合物は胎盤と胎児で検出することができた (Anon. 1976)。

皮膚・粘膜・眼への投与

塩化ベンザルコニウムは 60 mg の塩化ベンザルコニウムを含む膺タンポンを使った女性からの静脈血や母乳のどちらからも検出されなかった (Bleau 1983 - Anon. 1989 からの引用)。

ウサギの角膜に ¹⁴C 塩化ベンザルコニウム液を置いた後、放射能は角膜上皮及び内皮及び間質、結膜に放射能が検出された。体液や血液を含む他の組織中に放射性物質は見られなかった (Green 1986 - Anon. 1989 からの引用)。

正常な皮膚を通じた QACs の吸収は重要性は少ない (Cutler & Drobeck 1970, Gosselin 1984)、切除したテンジクネズミの皮膚は被ばく時間と皮膚の種類に強く依存する等価係数を示す (Gloxhuber 1974)。

2.2 毒物学的メカニズム

陽イオン性の表面活性化合物は一般に陰イオンや非イオン性の表面活性剤より有毒である。性に荷電した部分は分子の機能部分であり、QACs の局所刺激は四級アンモニアの陽イオンの結果であると思われる。

脂質膜中のリン脂質とコレステロールを可溶化する相対的能力のために、QACs は細胞死を招くかもしれない細胞の透過性に影響を及ぼす。更に QACs は陽イオン物質としてタンパク質を变成させるのでタンパク質を沈殿させ、一般的な組織刺激を伴う。

C16 以上の鎖長のある QACs の急性毒性の低下は水溶性の低下によることが示されている (Cutler & Drobeck 1970, Gloxhuber 1974, Gosselin 1984, Effendy 1995)。

一般に、単一の長鎖のアルキル基を持つ QACs はそのような置換基を 2 つ持つものより有毒で刺激性である。最初に述べたもののみが殺菌剤・洗剤として役立つ (Gosselin 1984)。

直鎖脂肪族 QACs はミンチにしたテンジクネズミの肺組織からヒスタミンを遊離させることが示されている (Cutler & Drobeck 1970)。しかし、塩化ベンザルコニウムを用いた研究はヒスタミン遊離に関するこの影響は溶液濃度に依存することを示している。ラットからの細胞懸濁液 (11% の肥満細胞) を低濃度に曝した時、ヒスタミン遊離の現象が見られた。高濃度に曝した場合反対の結果が得られた (Anon. 1989)。

そのほかに、QACs は中枢神経系の関与がない筋肉麻痺というクラレ状の性質を示す。このことは致死量に関与することが最も多い (Cutler & Drobeck 1970, Merianos 1991)。

3 . 人間での毒性

数例の人間の死亡が QACs のためであるとされているが、一般に QACs の毒性は良く確立していない。全化合物が毒物学的研究が行われたということからはほど遠く、特定の研究が QACs の毒物学的性質を特徴づけるために用いられた。前に述べたように QACs は 4 グ

グループに分けられており (Merianos 1991)、毒性は試験のために各グループから一つを選ぶことによって容易になるだろう。

現在のデータの主な部分はグループ に属する塩化ベンザルコニウム / 塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムに関する研究を参照した。文献中で一般名塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムは塩化ベンザルコニウムの一般名として用いられることが多い。

3.1 短期・単一回被ばく

QACs に関連する少なくとも 10 人の死亡 (9 人の大人と 1 人の子供) が経口摂取および筋肉内や静脈内・子宮内点滴によって犠牲者の身体に入れられた 10-15% の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム (C8-C18) 液によって引き起こされたと医学的に記録されている (Gleason 1969、Merianos 1991 から引用)。

吸入

塩化ベンザルコニウム (0.9% 塩化ナトリウム中 4 mg/ml、噴霧) を深く吸うと、喘息の人で気道収縮が起こる。この影響のメカニズムははっきりしないが、アレルギー反応であると研究者は考えていない (Miszkiel 1988)。

経口摂取

100-400 mg/kg 体重の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム (10-15% 液) の経口摂取は 5 人で 2-3 分から 3 時間以内の急速な死亡を招いた。粘膜の表層の壊死が消化管上部で見られ、腐食や潰瘍化、点状出血が小腸全体に見られた。重度の変化が肝臓や腎臓 / 心臓に見られた。即死の場合でさえ、これらの器官に傷害が見られた。そのほかに声門と肺の浮腫が報告されている (Cutler & Drobeck 1970, Gosselin 1984)。

人間の中毒で麻痺は良く証明された現象でない。しかし、クラレー様の麻痺が塩化ジメチルベンジルアンモニウム中毒をした 3 人で報告されている (Gosselin 1984)。

皮膚投与の皮膚刺激

様々な QACs に関する人間での試験から、今日まで研究された全化合物は同じ毒物学的性質を示すという一般的結論が得られた。

無傷の皮膚で刺激影響を起こさない最大濃度は 0.1% であると結論が下されている。刺激は 1-10% の範囲で現れるようになる。0.1% より下の濃度は接触性皮膚炎又は皮膚が傷ついた人で起こる (Anon. 1989, BIBRA 1989, Cutler & Drobeck 1970, Merianos 1991)。

感作

局所粘膜への QACs 使用は感作を起こすと思われる。症例及びパッチテストに関する報告は塩化ベンザルコニウム（グループ ）、塩化セタルコニウム（グループ ）、セトリミド（グループ ）のような化合物が感作物質として働く可能性があることを示している（Anon. 1989, BIBRA 1989, Cronin 1980, Cutler & Drobeck 1970, Merianos 1991）。しかし、一般に QACs が人間を感作する力は弱いことが示されている（Cronin 1980）。

複数の研究で皮膚科クリニックの患者が 0.1%塩化ベンザルコニウムを使ってパッチテストをされた（標準的な国際手法により）。この化合物は患者の約 0.5-5.5%で皮膚感作を誘導できることが示された（Camarasa 1979 - quoted from Anon. 1989, Fuchs et al. 1993, Perrenoud et al. 1994, Schnuch et al.1998）。

一般人と健康なボランティアで行われたパッチテスト研究で、0.1%塩化ベンザルコニウムに対する過敏性は検出されなかった（BIBRA 1989, Lovell 1992 ? Anon. 1989 からの引用）。

QACs が本来持っている皮膚刺激作用のため、アレルギー反応と刺激性皮膚反応とを区別することは困難である

粘膜と眼

点眼した 0.1%塩化ベンザルコニウムは灼熱及び刺すような反応を起こした。一般に、0.02%液は刺激作用がないと思われる。2-3 の不愉快な反応はこの濃度で報告されているが、結膜充血のみが述べられ、角膜傷害は述べられていない。0.01%はあらゆる傷害を与えない（BIBRA 1989, Anon. 1989）。

5-15 mg/kg 体重（10-15%液）の範囲の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムの子宮内注入は死亡を招く（Gosselin 1984）。

筋肉内や血管内投与

5-12 mg/kg/体重のアルキルジメチルベンジルアンモニウム（10-15%液）の筋肉注射又は静脈注射は死亡を起こす。

筋肉又は静脈、子宮内投与によって合計で 5 人の死亡が報告されている。静脈内注射を受けた人の 3 人は 2-46 時間以内に死亡した。別の人は 16 日間生き延びた（Gosselin 1984）。

3.2 長期・繰り返し被ばく

吸入

196 人の農業者のグループ（呼吸症状ありおよび無しの）は肺機能およびヒスタミンに対する気管支の反応性によって QACs 被ばく（不特定の、被ばくレベルは示されていない）と呼吸障害との間の関係について評価された。ヒスタミン誘発後、統計的に優位な関連が弱い気管支反応性（喘息様症状を含む）の有病率と消毒薬として QACs を使うこととの間に見られた。この関連は呼吸症状のない人で更に強いと思われた（Vogelzang et al. 1997）。

経口摂取

データは見られない

皮膚適用

データは見られない

3.3 生殖・発達への影響

データは見られない

3.4 遺伝毒影響

データは見られない

3.5 発癌作用

データは見られない

4 . 毒性・動物データ

大部分の QACs に利用できる毒物学的データは限られている（3 - 人間の毒性を見よ）。しかし、一部の広く使われている化合物に関して研究が行われている。特に塩化ベンザルコニウムのようなグループ に属する最もよく研究された QACs が研究されてきた。

4.1 短期・単一回被ばく

QACs の急性毒性は化合物及び特に投与径路によって異なる。一部の物質について、LD50 値は経口径路より腹腔内又は静脈内径路で数百倍低い。一方同じグループの化学物質間の毒性は 2 から 5 倍の範囲内にすぎない。

少なくとも一部の QACs は経口投与した場合単純な水中より 50%ジメチルスルフォキシド中できわめて有毒である (Glohuber 1974, Merianos 1991, Gosselin 1984)。

おそらく全ての一般的な QACs 誘導体は同じ毒性反応を生じるが、実験動物での試験のように平均的な致死量は下に示す近似限界の間で化合物によって変化した (Gosselin 1984)。

吸入

ウィスター系ラットは 5.4 mg/リットルの濃度 (到達可能な最大) で 1 時間アルキルジメチルエチルベンジルアンモニウム化合物に曝された。この濃度は 10%の死亡を招いた (Levenson 1965- Cutler & Drobeck 1970 から引用)。

最近、セチルピリジニウムに関する全身吸入研究が報告されている。これはグループ に属する異環式 QAC に属する。雌雄 5 尾のラットのグループは 4 時間 0, 0.05, 0.07, 0.13 and 0.29 mg/リットル (50, 70, 130 and 290 mg 粉塵/立方メートル) の塩化セチルピリジニウム粉塵を含む空気にさらされた。粒子の大きさは 5 μ m より小さかった。LC50 は 0.09 mg/リットル (90 mg/立方メートル) で上下の 95%信頼限界はそれぞれ 0.13 及び 0.07 mg/立方メートルであった。死亡は全処理グループで生じた (2/10、1/10、8/10、10/10)。対照で死亡は見られず、全死亡は被ばく 4 日以内に起こった。鼻汁及び chromodacryorrhoea (鼻孔周囲の赤い変色) が全被ばくグループで見られ、最初の週の間に一過性の努力呼吸/呼吸困難 (高被ばくレベルで最も顕著) が見られた。残りの動物は 14 日後に殺された。眼の障害 (下を見よ) の他に、処理のための肉眼的傷害はこれらの動物で見られなかった。肺や他の主な器官の組織病理学的検査は行われなかった (Lin 1991)。著者は LC50 レベル (0.09 mg/リットル) で全塩化セチルピリミジウム被ばくは約 4-8 mg/kg 体重であると計算し、これに基づいて塩化セチルピリミジウムは経口や経皮被ばくよりも吸入被ばくで有毒だろうと推測した。

経口投与 LD50

QACs の LD50 値はラットで 250-1000 mg/kg、マウスで 150-1000 mg/kg、テンジクネズミで 150-300 mg/kg、ウサギとイヌで約 500 mg/kg の範囲内であると報告されている (Cutler & Drobeck 1970, Glohuber 1974, Anon. 1976)。観察された範囲はこれらのどちらかといえは古い実験の研究デザイン及び種々の QACs の間の差を反映する。

経口投与は遅延した死亡及び消化管傷害、呼吸と中枢神経系抑制が特徴である。満腹の胃

に投与すると QACs は死亡率が低く、消化管症状が少ない。このことは刺激影響という示唆を指示する。(Cutler & Drobeck 1970, Gloxhuber 1974, Merianos 1991, Gosselin 1984, BIBRA 1989)。

QACs の構造と毒性の間の関連を解明する試みの中で、種々の同族体の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム (C8-C19) はマウスの LD50 に関して研究された。この結果は C16 を超える鎖長の増加は急性毒性を顕著に少なくし、定められたメンバーは奇数の炭素鎖のあるものよりも有毒であると思われる。C16 より上で毒性の減少は水溶性の減少によると示された (Cutler & Drobeck 1970)。

皮膚投与 LD50

ごくわずかの LD50 データのみが利用できる。特定されていないベンザルコニウム (グループ) についてラットの約 1500 mg/kg 体重の LD50 が報告されている。マウスで塩化オクタデシルトリメチルアンモニウム (グループ) の 1600 mg/kg 体重の LD50 値、及びウサギで塩化セチルピリジニウム (グループ) の LD50 値が得られている。

ウサギとテンジクネズミに皮下投与された CTAB (グループ) は約 100 mg/kg で LD50 を導く。皮下に投与された特定されない塩化アルキルジメチルベンジル (グループ) は 60 から 400 (ラット) の範囲の値を生じた (BIBRA 1989, RTECS 1998)。

塩化ベンザルコニウムの 0.1、1.5、6.5、50% 溶液を 2 系統のマウスの毛皮に適用した (0.05 ml、次にすり込んだ)。各希釈液は 8 匹のマウスに適用した。6.5% と 50% 溶液 (ほぼ 160 及び 1250 mg/kg/日) 体重を投与された 96 匹のマウスの 29 匹はと魚予後 72 時間以内に死んだ。体重減少は 6.5 及び 50% のグループで見られたが、さらに低いレベルでは見られなかった。死んだ動物の剖検は投与場所で皮下の変色と消化管中内容がないことを示した。死因は明らかでなかった (Serrano 1972 - quoted from Anon. 1989)。

皮膚刺激

グループ 及び の様々な QAC s の動物試験 (ウサギ、テンジクネズミ、ラット、マウス) から、今日まで研究された QACs は同じような皮膚刺激性を示すという一般的結論が得られた。一般に、無傷の皮膚に影響を及ぼさない最大濃度は 0.1% であった。0.3-5% 溶液は皮膚刺激 (紅斑) から壊死に渡る反応を誘導する (Gosselin 1984, BIBRA 1989, Merianos 1991)。

感作

塩化ベンザルコニウムの反復した皮膚あるいは皮内投与を含む様々なプロトコル及び 0.01-0.3% 溶液による負荷はテンジクネズミとマウスで感作を誘導しうる (Anon. 1989,

BIBRA 1989)。他の QACs で行われた別の研究は感作作用の兆候を明らかにしなかった (Cutler & Drobeck 1970)。

粘膜と眼

眼に対する塩化ベンザルコニウムの有毒影響に関する様々な研究が行われている。ウサギの眼に異なる濃度の塩化ベンザルコニウム溶液の点眼は、角膜上皮の顕微鏡的变化は 0.01% 以上で誘導されることを明らかにした。0.001% は害作用がなかった (Anon. 1989)。

5 種のグループ 又は QACs の検査は 0.063-0.125% が「刺激閾値濃度」範囲であることを示した (Cutler & Drobeck 1970)。

2 種類の QACs (塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム及塩化びセチルピリミジウム) は 330 ppm (0.033%) 溶液はウサギの眼で刺激を起こさない最大濃度であることを示した (Whitehall 1945 - Merianos 1991 からの引用)。

空気中の塩化セチルピリジニウム(グループ)による眼刺激はかつて報告された(上記 4.1 を見よ)。性あたり 5 匹のラットのグループは 0, 0.05, 0.07, 0.13 and 0.29 mg/リットルの塩化セチルピリジニウム粉塵を含む空気にさらした (50, 70, 130 and 290 mg dust/立方メートルに等しい)。眼刺激は対照を除く全グループで性あたり 1 匹以上で見られた。角膜や虹彩・結膜の傷害がそれぞれ 4/10、4/10、6/10、6/10 で見られた。眼の傷害の全ては可逆的であった (Lin 1991)。一般に、より調査のアルキルトリメチルアンモニウム化合物は短鎖 (C18<C12 のものよりも眼に刺激が少なく、ジアルキルジメチルアンモニウム化合物は対応するものアルキルトリメチルアンモニウム化合物より刺激が少ない。

QACs を研究するためにたまたま適用された粘膜刺激の他の検査に陰茎刺激試験がある。そのような検査で 7 種のグループ QACs が検査された (アルキルトリメチルアンモニウム化合物)。刺激作用は 1-10% 液の適用後に見られた (Cutler & Drobeck 1970)。

その他

塩化ベンザルコニウム又は塩化ベンゼトニウム (グループ) はテンジクネズミの中耳に注入された。それぞれの 0.1% 溶液を 10-60 分間中耳に入れた。9 週間後動物を殺した。両方の化合物で重大な障害は中耳と内耳の両方で見られた。傷害の程度は被ばく気管と被ばく後の生存期間の両方に関連した (Aursnes 1982)。

骨格筋のクラーレ様の麻痺は QACs、特に塩化ベンザルコニウムとセチルピリミジニウムによるとされた。ラットやウサギ・イヌで親への非経口投与は即座であるが一過性の四肢麻痺及び時には呼吸筋の致死的な麻痺を起こした。この影響は一過性であると思われる (Gosselin 1984)。

4.2 長期・繰り返し被ばく

吸入

0.1%の有効塩化ベンザルコニウムを含むエアロゾルかしたヘアコンデショナーの吸入毒性研究はラットとハムスターで行われている。12匹のCD系ラットと12匹のゴールデンハムスターは14週間、週に5日、一日4時間、9.9 mg コンデショナー/立方メートルに曝された(9.9 mgは9.9 µg 塩化ベンザルコニウム/立方メートルに相当)。体重及び血液学的・生化学的データは記録され、肉眼的・組織病理学的検査が行われた。塩化ベンザルコニウムコンデショナーの吸入に関連した変化は全て種のどれでも見られなかった(CFTA 1979 - Anon. 1989からの引用)。

経口投与 ラット

最も広く研究されたグループは塩化アルキルジメチルアンモニウム、特に塩化ベンザルコニウムである。多くの長期間研究が行われているが、それらは全て非常に古いもので、現在の質の指針の要求を満たしていない。

オズボーン=メンデル系ラットは2年間餌中で0.063、0.125、0.25、0.5%の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムを与えられた。測定された特性パラメータは成長速度、餌摂取、死亡率、肉眼的及び顕微鏡的(少なくとも10組織)が調べられた。成長抑制は最低濃度(約63 mg/kg 体重/日)でさえ起こった。残りのパラメーターに関して毒性影響は0.25%レベルで見られた。ほぼこのレベル(250 mg/kg 体重/日)で、病理変化は下痢や鼓腸、褐色のシロップ状の腸内物質、消化管内の集結性壊死の場所などが報告された。0.5%レベルで全てのラットは10週間以内に死んだ(Fitzhugh 1948 ? Cutler & Drobeck 1970、BIBRA 1989からの引用)。

しかし、多数の動物(12/性)を用いた別の2年間研究で、0.015、0.031、0.062、0.125、0.25、0.5%の餌中塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムのレベルが調べられた。この研究は餌中の0.125%(125 mg/kg 体重/日)で塩化アルキルベンジルアンモニウムは投与グループの成長や餌摂取、血液像、組織病理に影響を及ぼさなかった。0.5%レベルで50%の動物のみが50日間生き延びた。このレベルの病理学的所見はFitzhugh(1948)と一致し、その中で下痢及び上部消化管中の褐色の粘着性内容、急性胃炎が観察された(Alfredson 1951 - Cutler & Drobeck 1970からの引用)。

これらの長期間研究で塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムは餌に入れて投与された。動物に投与された正確な量の計算に関する難点を取り除くために、チューブによるベンジルコニウム投与による研究が行われた。ラットは担体として水や牛乳を用いて12週

間 50 又は 100 mg/kg 体重/日が投与された。50 mg/kg 体重/日でこの化合物に良く耐えたが、担体として水を使った場合体重増加抑制は 100 mg/kg 体重/日で見られた。(Coulston 1961 - Cutler & Drobeck 1970 より引用)。この研究で組織検査が行われたかどうか不明である。

ラットの研究で、2 年間 5、12.5、25 mg/kg 体重/日の塩化ベンザルコニウム投与は最も多い量で体重減少を導き、胃粘膜の細胞増殖を増加させた(おそらく全投与レベルで)(Shelanski 1949 - quoted from Cutler & Drobeck 1970 and BIBRA 1989)。

CTAB (グループ) は 0.007、0.014、0.032% の飲料水中濃度で 1 年間投与された。これらの濃度はほぼ 10、20、45 mg/kg 体重/日を投与するために計算した。この化合物は少なくとも低い 2 投与レベルで良く耐えられた。最も多い投与レベルで体重の現象及び腹側部の毛皮の湿り気と着色、相対肝臓重量減少、相対盲腸重量増加が見られた。化合物に関連する出血や肉眼的病理的变化が見られ、処理群の胃や小腸壁で顕微鏡的变化は見られなかった。他の組織は組織病理学的に調べられなかった (Isomaa 1976)。

イヌ

餌中で 0.031、0.062、0.125、0.25、0.5、1.0% の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムを 2 週間食べさせたイヌは 0.125% (ほぼ 30 mg/kg 体重/日) が毒影響のないレベルであることを示した。0.25% のレベルで体重と餌摂取の減少が見られた。0.5 及び 1% レベルを投与されたラットはシンだ。ラットの場合、病変は消化管に限られ、消化管粘膜の出血と壊死があった。(Alfredson 1951 - Cutler & Drobeck 1970 より引用)。

別の研究でイヌ (6 匹/量) はチューブによって 12.5、25、50 mg/kg 体重/日の塩化ベンザルコニウムを水又は牛乳を担体として 52 週間投与された。塩化ベンザルコニウムは 10% 溶液として投与された。2 つ最も高いレベルでイヌに死亡が起こったが、水を担体として使った場合のみであった。これらのレベルで見られた有毒影響(流涎、嘔吐、腸炎)は水に溶かした化合物を与えたイヌで最も強かった。水を担体として使った場合、腸の鬱血と炎症が 12.5 mg/kg 体重/日を投与されたイヌにさえ見られた。しかし、これらの観察は小さな変化と見なされる (Coulston 1961 - quoted from Anon. 1989)。

テンジクネズミ

20 匹のテンジクネズミのグループはチューブにより 1 年間 5、12.5、25 の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムを投与された。明瞭な悪影響又は主な器官中の細胞変化は見られなかった(これ以上特定されていない)(Shelanski 1949 - quoted from Anon. 1989)。

上記の繰り返された毒性研究はグループ と の QACs で行われた全ての研究ではないが、最も妥当なデータを含むと思われる。先に述べていない残りの研究について、繰り返

し報告された無毒（特定されていない）レベルは先に述べたレベルと同じ範囲（又はさらに高い）(Cutler & Drobeck 1970)。

皮膚投与

ラットへ3か月間週5回の10 mg/kg 体重/日以上で塩化ベンザルコニウム（おそらく覆っていない）は血液像変化及び肝臓と腎臓障害、ある種の器官重量の変化を起こした (Berezovskaya 1978 - BIBRA 1989 からの引用)。

100匹のスイス系雌マウス及び10匹のニュージーランド系ウサギ（両性）に関する皮膚研究で、マウスとウサギの半分は8.5%塩化ベンザルコニウムで、残りの半分は17%で約80週間処理された。100匹のマウスと19匹のウサギからなる未処理グループは対照として用いた。溶液は毛を剃った背中（マウス）又は耳（ウサギ）に週2回カバーなしで塗られた。最も投与レベルはマウスで85 mg/kg 体重/日、ウサギで0.85 mg/kg 体重/日にほぼ対応する。安全な剖検が各動物で行われた。皮膚サンプルと肺や肝臓、腎臓の傷害は顕微鏡で調べられた。塩化ベンザルコニウムは両投与レベルで塗布部位に潰瘍や炎症・瘢痕を起こした。生存に影響はなかった。この研究は全身毒性がないことを示した (Stenb 臘 k 1977)。

4.3 生殖・発達影響

利用できる毒物学的データは主にベンザルコニウム塩に関係する。他の関連するQACsに関する2、3の研究のみが見つかっている。

経口摂取

2世代の間チューブによって25 mg/kg 体重/日までの塩化ベンザルコニウムを投与された15匹のラットと10匹のテンジクネズミのグループで明瞭な悪影響はなかった (Shelanski 1948 - BIBRA 1989 からの引用)。

妊娠の6-15日にチューブによって50 mg/kg/日までの塩化ベンザルコニウムを投与された妊娠ラットは胎児期系や一腹の子の数の減少の証拠を示さなかった (FDRL 1977 - BIBRA 1989 からの引用)。

短い総説はウサギが妊娠7-19日にチューブによって特定されない塩化ベンザルコニウムの30 mg/kg 体重/日を投与された場合の母胎と胚の毒性（特定されていない）を報告した。奇形は見られなかった (CEC 1987 - BIBRA 1989 からの引用)。

皮膚適用

6.6%までの濃度で塩化ベンザルコニウム (0.5 ml) を (覆いなしで) 妊娠 6-15 日にラットの毛を剃った皮膚に塗布した (6.6%はほぼ 150 mg/kg/日に相当する)。投与は悪い局所の母体反応を誘導したが (皮膚反応)、全身毒性は誘導しなかった。一腹の子の数や着床後の喪失、一腹の子の数及び平均胎児重量への影響は見られなかった。胎児毒性の兆候と胎児異常の兆候はなかった (Palmer et al. 1983)。妊娠 6-15 日に特定されていないベンザルコニウム塩を 120 mg/kg 間での皮膚被ばくはラットの胎児に悪影響を与えなかった。更に詳しいことは利用できない (CEC 1987 - BIBRA 1989 から引用)。

9.9%までの濃度で塩化ジメチルジステアリルアンモニウム ((グループ)) (0.5 ml) または 2.5%間での濃度で塩化トリメチルステアリルアンモニウム 0.5 ml を妊娠 6-15 日にラットの毛を剃った皮膚に投与した (覆いなし) (2.5%と 9.9%はそれぞれ 60 及び 250 mg/kg/日にほぼ相当)。この投与は母親で局所の悪影響を起こしたが (皮膚反応)、全身毒性は起こさなかった。一腹の子の数や着床後に失われること、一腹の子の体重及び平均胎児重量に影響は見られなかった。胎児毒性または胎児以上の兆候はなかった (Palmer et al. 1983)。

粘膜

塩化ベンザルコニウムの 0、25、50、100、200 mg/kg 体重の一回投与を妊娠ラットの膣に行った。最も低い投与レベルで妊娠結果への悪影響はなかった。50 mg/kg 体重以上で、一腹あたりの生きている子の数及び一腹の子の数と重量の減少があった。内臓の異常は見られなかったが、異常な骨の発達 (胸骨異常) や胚・胎児死亡 (吸収) の増加、胎児成長の遅れ、妊娠率の僅かな減少が 100 mg/kg 体重で見られた。100 mg/kg 異常を投与された全ラットで膣の炎症が剖検で観られた (Buttar 1985 - BIBRA 1989 から引用)。

静脈内適用

妊娠ラットへ 10.5 mg 又は 35 mg/kg 体重の CTAB 腹腔内 1 回投与は死亡した着床の発生率及び主に口蓋裂と頭蓋と胸骨で小さな骨格異常を増加させた。多量で CTAB は胎児死亡率を増加させた。QACs は細胞の透過性を変えることができるので、CTAB の胚毒性と再規制は胎盤の機能の健全性のかく乱によると著者が示している (Isomaa & Ekman 1975b)。

4.4 遺伝毒性

主に塩化ベンザルコニウムであるが他の QAC もマイクロゾーム試験系で変異原性が研究された。

代謝活性をした及びしないサルモネラ菌を用いたエームズ試験で、変異原性の兆候は観察されなかった。ネガティブな結果は大腸菌の復帰突然変異及び枯草菌組み替えアッセイで

も得られなかった。大腸菌 DNA ポリメラーゼアッセイで塩化ベンザルコニウムは修復可能な DNA 障害を起こし、それは遺伝障害に注意を向ける (Yam 1984, BIBRA 1989, Anon. 1989)。

QACs ははマウスとマウスの細胞形質転換試験で検査され、ネガティブな結果があった (Yam 1984, BIBRA 1989, Anon. 1989)。

特定されないベンザルコニウム塩で行われた生体内 (腹腔内、小核試験) 又はインビボ試験 (マウスとハムスター細胞培養) は、姉妹染色分体交換や染色体異常を導かなかった (BIBRA 1989, NTP ? Toxline, 1995-1998 から引用)。

4.5 発ガン性

代表的 QACs (グループ と から) に関する少数の経口および経皮の発ガン性研究が利用できる。しかし、研究は昔のものであり、現在の検査質の基準に合わない。

経口摂取

2 年間の研究でラット (12-24/グループ) は餌中レベルで 0.015-0.5% の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムを投与された。最も高いレベルでのみ有毒影響の兆候が現れた。投与グループでの新生物の発生は対照群で観察されたものと有意差がなかった・限られた数の器官のみが調べられた (Alfredson 1951 ? Cutler & Drobeck 1970 and BIBRA 1989 からの引用)。

皮膚接触

塩化ベンザルコニウムの発癌性は 100 匹の雌のスイス系マウスと 10 羽のニュージーランド系ウサギ (雌雄両方) が関与する皮膚研究で評価された。マウス及びウサギの半分は 8.5% 塩化ベンザルコニウムで、残り半分は 17% で約 80 週間処理された。100 匹のマウスと 19 羽のウサギからなる未処理のグループを対照として使った。溶液は毛を剃った覆いのない背中 of 皮膚 (マウス) や耳 (ウサギ) に週 2 回 (0.02 ml) 塗布した。完全な剖検が各動物で行われた。皮膚サンプル及び肺や肝臓・腎臓中の肉眼的に観察された腫瘍や他の傷害を顕微鏡で調べた。局所の皮膚腫瘍や全身の腫瘍は誘導されなかった (Stenbäck 1977)。局所の皮膚腫瘍や全身の腫瘍は誘導されなかった。

良く行われた NTP 研究 (1955) で、塩化ベンゼトニウム (グループ) はラットとマウスで研究された。各性と各種の 60 動物のグループは 103 週間週 5 日 1.5 mg/kg 体重までの塩化ベンゼトニウムを局所に投与された。エタノールに溶かして投与された。ラットやマウスのどちらでも塩化ベンゼトニウムの発癌活性の証拠はなかった (NTP-Toxline

1995-1998 からの引用)。

5 規制、限度値

周囲の空気

-

飲料水

-

土壌

-

OELs

-

分類

塩化ベンジル- C18QACs-アルキルジメチルの種類の QACs は急性毒性 (XnR21/22 皮膚接触又は飲み込むと有害)、腐食性 (C;R34 - 火傷を起こす); 環境毒性 (N;R50 - 環境に危険、水生生物に非常に有毒) に分類されている (MM 1999)。

化粧品

デンマーク：化粧品中の塩化アルキル (C8-18) ジメチルベンジルアンモニウムおよび塩化・臭化トリメチルアンモニウムは 0.1% を超えてはならない (MEM 1998)。

IARC/WHO

-

USA

FDA は一部の QACs についてその溶液が 200 ppm を超えないなら、食品添加物規制は食品用備品と食品が接触する表面に関する安全を確保するために修正すべきであると結論を下した。この場合、安全使用は携帯用水すすぎに求められない (Federal Register 1969 & 1974 - quoted from Merianos 1991)。

6 要約

記述と用途

四級アンモニウム化合物 (QACs) は陽イオン表面活性剤である。合成有機四置換アンモニウム化合物であり、ここで R 置換基はアルキルか異環式基である。

これらの合成化合物の共通の性質は R の一つは長鎖の疎水性脂肪族残基である。最もよく研究された化合物は塩化ベンザルコニウムである。

QAC は防腐剤、殺細菌剤、殺菌剤、消毒薬、軟化剤として使われるが、脱臭剤やかみよう化粧品中で調節物質としても使われる。塩化ベンザルコニウムは眼科用および花用の溶液中の一般に使われる保存剤である。この化合物は通常 0.01 から 1% の濃度で使われる。

環境

QACs は合成化合物であり、そのため自然に存在する物質でない。QAC の大部分は排水に流出し、下水処理工場の生物処理で除去される。スラッジの水相で QACs の 90% 減少が報告されており、アルキルジ・トリメチルアンモニウムとアルキルジメチルベンジルアンモニウム化合物は下水スラッジ中でほぼ完全に分解されると思われる。

研究は相当の大きさの生物濃縮が起こらないことを示している。

一般住民は消毒剤や整髪剤・繊維軟化剤の使用を通じて直接に、食品容器表面の消毒の使用により食品を通じて間接に被ばくする。

毒物動態学

ラットでの研究は QACs の腸での吸収が悪いことを示している。CTAB で放射能の 92% は大便を通じ、1% は尿を通じて摂取した 3 日以内に排泄される。

毒物学

一般に QACs のほ乳類への毒性は良く確立しておらず、全ての化合物が毒物学的研究が行われたとはほど遠い。

現在のデータの大きな部分は塩化ベンザルコニウム / 塩化アルキルジメチルベンジルでの研究と関係する。

人間の毒性

二、三回の塩化ベンザルコニウム (0.9% 塩化ナトリウム中 4 mg/kg、噴霧) の深呼吸は喘

息のある人で気道収縮を興している。

196 人の農業者グループで QACs 被ばくと呼吸障害の関連を評価した。弱い気管支反応性と消毒剤としての QACs 使用の間に見られた。

QACs に関連する人間の死亡が 10-15% (100-400 mg/kg) の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムによって起こったと記録されている。粘膜の腐食や潰瘍形成・壊死は消化路で見られている。重度の変化が肝臓や腎臓・心臓で見られた。

様々な QACs に関する人間での皮膚検査から、今日まで研究された全ての化合物は類似の毒物学的性質を示すと結論を下された。無傷の皮膚に刺激作用を生じない最大濃度は 0.1% である。刺激は 1-10% の範囲で証明された。0.1% より下の濃度は接触性皮膚炎のある人又は破れた皮膚で刺激を興す。眼と粘膜について、何らの障害を起こさないレベルは 0.01% であった。

ある種の QACs の局所的皮膚適用が感作を生じる事を除外できない。0.1% 塩化ベンザルコニウムは陽性の皮膚反応を導くことが示されているが、一般に QACs は人間を監査する能力が低いことが示されている。

動物での毒性

5.4 mg/l の空気の濃度で 1 時間のジメチルエチルベンジルアンモニウム化合物被ばくは 100% の死亡を生じる。ある研究でラットは塩化セチルピリジニウム粉塵を 0, 0.05, 0.07, 0.13 and 0.29 mg/l 含む空気に 4 時間曝され (50, 70, 130 and 290 mg dust/m³ に等しい) LC50 は 0.09 mg/l (90 mg/m³) と推定された。被ばく 4 日内の死亡は全ての全処理群で起こった。眼の刺激や鼻からの分泌・鼻孔周囲の変色・一過性の努力呼吸 / 呼吸困難が全被ばく群で見られた。

QACs の経口 LD50 値はラットで 250-1000 mg/kg、マウスで 150-1000 mg/kg、テンジクネズミで 150-300 mg/kg、ウサギとイヌで約 500 mg/kg の範囲内であることが報告されている。投与は死亡や消化管傷害、呼吸および中枢神経系抑制を導いた。極わずかな経費 LD50 データしか利用できず、報告された値はマウスやラット・ウサギで 1500-7700 mg/kg の範囲にあった。

グループ と 中 の異なる QACs の動物実験から (ウサギ、テンジクネズミ、ラット、マウス)、現在まで研究した QACs は類似した皮膚刺激性を示すことを結論できる。無傷の皮膚に影響を起こさない最大濃度は 0.1% である。0.3-5% 液は皮膚刺激から壊死までの反応を誘導する。研究は塩化ベンザルコニウムはテンジクネズミとマウスで監査を誘導できることを示している。

眼に対する塩化ベンザルコニウムの有毒影響に関する多くの研究が行われている。ウサギの眼に様々な濃度の塩化ベンザルコニウムの点眼は角膜上皮内の顕微鏡的变化は 0.01% のレベルで誘導されうる事を明らかにしている。0.001% は傷害する影響がなかった。眼の刺激も空中の QACs 被ばくによって誘導されるだろう。

0.1% の塩化ベンザルコニウム (9.9 mg 塩化ベンザルコニウム/m³ に相当) を含むエアロゾルにした整髪剤での 14 週間吸入研究はウサギとハムスターで行われた。塩化ベンザルコニウム整髪料吸入に関連した変化はこの種のどれでも見られなかった。

ラットでの長期研究 (1 年及び 2 年間) は飲料水中の 0.032% (45 mg/kg 体重/日) または餌中の 0.063 mg/kg (63 mg/kg 体重/日) の少量で QACs はラットの成長に影響を及ぼし、胃腸障害を起こすことを示した。イヌで、重度の胃腸傷害が 15 週間餌中の 0.25% QACs 投与後に見られた (60 mg/kg 体重/日)。0.5% の濃度はラットとイヌの両方に死亡を招いた。観察された影響は表面組織の刺激による主に局所的な性質のものである。利用できる研究に基づいて、飲料水・餌中の約 0.01% の NOAEL が設定できる (15 mg/kg 体重/日)。ラットでの長期経皮研究は 8.5% 塩化ベンザルコニウムの週 2 回の適用が局所の皮膚炎症と潰瘍を招いた事を示した。全身毒性影響は見られなかった。

生殖および発達影響

局所的であるが全身性でない母親の毒性を發揮した経口投与研究で発達毒性は観察されなかった。有毒な影響は QACs を発達中の胎児の近くに局所的に適用した場合 (腹腔内投与又は膈への滴下) 観察された。これは胎盤機能の健全性を乱したためであろう。

遺伝毒性

遺伝毒性検査結果はかなりの場合否定的であり、QACs は遺伝障害を起こす可能性は無視できることを示す。

発ガン性

発ガン性試験結果は否定的であり、QACs は発癌力がないことを示す。

7. 評価

QACs は固体の物質なので (溶液の形で使われる) 蒸気の形での被ばくは粉末やエアロゾル被ばくが関連する場合蒸気の形での被ばくは不適切である。粉末被ばくに関するデータは利用できず、エアロゾル被ばくについて唯一の関連する動物研究が行われている。

QACs の毒性は主に塩化ベンザルコニウムを用いた研究からのデータに基づいている。他の QACs は多かれ少なかれまばらに研究されているだけである。しかし、種々の QACs は類似の毒物学的性質を示すように思われる。

代表的な QACs に関する経口及び経皮研究が利用でき、吸入毒性研究はほとんど利用できない。しかし、それらは篩データであり、現在の研究の質指針の要求に合致しない。

研究は QACs は人間で死亡を含む悪影響を興すだろう事を示している。利用できる研究から QACs の重要な有毒作用は明らかに表面組織に対する局所刺激影響によると結論できる（皮膚や消化管粘膜・眼・呼吸器系）。QAC のこれらの影響は全身影響を起こさないレベルで誘導される。そのため、経口毒性作用の誘導の閾値は摂取する化合物の一に治療よりも溶液の濃度に関連すると思われる。

研究は 0.001% 液は最も敏感な膜（眼）でさえ悪影響がない事を示している。

塩化ベンザルコニウムは皮膚刺激を導かない濃度でテンジクネズミとマウスで感作を誘導する事が示されている。人間で、QACs が本来持っている皮膚刺激作用のためにアレルギーと刺激性皮膚反応を区別することが困難である。しかし、QACs は人を監査する力が低いことが示されている（Andersen 1999）。

わずかに二、三の研究が吸入後の QACs に関して考察している。ある人間での研究で農業者のグループは QACs 被ばくと呼吸障害の関連の可能性について調査された。関連が弱い気管支反応性の罹患率と QACs 消毒剤使用との間に発見された。この研究設計は N/LOEL の設定に使うことができなかった。

N/LOEL 設定に最も適切な研究は粉末の形で塩化セチルピリミジニウム粉末に関するラットの 4 時間研究であると思われる。影響（死亡と刺激影響）が 0.05 mg/l の最も低い薬療レベルでさえ見られたので、この実験から NOAEL は推定できない。これは 100% の死亡を興す薬療レベルより約 6 倍低いだけである。塩化セチルピリミジニウムは表面への適用及び繰り返し経口摂取後に他の QACs に類似する薬用レベル悪影響を起こすと思われる。塩化セチルピリミジニウムの吸入試験からの計算に基づいて、この化合物は経口や経皮被ばくよりも吸入被ばくで毒性が強いと推定できるだろう。このことは他の QACs にも当てはまるだろう。

非常に低濃度の塩化ベンザルコニウム（9.9 mg/m³）を含む整髪剤で行った動物での繰り返し吸入研究は悪影響がなかった。

繁殖研究結果は発達毒性を示さない。影響は QACs を発達中の胎児近くに局所的に適用した時にのみ観察された（腹腔内又は腔への注入）。このことは胎盤機能の健全性の障害によるのだろう。

遺伝毒性試験結果は大部分の場合否定的であり、QACs は遺伝障害を起こす力は無視できる。このことは発癌性研究結果と一致するが、それらは現在の研究の質の指針に合っていない。

上のデータに基づいて、QACs 被ばく後の人間での重要な影響は皮膚や粘膜・眼・呼吸器系への刺激作用であると考えられる。この影響は溶液中やエアロゾルとしての QACs に対する被ばく後に誘導されるだろう。空中の許容値を推定する目的のために、50 mg 塩化セチルピリミジニウム/m³（エアロゾルとして、粒子サイズ 5 μ m 以下）の被ばくレベルはラットで死亡と刺激作用について LOAEL と考えられる。

8 . 空中許容値

空気中許容量

許容量はラットでの急性吸入研究に基づいて計算された（エアロゾルとして塩化セチルピリミジニウム、粒子の大きさは 5 μ m より小さい）。NOAEL は 50 mg/m³の最低レベルでさえ影響が認められないので確立できなかった。この濃度で刺激作用、さらには死亡さえ見られた。

LOAEL 50 mg/m³

= 0.005 mg/m³

$LV_{air} = LOAEL / (SFI \times SFII \times SFIII) = 50 \text{ mg/m}^3 / (10 \times 10 \times 100)$

安全性ファクター SFI は人間が動物より敏感であると仮定して 10 に設定された。SF は集団中の最も敏感な人を守るために 10 に設定された。SFIII は死亡が最低レベルでさえ記録されており、計算は 4 時間被ばく研究に基づいているので、100 と設定した。

9. C 値

0.005 mg/m³ は QAC の合計で計算された。急性又は亜急性影響を持つが有害な影響が起こる前のある期間にわたる活動が必要な物質について、C 値はこの限度値で設定される。0.005 mg/m³ の C 値及び主要グループに入れることを提案する (MST 1992)。

C 値

0.005 mg/m³ (QACs の合計)、主要グループ 2。

10 . 参考文献

Andersen KE. Personal communication, May 1999.

Anon. (1989). Final Report on the Safety Assessment of Benzalkonium Chloride. *J Am Coll Toxicol* 8, 589-625.

Anon. (1976). Raad van Europa Werkgroep Cosmetica: Alkyltrimethylammoniumbromide; Alkyltrimethylammoniumchloride;. Dialkyldimethylammoniumchloride; Alkyldimethylbenzylammoniumchloride.

Aursnes J (1982). Ototoxic effect of quaternary ammonium compounds. *Acta Otolaryngol* 93, 421-433.

BIBRA Working Group (1989). Benzalkonium chloride. Toxicity profile. The British Industrial Biological Research Association.

Cronin E (1980). *Cont Derm*, 692-695. Churchill Livingstone.

Cutler RA and Drobeck HP (1970). Toxicology of Cationic Surfactants. In: *Cationic Surfactants*. Vol. 4 (Chap. 15). Jungermann E (Ed.) Marcel Dekker, Inc., New York.

Effendy I and Maibach HI (1995). Surfactants and experimental irritant contact dermatitis. *Cont Derm* 33, 217-225.

Fuchs T, Meinert A, Aberer W, Bahmer FA, Peters KP, Lischka GG, Schulze Dirks A, Enders F and Frosch PJ (1993). [Benzalkonium chloride- a relevant contact allergen or irritant? Results of a multicenter study of the German Contact Allergy Group] In German. *Hautarzt* 44, 699-702.

Gosselin RE, Smith RP and Hodge HC (1984). *Clinical Toxicology of Commercial Products*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins.

Glohuber C (1974). Review articles. Toxicological Properties of Surfactants. *Arch Toxicol* 32, 245-270.

HSDB (through 1998) . Tetradecylbenzyl-dimethyl-ammonium-chloride. Alkyl-dimethyl-benzyl-ammonium-chloride In: *Hazardous Substances Database*.

Isomaa B, Reuter J and Djupsund BM (1976). The Subacute and Chronic Toxicity of Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB), a Cationic Surfactant, in the Rat. Arch Toxicol 35, 91-96.

Isomaa B (1975a). Absorption, distribution and excretion of [¹⁴C]CTAB, a quaternary ammonium surfactant, in the rat. Fd Cosmet Toxicol 13, 231-237.

Isomaa B and Ekman K (1975b). Embryotoxic and teratogenic effects of CTAB, a cationic surfactant, in the mouse. Fd Cosmet Toxicol 13, 331-334

Kirk-Othmer (1985). Quaternary ammonium compounds. In: Concise Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley & Sons. A Wiley-Interscience Publication, 162-63.

Lin GHY (1991). Acute inhalation toxicity of Cetylpyridinium chloride. Fd Chem Toxic 29, 851-854.

Lægemiddelkataloget. København 1996. Danmarks Apotekerforening, Foreningen af danske Medicinfabrikker og Medicinindustriforeningen. ISSN 0105-287X.

MEM (1998). Bekendtgørelse om kosmetiske produkter. Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 303 af 18. maj 1998.

Merianos JJ (1991). Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds. In: Disinfection, Sterilisation, and Preservation (Chap. 13). Block S. (Ed.) Fourth edition. Lea & Febiger, USA.

Miskiel KA, Beasley R, Rafferty P and Holgate ST (1988). The contribution of histamine release to bronchoconstriction provoked by inhaled benzalkonium chloride in asthma. Br J Clin Pharmacol 25, 157-163.

MM (1999). Danish Environment and Energy Ministry Standing Order No. 510 af 18th.June, 1999.

MST (1992). Industrial Air Pollution Control Guidelines. Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 9 1992.

MST (1991). Overfladeaktive stoffer - spredning og effekter i miljøet. Miljøprojekt nr. 166. Miljøstyrelsen.

Palmer AK, Bottomley AM, Edwards JA and Clark R (1983). Absence of embryotoxic effects in rats with three quaternary ammonium compounds (cationic surfactants). Toxicology 26, 313-315.

Perrenoud D, Bircher A, Hunziker T, Suter H, Bruckner Tuderman L, Stager J, Thurlimann W, Schmid P, Suard A and Hunziker N (1994). Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Cont Derm* 30, 276-9.

Preller L, Doekes G, Heederik D, Vermeulen R, Vogelzang PF and Boleij JS (1996). Disinfectant use as a risk factor for atopic sensitization and symptoms consistent with asthma: an epidemiological study. *Eur Resp J*. 9, 1407-13.

RTECS (1998). Hexadecyl trimethyl ammonium bromide. In the data base: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.

Schnuch A, Geier J, Uter W and Frosch PJ (1998). Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 138, 467-76.

Stenbaek F (1977). Local and Systemic Effects of Commonly Used Cutaneous Agents: Lifetime Studies of 16 Compounds in Mice and Rabbits. *Acta Pharmacol Toxicol* 41, 417-431.

Toxline data base:1995-1998/09.

Vogelzang PFJ, van der Gulden JWJ, Preller L, Tielen MJM, van Schayck CP and Folgering H (1997). Bronchial hyperresponsiveness and exposure in pig farmers. *Int Arch Occup Environ Health* 70, 327-333.

Yam J, Booman KA, Broddle W, Geiger L, Heinze JE, Lin YJ, McCarthy K, Reiss S, Sawin V, Sedlak RI, Slesinski RS and Wright GA (1984). Surfactants: A survey of short-term genotoxicity testing. *Fd Chem Toxicol* 22, 761-769.

【解説】 渡部和男

この文書は空気や土壌、飲料水中の化学物質の健康に基づく許容量を設定するための研究の一部である。

これはデンマーク環境保護庁に委託された研究として、デンマーク獣医食料管理庁の食品安全毒物学研究所によって行われ、運営委員会により検討された。

逆性石けんとして用いられる四級アミンは病院などで消毒薬として多用され、一般には安全なものとして認められているが、不用意な使い方によって事故が起こっている。この使用にあたっては様々な注意が必要である。

急性毒性は非常に強い。

テンジクネズミ	経口	200 mg/kg
マウス	腹腔	10 mg/kg
マウス	静注	10 mg/kg
マウス	経口	175 mg/kg
マウス	皮下	62 mg/kg
ラット	腹腔	14.5 mg/kg
ラット	静注	13.9 mg/kg
ラット	経口	240 mg/kg
ラット	皮下	400 mg/kg
ラット	経皮	1.56 g/kg

(Arugonda 1999)

低濃度の場合、塩化ベンザルコニウムによる毒性は強くないと思われるが、高濃度では唇や舌・航空・咽頭・喉頭・食道・胃で化学熱傷が起こる。通常唾液の過剰分泌や吐血、下痢、錯乱を伴うことがある。代謝性アシドーシスも起こる。重症では低血圧やショック、心肺停止を伴うことがある。死亡も報告されている (Arugonda 1999)。

医療現場で塩化ベンザルコニウムが消毒用に使われているが、消毒のために塩化ベンザルコニウムに浸された器具を扱っていた医師で過敏性が表れた例がある。医師は点眼液中の塩化ベンザルコニウムによりアレルギー性結膜炎になった (Arugonda 1999)。

これらの報告は「安全」な薬剤であっても十分に注意して使用しないと思わぬ害を与えることがあることを示している。

水害などの消毒のために室内に使用されることがあるが、思わぬ被害を防ぐためには、十分に使用法を教育し、訓練する必要があることを多くのデータが示している。また薬剤に頼らない方法を第一に考慮すべきである。それには水洗や乾燥といった方法が基本となるべきであり、塩化ベンザルコニウムは有機物の存在 (ゴミや汚れ) によって効果が十分発揮できないことを認識すべきである。化学物質に依存しすぎていることが、現代社会に大きな影を投げかけている現状は克服する必要がある。

本報告の校正にサスティナブル21の小沢祐子さんの協力を頂いたことに感謝いたします。最終的な誤りは全て私の責任です。

参考文献

Arugonda SK, Quaternary ammonium compounds, International Programme on Chemical Safety Poisons Information Monograph G022 (Group PIM) Chemical (1999) .
<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pimg022.htm>

揭示 2006年1月15日 渡部和男

ホーム：<http://www2.sala.or.jp/~bandaikw/>

農薬肥料：<http://www2.sala.or.jp/~bandaikw/archiv/pestfert.htm>

メール：[mail to:bandaikw@mx2.sala.or.jp](mailto:bandaikw@mx2.sala.or.jp)