

該当文献なし。

#### 8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

#### 引用文献

- 1) WHO Food Additive No.40A,B,C Fumaric acid. 1989 (accessed ; Dec. 2004  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj41.htm>

#### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年12月28日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Monosodium Fumarate、MEDLINE/PubMed : Search "sodium fumarate" 11件

和名: プロピオン酸

英名: Propionic Acid

No.: 808

コード: 105628

CAS 登録番号: 79-09-4

別名:

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規  
USP/NF(27/22) EP FDA

最大使用量:

歯科外用及び口中用 0.15mL

GRAS(184.1081)

JECFA の評価:

ADI(1日許容摂取量)は「制限しない」と評価されている。<sup>1)</sup>(1997年)

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

ラット 経口(遊離酸) 2600mg/kg U.S. Food & Drug<sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

該当文献なし。

## 3 遺伝毒性

3.1 大腸菌を用いる DNA 修復試験、SOS 試験、サルモネラ菌/マイクロソーム復帰突然変異試験(Ames 試験)、培養細胞を用いる姉妹染色分体交換試験、in vivo 小核試験を実施した。大腸菌を用いる DNA 修復試験以外は陰性で、プロピオン酸は変異原性を示さないことが示唆された。<sup>2)</sup>(Basler et al., 1987)

## 4 癌原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

6.1 ウサギにプロピオン酸溶液濃度を 20%まで漸増して点眼したが、局所刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Theodore, 1950)

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 プロピオン酸溶液濃度を 15%まで漸増して点眼したが、局所刺激性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Theodore, 1950)

8.2 プロピオン酸の軽度皮膚刺激性による刺痛及び過色素沈着が観察されている。<sup>1)</sup>  
(Oettel, 1936)

8.3 プロピオン酸塗布試験において、皮膚感作性及び抗凝血性は認められなかった。<sup>1)</sup>  
(Heseltine, 1952a)

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.5 Propionic Acid. 1973 (accessed ; Oct. 2004  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je16.htm>
- 2) Basler A, von der Hude W, Scheutwinkel M. Screening of the food additive propionic acid for genotoxic properties. Food Chem Toxicol. 1987 Apr;25(4):287-90.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年10月16日	新規作成（検索式；JECFA-Monographs & Evaluations : Propionic Acid、MEDLINE/PubMed : Search propionic acid Field: Title, Limits: only items with abstracts, Toxicology 109件

和名：プロピオン酸ナトリウム

No.: 809

英名：Sodium Propionate

コード：106741

CAS 登録番号：137-40-6

別名：

収載公定書：

JP 薬添規 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規  
USP/NF(27/22) EP FDA

最大使用量：

耳鼻科用剤 50mg/g

GRAS(184.1784)

JECFA の評価：

ADI(1日許容摂取量)は「制限しない(1973)」と評価されている。<sup>1)</sup>(1997年)

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

ラット 経口(遊離酸) 2600mg/kg U.S. Food & Drug <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 ビオチン、葉酸及びビタミン B<sub>12</sub> 欠乏食にプロピオン酸ナトリウム 5%を添加し、39 日間ラットに与えた。プロピオン酸ナトリウム添加により成長率及び摂餌量の低下が認められた。更にプロピオン酸ナトリウム 3 及び 6%添加群を設定し、21 日間投与したが、初回試験と同様の結果を得た。<sup>1)</sup>(Hogue & Elliot, 1964)

2.1.2 離乳期ラットにプロピオン酸ナトリウム 0、1、3%又はプロピオン酸カルシウム 1、3%含有食を同じ摂食量になるようにして、4-5 週間与えた。成長に対照群との間に差は認められなかった。<sup>1)</sup>(Harshbarger, 1942)

2.1.3 1 群 15 匹の雄ラットにプロピオン酸ナトリウム 0.075 又は 3.75%と幾つかの市販添加物を含む飼料を 16 週間与えた。プロピオン酸ナトリウムを混合した全群に摂餌量の低下、3.75%混合群に一過性の成長抑制及び体重増加の遅延が見られた。死亡率、血液検査、臓器重量及び病理組織学的検査にプロピオン酸ナトリウムに起因する変化は認められなかった。<sup>1)</sup>(Graham & Grice, 1955)

2.1.4 1群雌雄各13匹の離乳期ラットにプロピオン酸ナトリウム0.075又は3.75%と幾つかの市販添加物を含有する飼料を1年間与えた。プロピオン酸ナトリウムを混合した全群に摂餌量の軽度低下が見られたが、死亡率、臓器重量及び病理組織学的検査にプロピオン酸ナトリウムに起因する変化は認められなかった。<sup>1)</sup> (Graham et al., 1954)

## 2.2 ウサギ

2.2.1 正常又はアロキサン糖尿病モデルウサギに体重1kg当たりプロピオン酸ナトリウム1000mgを混餌投与した。正常動物に異常は見られず、糖尿病ウサギの尿中のケトン体、揮発性脂肪酸及び糖の各濃度はプロピオン酸ナトリウム投与前と同等であった。プロピオン酸の尿中排泄は両群ともに認められなかった。<sup>1)</sup> (Maurer & Lang, 1956)

## 3 遺伝毒性

該当文献なし。

## 4 癌原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

該当文献なし。

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

## 7 その他の毒性

## 8 ヒトにおける知見

8.1 1名の成人男性に6000mgのプロピオン酸ナトリウムを経口投与した。尿を弱アルカリ性にした以外に異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Bässler, 1959)

8.2 男女各2名の健常人を用い、リン酸ヒスタミン0.05又は0.1%液の皮内注射誘発皮膚反応に対するプロピオン酸ナトリウム7.5又は15%液の塗布効果を検討した。プロピオン酸ナトリウムはジフェンヒドラミンの約1/7.5の効果を示した。<sup>1)</sup> (Heseltine, 1952a)

## 引用文献

- 1) WHO Food Additive No.5 Sodium Propionate. 1973 (accessed ; Oct. 2004  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je16.htm>

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年10月16日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : Sodium Propionate、Search propionic acid sodium Field: Title/Abstract, Limits: only items with abstracts, Toxicology 41件

和名:1,2,6-ヘキサントリオール

英名:1,2,6-Hexanetriol

No.: 815

コード:100038

CAS 登録番号:106-69-4

別名:1,2,6-Trihydroxyhexane、Hexanetriol

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 50 mg/g

該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 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

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月10日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : Hexanetriol、MEDLINE/PubMed : Hexanetriol、Toxnet : Hexanetriol)

和名:ベンゾトリアゾール

英名: Benzotriazole

No.:826

コード:120337

CAS 登録番号:95-14-7

別名: アジミドベンゼン、1H-Benzotriazole、1,2,3-Triazaindene、1,2,3-benzotriazole、Azimidobenzene、Cobratec #99、U-6233

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 2.4mg/g

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub> 又は LC<sub>50</sub>

ラット	雄	経口	909 mg/kg	Hill Top Research Inc, 1989 <sup>5)</sup>
ラット	雌雄	経口	560 mg/kg	Huntingdon Research Center, 1989 <sup>6)</sup>
ラット	雄	吸入	1.91 mg/L	Huntingdon Research Center, 1989 <sup>3)</sup>

### 1.2 マウス

1.2.1 マウスにおけるベンゾトリアゾールの経口毒性は中等度であった。<sup>1)</sup> (BIBRA working group, 1995)

### 1.3 ラット

1.3.1 ラットにおけるベンゾトリアゾールの経口毒性は中等度であった。<sup>1)</sup> (BIBRA working group, 1995)

1.3.2 ラットにおけるベンゾトリアゾールの単回吸入毒性は中等度から高度であった。ラットの気管と肺が影響を受けていた。<sup>1)</sup> (BIBRA working group, 1995)

1.3.3 急性吸入毒性を検討するために雄のSD系ラットを10匹ずつ5群に割り付けた。ベンゾトリアゾールを0.78、1.46、2.03、2.71 mg/Lの濃度で3時間にわたって単回投与した。全群に死亡したラットが認められた。臨床症状として、呼吸促進を伴う大きな腹式呼吸が見られた。肉眼的剖検では、気管に多量に蓄積した白い泡状の液体と、肺における中等度から重度の濃赤色の出血箇所が認められた。<sup>3)</sup> (Huntingdon Research Center, 1989)

1.3.4 急性経口毒性を検討するために雄のalbino Greenacresラットを5群に割り付けた。ベンゾトリアゾールの10%懸濁液を46.4、100、215 mg/kgの濃度で、50%懸濁液を

464、1000、2150 mg/kgの濃度で強制経口投与した。投与後14日以内に1000 mg/kg群の4匹と2150 mg/kg群の4匹が死亡したが、10%懸濁液を投与した群で死亡したラットはいなかった。臨床症状として、正向反射および台乗せ反射の低下が46.4、100、215 mg/kg群に見られた。高用量群には正向反射および台乗せ反射の低下、無痛覚、浅呼吸、死亡が見られた。肉眼的剖検では、四肢の蒼白、肺、腎臓、副腎の軽度から中等度の充血、小腸の軽度な炎症が認められた。<sup>4)</sup> (Hill Top Research Inc, 1989)

- 1.3.5 急性経口毒性を検討するために、4群に雌雄のラットを5匹ずつ割り付けた。Cobratec #99を強制的に単回経口投与した。投与量は398、502、632、795 mg/kgであった。死亡したラットは、502 mg/kg群で4匹、632 mg/kg群で7匹、795 mg/kg群では10匹すべてであった。<sup>5)</sup> (Huntingdon Research Center, 1989)

#### 1.4 モルモット

- 1.4.1 モルモットにおけるベンゾトリアゾールの経口毒性は中等度であった。<sup>1)</sup> (BIBRA working group, 1995)

#### 1.5 ウサギ

- 1.5.1 ウサギにおけるベンゾトリアゾールの経皮毒性は低かった。<sup>1)</sup> (BIBRA working group, 1995)

## 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

- 4.1 長期にわたる経口毒性試験ではラットとマウスの内臓に細胞への影響が見られたが、癌原性に関しては結論が出なかった。<sup>1)</sup> (BIBRA working group, 1995)

## 5 生殖発生毒性

### 5.1. ラット

- 5.1.1 ラットの胎児はベンゾトリアゾールにより死亡し、卵巣は変化を来たした。<sup>1)</sup> (BIBRA working group, 1995)
- 5.1.2 8匹のアルビノラットを用いて卵巣機能と胎児について検討した。ベンゾトリアゾールは4か月にわたって経口投与した。生殖腺を刺激する作用の閾値は、ベンゾトリアゾールが女性生殖腺に及ぼす特異的な毒性作用の指標すべての閾値より低かった。<sup>6)</sup> (Paustovskaya, et al, 1981)

## 6 局所刺激性

### 6.1 モルモット

6.1.1 モルモットの皮膚にベンゾトリアゾールの弱い刺激性が認められた。<sup>1)</sup> (BIBRA working group, 1995)

6.1.2 ピルブライトホワイト系 (Pirbright white) モルモットを用い、精製された 1H ベンゾトリアゾールと市販用 1H ベンゾトリアゾールの optimization test と maximization test を行って皮膚感作性を検討した。対照はベンゾトリアゾールの媒体とした。Optimization test では 0.1% で皮内を惹起および感作し、表皮は 30% で感作した。Maximization test では皮内を 1% で惹起し、表皮を 30% で惹起、30% で感作した。Optimization test にて皮内を感作したのちに、試験群と対照群に不特定の反応がいくつか見られた。Maximization test で精製されたベンゾトリアゾールによる皮膚感作性を調べたが、反応を示すモルモットはなかった。また、maximization test で市販用ベンゾトリアゾールを用いて表皮を感作したところ、20 匹中 3 匹に軽度の紅斑が見られた。<sup>3)</sup> (Maurer et al., 1984)

### 6.2 ウサギ

6.2.1 ベンゾトリアゾールはウサギの眼に重度の刺激性を示した。<sup>1)</sup> (BIBRA working group, 1995)

## 7 その他の毒性

該当文献なし。

## 8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

## 引用文献

- 1) BIBRA working group. Benzotriazole. Toxicity profile. BIBRA Toxicology International 6 p, 1995
- 2) Huntingdon Research Center. Evaluation of the Three-Hour LC50 of Aerosolized Benzotriazole (Final Report) with Attachments and Cover Letter Dated 061289. EPA/OTS; Doc #86-890000598. 1989
- 3) Maurer T, Meier F. Sensitization Potential of Benzotriazole. Contact Dermatitis. 1984; 10(3): 163-165
- 4) Hill Top Research Inc. Acute Oral Administration of Benzotriazole to Rats with Cover Letter Dated 061289. EPA/OTS; Doc #86-890000592. 1989
- 5) Huntingdon Research Center. Acute Oral LD50 Investigation in Rats of Cobratec #99 with Cover Letter Dated 061289. EPA/OTS; Doc #86-890000593. 1989

- 6) Paustovskaya VV, Torbin VF, Korolenko TK, Okhota IN, Didenko MN, Zdanovich IE. Late sequelae of metal corrosion inhibitors. VRACH DELO. 1981; 0(11) (RECD. 1982): 100-103

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年11月18日	新規作成(検索式; Pubmed/Medline- benzotriazole/ae、 TOXNET- benzotriazole)

和名：没食子酸プロピル

英名：Propyl Gallate

No.： 838

コード： 104604

CAS 登録番号： 121-79-9

別名：PROPYL ESTER OF GALLIC ACID; n-PROPYL ESTER OF 3,4,5-  
TRIHYDROXYBENZOIC ACID; PROPYL 3,4,5-TRIHYDROXYBENZOATE

収載公定書：

JP 薬添規(2003) 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規  
USP/NF(27/22) EP(4) FDA

最大使用量：

経口投与 5mg、一般外用剤 2mg/g、経皮 0.19mg、直腸腔尿道適用 3.6mg/g、殺虫剤  
GRAS(184.1660)

JECFA の評価：

ADI(1日許容摂取量)は「0-1.4mg/kg」と評価されている (第 46 回会議、1993 年)。

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	2000-3000mg/kg	Lehman et al., 1951 <sup>1)</sup>
ラット	経口	3800mg/kg	Orten et al., 1948 <sup>1)</sup>
ラット	経口	3600mg/kg	Lehman et al., 1951 <sup>1)</sup>
ラット	腹腔内	380mg/kg	Orten et al., 1948 <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 雌雄ラットに没食子酸プロピル0.6、1.25又は2.5%含有食を与えた。10%以上の体重増加遅延が1.25及び2.5%混餌群に見られた。胃腸障害による尾の汚染、十二指腸粘膜の紅潮、胃粘膜壁肥厚、胃粘膜下組織及び筋層に肉芽腫性炎症反応が2.5%混餌群に認められた。0.6及び1.25%混餌群の胃及び十二指腸に異常は見られなかった<sup>1)</sup>(Abdo et al., 1983)。

2.1.2 1群雌雄各6匹のラットに没食子酸プロピル0、0.1、0.5又は2.5%含有食を与え、4週間反復投与試験を実施した。2.5%混餌群に貧血及び腎髄質外帯の尿細管過形成が認められた。0.5及び2.5%混餌群に薬物代謝酵素活性の上昇が見られた<sup>1)</sup>(Strik et al.,

1986)。

- 2.1.3 離乳期ラットに豚脂 20%と没食子酸プロピル 0、0.1、0.2、0.3、0.4 又は 0.5%含有食を与え、6週間反復投与試験を実施した。体重、肝臓重量、肝臓中の総脂質値、肝臓における多価不飽和脂肪酸の構成比及び肝臓コレステロール値に異常は認められなかった<sup>1)</sup>(Johnson and Hewgill, 1961)。
- 2.1.4 離乳期ラットに没食子酸プロピル 0.02%を含有する食餌性脂肪を与え、13週間反復投与試験を実施した。軽度体重増加遅延の発生後に制限給餌に切り替えた。没食子酸プロピル群では生存率低下及び体蛋白質減少が顕著であった<sup>1)</sup>(Bukhan, 1962)。
- 2.1.5 1群雌雄各10匹のラットに没食子酸プロピル 0、0.049、0.191 又は 0.7455%含有食を与え、13週間反復投与試験を実施した。最高用量群に貧血が見られたが、体重、摂餌量、尿検査、血液化学検査及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。無毒性量(NOEL)は0.191%混餌群の試験結果から135mg/kgと結論された<sup>1)</sup>(Speijers et al., 1993)。
- 2.1.6 ラットに没食子酸プロピル1.2又は2.3%含有食を与えた。被験物質の苦味による飼料忌避のため摂餌量が低下した。投与開始後1ヶ月以内に最高用量群の約40%が死亡し、死亡例に腎病変が観察された。10-16ヶ月間投与した生存動物に体重増加の遅延が見られたが、病理学的変化は認められなかった<sup>1)</sup>(Orten et al., 1948)。
- 2.2 モルモット
- 2.2.1 1群20匹のモルモットに没食子酸プロピル含有食を与えた14ヶ月間反復投与試験において、0.02%混餌群に毒性は認められなかった<sup>1)</sup>(Orten et al., 1948)。
- 2.3 イヌ
- 2.3.1 1群7匹のイヌに没食子酸プロピル含有食を与えた14ヶ月間反復投与試験において、0.01%混餌群に毒性は認められなかった<sup>1)</sup>(Orten et al., 1948)。
- 2.4 ブタ
- 2.4.1 ブタに没食子酸プロピル 0.2%含有食を与えたが、貧血などの毒性は認められなかった。<sup>1)</sup>(van Esch, 1955)

### 3 遺伝毒性

- 3.1 *in vitro* ではヒト胚肺細胞WI38の細胞分裂末期像、*in vivo* ではラットの骨髄の細胞分裂中期像による染色体解析において、没食子酸プロピルはいずれも陰性を示した。S. typhimurium TA1530 及び G46 株、Saccharomyces D3 株を用いた復帰変異試験(含む代謝活性系の存在)及び宿主経路復帰変異試験において、没食子酸プロピルはいずれも陰性を示した。CD(SD)系雄ラットに没食子酸プロピル 5-500mg/kg を1回又は5-5000mg/kg を5回投与後に7-8週間にわたり交配させた優性致死試験において、異常は認められなかった<sup>1)</sup>(Weir and Brusick, 1974)。
- 3.2 4週齢のICR系雄マウスに没食子酸プロピル 0、0.001、0.01、0.1 又は 0.5%含有食を

3ヶ月間与え、 $\gamma$ 線0.5又は1.25Gyを全身照射した。照射30時間後の骨髓細胞を用いた小核試験において、没食子酸プロピル投与群では小核出現頻度が1.6-2倍高かったが、用量反応性は認められなかった<sup>1)</sup>(Kamra and Bhaskar, 1978)。

- 3.3 没食子酸プロピルは代謝活性系の存在しない条件下でN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)又はN-acetoxy-AAFにより誘発される*S. typhimurium*に対する変異原性を抑制したが、4-ニトロキノリン-1-オキシド(4NQO)、N-hydroxy-AAF又はアフラトキシンB<sub>1</sub>により誘発される*S. typhimurium*に対する変異原性を増強した。没食子酸プロピルは代謝活性系存在下でアフラトキシンB<sub>1</sub>により誘発される変異原性を抑制した<sup>1)</sup>(Rosin and Stich, 1980)。
- 3.4 没食子酸プロピルは代謝活性の存在の有無にかかわらず、*S. typhimurium* TA98又はTA100株を用いた系で変異原性を示さなかったが、アフラトキシンB<sub>1</sub>により誘発される*S. typhimurium* TA100株に対する変異原性を軽度増強した<sup>1)</sup>(Shelef and Chin, 1980)。
- 3.5 没食子酸プロピルはベンゾ(a)ピレンにより誘発される*S. typhimurium* TA98株に対する変異原性を抑制したが、アフラトキシンB<sub>1</sub>により誘発される*S. typhimurium* TA98及びTA100株に対する変異原性を増強した<sup>1)</sup>(Calle and Sullivan, 1982)。

## 4 癌原性

### 4.1 マウス

- 4.1.1 マウスに没食子酸プロピル5%含有食を2年間与えた。前胃に過形成が認められたが、危険率1%の検定では対照群との間に有意差は認められなかった<sup>1)</sup>(Lehman et al., 1951)。
- 4.1.2 1群雌雄各50匹のマウスに没食子酸n-プロピル0、0.25又は1%含有食を与え、21ヶ月間の癌原性試験を実施した。雄の被験物質投与群では対照群より生存率が高かった。摂餌量、体重、血液検査及び病理組織検査に被験物質投与に起因する異常は認められなかった<sup>1)</sup>(Dacre, 1974)。
- 4.1.3 1群雌雄各50匹のB6C3F1マウスに没食子酸プロピル0、0.6又は1.2%含有食を与え、103週間の癌原性試験を実施した。雌雄の被験物質投与群に体重増加抑制が認められたが、生存率及び摂餌量に異常は見られなかった。悪性リンパ腫の発現率が雄の高用量群に有意に高かったが、試験実施施設の背景データとの間に有意差が認められず、没食子酸プロピルの癌原性は陰性と結論された<sup>1)</sup>(Abdo et al., 1983), <sup>3)</sup>(Abdo et al., 1986)。

### 4.2 ラット

- 4.2.1 1群雌雄各10匹のラットに没食子酸プロピル0、0.001、0.01、0.12、1.2又は2.3%含有食を2年間与えた。1.2及び2.3%混餌群に体重増加抑制及び腎障害が認められたが、0.12%以下の混餌群では血液検査及び病理組織検査に異常は見られなかった<sup>1)</sup>(Orten

et al., 1948)。

- 4.2.2 ラットに没食子酸プロピル 5%含有食を 2 年間で与えた。前胃に過形成が認められたが、危険率 1%の検定では対照群との間に有意差は認められなかった<sup>1)</sup>(Lehman et al., 1951)。
- 4.2.3 1 群雌雄各 50 匹の F344 系ラットに没食子酸プロピル 0、0.6 又は 1.2%含有食を与え、103 週間の癌原性試験を実施した。雄の被験物質投与群に肝細胞空胞化の発現率上昇が認められた。雌雄の被験物質投与群に体重増加抑制が見られたが、生存率及び摂餌量に対照群との間に差はなかった。雄の低用量群に包皮腺腫、睪嚢細胞腫及び褐色細胞腫の有意な発生率上昇が認められたが、被験物質投与と関連のない変化と判断され、没食子酸プロピルの癌原性は陰性と結論された<sup>1)</sup>(Abdo et al., 1983),<sup>3)</sup>(Abdo et al., 1986)。

## 5 生殖発生毒性

### 5.1 ラット

- 5.1.1 没食子酸プロピル 0.035、0.2 又は 0.5%含有食を 2 世代にわたりラットに与えた。繁殖成績、生殖能及び病理解剖所見に異常は認められなかった<sup>1)</sup>(van Esch, 1955)。

### 5.2 ウサギ

- 5.2.1 妊娠 12 日のニュージーランドホワイト種ウサギに没食子酸プロピル 362-900mg/kg 及びヒドロキシ尿素 600-750mg/kg を皮下に併用注射した。ヒドロキシ尿素により誘発される胎児吸収及び特異的な奇形の発生率と没食子酸プロピル投与量との間に逆相関が認められ、それらの発生率は線形パターンを示して低下した<sup>1)</sup>(de Sesso, 1981)。

## 6 局所刺激性

報告なし。

## 7 その他の毒性

- 7.1 没食子酸プロピル代謝物である没食子酸は C57B1/6 マウス脾臓中のプラーク形成アッセイによるヒツジ赤血球に対する抗体産生試験において、抑制作用を示した。更に没食子酸はマイトジェン刺激による T リンパ球 DNA 合成を阻害したが、B リンパ球の機能に影響を及ぼさなかった<sup>1)</sup>(Archer et al., 1977)。
- 7.2 没食子酸プロピルはマウスの脾臓中プラーク形成細胞アッセイによるヒツジ赤血球に対する抗体産生試験において、抑制作用を示した。更に没食子酸プロピルはヒト WISH 細胞株及びマウスの L 細胞株に対して細胞増殖抑制作用を示した<sup>1)</sup>(Blalock et al., 1981)。
- 7.3 F344 系雄ラットに没食子酸プロピル 0.52 又は 2%含有食を 9 日間で与えた。前胃の扁平上皮細胞に病理組織学的変化は認められず、同部の H3 チミジン標識細胞指数にも

変化は見られなかった<sup>1)</sup>(Nera et al., 1984)。

- 7.4 没食子酸プロピル(0.5-2.0mM)を添加したラット肝細胞培養において、ATP の急激な低下を伴う細胞死が認められた。ラット肝細胞から分離したミトコンドリアを用いた酸素消費量及び消費速度の測定結果から、没食子酸プロピルはミトコンドリア機能低下による肝毒性を誘発させることが示唆された<sup>2)</sup>(Nakagawa et al., 1995)。

## 8 ヒトにおける毒性

- 8.1 没食子酸塩を扱うパン職人などに接触性皮膚炎が報告されている。没食子酸ドデシル 0.2%によるパッチテストで 1 名の感作患者が弱陽性を示した。再発性接触性皮膚炎患者も存在し、食品中の没食子酸が関与していると考えられている<sup>1)</sup>(Brun, 1970)。

## 引用文献

- 1) WHO Food Additive No.32 Propyl Gallate. 1993 (accessed ; Oct. 2004)  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je02.htm>
- 2) Nakagawa Y, Tayama S. Cytotoxicity of propyl gallate and related compounds in rat hepatocytes. Arch Toxicol. 1995;69(3):204-8.
- 3) Abdo KM, Huff JE, Haseman JK, Alden CJ. No evidence of carcinogenicity of D-mannitol and propyl gallate in F344 rats or B6C3F1 mice. Food Chem Toxicol. 1986 Oct-Nov; 24(10-11): 1091-7.

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 11 月 05 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Propyl Gallate, MEDLINE/PubMed : propyl gallate Field: Title/Abstract, Limits: only items with abstracts, Toxicology 174 件

和名:ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル

英名:Polyoxyethylene Octylphenylether

No.:855

コード:105381

CAS 登録番号:9002-93-1

別名:ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル(15E.O.)(110365)、ポリエチレングリコールオクチルフェニルエーテル、オクトキシノール、トリトンX、ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル、Polyethylene octylphenyl ether、Polyethylene octyl phenyl ether、Poly(oxyethylene)octyl phenyl ether、Octoxynol、Octoxinol、Octylphenyl ethoxylate、Polyethylene glycol octylphenyl ether、polyethylene glycol octyl phenyl ether、PEG octyl phenyl ether、PEG octylphenyl ether、Triton x

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規  
USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 50 mg/g、殺虫剤

JECFA の評価:

該当なし

## 1 単回投与毒性

### 1.1a LD<sub>50</sub> 吸入時間の記載なし

	シリアンハムスター	吸入	501 µg/肺 1 g	Johnson <sup>6)</sup>
	ラット	経口	800~1600 mg/kg	Johnson <sup>6)</sup>
	マウス	経口	1600 mg/kg	Johnson <sup>6)</sup>
	SCD ラット	経口	1.06 mL/kg	Johnson <sup>6)</sup>
	モルモット	経皮	>20 cc/kg	Johnson <sup>6)</sup>
	ラット	腹腔内	約 100 mg/kg	Johnson <sup>6)</sup>
	マウス	腹腔内	約 100 mg/kg	Johnson <sup>6)</sup>

## 2 反復投与毒性

2.1 二重盲検試験にてマウスの腹腔内に 0.2%オクトキシノール 9 を 1 日 0.2 mL、24 日間投与した。対照群には 0.2 mL の生理食塩水を投与した群と無処置の群があった。試験群のマウスの白血球数、あるいは腎臓、心臓、肺、胸腺の大きさに対照群との差はなかつ

た。<sup>1)</sup> (Caren and Brunmeier, 1986)

### 3 遺伝毒性

該当論文なし

### 4 癌原性

該当論文なし

### 5 生殖発生毒性

#### 5.1. ラット

- 5.1.1 妊娠している CD ラットを 1 群に 25 匹ずつ割り付け、トリトン X-100 を 0%、12.5%、37.5%、100%のいずれかの割合で含む水溶液を 4 mg/kg、1 日 6 時間皮膚に密閉塗布し、これを妊娠第 6 日目～15 日目まで実施した。母動物への影響(皮膚刺激性、妊娠中の体重低下、体重増加)は 100%群のみに観察された。妊娠パラメータ(卵巣の黄体数など)に影響はなかった。胎仔にも体重や外部奇形の発生頻度の上昇といった影響はなかった。しかし 100%群の胎仔 2 匹には、過剰な第 14 胸椎、弓、肋骨が見られ、さらに過剰な第 15 肋骨が 1 匹に見られた。また、100%群における骨格の変化は高い頻度発生していた。過剰肋骨は 12.5%群と 37.5%群にも見られ、胎仔の無気肺も 37.5%群および 100%群で多く見られた。母動物における無影響量は 1 日 1.6 g/kg であった。仔動物の無影響量は不明である。<sup>2)</sup> (Leung and Neepser-Bradley, 1996)
- 5.1.2 胎仔が器官形成期にある妊娠中の CD ラットの皮膚に 1 日 530 mg/kg、1600 mg/kg、あるいは 4270 mg/kg のオクトキシノール 9 を塗布するか、または 1 日 70 mg/kg あるいは 340 mg/kg のオクトキシノール 9 を含む飼料を与えた。母動物に生じる毒性に関連した試験項目は臨床観察、体重、臓器の重量、餌の摂取量であった。胎仔については体重および外部、内臓、骨格の異常について検討した。塗布 4270 mg/kg 群の母動物では皮膚剥離、腰部および頸部から発生する過剰肋骨の形成が見られた。このほかに見られた骨格の異常は、上後頭骨、舌骨、頬骨弓における骨化不良の発生率の低下であった。経口 340 mg/kg の母動物から出生した仔動物では、2 匹に内臓の異常と睪丸の位置の異常が見られた。また、塗布 1600 mg/kg 群および塗布 4270 mg/kg 群の仔動物には無気肺が観察された。<sup>3)</sup> (Leung and Ballantyne, 1999)
- 5.1.3 催奇形性を検討する目的で、妊娠している SD COBS CD ラットの膈内に 0.5mg/kg (臨床用量の 3 分の 2)または 5 mg/kg(臨床用量の 6 倍)のオクトキシノール 9 を妊娠第 6 日目～15 日目の間に連日投与した。対照として無処置群、sham 群、媒体のみの投与群が用意された。母体毒性、母動物の生殖パラメータ、胎仔毒性、ならびに外部、内臓、骨格の奇形および発生異常に関しては、処置群と対照群間に有意

差が得られなかった。<sup>5)</sup>(Saad, Kirsch, Kaplan, and Rodwell, 1984)

## 6 局所刺激性

該当論文なし

## 7 その他の毒性

### 7.1 抗原性

7.1.1 モルモットを使った皮膚光感作性試験では、陰性コントロールとしてポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテルが検討された。この試験の条件下で、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテルに軽度の刺激性があることがわかった。<sup>4)</sup>(Buehler and Newmann, 1985)

7.1.2 二重盲検試験にてマウスの腹腔内に0.2%オクトキシノール9を1日0.2 mL、24日間投与した。マウスをヒツジの赤血球で2回免疫感作し、尾から血液を採取した。対照群には0.2 mLの生理食塩水を投与した群と無処置の群があった。試験群のマウスの白血球数、あるいは腎臓、心臓、肺、胸腺の大きさに対照群との差はなかった。投与後16日に検査した血清中の免疫グロブリンGおよび免疫グロブリンMは無処置の対照群よりも高かった。<sup>1)</sup>(Caren and Brunmeier, 1986)

### 7.2 その他

7.2.1 ラットを用い、小腸に生じる傷害について検討した。ラットの腸にトリトン X-100 を還流し、腸管腔における乳酸脱水素酵素(LDH)と粘膜の放出を調査した。対照群には生理食塩水を還流した。LDHの放出率は、トリトン X-100 群の空腸および結腸のほうが対照群よりも高かった。粘膜の放出率は、トリトン X-100 群のほうが対照群よりも高かったが、有意差は得られなかった。また、トリトン X-100 で還流したのちに生理食塩水で還流すると、粘膜およびLDHの放出率が投与前値に戻った。組織学的傷害は、LDHおよび粘膜の放出率に比例していた。<sup>7)</sup>(Oberle et al., 1995)

## 8 ヒトにおける知見

該当論文なし

## 引用文献

- 1) Caren LD, Brunmeier V. Polyethylene glycol nonylphenyl ether. *Toxicol Lett.* 1987; 35 (2-3): 277-84
- 2) Leung HW, Nepper-Bradley TL. Developmental toxicity of Triton X-100 by cutaneous dosing of CD rats. *Toxicologist.* 1996 Mar; 30(1 Pt 2): 191
- 3) Leung HW, Ballantyne B. Developmental toxicity evaluation of rats dosed orally or cutaneously with octoxynol-9. *Journal of Applied Toxicology.* 1999; 19(4). 267-273

- 4) Buehler EV, Newmann EA, Parker RD. Use of the occlusive patch to evaluate the photosensitive properties of chemicals in guinea-pigs. *Food Chem Toxicol.* 1985 Jul; 23(7): 689-94
- 5) Saad DJ, Kirsch RM, Kaplan LL, Rodwell DE. Teratology of intravaginally administered contraceptive jelly containing octoxynol-9 in rats. *Teratology.* 1984 Aug; 30(1): 25-30
- 6) Johnson W. Jr. Final report on the safety assessment of octoxynol-1, octoxynol-3, octoxynol-5, octoxynol-6, octoxynol-7, octoxynol-8, octoxynol-9, octoxynol-10, octoxynol-11, octoxynol-12, octoxynol-13, octoxynol-16, octoxynol-20, octoxynol-25, octoxynol-30, octoxynol-33, octoxynol-40, octoxynol-70, octoxynol-9 carboxylic acid, octoxynol-20 carboxylic acid, potassium octoxynol-12 phosphate, sodium octoxynol-2 ethane sulfonate, sodium octoxynol-2-sulfate, sodium octoxynol-6 sulfate, and sodium octoxynol-9 sulfate. *Int J Toxicol.* 2004; 23 Suppl 1: 59-111.
- 7) Oberle RL, Moore TJ, Krummel DA. Evaluation of mucosal damage of surfactants in rat jejunum and colon. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1995 Apr; 33(2): 75-81

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年12月07日	新規作成(検索式; Pubmed/Medline-polyoxyethylene octylphenyl ether/ae、polyoxyethylene octyl phenyl ether/ae、poly(oxyethylene)octyl phenyl ether/ae、octoxynol/ae、9002-93-1/ae、polyethylene glycol octylphenyl ether、polyethylene glycol octyl phenyl ether、PEG octyl phenyl ether、triton x; TOXNET-polyoxyethylene octylphenyl ether、polyoxyethylene octyl phenyl ether/ae、poly(oxyethylene)octyl phenyl ether、octoxynol、octoxinol、octylphenyl ethoxylate、9002-93-1、polyethylene glycol octylphenyl ether、polyethylene glycol octyl phenyl ether、PEG octyl phenyl ether、PEG octylphenyl ether、triton x/ae)