

キシプロリンは約100%増加し、肝細胞密度も著しく増加し、粗面小胞体量も増加した。肺の異常は認められなかった。<sup>1)</sup>(Chvapil et al. 1986)

2.1.3 Nonoxynol-9:SD ラット(メス)に、50mg/kg/日の Nonoxynol-9 を、5、10、15 および 20 日間腹腔内投与を行った。対照群には生理食塩水を腹腔内投与した。採血および肝・腎・肺を摘出して毒性を調べた。15 日投与後、肝コラーゲンの著しい増加 ( $P<0.001$ :  $339\pm 46.4\mu\text{g/g}$ )、小葉構造の破壊を伴う非特異的炎症性病変、粗面小胞体細網密度増加(主に核周辺)が認められた。血清 GOT 活性増加も 5、10、15、20 日目に認められた。15 日および 20 日後には、腎臓の DNA 量および総ヒドロキシプロリン量の著しい増加が認められた。<sup>1)</sup> (Chvapil et al. 1986)

2.1.4 52 週慢性毒性については、4.2.2 を参照

## 2.2 ビーグル

2.2.1 Nonoxynol-6:ビーグル(2 オスおよび 2 メス/群)に対して、Nonoxynol-6 の 0.04、0.20 および 1.0g/kg/日を 90 日間混餌法で与えた。対照群には標準食を与えた。死亡例はなかったが、嘔吐(最初の 2 週間目は 0.2 及び 1.0g/kg/日群で毎日、その後は 1.0g/kg 群で時折)が見られた。その他の検査では顕著な異常は認められなかった。1.0g/kg/日群のメスのビーグルに肝の相対重量(体重比)の軽度な増加が認められたが、意味のない変化と判断された。<sup>1)</sup> (Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. 1963a)

## 3 遺伝毒性

3.1 Nonoxynol-9:不定期 DNA 合成の試験(ラット肝細胞):5、10、25  $\mu\text{g/mL}$ :陰性<sup>4)</sup> (Butter 1986)

3.2 Nonoxynol-9:トランスフォーメーションアッセイ(ラット肝細胞、T51B 細胞):5、10、15、20、25  $\mu\text{g/mL}$ :陰性<sup>4)</sup>(Butter 1986)

3.3 Nonoxynol-9:トランスフォーメーションアッセイ:

マウス BALB/3T3 繊維芽細胞:0.0001、0.001%の 11 日間処理、および 0.00001%の 3 週間処理:陽性(但し 0.0001%の 11 日間処理は陰性)

10T1/2 繊維芽細胞マウス(0.00001%の週 1 回 5 週間処理):陽性(但し 0.001%の 48 時間処理は陰性)。このことから、Nonoxynol-9 はトランスフォーメーションを起こすが、その活性は曝露量および曝露期間依存性のものである。<sup>1)</sup>(Long 1982)

3.4 Nonoxynol-40:トランスフォーメーションアッセイ(マウス BALB/3T3 繊維芽細胞):0.00001、0.0001、0.001%:陰性<sup>1)</sup>(Long 1982)

3.5 Nonoxynol-9:プロモーション効果(マウス 10T1/2 繊維芽細胞):0.00001%の 5 週間処理:陽性(但し 0.001%の 48 時間処理は陰性)<sup>1)</sup>(Long 1982)

3.6 Nonoxynol-9:Ames 試験(サルモネラ TA1535、TA1537、TA100、TA98):40、200、1000、5000、25000  $\mu\text{g/プレート}$ :陰性<sup>8)</sup>(Mayer 1988)

3.7 Nonoxynol-10:Ames 試験(サルモネラ TA1537、TA100、TA98):100~10000  $\mu\text{g/プレー}$

ト:陰性<sup>1)</sup>(Shibuya et al. 1985)

#### 4 癌原性

##### 4.1 マウス

4.1.1 Nonoxynol-10: B6C3F1 マウスに、0、500、1500 および 4500ppm の Nonoxynol-10 を含むエサを104週間混餌法で反復投与した。検体の平均摂取量は、500、1500 および 4500ppm 群でそれぞれ、81.5、254 および 873mg/kg/日であった。死亡率に関して群間差はなく、死亡数はどの群においても背景データを超えなかった。体重増加は4500ppm 群においてのみ、投与期間中抑制された。投与期間の始めに、摂取量は全投与群で増加し、1500 および 4500ppm 群では投与期間半ばまで続いた。4500ppm 群でのみ、摂取効率低下が観察された。血液検査では、どの群にも検体に関連した変化は見られなかった。臓器重量検査では、4500ppm 群に肝臓および腎臓の絶対重量の低値および脳、肝臓および腎臓の相対重量の高値が確認されたが、それらは体重増加抑制に伴うものであると考えられた。病理学的検査では、投与群において肉眼的な所見に著しい変化は認められなかった。組織学的検査の結果、検体関連の腫瘍や非腫瘍性病変は見られなかった。これらの事から Nonoxynol-10 の 873mg/kg/日 (4500ppm) を 2 年間経口投与してもマウスにおいて腫瘍性病変の発生率を増加させる事はなく、発ガン性を有していない事が分かった。<sup>2)</sup> (H. Inoue, et al. 1999)

##### 4.2 ラット

4.2.1 Nonoxynol-9: ラットに 6.7 および 33.6mg/kg の Nonoxynol-9 を週 3 回 24 ヶ月間、経膈投与を行った。対照群として、無処置群とシャム群をおいた。腫瘍、死亡を含めて、検体関連の変化は見られなかった。このことからラットへの生涯投与でも毒性も発がん性もないと判断された(ヒトへの推奨投与量の 20 倍でも発ガン性は認められなかった)。<sup>1)</sup> (Malyk 1984)

4.2.2 Nonoxynol-10: Fischer 344 ラット(メス)に 0、1000、3000 および 9000ppm の Nonoxynol-10 を混餌法で投与した。慢性毒性試験のために 52 週、発ガン性試験には 104 週間投与した。検体の平均摂取量は、1000、3000 および 900ppm 投与群それぞれ、慢性毒性試験では、60.5、182 および 559mg/kg/日、発ガン性試験では、55.2、166 および 520mg/kg/日であった。用量相関的に死亡が減少した; プラセボ群では 28%、1000ppm 群では 26%、3000ppm および 9000ppm 群ではそれぞれ 14%であった。全身状態では、Nonoxynol-10 投与に関連した兆候は見られなかった。3000ppm 群では 21—28 週中の体重増加が抑制され、摂取量減少が見られた。投与 52 週目の 3000ppm 以上の群では、総タンパクおよびアルブミン値が高く、総ビリルビン、尿酸およびトリグリセライド値が低かった。また、投与 104 週目に 3000ppm 群では、好中球数比が高く、リンパ球数比が低値であった。9000ppm 群では投与期間中に体重増加が抑制され、摂取量減少が見られた。投与 52 週目の 9000ppm 群では、他の群と比較し

て、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、赤血球数、血小板数および MCV が低く、MCH および MCHC が高かった。血液凝固試験においては、プロトロビン時間がわずかに短かった。104週目の9000ppm群では、好中球数比が高く、リンパ球数比が低値であった。さらに、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、MCV および MCH がわずかに低かった。また、遊離コレステロール値が高く、カリウム、コレステロールエステル比、GOT、GPT、ALP およびコリンエステラーゼが低かった。尿検査の結果では、数匹において尿の比重は高く、尿 pH が酸性であった。眼科学的検査では、9000ppm群に異常は見られなかった。臓器重量検査では、3000ppm および/あるいは 9000ppm群において、肝臓および副腎の絶対および相対重量が高く、それらは検体に関連があると思われる変化であった。さらに、体重増加抑制を伴う絶対重量の低下および相対重量の高値が 9000ppm群のいくつかの臓器で観察された。

52 週目の屠殺動物において、肝臓の胆管過形成、104 週目の屠殺動物において、脾臓の増殖性管が確認された。瀕死屠殺動物および死亡動物において下垂体の色素沈着および副腎の血管拡張が、投与群においてわずかに多く見られたが、これら変化は対照群と比較して差はなく、特異の病変だとは考えられなかった。腫瘍は見られなかった。<sup>3)</sup> (H. Inoue et al. 1999)

## 5 生殖発生毒性

### 5.1 精子異常

5.1.1 Nonoxynol-9: マウス(オス 5 匹/群、9-10 週令)に Nonoxynol-9 (媒体: 蒸留水) の 20、40、50 および 60mg/kg の用量を 1 日 1 回 5 日間、腹腔内投与した。陰性対照群として、蒸留水を腹腔内投与し、陽性対照群としてシクロfosファミド(100mg/kg/日)を同様に投与し、35 日目に精巢上体尾部から精子を取り出し、精子検査した。60mg/kg 投与量まで死亡例がなかった。陽性対照群では 3-4 回投与後に死亡が認められ、精子異常率が著しく高かった。Nonoxynol-9 の全身投与では精子の形態的異常の増加は認められなかった。<sup>4)</sup> (Buttar, Swierenga, and Mutula, 1986)

### 5.2 胎児発生毒性

#### 5.2.1 マウス

5.2.1.1 Nonoxynol-9: Swiss-Webster マウスの 2 日目胚を 0.25—10ug/mL の Nonoxynol-9 を含む培地で 72 時間培養した。10ug/mL 群では、全胚が 24 時間以内に死亡した。生存率は、濃度依存的に減少した。一部の例では、胚は 8-16 分割できず、48 時間以内に分解した。<sup>1)</sup> (Buttar, et al. 1985)

5.2.1.2 Nonoxynol-10: CD-1 マウス(49 匹、6 週令)の妊娠 6-13 日目に Nonoxynol-10 の 600mg/kg/日を強制経口投与で与えた。対照群にはコーン油を同様の手順で与えた。死亡もなく、対照群と比較して生殖発生のパラメーターに有意差のある変化は見られ

なかった。<sup>1)</sup> (Hardin et al. 1987)

## 5.2.2 ラット

5.2.2.1 Nonoxynol-9: Wistar ラットに Nonoxynol-9 の 25mg/kg/日を妊娠 1-10 日目の間に経膣単回投与した。21 日目に子宮内容を観察した。対照群には蒸留水を投与した。その結果、妊娠 3、4、5、6 日目に投与した群では、妊娠不成立および再吸収の発現率が非常に高かった。妊娠 4、5、9 日目の投与群において、生存胚数は有意に減少した。妊娠 10 日目の投与群では、平均同腹仔数は対照群と同様であり、妊娠 5 日目投与群については、胎児の体重が著しく減少した。内臓・骨格異常は見られなかった。以上より Nonoxynol-9 は胚および胎児への致死性を有しているが、催奇形性は有していない。<sup>5)</sup> (Buttar, 1982)

5.2.2.2 Nonoxynol-9: 未経産 Wistar ラット(メス 5 匹/群)、妊娠 3 あるいは 7 日目に Nonoxynol-9 の 50mg/kg/日 (Nonoxynol-9: 1mL/kg)を経膣投与した。対照群には生理食塩水(同量)を経膣投与した。検体群には、母体に潰瘍性膣炎、膣周囲浮腫(直腸壁、骨盤の結合組織や脂肪組織までしばしば拡がっている)が見られた。膣および膣周囲病変の重症度は試験の進行とともに減少し、15 日目には完全に消失した。対照群と比較して、胎児数の減少とそれに伴う再吸収部位数の有意な増加があったが、これら所見の頻度は、投与までの妊娠期間の長さとはほぼ比例関係にあった。妊娠 3 日目に投与された母体に関して、平均着床数は子宮あたり 1 以下に減少していた。妊娠 7 日目投与された母体では、子宮あたり着床数は 9.2、再吸収数は 4.8 であった。<sup>1)</sup> (Tryphonas and Buttar, 1986)

## 5.3 催奇性

### 5.3.1 ラット

5.3.1.1 Nonoxynol-9: Long-Evans Hooded ラット(30 匹/群)に 4 および 40mg/kg の Nonoxynol-9(避妊用クリーム剤)を妊娠 6-15 日目に経膣投与した。対照群として賦形剤(Nonoxynol-9 を含まないクリーム)を同様に投与した。胎児死亡はなく、その他の生殖パラメーターにも検体関連の異常はなかった。このことから、臨床用用量の約 20 倍である 40mg/kg/日の経膣投与では胎児毒性も催奇性もなかった。<sup>7)</sup> (Abrutyn, et al 1982)

5.3.1.2 Nonoxynol-9: Outbred SPF ラット(22~25 メス/群、11 週令)の妊娠 6-15 日目に、50、250、500mg/kg/日の Nonoxynol-9 水溶液を経口投与、また第 4 群として妊娠 1-20 日目に 500mg/kg/日を投与した。対照群には水を同様に投与した。21 日目に観察を行った。50mg/kg 群以外には、顕著な体重増加率減少が見られた。250mg および 500mg/kg 群の妊娠 6-15 日目投与では軽度な平均同腹仔数低値、着床前胎児死亡率の有意な増加が見られた。また、250mg 群では、25 例中 24 例に肋骨未発達が見られた。500mg 群では、20 例中 10 例に過剰肋骨と肋骨未発達がみられた。また妊娠 1-20 日目投与の 500mg/kg 群では、21 例中 12 例で過剰肋骨、また 21 例で肋骨未

発達が見られた。この群では20例中12例に腎盂の軽度拡張を示す胎児数増加も見られた。過剰肋骨や肋骨未発達に関して、統計的に有意な用量依存性の増加が認められた。催奇性の無影響量は、50mg/kg用量であった。<sup>8)</sup> (Meyer et al., 1988)

5.3.1.3 Nonoxynol-30: Outbred SPF ラット(21-35 メス/群)の妊娠 6-15 日目に 50、250、1000mg/kg/日の Nonoxynol-30 を経口投与し、第 4 群として Nonoxynol-9 の 1000mg/kg をラット(メス)の妊娠 1-20 日目に経口投与した。母体への有害事象、生殖性への影響および催奇性への影響(骨格および軟組織)は見られなかった。<sup>8)</sup> (Meyer et al., 1988)

5.3.1.4 Nonoxynol-9: Outbred SPF ラット(19-24 メス/群)の妊娠 6-15 日目に 50mg および 500mg/kg/日の Nonoxynol-9 を皮膚塗布(毛剃り後、浸透性のある包帯に Nonoxynol-9 水溶液をしみこませ、皮膚にテープ貼付)した。対照群には水を塗布した。500mg/kg 群では、摂餌量減少、同腹仔数の増加および着床前胎児死亡率の減少が見られ、50mg/kg 群では過剰肋骨が発現したが、500mg/kg 群には見られず、骨格や軟組織に用量依存性の影響はなかった。<sup>8)</sup> (Meyer et al., 1988)

5.3.1.5 Nonoxynol-10: Wistar ラット(メス、7週令)に、2 および 20mg/kg/日の Nonoxynol-10 を 15 週間皮下投与した(多世代試験)。胎児の全身状態における変化として、検体の影響による局所的刺激があった。2 および 20mg/kg 群の投与部位において、痂皮形成および脱毛が見られた。また、剖検所見で 20mg/kg 群において腹部臓器の癒着が見られた。さらに、20mg/kg 群では体重増加および摂餌量増加が観察された。生殖能力の検査では、検体に関連する影響は見られなかった。以上より、Nonoxynol-10 はメスの生殖能力、胎児発達や発育、胎児の行動および機能に対して影響を及ぼさなかった。<sup>9)</sup> (Aso S, et al., 1999)

## 6 局所刺激性

### 6.1 眼刺激性

6.1.1 Nonoxynol-6: 眼刺激性(Draize 法)をウサギ(6羽)で調べた。投与後の眼の洗浄は行わなかった。Nonoxynol-6 は重度の眼刺激性を有すると分類され、1日後および7日後の Draize スコア(0-100)は、それぞれ 28.8 および 16.0 であった。(Consumer Product Testing Company, 1978)

6.1.2 Nonoxynol-5: 眼刺激スコア 55(重篤)が7日間持続した(方法・動物種不明)。  
Nonoxynol-6: 重篤な刺激反応が21日間持続して見られ、角膜への血管伸長がみられた。動物において重度の眼刺激性反応を起こした。<sup>1)</sup> (CTFA, 1979)

### 6.2 皮膚刺激性

6.2.1 Nonoxynol-6: ニュージーランド産白ウサギ(6羽)に、25、50、75 および 100%(w/w)の Nonoxynol-6(媒体:ワセリン)を皮膚に塗布(パッチ貼付を24時間)した。48時間後に刺激性の有無を判定した。その結果、25、50 および 75%群では皮膚刺激性(6

羽中4羽)が見られ、100%群では6羽中5羽に皮膚刺激性が見られた。(Nethercott and Lawrence, 1984)

別の試験では、24時間および72時間後に、紅斑と浮腫について観察した。Nonoxynol-6はウサギにおいて、重度皮膚刺激(刺激指数=3.0)を起こした。<sup>1)</sup>(Consumer Product Testing Company, 1978)

6.2.2 Nonoxynol-5:皮膚反応として発赤、ひびわれ、乾燥が見られた(方法・動物不明)<sup>1)</sup>(CTFA, 1979)

### 6.3 粘膜刺激性

#### 6.3.1 ラット

6.3.1.1 Nonoxynol-9:SDラット(7匹/群)に、5、12.5、25、50および75%Nonoxynol-9水溶液を腔洗浄投与した。対照群には蒸留水を投与した。5および12.5%Nonoxynol-9群で、軽微な刺激および炎症性細胞浸潤が観察され、25%Nonoxynol-9群では軽度刺激および上皮剥脱が見られた。50%および75%群では上皮剥奪が重度になり持続した。この両群において浮腫も見られた。炎症性細胞浸潤は75%群でのみ重度になり持続した。<sup>1)</sup>(Kaminsky et al. 1985)

尚、Wisterラット(9-10匹/群)にNonoxynol-9水溶液を経腔投与(50mg/kgを単回)したところ、腔粘膜刺激性が見られた。<sup>1)</sup>(Tryphonas and butter 1982)

#### 6.3.2 ウサギ

6.3.2.1 Nonoxynol-9:ニュージーランド白ウサギ(3-4羽メス/群)に、2.5、5.0、20および50mg含有Nonoxynol-9水溶液をしみこませたコラーゲンスポンジを10日間腔内へ挿入した。2.5mg群で、中等度炎症変化(主に多形核白血球の浸潤)が見られた。この変化は検体の投与量が多くなるほど顕著な炎症変化を起こした(細胞炎症性浸潤の増加、粘膜下層の結合組織の浮腫および粘膜上皮の削剥)。最高用量の50mgでは、検体を投与した部位から遠い場所を除いて、上皮層がなくなっていた。<sup>1)</sup>(Chvapil et al., 1980)

6.3.2.2 Nonoxynol-9:ニュージーランドウサギを対象に、2.5、5、12.5、25%のNonoxynol-9(20mL)水溶液を1日1回、4日間腔洗浄投与を行った。対照群には蒸留水を投与した。腔粘膜刺激は、濃度と比例していた。2.5および5.0%Nonoxynol-9で軽度刺激を起こした。12.5および25.0%のNonoxynol-9では中等度から重度の刺激を起こし、その病変として、上皮剥脱、粘膜下浮腫、炎症性細胞浸潤が見られた。<sup>1)</sup>(Kaminsky et al., 1985)

## 7 その他の毒性

### 7.1 抗原性

#### 7.1.1 皮膚感作性

7.1.1.1 Nonoxynol-6:モルモット(5匹/群)に、濃度1.7、3、9及び27%(w/w)Nonoxynol-6

液(媒体:プロピレングリコール)を投与し、maximization 法で評価した: 1 日目、毛剃りしていない肩部位に 3 箇所、対で注射した[Nonoxynol-6 の 0.1mL、Nonoxynol-6 の 0.1mL+完全フロインドアジュバンド(50 対 50)、完全フロインドアジュバンドの 0.1mL]。7 日目に注射部位を毛剃りし、100%の Nonoxynol-6 を塗付し、48 時間パッチを貼付した。惹起は 21 日目に行った。24 時間密閉塗布し、48 時間後にスコアを判定した。

その結果、1.7、3、9、27%Nonoxynol-9(媒体ワセリン)群は、有意な差を示さず感作性を誘導しなかった。<sup>9)</sup> (Nethercott and Lawrence 1984)

## 7.1.2 免疫毒性

7.12.1 Nonoxynol-9: CF-1 マウスに 0.2%Nonoxynol-9 生理食溶液の 0.2mL を 24 日間腹腔内投与した。16 と 25 日目に採血した。また、11 日と 18 日目には全てのマウスに 5% および 10% 羊赤血球をそれぞれ 0.05mL 皮下投与し感作した。対照群には 0.2mL の生理食塩水を同じ手順で投与した。10、17 および 28 日目のマウスに有意な体重減少が見られた。血液検査値は正常であったが、対照群と比較して 0.2%群に肝サイズの減少が認められた。Nonoxynol-9 投与群に脾臓肥大が見られた。肝・脾以外の臓器重量、白血球数、SRBC 抗体価、血清中 IgM 及び Ig 濃度には変化がなかった。以上より、Nonoxynol-9 はマウスにおいて軽微な影響(体重、肝・脾)のみが見られた。<sup>1)</sup> (Garen and Brunmeier, 1987)

## 7.2 血液毒性

7.2.1 Nonoxynol-9: ウサギの血液を用いて、血液毒性を調べた。濃度 0.006-0.12%の Nonoxynol-9(媒体:生理食溶液)で、37°C、15 分間培養したところ、全濃度で完全溶血が見られた。<sup>1)</sup> (Dolan, 1981)

## 7.3 細胞毒性

7.3.1 Nonoxynol-9: ラット肝細胞(T51B 細胞、24 時間処理、7 日後のコロニー形成能で判定)を用いる系で、濃度 11-50ug/mL で濃度依存的な細胞毒性を示した。<sup>1)</sup> (Butter et al 1986)

## 8 ヒトにおける知見

8.1 19—39 歳の妊娠していない閉経前の女性を対象に、5%の Nonoxynol-9 クリーム 2.5g を 14 日間陰へ塗布した。対照群には、Nonoxynol-9 を含まないクリームを塗布した。塗布初日、8 日および 15 日目に採血を行い、タンパク、脂質、トリグリセライドおよび血清酵素について検査した。対照群との間に有意な差は認められなかった。<sup>1)</sup> (Malyk, 1981)

8.2 Nonoxynol-9 の 150mg を 10 名の女性を対象に 14 日間連続して陰へ塗布した。その内、4 名が脱落し、2 名が陰刺激とそう痒を訴え、2 名がカンジダ症および尿路感染症を発現した。試験での重大な所見は血清コレステロールの減少のみであった。Nonoxynol-9 は肝機能や血液学的パラメーターへの影響はなかった。<sup>1)</sup> (Chvapil,

Droegemueller, and Earnest 1982)

8. 3 International Contact Dermatitis Research Group パッチテスト手順に従い、局所性殺菌剤の成分を用いて全 12 名の接触性皮膚炎患者を検査した。10 名の被験者は Nonoxynol-9 を含む殺菌剤を使用していたことがあるが、同じ処方殺菌剤を使用していなかった。残りの 2 名の被験者は Nonoxynol-8.3 および Nonoxynol-10 を含む殺菌剤を使用していた。濃度 2% の Nonoxynol-8.3、9 および 10 を試験した。パッチを 48 時間貼り、48 時間、72 時間また 96 時間後の反応をスコア付けした。++ と分類された反応(重度、浮腫性あるいは水疱性反応)が全ての患者に観察された。殺菌性ヨードに対して反応を起こした 1 患者を除いた患者は、その他の成分を含む抗菌剤に対する上皮検査は陰性であった。<sup>10)</sup> (Dooms-Goossens et al.1989)
8. 4 上記の 12 患者のうち、6 患者に対して 2% の Nonoxynol-6、8.3、9、10、14 および 18 水溶液を用いてパッチテストを行った。72 時間または 96 時間後に最も観察された反応は、++ 反応であった。+(軽度、非水疱性反応)、陰性または関連性の薄い反応も観察された。<sup>10)</sup> (Dooms-Goossens et al. 1989)
8. 5 20 名女性被験者(年齢不明)を対象に、Nonoxynol-9 の長期間使用における膣および子宮頸部粘膜への局所毒性を二重盲検第 1 相試験で試験した。15 名女性に 150mg の Nonoxynol-9 を含む坐剤を膣へ 1 時間挿入し、その後洗浄し、圧注した。この手順を連続して 14 日間行った。残りの 5 名は、対照群としてプラセボを挿入された。6 例に上皮離開あるいは上皮出血、4 被験者に細胞薄層脱落による子宮上皮の損傷、1 例に重度の出血を伴う子宮浮腫性反応、および 1 例に膣粘膜の出血および脱落が認められた。全所見は、製品の使用を中止して 1 週間後以内に消失した。プラセボ群には異常所見は認められなかった。<sup>1)</sup> (Niruthisard, Roddy, and Chutivongse 1991)
8. 6 Nonoxynol-9 の刺激性を 35 名の正常女性被験者(年齢 18-45 歳)を対象に試験した。Nonoxynol-9 (190mg) を含む坐剤を 4 つのスケジュールに分けて膣へ挿入した; 1 群) 1 日におきに 1 回、2 週間、2 群) 1 日 1 回、2 週間、3 群) 1 日 2 回、2 週間、4 群) 1 日 4 回、2 週間。35 名の被験者は対照物質のプラセボを 2 週間挿入された。膣鏡を用いて紅斑および上皮離開を検討した。1 群での上皮離開度は、対照群とほぼ同じであった。2 および 3 群での上皮離開度は対照群の 2.5 倍であった。4 群ではさらに高かった。膣の主な変化は紅斑で、紅斑および上皮離開は子宮頸部部位に最も観察された。<sup>1)</sup> (Roddy, et al. 1993)
8. 7 Nonoxynol 10 を含む殺菌剤で治療していた 2 名患者において、日光を浴びた部分に光線過敏症が観察された(72 歳男性、71 歳女性)。本 2 患者に対して、32 名の対照被験者と共に追跡光線過敏症試験を行った。光線皮膚症を有していると疑われる全 13 名の男性および 19 名の女性対象被験者は、平均年齢 42 歳で、2 名の高齢患者において光線過敏症を惹起した抗菌剤を使用することがなかった。対照被験者および 2 患者は、非希釈 Nonoxynol-10、2% の Nonoxynol-10 液(媒体: ペトロラタム)、



0.2 および 2%の Nonoxynol-10 水溶液を用いてパッチテストを受けた。さらに 2 患者は 1%の Nonoxynol-10 水溶液を用いたパッチテスト設けた。3 種類のパッチを、1 患者(72 歳男性)を除いた全被験者の背中に貼った。この男性患者には、追加のパッチ(4 つ目)を貼った。

24 時間後、検査部位(2 種類のパッチ試験のみ)に対して、紅斑非発症の UVA(330 ~460nm; 35mW/cm<sup>2</sup>)あるいは UVB(285~350nm; 1.5mW/cm<sup>2</sup>)光線を曝露した。パッチ貼付 72 時間後に検査部位(照射および非照射部位)を評価した。各 UV 曝光および各化学物質に関する結果は報告されなかった。男性患者 1 名は、抗菌剤および 0.2、1 と 2%の Nonoxynol-10 水溶液に対して光線過敏性反応を有した。非希釈 Nonoxynol-10 は光線過敏症を惹起しなかった。残りの光線パッチ試験あるいは非照射部位において反応は見られなかった。女性患者 1 名は殺菌剤および 2%の Nonoxynol-10 液(媒体:ペトロラタム)に対して光線過敏症性反応を示した。また非希釈 Nonoxynol-10 は光線過敏症を惹起しなかった。その他の光線パッチ試験や非照射部位においては、反応は見られなかった。32 名の被験者に関しては、13 名の被験者は抗菌剤に対して光線過敏症性反応、被験者 4 名は Nonoxynol-10 水溶液に対して光線過敏症性反応を有した。非希釈 Nonoxynol-10 に対しての光線過敏症性反応は見られなかった。<sup>11)</sup> (Michel et al. 1994)

8. 8 0.2mL の Nonoxynol-2(5%)を背中の肩甲骨部位に塗布し、密封性パッチを貼った。この手順を 1 週間に 3 回、計 3 週間行った(導入フェーズ)。パッチを取り除いた後、48 時間後毎に観察を行った。導入フェーズ後、14 日間何も塗布しなかった。チャレンジフェーズ中(6 週目で開始)、48 時間パッチを 2 回続けて背中の新たな肩甲骨部位に塗布した。導入フェーズにおいて、3 名の被験者に軽微~中等度紅斑が見られた。また、この 3 名の被験者はチャレンジフェーズ中も反応を有していた。しかし、アレルギー性接触皮膚炎のエビデンスは見られなかった(Jordan 1994)。
8. 9 Nonoxynol-2(10%+ミネラルオイル)を上記と同じ手順で試験した(対象健常者:103 名)。導入フェーズ中、15 名の被験者に軽度~中等度紅斑が見られた。また、他の被験者において、最終の導入パッチを取り除いた後に、重度の浸潤した紅斑が観察された。この被験者はチャレンジフェーズにおいても反応を示した。計 23 名の被験者がチャレンジ相の間アレルギー反応を有したが、そのうち 9 名の被験者がアレルギー性接触性皮膚炎と分類された。アレルギー性接触性皮膚炎を有した 9 名の被験者のうち、7 名の被験者を異なる手順に従って再テストを行った。試験物質を半密封性パッチ下に 30 分間塗布し、その後、温水で洗い流した。7 名の被験者に対しては塗布 24 時間後、1 被験者に対しては 24 および 48 時間後に観察を行った。2 名の被験者に認められる軽度アレルギーが認められたが、残り 5 名の被験者に関しては認められなかった。<sup>1)</sup> (Jordan, 1995a)
8. 10 Nonoxynol-4(10%+ミネラルオイル)も上記と同じ手順で検査した(対象健常者:107

名)。導入フェーズ中、軽度～中等度紅斑が36名の被験者に認められた。計31名の被験者がチャレンジフェーズ中に反応を有したが、そのうち3名の被験者のみがアレルギー性接触性皮膚炎と分類された反応を有していた。この被験者3名を上記と同様の手順で再検査し、識別できる軽度アレルギー性反応が1被験者に認められた。残りの2名の被験者は反応を示さなかった。<sup>1)</sup> (Jordan, 1995b)

#### 引用文献

- 1) Wilbur Jonson Amended final report on the safety assessment of Nonoxynol -1, -2, -3, -4, -5, -6, -7 and -8 Int J. Toxicol, 1999; 18-1: 11-31
- 2) Hiroyuki Inoue et al. Oral chronic toxicity and carcinogenicity test of polyoxyethylene(10)nonylphenyl ether (NP-10) in femal F344 rats The journal of Toxicological Sciences, 1999, 24; 167-193
- 3) Hiroyuki Inoue et al. Carcinogenicity test of polyoxyethylene(10)nonylphenyl ether (NP-10) in femal B6C3F1 mice The journal of Toxicological Sciences, 1999, 24; 144-166
- 4) Buttar HS et al., Evaluation of the cytotoxicity and genotoxicity of the spermicides Nonoxynol-9 and octoxynol-9 Toxicol Let. 1986; 31: 65-73
- 5) Buttar HS, Assessment of the embryotoxic and teratogenic potential of Nonoxynol-9 in rats upon vaginal administration Toxicologist (21st Annual Meeting) 1982: 2: 39-40
- 6) Aso S et al., Effects on reproduction and fatal development of female rats treated subcutaneously with a surfactant, polyoxyethylene(10)nonylphenylether(NP-10), for 15 weeks. J Toxicol Sci 1999; Suppl 2: 115-28
- 7) Abrutyn D et al., Fertil steril, Teratology study of intravaginally administered Nonoxynol-9 containing contraceptive cream in rats Fertil steril 1982; 37: 113-117
- 8) Meyer O et al., Teratogenicity and in vitro mutagenicity studies on Nonoxynol-9 and -30 Pharmacol toxicol (Copenhagen) 1988; 62: 236-238
- 9) Nethercott Jr., Lawrence MJ, Allergic contact dermatitis due to nonylphenol ethoxylate (Nonoxynol-6) Contact dermatitis 1984; 10-4: 235-239
- 10) Doods-Goosens A, et al., Contact sensitivity to Nonoxynol-s as a cause of intolerance to antiseptic preparations J. Am. Acad. Dermatol 1989 ; 21: 723-727
- 11) Michel M et al., Contact photosensitivity to Nonoxynol- used in antiseptic preparations Photodermatology photoimmunology & Photomedicine 1994: 10-5; 198-201

## 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年12月17日	新規作成(検索式: MEDLINE/PubMed: Polyoxyethylene nonylphenylether・Nonoxynol、Toxinet: Polyoxyethylene nonylphenylether・Nonoxynol)

和名:ポリオキシエチレンヒマシ油

英名:Polyoxyethylene Castor Oil

No.:881

コード:105340

CAS 登録 No:61788-85-0

別名:ポリオキシエチレングリセリルトリリシノレート、PEG castor oil、*Cremophor EL*  
(polyoxyethylene 35 castor oil)

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:

静脈内注射 4.68g(酸化エチレンの平均付加モル数約 35)、一般外用剤 10mg/g

## 1 単回投与毒性

該当文献なし

## 2 反復投与毒性

### 2.1 マウス

2.1.1 PEG ヒマシ油(分子量不明):CD-1 マウス(20 匹/性/群)に 10%PEG ヒマシ油(分子量不明)を 90 日間飲水法で投与した。対照群には脱イオン水を与えた。一般状態を 1 日 2 回、体重を 1 週毎に観察した。死亡例はなかった。投与群の最終体重では、対照群と比較して有意差は認められなかった。腎および肝重量は有意に高く、脳重量は有意に低かった。血液学検査でヘマトクリットの高値および多形核白血球の低値がオスで認められた。血液生化学検査でカルシウム(%)およびクレアチニン(%)が高く、血中尿素窒素-クレアチニン比が両性で低かった。メスではコレステロールおよびアルブミンの高値を、オスではアルカリフォスファターゼの高値が見られた。<sup>1)</sup>  
(Borzelleca et al. 1985)

### 2.2 ラット

2.2.1 PEG-40 ヒマシ油:Sherman-Wistar ラット(15 匹/群)に、0.01、0.04、0.16、0.64、2.5 および 5.0%(投与開始時は 10%を使用)の PEG-40ヒマシ油を混餌法で 90 日間投与した。対照群は検体を含んでいないエサを与えた。体重および摂餌量を毎週測定した。試験前に雌雄各 2 匹から採血を行い、試験中は定期的に同様に採血した。8 週後に、一番軽いオス・メス(それぞれ 2 匹)を剖検し、組織を取って顕微検査をした。投与期間終了後にも一番軽いオス・メス(それぞれ 2 匹)を剖検した。試験 1 週目に、

10%群のラットにおいて食物摂取がなかったので、試験濃度を5.0%に減量した。

体重増加、摂餌および血液検査は対象群とほぼ同じであった。肉眼的検査および顕微鏡的検査においては8週や90日目でも有意な差は認められなかった。<sup>1)</sup>

(Industrial Biology Research and Testing Laboratories,)

- 2.2.2 PEGヒマシ油:SDラットに、0.5%PEGヒマシ油(分子量不明)を摂水法で13週間投与した。死亡例はなかった。対照群と比較して、有意な体重増加の差は認められなかった。脳の相対重量は対照群と比して低値を示した。生化学的、血液学的および病理学的パラメーターにおいて、有意差は認められなかった。<sup>1)</sup> (Villeneuve et al. 1985)。

### 2.3 ウサギ

- 2.3.1 PEG-35ヒマシ油:ウサギに25%PEG-35ヒマシ油水溶液の4.0mL/kg(1.0g/kg)を、5日間連続して耳静脈に注射した。対照群には同量の生理食塩水を投与した。体重は毎日測定し、試験前および試験5日目に血液学的検査を行った。剖検は投与後、5、8、12日目に使用動物を分けて実施した。一般症状には毒性的变化はなかった。試験前値および対照群と比較した顕著な変化として、ヘモグロビン内容量の増加がみられた。剖検では、脂質蓄積やその他の有害な肉眼的変化はみられなかった。同様のデザインで別ロットのPEG-35ヒマシ油を4匹のウサギに投与し、7日目に剖検したところ、1匹に脾臓の肥大が見られたのみで、肉眼的、病理学的検査で異常はなかった。<sup>1)</sup> (BASF)

- 2.3.2 PEG-35ヒマシ油:0.5mLおよび0.1mLのPEG-35ヒマシ油をウサギおよびモルモットに筋注投与した(右・左わき腹に交互)(計10回)。筋肉の刺激性や、吸収性毒性はみられなかった。筋肉組織の顕微鏡検査では、再吸収性特徴の非特異的異物反応が投与部位に観察されたが、一過性のものであった。<sup>1)</sup> (BASF)

### 2.4 イヌ

- 2.4.1 Cremophor-EL:イヌに、0.5mL/kgのCremophor-ELを連日静注投与した。その結果、皮膚の潮紅、眼窩周囲浮腫および静注中や直後の首のゆれなど通常のアレルギー反応を示す症状を示唆する症状がみられた。血小板数および血清脂質値(総コレステロール、トリグリセライドおよび総脂質)の増加があった。反対に、血中 $\alpha$ リポタンパク(%)の減少が認められた。組織病理学検査では、脾臓およびリンパ節において組織脂質の増加が見られた。<sup>3)</sup> (Dr. RT 1994)

- 2.4.2 PEG-30ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油:ビーグル(雌雄各1匹/群)にPEG-30およびPEG-35ヒマシ油(0.5mL/kg)を30日間連日静注投与した。対照群には0.9%生理食塩水を投与した。毎日毒性の徴候を観察し、9、16、23および31日目に採血を行った。31日目に剖検を行った。一般症状として、両化合物投与群に眼の上の皮膚の浮腫性しわ、外耳の皮膚の紅潮および頭部のゆれや摩擦などがみられた。これらの変化は、PEG-35ヒマシ油群において顕著にみられた。最初の10日間のみ流涎および鼻漏が

両群に見られた。PEG-30 ヒマシ油投与群では血小板減少症が見られ、PEG-35 ヒマシ油投与群では血小板数増加が観察された。総コレステロール、トリグリセリド、総脂質およびキロミクロンの増加が見られた。電気泳動パターンでは、 $\alpha$ -リポタンパク(%)の減少があり、原点近辺に新しいピークが現れた。脂質およびリポタンパク値の変化はPEG-35ヒマシ油投与群のほうがより顕著であった。組織学的検査では、脾臓、リンパ節、肝臓および腎臓の多量脂質が観察された。<sup>1)</sup> (Hacker et al 1981)

2.4.3 PEG-35ヒマシ油: イヌに50%PEG-35ヒマシ油、1.0mLを筋注投与(右および左わき腹に交互)した(計11回)。皮膚の斑状発赤が投与部位に観察されたが、吸収性毒性や肉眼的病変は認められなかった。<sup>1)</sup> (BASF)

2.4.4 PEG-40 ヒマシ油: イヌに0.04、0.64、5.0%PEG-40 ヒマシ油を混餌法で90日間与えた。対照群には通常の食餌を与えた。対照群と比較して、体重増加、摂餌量、血液検査値および剖検データに異常は認められなかった。<sup>1)</sup> (Industrial Biology Research and Testing Laboratories)

### 3 遺伝毒性

3.1 PEG-35ヒマシ油: ICRマウスに0.03、0.3、3%PEG-35ヒマシ油を0.1mL/g 経口投与して、小核試験を実施した。結果は陰性であった。<sup>1)</sup> (Au et al 1991)

### 4 癌原性

#### 4.1 マウス

4.1.1 PEGヒマシ油(分子量不明): A/Jマウスに2%PEGヒマシ油(分子量不明)の0.2mLを8週間投与した(投与群:20匹/群、陽性対照群:40匹/群)。1群は、1週間に3回8週間投与し、その他の群では、同じ投与レジメンで投与日には1日2回の投与をした。陽性対照群として、PEG-ヒマシ油+BaP(Benzo[ $\alpha$ ]pyrene)を投与した。ヒマシ油の両投与群において、腫瘍の有意な差は見られなかった。試験中に2匹のマウスのみが死亡した。腫瘍反応は2投与群間で差がなかったため、2群を併合してデータ処理した。被験物質投与群では、29%のマウスが肺腫瘍を有しており、1匹あたりの平均腫瘍数は0.32であった。へん平上皮細胞乳頭腫や非腺胃部の癌を有しているマウスはなかった。BaP投与群においては、死亡例が4例あり、マウスの61%が肺腫瘍を有していた。1匹あたりの平均腫瘍数は1.42で、92%のマウスが非腺胃部のへん平上皮腫瘍を有していた。<sup>1)</sup> (Robingson et al, 1987)

#### 4.2 ラット

4.2.1 PEG-30ヒマシ油: SDラット(オス29匹)に10%PEG-30ヒマシ油の1mLを1週間に3回混餌法で16週間与えた。さらに、その後の10週間は1週間に1回同様に投与し、77週目にラットを屠殺した。以下の腫瘍がみられた: 良性肝腫瘍(1)、ケラトア kantoma(1)、下垂体腺腫(4)、前立腺の上皮内癌(1)、精巣のライディッヒ細胞癌

(1)、耳の紡錘細胞肉腫(1)、睪島細胞癌(1)、脾臓リンパ腫(2)、乳腺繊維腫(1)、皮下粘膜脂肪腫(1)、皮下繊維腫(2)、および副腎腺腫(1)。しかしながら、これら腫瘍発現に関する背景データの正常範囲については記載がない。<sup>1)</sup> (Fiala et al 1987)

## 5 生殖発生毒性

### 5.1 マウス

5.1.1 PEG-30 ヒマシ油:ICR マウスに、1%PEG-30 ヒマシ油水溶液を飲水法で投与して、多世代生殖試験を行った。その結果、生殖能、同腹児数、出生後体重、胎児生存率に影響はみられなかった。<sup>1)</sup> (Lane 1982)

5.1.2 PEG-30ヒマシ油:アルビノICRマウスにPEG-30ヒマシ油を含む生食溶液(PEG-30ヒマシ油:生食=1:8)10mL/kg を経口投与した。対照群には生理食塩水を投与した。3週間の検体投与後に交配させ、妊娠期間および授乳期間中にわたって投与を行い、出生児の行動発達について評価した。計5つの同腹仔を使用した。各同腹仔は無作為に8匹に減少させ、誕生7日後から検体の経口投与を行った。7日から21日目に、出生児の体重を測定し、種々の神経行動学的発達を検査した。出生児は、緩やかな体重増加および神経行動学の発達を示した。<sup>1)</sup> (Uhing et al 1993)

5.1.3 PEG-35ヒマシ油:Swiss Webster 妊娠マウスから妊娠8.5日目に胎児を取り出し、PEG-35ヒマシ油の130 $\mu$ /mLを含む培地の中で24時間発育させた。培養終了後、胎児の生存性を観察し、生存していた胎児のみを用いて奇形性を検討した。44匹の胎児のうち、3例が神経管の欠損、顔面アーチおよび頭蓋回転の異常を有していた。平均体節数は24.2、平均体長(頭頂部から尻まで)は2.25で、平均たん白含量は1胎児につき86.5 $\mu$ gであった。<sup>1)</sup> (Uhing et al, 1993)

## 6 局所刺激性

### 6.1 皮膚刺激性

6.1.1 PEG-35ヒマシ油:アルビノウサギの毛剃りした背中や外耳に、PEG-35ヒマシ油を20時間以上塗付した。軽度な一過性の刺激性が報告された。<sup>1)</sup> (BASF)

6.1.2 Cremophor EL:マウスにCremophor EL(非希釈)0.05mLを皮下投与した場合、非常に小さな皮膚病変を起こしただけであった。病変は0.05cm<sup>2</sup>以下のもので、治療しなくても9日後には完全に消失した。以上より、Cremophor ELは、希釈せずに用いた場合に軽度な水疱形成性を有する。<sup>3)</sup> (Dr. RT 1994)

### 6.2 眼刺激性

6.2.1 PEG-35ヒマシ油:ウサギの眼の結膜裏に50%PEG-35ヒマシ油(0.05mL法、媒体:アセトン)を点眼した。軽度の刺激性と流涙が見られた。なお、30%アセトンは刺激性を示さなかった。<sup>1)</sup> (BASF)

## 7 その他の毒性

### 7.1 抗原性

#### 7.1.1 皮膚感作性

7.1.1.1 PEG-35 ヒマシ油:モルモットの背中に 0.1%PEG-35 ヒマシ油を 10 日間注射した (1x0.05mL; 9x0.1mL)。その 13 日後、検体を頸部に投与した(1x0.05mL)。感作誘導時には、投与部位に軽度の発赤(刺激性)がみられたものの、感作能は陰性であった。

<sup>1)</sup> (BASF)

7.1.1.2 PEG-35 ヒマシ油:感作誘導のためにモルモットの腹部に、アセトンに溶かした 50% PEG-35 ヒマシ油を 10 日間塗布投与した。その 12 日後に、5%PEG-35 ヒマシ油を再度塗布した。12 時間後に刺激性を観察した。感作誘導時には、皮膚の発赤(刺激性)が軽度見られたが、感作能は陰性であった。<sup>1)</sup> (BASF)

7.1.1.3 PEG-35ヒマシ油:感作誘導のためにDunkin-Hartelyモルモット(雌雄各10匹)の背中に、PEG-35ヒマシ油 0.5mLを連続して10回皮内投与した。投与部位に密封性パッチを48時間貼った。無処置の12日間後に、0.5mLのPEG-35ヒマシ油を腹部へ再投与した。48時間後に肉眼的検査を実施したところ、疑わしい反応がオスの60%にメスの50%に見られた。しかし、顕微鏡的検査では感作性の証拠は観察されなかった。以上より、PEG-35ヒマシ油は、感作性物質ではないと考えられた。<sup>1)</sup> (Tachon et al 1983)

### 7.2 アナフィラキシー様反応

7.2.1 Cremophore EL:13匹のイヌ(麻酔下)を用いて、20%Cremophor EL(4.3+0.92mL)を30mL/hrの速度で点滴を行った。7匹のイヌにおいて、Cremophor EL投与後に、胸腔肺コンプライアンス、心拍数、全身性動脈圧、肺圧(肺動脈圧、肺毛細血管楔入圧、網膜動脈圧)、心拍出量、血小板数および白血球数を測定した。測定時期は、点滴終了時、終了5、10、30および150分後である。残りの6匹のイヌにおいては、点滴終了時および点滴10、30、90および150分後に全身動脈圧、心拍出量、および血液量を測定した。さらに点滴前および点滴開始2、5、10、30、90および150分後に血漿ヒスタミンおよびカテコラミンも調べた。点滴終了時および点滴終了5、10および30分後に顕著な持続する著しい全身性動脈圧の減少(それぞれ、-68、-71、-70 および-43%)および肺毛細血管楔入圧、網膜動脈圧および心拍出量の減少(点滴終了時に-78%、点滴終了150分後に-32%)がみられた。心拍および全身性血管抵抗性には著しい変化は認められなかった。点滴終了時、点滴終了5分後および10分後では、肺血管抵抗性は増加していた(それぞれ、+737、+548 および+439%)。血漿容量は点滴終了10分後および30分後には減少していた(それぞれ、-28 および-30.5%)。胸腔肺コンプライアンスは減少した(点滴終了時、-46%)。血小板数および白血球数は顕著に減少した。血漿ヒスタミン(点滴開始10分後、+1214%)、血漿エピネフリンおよびノレピネフリンは、顕著な持続性の増加が認められた。6匹のイヌにおいては、皮



膚の紅斑および手足および口輪の浮腫が発現した。これらの所見はヒトにおけるアナフィラキシー様反応および/あるいはアナフィラキシー反応の報告で観察されたものと非常に類似している。<sup>2)</sup> (JH Gaudy 1987)

### 7.3 腎臓毒性

7.3.1 PEG-35 ヒマシ油:SD ラットの単離腎臓を用い、200  $\mu$ L の PEG-35 ヒマシ油を 100mL の灌流溶液に加え、130 分間灌流した。対照群として灌流溶液のみを用いた。腎血行動態および尿細管機能の連続測定を 3 時間かけて行った。PEG-35 ヒマシ油投与では、3 時間後著しい血管収縮が起こり、腎血流および糸球体濾過率が、それぞれ 45%および 28%に減少した。統計的に有意な増加が、腎臓血管抵抗性においてみられた。以上より、PEG-35 ヒマシ油は、尿細管に直接的な毒性影響を有していると考えられた。<sup>1)</sup> (Hiersch et al 1987; Besarab et al 1987)

7.3.2 PEG-35ヒマシ油:Wister ラットに 0.7mg/kg/分 PEG-35ヒマシ油を 2 時間静注インフュージョン投与した。血圧には影響がなかったが、腎動脈の血管収縮が起こり、腎血流および糸球体濾過量が 50%減少した。<sup>1)</sup> (Thiel et al 1986)

### 7.4 細胞毒性

7.4.1 PEG-30ヒマシ油:ラット肝細胞を 0.063%–1.0%PEG-30ヒマシ油で 5 時間処理したところ、細胞損傷性が、0.25%から 1.0%濃度で観察された。以上より、最大無作用は、0.125%であった。<sup>1)</sup> (Nassberger et al 1991)

7.4.2 PEG35 ヒマシ油:ブタ、腎上皮細胞、LLC-PK を用いて 0.01-0.1%で処理したところ、細胞内形態への異常がみられた。<sup>1)</sup> (Nassberger et al 1991)

### 7.5 ヒスタミン遊離作用

7.5.1 PEG-30ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油:イヌに静注投与したところ、ヒスタミン遊離作用を示した。PEG-35ヒマシ油はブタにおいてもこの作用がみられた。<sup>1)</sup>

### 7.6 アジュバント能

7.6.1 PEG-35ヒマシ油:アジュバント能を3つの評価系(モルモット-BSA-皮膚反応、Swiss マウス-SRBC-足蹠の腫れ、Swiss マウス-SRBC-ヘマグルチニンの力値)で調べたところ、PEG-35 ヒマシ油は強力な細胞免疫のアジュバントであった。<sup>1)</sup> (Descotes et al. 1983)

## 8 ヒトにおける知見

8.1 20%PEG-35 ヒマシ油に溶解した薬剤の静注投与試験を過去に受けた事がある8人の男性が、PEG-35ヒマシ油、0.15mL/kgを 10 秒間にわたって静注投与された。ヒスタミン分析のために、注射1、5、10、20 および 30 分後に採血を行った。血圧および心拍数を観察した。血清ヒスタミンの増加、血圧や心拍数への影響はなかった。<sup>1)</sup>

(Doenicke et al., 1973)

#### 引用文献

- 1) Anonymous Final report on the safety assessment of PEG-30, -33, -35, -36, and -40 castor oil and PEG-30 and -40 hydrogenated castor oil, Int. J. Toxicol. 1997; 16(3): 269-306
- 2) JH Gaudy The effects of cremophor EL in the anaesthetized dog, Can J Anaesth 1987; 34(2): 122-129
- 3) Dr. Rt Pharmacology and toxicology of Cremophor EL diluent Ann. Pharmacother 1994; 28(Sup. 5): 11-14

#### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年12月17日	新規作成 検索式: MEDLINE/PubMed: polyoxyethylene castor oil・Cremophor EL・PEG castor oil、Toxiline: polyoxyethylene castor oil・Cremophor EL・PEG castor oil

和名:ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール

英名:Polyoxyethylene(105) Polyoxypropylene(5) Glycol

No.: 883

コード:105086

CAS 登録番号:9003-11-6

別名:PEP-101(110672)

収載公定書

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原規・粧配 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 400mg

該当文献なし

- 1 単回投与試験
- 2 反復投与試験
- 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01月31日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluation : Polyoxyethylene(105) Polyoxypropylene(5)Glycol、 PolyoxyethylenePolyoxypropyleneGlycol、 Polyoxyethylene、 MEDLINE/PubMed: JECFA-Monographs & Evaluation: Polyoxyethylene(105) Poloxypropylene(5) Glycol、 Polyoxyethylene PolyoxypropyleneGlycol、 Polyoxyethylene、 poloxalene/poloxamer/puronic/toxic)

和名:ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール

英名: Polyoxyethylene(105)Polyoxypropylene(5) Glycol

No.: 884

コード: 105715

CAS 登録番号: 9003-11-6

別名: プルロニック F-87、アデカプルロニック F-87

収載公定書

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原規・粧配 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

その他の外用 200mg/g

該当文献なし。

- 1 単回投与試験
- 2 反復投与試験
- 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 01 月 31 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluation: Polyoxyethylene(120) Polyoxypropylene(40)Glycol, Polyoxyethylene PolyoxypropyleneGlycol, Polyoxyethylene, MEDLINE/PubMed: JECFA-Monographs & Evaluation: Polyoxyethylene(120) Polyoxypropylene(40)Glycol, PolyoxyethylenePolyoxypropylene Glycol, Polyoxyethylene, poloxalene/poloxamer/puronic/toxic)