

成分名	パラオキシ安息香酸メチル
英文名	Methyl Parahydroxybenzoate
CAS No.	99-76-3
収載公定書	日局 EP NF
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/99-76-3

投与経路	用途
経口投与	安定化剤、防腐剤、保存剤
静脈内注射	
筋肉内注射	
皮下注射	
歯科注射	
局所麻酔注射	
一般外用剤	
経皮	
舌下適用	
直腸腔尿道適用	
眼科用剤	
耳鼻科用剤	
歯科外用及び口中用	
その他の外用	
皮内注射	
その他の注射	
吸入剤	

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	>8000 mg/kg	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	静脈内	170 mg/kg ナトリウム塩で投与	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	腹腔内	960 mg/kg	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	腹腔内	760 mg/kg ナトリウム塩で投与	Matthews et al., 1956 ¹⁾
マウス	皮下	>333 mg/kg	Bijlsma, 1928 ¹⁾
マウス	皮下	1.20 g/kg ナトリウム塩で投与	Adler-Hradecky and Kelentey, 1960 ¹⁾

ラット	経口	2100 mg/kg 0.85% saline suspension	Litton, 1974 ¹⁾
ラット	経口	>5000 mg/kg 21.8% saline suspension	Litton, 1974 ¹⁾
ラット 雄	経口	>5600 mg/kg 37-79% saline suspension	Litton, 1974 ¹⁾
ラット 雌	経口	>15 g/kg	CTFA, 1976 ¹⁾
ラット	皮下	>500 mg/kg	Mason et al., 1971 ¹⁾
ウサギ	点眼	>2 g/kg 0.2% mixture	CTFA, 1979, 1980 ¹⁾

LD (致死量)

イヌ	経口	2 g/kg	Shuebel, 1930 ¹⁾
ウサギ	経口	3 g/kg	Shuebel, 1930 ¹⁾
ウサギ	静脈内	0.92 g/kg	Simonelli and Marri, 1939 ¹⁾

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

① 1 群雌雄各 10 匹のラットにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ 0.2% 含む製剤 0, 40, 200 mg/kg を 1 カ月間連日経口投与した。その結果, 被験物質による死亡例はみられず, 一般状態にも変化は認められなかった。体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液化学的検査, 臓器重量, 病理組織学的検査成績のいずれにも投与に関連した変化はみられなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)

② 1 群 40 匹のラットにパラオキシ安息香酸メチルナトリウム及びパラオキシ安息香酸エチルナトリウムをそれぞれ 60:40 に配合して, 0.014 g/kg を 18 カ月間連日経口投与した。投与 2 及び 4 カ月目に各群 10 匹を屠殺して剖検及び病理組織学的検査に供した。1 群各 20 匹のラットに同配合剤を 0, 0.14 及び 1.4 g/kg を 18 カ月間連日経口投与した。その結果, 1.4 g/kg 群では投与 4 及び 8 カ月目に体重増加抑制を示したが, 病理学的検査成績には変化が認められなかった。¹⁾ (Applied research Lab., 1942)

③ 1 群 24 匹のラットにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ 2%, 8% 含む飼料を 96 週間混餌投与した。またパラオキシ安息香酸エチル及びパラオキシ安息香酸ブチルをそれぞれ 2%, 8% 含む飼料を 12 週間混餌投与した。その他, 陰性対照群を設けた。その結果, 8%パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピル群では投与初期に体重増加抑制が認められた。8%混餌量では, パラオキシ安息香酸エチル群で体重増加抑制, 自発運動の減少がみられ, 投与 1 週目には数例の死亡例が認められた。8%パラオキシ安息香酸ブチル群雄では投与 12 週目までに全例が死亡した。同群雌では中毒徴候が認められた。2%パラオキシ安息香酸群では毒性学的に意義ある所見は認められなかった。試験終了時にいずれの生存例も屠殺して検査を行ったが, 投与に関連した異常は認められなかった。¹⁾ (Matthews et al., 1956)

④ Fisher 系ラットにパラオキシ安息香酸メチル 0.6, 1.1, 2.0, 3.5 mg/kg をそれぞれ 1 群 20, 40, 60, 80 匹に 52 週間週 2 回皮下投与した。一部は投与終了後に屠殺し, 残りは6か月間観察した。生存期間, 体重増加, 臓器重量に所見がみられたが, 対照群と比較して有意差は認められなかった。¹⁾ (Mason, 1971)

2-2 ウサギ

① 1 群雌雄各 5 匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチルを 0.2%含む製剤を 5.5 mg/cm²/8.4%体表面積の割合で3ヵ月間連日経皮投与した。雌雄各 7 匹は無処置対照群とした。その結果, 投与局所に判別できる程度から中等度な紅斑, 軽微な浮腫が継続的にみられ, 時折, 軽微な落屑が認められた。試験期間中に死亡例 3 例がみられたが, 投与との関連は認められなかった。体重, 摂餌量, 尿検査, 血液学的検査, 血液化学的検査, 病理組織学的検査成績には, 被験物質投与と関連した変化は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)

② 1 群雌雄各 5 匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチルを 0.2%含む製剤を 6.6 及び 11 mg/cm²/8.4%体表面積の割合で 3 ヶ月間連日経皮投与した。その結果, 投与局所に判別できる程度から中等度な紅斑, 軽微な浮腫が継続的にみられ, 時折, 軽微な落屑が認められた。いずれの投与群にも死亡例はみられず, 体重, 摂餌量, 尿検査, 血液学的検査, 血液化学的検査, 病理組織学的検査成績には, 被験物質投与と関連した変化は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1980)

③ 1 群雌雄各 3 あるいは 4 匹のウサギにパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ 0.2%含む製剤を 2 及び 6 mg/cm²/10%体表面積の割合で 3 ヶ月間連日経皮投与した。6 mg 群及び無処置対照群では, 紫外線 (Westinghouse 製 FS-20 ランプで波長 2800-4000 Å を 6 インチの距離で 4 分間) を連日照射した。その結果, 投与局所に中等度な紅斑, 軽微な浮腫, 軽度な落屑が継続的に認められた。¹⁾ (CTFA, 1981)

2-3 イヌ

① 1 群各 1 匹のイヌにパラオキシ安息香酸メチルを 18, 53 mg/kg を 4 日間経口投与した。剖検及びその他所見に毒性学的変化は認められなかった。¹⁾ (Bijlsma, 1928)

② 離乳したイヌ6匹にパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ 1 g/kg を 378~422 日間連日経口投与した。イヌ 3 匹にパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルをそれぞれ 0.5 g/kg を 318~394 日間連日経口投与した。イヌ 2 匹は無処置対照とした。試験終了後, 屠殺した結果, いずれの投与群にも毒性徴候は認められず, 全ての組織は正常であった。¹⁾ (Matthews et al., 1956)

3. 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌 TA98 TA100, TA1535, TA1538 大腸菌 WP2	直接法及び 代謝活性化法: 0.33-10 mg/plate	陰性	Prival et al., 1991 ²⁾
復帰変異	サルモネラ菌	0-100 µg/mL	陰性	Litton Bionetics,

	TA1530 サッカロミセス菌 D-3			1974 ¹⁾
復帰変異	宿主経路法: マウス及びサルモネ ラ菌 TA1530 サッカロミセス菌 D-3	経口: 単回投与 0-5000 mg/kg 5日間投与 0-3500 mg/kg	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
in vitro 染色体異常	チャイニーズハムス ター 由来細胞	0.50 mg/mL	陽性	Ishidate et al., 1978 ¹⁾
in vitro 染色体異常	チャイニーズハムス ター 由来肺細胞	0.125 mg/mL	陽性	Matsuoka et al., 1979 ¹⁾
in vitro 染色体異常	ヒト胎児肺細胞	1-100 μ g/mL	陽性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
in vitro 染色体異常	ラット 経口:単回投与	5-5000 mg/mL	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
in vitro 染色体異常	マウス 経口:5日間投与	0-5000 mg/kg	5000 mg/kg で細胞分裂 に影響を与 える	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾
優性致死	雄性ラット 経口:単回及び5日 間投与	0-5000 mg/kg	陰性	Litton Bionetics, 1974 ¹⁾

3. 癌原性

① C57BL/6 マウス雄 100 匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mg を鼠径部に皮下投与した。5 週間後に投与部位皮膚を切除、細切してプールした。この混合物を C57BL/6 マウス雄 25 匹に皮下投与した。18 週間後にマウスを屠殺して、腫瘍を顕微鏡的に観察した。投与部位皮下には多数の巨細胞を伴う肉芽腫巣が散在していた。痂皮及び嚢胞がみられたが、肉芽や痂皮が悪性化することはなかった。このことから、パラオキシ安息香酸メチルは本試験条件下ではがん原性はないものとみなした。¹⁾ (Homburger, 1968)

② CF-1 A 及び A/Jax マウス雌各 50 匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mg を尾静脈に単回投与した。また、CF-1 マウス雌 20 匹にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mg を連日 7 ヶ月間腹腔内投与した。投与 7 ヶ月目に屠殺して、肺について腫瘍を調べた。肺腺腫の形成は投与群と対照群で差が認められなかった。¹⁾ (Homburger, 1968)

③ C57BL/6 マウス雄 50 匹に dibenzo[a,*l*]pyrene(DBP) 12.5 μ g を皮下投与した。24 時間後にパラオキシ安息香酸メチル 2.5 mg を同じ部位に皮下投与した。7 日、14 日後にパラオキシ安息香酸メチルを追加投与した。マウスは 29-31 週目に屠殺した。その結果、パラオキシ安息香酸メチルのがん原性は認められなかったが、陽性対照(クロトン油)群でも同様にがん原性がみられなかったため、本試験からは結論が得られなかった。¹⁾ (Homburger, 1968)

④ 離乳した Fisher ラット雌雄各 10-40 匹にパラオキシ安息香酸メチル 0.6, 1.1, 2.0, 3.5 mg/kg を週 2 回 52 週間皮下投与した。死亡例及び投与終了後 26 週目の計画屠殺例全例について剖検した。乳腺線維芽腫の頻度が対照群に比べて投与群で高かった。その他の腫瘍は対照群と投与群で頻度に差は認められなかった。¹⁾ (Mason et al., 1971)

4. 生殖発生毒性

① 妊娠マウス各群 21-25 匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 5.0-550 mg/kg を器官形成期(妊娠 6-15 日)に経口投与し、妊娠 17 日目に帝王切開を行い剖検した。その結果、一般状態、母体体重、着床数、吸収胚、生存胎児数、死亡児数、生存胎児体重、泌尿器、内蔵異常、骨格異常、外表異常などに対照群と投与群で差が認められなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., 1972)

② 妊娠ラット各群 21-25 匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 5.0-550 mg/kg を器官形成期(妊娠 6-15 日)に経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開を行い剖検した。その結果、一般状態、母体体重、着床数、吸収胚、生存胎児数、死亡児数、生存胎児体重、泌尿器、内蔵異常、骨格異常、外表異常などに対照群と投与群で差が認められなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., 1972)

③ 妊娠ハムスター各群 21-25 匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 3.0-300 mg/kg を器官形成期(妊娠 6-10 日)に経口投与し、妊娠 14 日目に帝王切開を行い剖検した。その結果、一般状態、母体体重、着床数、吸収胚、生存胎児数、死亡児数、生存胎児体重、泌尿器、内蔵異常、骨格異常、外表異常などに対照群と投与群で差が認められなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., 1972)

④ 妊娠ウサギ各群 9-11 匹ずつにパラオキシ安息香酸メチル 3.0-300 mg/kg を器官形成期(妊娠 6-18 日)に連日経口投与し、帝王切開を行い剖検した。その結果、着床数、母体生存率、胎児生存率に影響はなく、内蔵異常、骨格異常、外表異常は対照群と投与群で差が認められなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., 1973)

5. 局所刺激性

① 背部被毛を剃毛した白色ウサギにパラオキシ安息香酸メチルを 10%含有する親水性軟膏を 48 時間貼付した。その結果、皮膚一次刺激性は認められなかった。¹⁾ (Soko, 1952)

② ウサギ 9 匹にパラオキシ安息香酸メチル原液 0.1 mL を Draize 法に従って剃毛した皮膚に 24 時間貼付した。その結果、皮膚一次評点は 0.67(最高 4.0)で、軽度な刺激性とみなされた。¹⁾ (CTFA, 1976)

③ 白色ウサギ 6 匹にパラオキシ安息香酸メチル原液を点眼した結果、一過性で軽微な刺激性(投与 1 日目の眼刺激性評点は 1/110)が認められた。¹⁾ (CTFA, 1976)

④ ウサギ及びモルモットに 0.1~0.2%パラオキシ安息香酸メチル等張液を点眼した結果、眼刺激性は認められなかった。¹⁾ (Soehring et al., 1959)

⑤ 白色ウサギ 6 匹の健常皮膚及び損傷皮膚にパラオキシ安息香酸メチルを 0.2%含む製剤 0.5 mL を 21 日間連日経皮投与した。投与は 24 時毎に行い、毎投与前に皮膚を観察し、Draize 法に

従って評点をつけた。皮膚は週 1 回剃毛し、損傷皮膚は再度損傷処置を実施した。投与開始後、軽微な刺激性がみられ、週末までに軽度ないし中等度の刺激性を示した。その後、試験終了時まで、中等度を維持した。この刺激性の程度はこの種の製剤で通常観察される程度であった。¹⁾ (CTFA, 1981)

6. その他の毒性

6-1 依存性

該当文献なし。

6-2 抗原性

① モルモットにパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルそれぞれ生理食塩液に 0.1 %に溶解して、週 3 回、3 週間(合計 10 回)皮内投与を行い感作した。初回投与 24 時間目に変化は認められなかった。最終感作投与後 2 週間目に、感作局所近くに惹起皮内投与を行い、48 時間後に観察した。いずれのパラオキシ安息香酸塩もアレルギー反応を惹起しなかった。¹⁾ (Sokol, 1952)

② モルモット 10 匹にパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルそれぞれ 0.1 %に溶解して、Draize 法に従って週 3 回、3 週間(合計 10 回)皮内投与を行い感作した。初回投与 24 時間目に変化は認められなかった。最終感作投与後 2 週間目に、感作局所近くに惹起皮内投与を行い、24 時間に観察した。これらパラオキシ安息香酸塩には感作性はないものとみなした。¹⁾ (Matthews et al., 1956)

③ DNCB(dinitrochlorobenzene)に過敏なモルモットを用いて、Marzulli らの方法でパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル溶液を隔日 3 週間(合計 10 回)皮内投与あるいは閉塞パッチによる経皮投与による感作を実施した。最終感作投与後 2 週間目に、各動物に DNCB 0.5 mL を皮内惹起投与し、2 週間後にさらに 0.5 及び 1.0 %DNCB を 1 匹あたり 2 ヲ所投与した。パラオキシ安息香酸メチル 5 %液を皮内投与、1 %及び 10 %液を経皮投与した DNCB 過敏モルモット 21 匹のいずれにも感作性は認められなかった。パラオキシ安息香酸プロピル 3 %液を皮内及び経皮投与した DNCB 過敏モルモット 23 匹のいずれにも感作性は認められなかった。

背部を剃毛したモルモット 5 匹にパラオキシ安息香酸メチル 0.1 %液を週 5 日 8 週間皮内投与した。各投与前に投与局所の評価を実施した。皮膚の陽性反応の程度は投与回数の増加に伴い軽度に減少した。このことから、脱感作作用があるとみなされた。¹⁾ (Aldrete, 1970)

④ モルモット 20 匹にパラオキシ安息香酸メチル 0.1 %液を隔日 3 週間(合計 10 回)皮内投与した。投与局所の評価は各投与 24 時間目を実施した。感作 2 及び 3 週目には、パラオキシ安息香酸メチルは Freund 完全アジュバント及び生理食塩液で 0.1 %液を用いた。最終感作投与後、2 週目に、惹起投与を行った。24 時間目に投与局所の評点をつけた。さらに、10 日後、5 %パラオキシ安息香酸メチル パッチを皮膚に貼付した。24 時間後に刺激性について、対照群と比較して評点をつけた。モルモット 20 匹中 3 匹が皮内惹起投与に反応を示し、4 匹が惹起パッチに反応した。3 匹の反応は対照群と比較して有意な差はみられなかった。¹⁾ Maurer, 1980)

⑤ パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸エチルの感作性について、

Magnusson-Kligman モルモット マキシミゼーション法で雌性モルモット合計 80 匹を用いて調べた。モルモットのアレルギー反応を増強させるため Freund 完全アジュバントとラウリル硫酸ナトリウムを用いた。その結果、パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸エチルに接触感作性はないとみなされた。¹⁾ (CTFA, 1981)

⑥ モルモット雌雄各 5 匹を用いてパラオキシ安息香酸メチルを 0.1%含有する製剤の接触感作性について調べた。0.5 mL を剃毛した背部皮膚に塗布して、6 時間閉塞した。塗布は週 3 回合計 9 回実施した。最終塗布後 14 日目に惹起投与を行った。感作投与時に軽微な刺激性を認めたが、惹起投与時には反応はみられなかった。¹⁾ (CTFA, 1981)

7. ヒトにおける知見

7-1 誤用

7-2「その他

①パラオキシ安息香酸メチル 500 mg を服用した患者 1 名、200 mg を連日 28 日間服用した後、500 mg を連日 4 日間服用した患者 1 名、1000 mg を連日 29 日間服用した患者 2 名のいずれにも毒性徴候は認められなかった。¹⁾ (Bijlsma, 1928)

② くも膜下腔内に薬物を投与後、対麻痺を起こした例では、製剤にパラオキシ安息香酸メチルが含まれていたことから、くも膜下腔内の脊髄に損傷を惹起させた可能性が疑われた。¹⁾ (Saiki, et al., 1972)

③ ヒトにパラオキシ安息香酸メチル 0.10-0.30 %溶液を点眼後、中等度の充血、軽微な流涙、軽微なヒリヒリ感が認められたが、1 分後にはいずれの徴候も消失した。この結果を再現するため、ヒト 100 名以上に同様な溶液を連日数回点眼したが、刺激性は認められなかった。¹⁾ (Simonelli and Marri, 1939)

④ ヒト 50 名の背部にパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルを 5, 7, 10, 12, 15 %濃度で連日 5 日間パッチを貼付した。パッチ交換時には投与局所の刺激性について評点をつけた。5 %パラオキシ安息香酸メチル、7 %パラオキシ安息香酸エチル、12 %パラオキシ安息香酸プロピル、12 %パラオキシ安息香酸ブチルでは刺激性は認められなかった。濃度が高くなると、ある程度刺激性が認められた。ヒト雌雄各 25 名の損傷皮膚に上記の試験で刺激性がみられなかった用量を隔日 3 週間(合計 10 回)4-8 時間パッチを貼付した。3 週間の休薬後、24-48 時間惹起貼付した。その結果、感作性は認められなかった。¹⁾ (Sokol, 1952)

⑤ 反復損傷皮膚パッチ試験法を用いてパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルの混合物の感作性について、ヒト雄で調べた。混合物はヒトの腕に 48 時間閉塞パッチを行った。これを 3 週間(合計 10 回感作投与)実施した。最高濃度の混合物では、24 時間貼付後 5 %ラウリル硫酸ナトリウムの 24 時間閉塞パッチで刺激性が認められたため、感作は 5 回とし、2 週間の休薬後に 72 時間の惹起パッチを行った。いずれの例も 10 %ラウリル硫酸ナトリウムを惹起投与前 1 時間 1 カ所にパッチを行った。その結果、0.3 %の濃度までは、感作性は認められなかった。従って、外用医薬品に 0.1-0.3 %は適用できるとみなした。¹⁾ (Marzulli et al., 1968, Marzulli and

Maibach, 1973)

⑥ パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルがそれぞれ 0.2 %含有する 4 製剤について、ヒトにおける光毒性を調べた。10-12 名の手のひらの角化細胞を除去したの後に被験物質 0.2 mL を 24 時間閉塞貼付した。被験物質を適用した一側の前腕に UVA(極大 360 nm) 光を 10-12 cm の距離(4400 μ W/cm²)から 15 分間照射した。1 名では、2 製剤について軽度な刺激性が認められたが、いずれも光毒性はみられなかった。¹⁾ (Food and Drug Research Labs., 2-7-84, 1978, 1979)

引用文献

- 1) Moore J Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 147-209
- 2) Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat. Res. 1991; 260: 321-329