

成分名	ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル
英 名	Polyoxyethylene Nonylphenylether
CAS No.	9016-45-9
収載公定書	薬添規 外原規 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/9016-45-9

投与経路	用途
一般外用剤	安定(化)剤、界面活性剤、可溶(化)剤、懸濁(化)剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、溶解補助剤
殺虫剤	

1. 単回投与毒性

1-1 LD₅₀

被検物質	動物	経路	LD ₅₀	文献
Nonoxynol-5	ラット	経口	LD ₅₀ = 3500~4500mg/kg	(CTFA 1979) ¹⁾
	ウサギ	経皮	LD ₅₀ > 2.0g/kg	(CTFA 1979) ¹⁾
Nonoxynol-6	ラット	経口	LD ₅₀ = 1.98g/kg	(Hodge, et al. 1949) ¹⁾
	ウサギ	経皮	LD ₅₀ > 3.0g/kg	(CTFA 1979) ¹⁾

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

- ① Nonoxynol-6: SDラット(10オスおよび10メス/群)に、0.040、0.20および1.0g/kg/日のNonoxynol-6を混餌法で90日間与えた。対照群には粉末ラット標準食を与えた。1.0g/kg日群で、2例が死亡(1オス、1メス)および0.20g/kg群で1例(メス)が死亡した。死因は呼吸不全であった。肉眼的および病理的変化はなかった。対照群と1g/kg群間に体重増加に有意差が見られたが、摂餌嗜好性の悪い事に基づくものであった。肝臓の重量増加(1.0g/kgのオス・メス、0.2g/kgのオス)がみられた。その他の検査では各群に差はなかった。¹⁾ (Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. 1963)
- ② Nonoxynol-9: SDラット(メス)に、50mg/kg/日のNonoxynol-9を5日間腹腔内投与した。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。単回腹腔内投与後、血清GOTの増加が見られた。血清GOT活性は4-8時間以内に最大(900IU)に達した。5日間投与後、肝コラーゲン量の著しい増加($p < 0.001$: 2.27 ± 0.12 mg/肝臓)が見られた。総肝コラーゲン量とコラーゲン性のヒドロキシプロリンは約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。¹⁾ (Chvapil et al. 1986)
- 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 ± 46.4 ug/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。¹⁾ (Chvapil et al. 1986)

④ 52週慢性毒性については、4.2.2を参照

2-2 ビーグル

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。¹⁾ (Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. 1963a)

3. 遺伝毒性

① Nonoxynol-9: 不定期DNA合成の試験(ラット肝細胞): 5、10、25 μ g/mL: 陰性⁴⁾ (Butter 1986)

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 μ g/mL: 陰性⁴⁾ (Butter 1986)

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。¹⁾ (Long 1982)

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¹⁾ (Long 1982)

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)¹⁾ (Long 1982)

⑥ Nonoxynol-9: Ames試験(サルモネラTA1535、TA1537、TA100、TA98): 40、200、1000、5000、25000 μ g/プレート: 陰性⁸⁾ (Mayer 1988)

⑦ Nonoxynol-10: Ames試験(サルモネラTA1537、TA100、TA98): 100~10000 μ g/プレート: 陰性¹⁾ (Shibuya et al. 1985)

4. 癌原性

4-1 マウス

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。²⁾ (H. Inoue, et al. 1999)

4-2 ラット

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、経腔投与を行った。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)。¹⁾ (Malyk 1984)

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、摂餌量減少が見られた。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、摂餌量減少が見られた。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。³⁾ (H. Inoue et al. 1999)

5. 生殖発生毒性

5-1 精子異常

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フォスファミド(100mg/kg/日)を同様に投与し、35日目に精巣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。⁴⁾ (Buttar, Swierenga, and Mutula, 1986)

5-2 胎児発生毒性

5-2-1 マウス

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

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。¹⁾ (Hardin et al. 1987)

5-2-2 ラット

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。⁵⁾ (Buttar, 1982)

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。¹⁾ (Tryphonas and Buttar, 1986)

5-3 催奇性

5-3-1 ラット

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つ

た。このことから、臨床用用量の約20倍である40mg/kg/日の経腔投与では胎児毒性も催奇性もなかった。⁷⁾(Abrutyn, et al 1982)

② Nonoxyno-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。⁸⁾(Meyer et al., 1988)

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。⁸⁾(Meyer et al., 1988)

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。⁸⁾(Meyer et al., 1988)

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。⁶⁾(Aso S, et al, 1999)

6. 局所刺激性

6-1 眼刺激性

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)

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。¹⁾(CTFA, 1979)

6-2 皮膚刺激性

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、紅班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。¹⁾(Consumer Product Testing Company, 1978)

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)¹⁾(CTFA, 1979)

6-3 粘膜刺激性

6-3-1 ラット

Nonoxynol-9: SDラット(7匹/群)に、5、12.5、25、50および75%Nonoxynol-9水溶液を膣洗浄投与した。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。¹⁾(Kaminsky et al. 1985)

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

6-3-2 ウサギ

①Nonoxynol-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日間膣内へ挿入した。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剝脱)。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。¹⁾(Chvapil et al., 1980)

②Nonoxynol-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日間膣洗浄投与を行った。対照群には蒸留水を投与した。膣粘膜刺激は、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。¹⁾(Kaminsky et al., 1985)

7. その他の毒性

7-1 抗原性

7-1-1 皮膚感作性

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。⁹⁾(Nethercott and Lawrence 1984)

7-1-2 免疫毒性

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。¹⁾(Caren and Brunmeier, 1987)

7-2 血液毒性

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℃、15分間培養したところ、全濃度で完全溶血が見られた。¹⁾(Dolan, 1981)

7-3 細胞毒性

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。¹⁾(Butter et al 1986)

8. ヒトにおける知見

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日間膣へ塗布した。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。¹⁾(Malyk, 1981)

② Nonoxynol-9の150mgを10名の女性を対象に14日間連続して膣へ塗布した。その内、4名が脱落し、2名が膣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。¹⁾(Chvapil, Droegemueller, and Earnest 1982)

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、同じ処方の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。¹⁰⁾ (Dooms-Goossens et al.1989)

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。¹⁰⁾ (Dooms-Goossens et al. 1989)

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I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。¹⁾ (Niruthisard, Roddy, and Chutivongse 1991)

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。¹⁾ (Roddy, et al. 1993)

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したことがなかった。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/cm²)あるいはUVB(285~350nm;1.5mW/cm²)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。¹¹⁾ (Michel et al. 1994)

⑧ 0.2mLのNonoxynol-2(5%)を背中の上腕部部位に塗布し、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回続けて背中の上腕部部位に塗布した。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)。

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。¹⁾ (Jordan, 1995a)

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。¹⁾ (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 fetal 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) Doms-Goossens 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 11/12