

成分名	ジオクチルソジウムスルホサクシネート
英名	Diocetyl Sodium Sulfosuccinate
CAS No.	577-11-7
収載公定書	局外規 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/577-11-7

投与経路	用途
経口投与	結合剤、懸濁(化)剤、湿潤剤、乳化剤、 分散剤、崩壊剤
一般外用剤	
直腸膣尿道適用	

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg 体重)	文献
マウス	経口	4.8g/kg	Hooper et al., 1949 ¹⁾
	経口	2.64g/kg	Case et al., 1977 ²⁾
	経口	1.50g/kg	Schultz, 1941 ³⁾
ラット	経口	3.98 g/kg	Lundholm & Svedmyr, 1959 ⁴⁾
	経口	1.80 g/kg	Olsen et al., 1962 ⁵⁾
	経口	4.3 g/kg	Hazleton Laboratories, 1954 ⁶⁾
	経口	3.08 g/kg	American Cyanamid, 1966 ⁷⁾
	経口	7.5 ml/kg*	Huntingdon Research, 1977a ⁸⁾
	経口	5.7 g/kg*	Huntingdon Research, 1977a ⁸⁾
	経口	4.2 ml/kg**	Huntingdon Research, 1977b ²⁾

* テスト化合物は、DSS 80%, propylene glycol solvent 20%, sodium sulfate.1%以下の Aerosol/OT-80 PG

** テスト化合物は、DSS 100%のAerosol/OT-80

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

① DSS(ジオクチルソジウムスルホサクシネート)を 25 %混餌した飼料を 9 週間与えた結果、成長率が減少した。これは、味があわないため摂餌量が減少したことによると考えられた。剖検では歯肉には病変はみられなかった。¹⁰⁾ (Guerrant, 1937)

② 雌雄各 5 匹に 0, 0.19, 0.37, 0.55, 0.75 及び 0.87g/kg の DSS を混餌し 24 週間投与した。死亡例はみられず、初期に対照群と比較し体重の増加がみられた。血液学的検査では著変はなかった。肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、胃、腸管、膀胱、性腺、心臓、肺、脳および脊髄で変化はみられな

かった。¹¹⁾ (Benaglia et al., 1943)

③ 1群5匹の幼若ラットに0, 2, 4及び8%のDSSを混餌し16週間混餌投与した。その結果、死亡の無かった2%で明らかな成長の遅延がみられ、4%は1匹のみ生存し、8%は1週間以内に重度の胃腸障害で全例死亡した。¹²⁾ (Fitzhugh & Nelson, 1948)

④ 雌雄12匹の離乳後のラットに餌に0, 0.25, 0.5, 1.0%のDSSを混餌し2年間投与した。体重増加は1%群の初めの3か月に軽度抑制され、1年目でより著しくなった。肺、心臓、肝臓、脾臓、膵臓、胃、腸、腎臓、副腎、精巣、甲状腺、副甲状腺、リンパ節、骨、筋肉、骨髄の肉眼及び病理組織学的検査で、病理学的変化はなかった。¹²⁾ (Fitzhugh & Nelson, 1948)

⑤ ラットに28日間DSSを投与したいくつかの短期試験では、1%までの投与量では、影響はなかった。⁶⁾ (Hazleton Laboratories, 1954)

⑥ 1群12匹の雌雄幼若に混餌で0, 0.5, 1.0及び1.5%のDSSを26週間投与した。その結果、雌で3週間までに1.0と1.5%で体重が軽度減少した以外は、対照群との差はなかった。血液、尿、摂餌量、器官重量(脾臓、肝臓、副腎、腎臓、性腺)、病理組織学的検査(心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、甲状腺、膵臓、リンパ節、腸、筋肉、骨、骨髄、性腺、胸腺)で影響はみられなかった。対照群2例及び1.5%群の4例は死亡し、そのうち1.5%群の2例は出血性胃炎であった。¹³⁾ (Tayloy, 1966)

2-2 モルモット

1群3匹のモルモットに0.1, 0.5, 1.0 g/LのDSS溶液(を15ヵ月間飲料水と入れ替えて与えた。1年間経口投与した結果、投与に関係した毒性兆候は全ての期間を通してみられなかった。胃腸管の肉眼的、光顕的検査でも毒性変化はみられず、肝臓の慢性毒性指標の血清酵素の変化もなかった。¹¹⁾ (Benaglia et al., 1943)

2-3 ウサギ

7匹のウサギに1日0.124 g/kg BWのDSSを24週間胃内投与した。高用量は、胃腸炎のため忍容性がなかった。肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、腸、膀胱、性腺、心臓、肺、中枢神経系の肉眼的、組織学的検査で病理学的異常はみられなかった。¹¹⁾ (Benaglia et al., 1943)

2-4 イヌ

雌雄各4匹のビーグルに30 mg/kgのDSSを1年間経口投与した結果、投与に関係した毒性兆候は全ての期間を通してみられなかった。胃腸管の肉眼的、光顕的検査でも毒性変化はみられず、肝臓の慢性毒性指標の血清酵素の変化もなかった。¹¹⁾ (Benaglia et al., 1943)

2-5 サル

3匹のサルに1日0.125 g/kg BWのDSSを24週間胃内投与した。高用量は、胃腸炎のため忍容性がなかった。肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、腸、膀胱、性腺、心臓、肺、中枢神経系の肉眼的、組織学的検査で病理学的異常はみられなかった。¹¹⁾ (Benaglia et al., 1943)

3. 遺伝毒性

該当文献なし

4. 癌原性

Charles River Fischer 344 に 1.0%に混餌して経口投与した時、DSS は、1,2,-dim ethyl hydrazine (DMH) 20 mg/kg/wk を 20 週間皮下投与したラットにプロモーション活性は示さなかった。DSS を 5 及び 6 ヶ月投与したラットを剖検したところ、DMH 10 mg/kg/wk の投与量では、有意に 1 匹あたりの胃腸の腫瘍数が減少した。¹⁴⁾ (Karlin, 1980)

5. 生殖発生毒性

5-1 ラット

① SD 系ラットに、DSS を飼料に 1.0 または 2.0%混ぜて妊娠 6 日から 15 日に投与した。1%では影響はみられなかった。2%では母動物中での成長遅延、有意な胎仔吸収の増加、有意な胎仔の外表異常率の高値がみられた。DSS 曝露された母動物から生まれた外表異常仔は、程度と重症度が種々の脳ヘルニアが主で、この奇形はしばしば二分脊椎と小眼球症に関連している。¹⁶⁾

(Hoechst Roussel Pharmaceuticals, 1976)

② DSS を 2%混餌して、妊娠 6 日から 16 日に投与した妊娠ラットの研究では、対照群と比較して、母動物の摂餌量と体重は、胎仔体重減少と頭臀長の短縮と同様に、減少した。さらに、DSS は胎仔胸骨分節の骨化の遅延を起こす。しかし、2%の量では、脳ヘルニアの報告はない。¹⁶⁾

(Hoechst Roussel Pharmaceuticals, 1979)

③ 1 群、雌雄各 40 匹のラットに 0, 0.5, 1.0%の DSS を混餌して 3 世代試験を実施した。F0 と F2 の妊娠率は同程度に高値だった。生存率も高かったが、F3b の仔の生存率は軽度に低値だった。F1a 及び F3b の交配後の哺育率は低値だった。また、母動物の DSS 濃度が高くなると、これらの群の仔の平均体重は減少した。他の 3 回の交配では(F1b, F2, F3a 仔)、試験飼料群の母動物の仔の生存率、哺育率及び平均体重は、F1b の仔の対照群それらより減少したが、F2, F3a 仔の対照群とは同程度だった。生存率と F3b 仔の平均体重の低下は、母動物の乳汁に分泌された DSS の味による栄養の障害のためであると考えられた。仔の剖検と骨格検査は明らかな変化はみられなかった。仔の剖検および骨格検査では、第 5 と第 6 胸骨分節間の胸骨の過剰椎骨以外、明らかな変化はみられなかった。これは、親動物の DSS 曝露によるものではない副胸骨分節と考えられた。¹⁵⁾ (American Cyanamid Co., 1970)

④ 雌雄各 30 匹のチャールスリバー CD (SD 系) 幼若ラットを用い、0, 0.1, 0.5 または 1.0%の DSS を混餌して 3 世代試験を実施した。それぞれの世代は同様に DSS に反復曝露され、F3 の離乳で試験を終了とした。全ての成熟動物及び離乳した F3 (雌雄 1 匹/腹) は剖検して、肉眼的病変や奇形を検査した。この研究の 3 世代の雌雄とも親動物期間は、生殖に異常はみられなかった。1%では対照群と比較し、体重の減少が 3 世代の全期間の中で交配前の雄及び F1 及び F2 の雌で認められた。妊娠期間の F1 と F2 の雄と 0.5%群の雌の体重は対照群よりわずかに低値だった。哺育期間の生後 0 日の体重は、処置群で対照群と比較し低値だったが、有意差は 3 世代目の高用量の 1%群のみであった。0.5 及び 1%群の低体重仔は、3 世代全ての世代で、21 日齢の体重が有意に低かった。仔の生存率(91-100%)は、全ての世代で処置群と対照群が比較された。その結果、0.5 及び 1.0%の DSS は、全ての世代の雄親動物と F1 及び F2 の雌で体重低値を引きおこし、3 世代とも、離乳した仔の体重は対照群より低値だった。しかし、全ての世代の雌雄ともに、処

置された動物の生殖機能には影響はなく、投与と関係した組織学的病変または死亡前の機能への影響はみられなかった。¹⁷⁾ (MacKenzie et al., 1990)

6. 局所刺激性

該当文献なし

7. その他の毒性

該当文献なし

8. ヒトにおける知見

- ① DSS は 1943 年から乳児、小児及び成人の便軟化の用途に大変多く使われてきた。¹³⁾ (Wilson & Dickinson, 1955)
- ② 使用量は乳児及び小児には 10-20 mg/day, 成人には 10-60 mg/day で、まれに 100 mg/day を用いられる。300 mg/day までは副作用が認められていない。¹⁸⁾ (Anon, 1956)、推奨用量は 50 mg/day である。¹⁹⁾ (Fairing & Short, 1956)
- ③ T-チューブ胆管ドレナージをした患者に 100 mg ないし 200 mg の DSS を経口投与した場合、ガスクロマトグラフィーで測定した胆汁中の DSS 濃度は $2-4 \times 10^{-5}M$ であった。²⁰⁾ (Dujovne & Shoemans, 1972)
- ④ 200 mg/kg の DSS をヒトに経口投与した2つの事例がある。投与後2時間に血中濃度は最大となり、その血漿中の DSS 濃度は、イヌに DSS を 4 mg/kg 経口投与した投与後1時間の血漿中濃度と同等であった。²¹⁾ (Kelly et al., 1973)
- ⑤ 6937 名の女性を用いた臨床試験で、473 名には全妊娠期間の最初の 1/3 の期間に DSS (docusate sodium) を投与したところ、1 人の女性から予期せぬ先天性異常の児が²²⁾1 人生まれた。²²⁾ (Jick et al., 1981)

引用文献

- 1) HOOPER SS, HULPREN HR, COLE VV. Some toxicological properties of surface active agents. J Am Pharm Assoc 1949; 38: 428-32.
- 2) CASE MT, SMITH JK., NELSON RA. Acute mouse and sulfosuccinate, poloxalkol and combinations. Drug Chem. Toxicol 1977; 1: 89-91.
- 3) SCHULTZ FHJr. In: Personal Communication. Quoted in 18th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1941
- 4) LUNDHOLM L, SVEDMYR N. The influence of dioctyl sodium sulfosuccinate on the laxative action of some anthraquinone derivatives. Acta Pharm Tox 1959; 15: 373-83.
- 5) OLSON KJ, DUPREE RW, PLOMER E.T, ROWE VK. Toxicology properties of several commercially available surfactants. J Soc Cosmet Chem 1962; 13: 469-76.
- 6) HAZLETON LABORATORIES. Aerosol OT-Toxicity Report (SodiumDi-N-Octyl Sulfosuccinate). In Interoffice correspondence to J.P: McPherson, American Cyanamid Co;

Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1954.

- 7) AMERICAN CYANAMID CO. In: Toxicity data sheet for Dioctyl Sodium Sulfosuccinate Unpublished data. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1966.
- 8) HUNTINGDON RESEARCH CENTER 1977a Limited Release Toxicity Tests Aerosol OT-80-PG. In: Unpublished report to American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1977.
- 9) HUNTINGDON RESEARCH CENTER 1977b Limited Release Toxicity Tests Aerosol OT-80-PG. In: Unpublished report to American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1977.
- 10) GUERRANT N. The toxicity of Alphasol. In: Unpublished Report to American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1937.
- 11) ENGALIA AE, UTLEY E, CLEVERDON MA. The chronic toxicity of Aerosol-OT. *J Ind Hyg Toxicol* 1943; 25: 175-80.
- 12) FITZHUGH OG, NELSON AA. Chronic oral toxicities of surface active agents. *J Amer Pharm Assoc Sci* 1948; 37: 29-32.
- 13) WILSON JL, DICKINSON DG. Use of dioctyl sodium sulfosuccinate (Aerosol O.T.) for severe constipation. *J Am Med Assoc* 1955; 158, 261.
- 14) KARLIN DA, O'DONNELL RT, JENSEN WE. Effect of dioctyl and sodium sulfosuccinate feeding on colorectal 1,2-dimethylhydrazine carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 791-93.
- 15) AMERICAN CYANAMID CO. Report on Aerosol OT, Successive Generation studies in rats. Unpublished report. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1970.
- 16) HOECHST ROUSSEL PHARMACEUTICALS INC. In: Pharmacologist Review of NDA 10-586. (Annual Report of Aug. 1973) 1976.
- 17) MaCKENZIE K, HENWOOD S, FOSTER G, AKIN F, DAVIS R, DEBAECKE P, et al. Three-Generation Study with Dioctyl Sodium Sulfosuccinate (DSS) in rat. *Fund Appl Toxicol* 1990 (In press).
- 18) ANON. Dioctyl sodium sulfosuccinate, U.S.P. *J Am Med Assoc* 1956; 161: 65. 19) FAIRING JP, SHORT FR. Spectrophotometric determination of alkybenzene sulfonate detergents in surface water and sewage. *Anal Chem* 1956; 28: 1827-34.
- 20) DUJOVNE CA, SHOEMAN D. Liver culture toxicity and human biliary excretion of the components of an hepatotoxic laxative preparation. *Gastroenterol* 1972; 62: 172.
- 21) KELLY RG, FLOYD HA, JOLLY ER, TOVE PA. The pharmacokinetics and metabolism of dioctyl sodium sulfo-succinate in several animal species and man. In: Internal report of Lederle Laboratories, American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1973.
- 22) JICK H, HOLMES LB, HUNTER JR, MADSEN S, STERGACHIS A. First trimester drug use and congenital disorders. *J Am Med Assoc* 1981; 246: 343-6.

PEC JAPAN SAFETY DATA