

[7] 4-ヒドロキシ安息香酸プロピル

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： 4-ヒドロキシ安息香酸プロピル

(別の呼称：パラオキシ安息香酸プロピル、プロピルパラベン)

CAS 番号：94-13-3

化審法官公示整理番号：3-1585 (ヒドロオキシ安息香酸アルキル (C=1~22))

化管法政令番号：

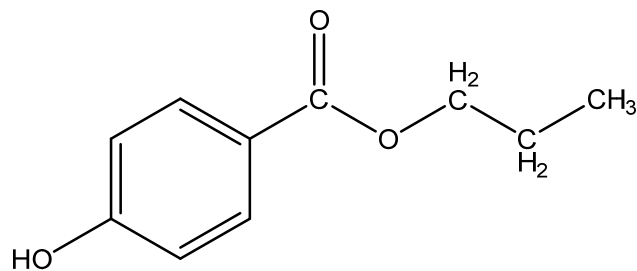
RTECS 番号：DH2800000

分子式：C₁₀H₁₂O₃

分子量：180.20

換算係数：1 ppm = 7.37 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である¹⁾。

融点	96.1°C ²⁾ 、96~97°C ^{3), 4)}
沸点	約 301°C ⁵⁾
密度	1.28 g/cm ³ (20°C) ⁶⁾
蒸気圧	1.97×10 ⁻⁵ mmHg (=2.63×10 ⁻³ Pa) (33.7°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.01 (pH=7.5) ⁷⁾ 、3.04 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	8.16 (25°C) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	400 mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、463 mg/L (25°C) ⁴⁾ 、 332.3 ~ 500.0 mg/L (25°C) ⁸⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
<u>好氣的分解</u>
分解率：91.5%
(試験期間：4週間、被験物質濃度：20 mg/L、OECD 301F) ⁹⁾
<u>嫌氣的分解</u>
分解率：18%
(試験期間：90日間、35°C、被験物質濃度：20 mg C/L、ISO11734) ⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $14 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰) により計算)

半減期：4.6 ～ 46 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹⁾と仮定し計算)

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：47 (BCFBAF¹²)により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：290 (KOCWIN¹³)により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

ヒドロキシ安息香酸アルキル (C=1～22) の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁴⁾。

表 1.1 ヒドロキシ安息香酸アルキル (C=1～22) の製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) ^{a)}	6,000	5,000	4,000	4,000	4,000
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,000	4,000	4,000	5,000	

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

日本国内の食品添加物製造所を対象とした食品添加物の生産流通量調査に基づく本物質の食品向け出荷量を表 1.2 に示す^{15), 16), 17)}。

表 1.2 食品向け出荷量の推移

年度	2010	2013	2016
食品向け出荷量(kg)	— ^{a)}	0	— ^{a)}

注：a) 製造会社数が 0

② 用途

本物質の主な用途は保存料とされ¹⁸⁾、医薬・医薬部外品添加物、食品添加物に用いられるとされている¹⁹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.5	0.0	0.0	0.2
水域	4.7	98.7	1.2	18.3
土壌	94.7	0.0	98.8	81.3
底質	0.1	1.2	0.0	0.2

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物 ^{c)}	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文 献
公共用水域・淡水 μg/L	<0.014	<0.014	<0.014	0.016	0.014	1/11	全国	2012	2)
	<0.0006	<0.0006	<0.0006	<0.0006	0.0006	0/4	埼玉県、 京都府、 徳島県	2012	3)
	0.0014	0.020	<0.0006	0.11	0.0006	2/6	埼玉県、 京都府、 徳島県	2011	3)
	0.0044	0.034	<0.0006	<u>0.18</u>	0.0006	7/13	埼玉県、 京都府、 徳島県	2010	4)
	<u>0.016</u>	0.048	<0.0008	0.15	0.0008	11/12	大阪府、 徳島県	2009	5)
	<0.014	<0.014	<0.014	<0.014	0.014	0/7	全国	2000	6)
公共用水域・海水 μg/L	<0.014	<0.014	<0.014	<0.014	0.014	0/5	全国	2012	2)
	<0.014	<0.014	<0.014	<0.014	0.014	0/4	全国	2000	6)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.0023	<0.0023	<0.0023	<0.0023	0.0023	0/7	全国	2000	6)
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.0023	<0.0023	<0.0023	<0.0023	0.0023	0/4	全国	2000	6)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g	<u><0.0023</u>	<0.0023	<0.0023	<u><0.0023</u>	0.0023	0/6	全国	2000	6)
魚類(公共用水域・海水) μg/g	<0.0023	<0.0023	<0.0023	<0.0023	0.0023	0/4	全国	2000	6)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 2016、2012、2007年度に全国7機関でマーケットバスケット方式調査用加工食品群の第1～8群(第1群：調味嗜好飲料、第2群：穀類、第3群：いも類・豆類・種実類、第4群：魚介類・肉類・卵類、第5群：油脂類・乳類、第6群：砂糖類・菓子類、第7群：果実類・野菜類・海藻類、第8群：特定保健食品(2007年度調査のみ測定))の含有量を測定した結果、含有量はすべての加工食品群で定量下限値未満であった^{7),8)}。また、2007年度に限られた地域を調査対象として実施されたマーケットバスケット方式による14食品群の食品添加物一日摂取量調査では、すべての食品群で定量下限値(0.1 μg/g)未満との報告がある¹⁰⁾。本物質は保存料として食品に添加される可能性があるため、マーケットバスケット方式の調査結果は、環境に由来する経口曝露量の算出には採用しない。

(4) 人に対する曝露量の推定(一日曝露量の予測最大量)

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った(表2.3)。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ15 m³、2 L及び2,000 gと仮定し、体重を50 kgと仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大 気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水 質		

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.014 µg/L 未満程度(2012)(限られた地域で0.016 µg/L 程度(2009))	0.00056 µg/kg/day 未満程度 (限られた地域で 0.00064 µg/kg/day 程度の報告がある)
均	食物	データは得られなかった (魚類:過去のデータではあるが 0.0023 µg/g 未満程度(2000))	データは得られなかった (魚介類:過去のデータではあるが 0.003 µg/kg/day 未満程度)
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.016 µg/L 程度(2012) (限られた地域で0.18 µg/L 程度(2010))	0.00064 µg/kg/day 程度 (限られた地域で0.0072 µg/kg/day 程度の報告がある)
食物	データは得られなかった (魚類:過去のデータではあるが 0.0023 µg/g 未満程度(2000))	データは得られなかった (魚介類:過去のデータではあるが 0.003 µg/kg/day 未満程度)	
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	

注: 1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告¹¹⁾の平均一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

表 2.4 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤ 0.00056	0.00064
	参考値 ^{a)}	(0.00064)	(0.0072)
食物			
	参考値 (魚介類) ^{b)}	(<0.003)	(<0.003)
土壌			

注: 1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

3) 括弧内の値は、算出方法、調査時期や調査媒体の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量

b) 魚介類 (魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量) から推定した曝露量

経口曝露量については表 2.4 に示すとおり、飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.00056 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.00064 µg/kg/day 程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.0072 µg/kg/day 程度となった。

また、食物からの経口曝露量については、本物質は保存料として食品に添加される可能性があるためマーケットバスケット方式の調査結果は環境に由来する経口曝露量の算出には採用せず、参考として魚類の実測データから算出する。過去のデータではあるが魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量 (65.1 g/人/day) によって推定した食物 (魚介類) からの経口曝露量は 0.003 µg/kg/day 未満となり、限られた地域の公共用水域・淡水と食物 (魚介類) から求めた経口曝露量の参考値は最大で 0.01 µg/kg/day 未満となった。

(5) 水生生物に対する曝露の推定 (水質に係る予測環境中濃度 : PEC)

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると公共用水域の淡水域では 0.016 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.014 µg/L 未満となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.18 µg/L 程度の報告がある。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.014 µg/L 未満程度 (2012) [限られた地域で 0.016 µg/L 程度の報告がある(2009)]	0.016 µg/L 程度 (2012) [限られた地域で 0.18 µg/L 程度の報告がある(2010)]
海 水	概ね 0.014 µg/L 未満 (2012)	概ね 0.014 µg/L 未満 (2012)

注 : 1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

雄ラットに ^{14}C でラベルした本物質 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血漿中の放射活性は 0.5 時間後にピークを示した後に急速に減少し、12 時間後にはかろうじて定量できる程度にまで減少した。168 時間で投与した放射活性の 84% が尿中、1.2% が糞中に排泄され、飼育ケージに 7.5%、体内に 0.1% 以下の放射活性があり、糞尿中排泄のほぼすべてが 24 時間以内の排泄であった。0.5~8 時間後の血漿からは *p*-ヒドロキシ安息香酸が検出されただけであった。雌ラットに同用量を投与した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった¹⁾。

雄ラットの背部に ^{14}C でラベルした本物質 100 mg/kg を 6 時間塗布した結果、血漿中の放射活性は 8 時間後にピークを示した後に減少し、12 時間後にかろうじて定量できる程度まで減少した。168 時間で投与した放射活性の 17% が尿中、1.0% が糞中に排泄され、飼育ケージに 6.6%、体内に 21% の放射活性があり、糞尿中排泄の大部分が 48 時間以内の排泄であった。0.5~8 時間後の血漿からは *p*-ヒドロキシ安息香酸が検出されただけであった。雌ラットに同用量を塗布した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった¹⁾。

ラットに 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、*p*-ヒドロキシ安息香酸は 30 分後には尿中に現れ、90 分後までの尿中に投与量の 67~75% が *p*-ヒドロキシ安息香酸、10~12.5% が *p*-ヒドロキシ馬尿酸、8~10% がグルクロン酸誘導体として排泄されたが、未変化の本物質は尿中から検出されなかった²⁾。

ウサギに 400、800 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間の尿中に *p*-ヒドロキシ安息香酸、*p*-ヒドロキシ馬尿酸、*p*-カルボキシフェニルグルクロン酸抱合体が主要な代謝物として排泄され、少量の *p*-ヒドロキシベンゾイルグルクロン酸抱合体、*p*-カルボキシフェニル硫酸抱合体の排泄もあったが、未変化の本物質は 1% 未満とわずかであった³⁾。

ヒトでは、ボランティアに重水素でラベルした本物質 0.6 mg/kg を経口投与した結果、血液中の本物質や代謝物は 2 時間以内にピーク濃度に達した後に 0.9~2.9 時間の半減期で消失した。尿中には 72 時間で投与量の 0.04% が本物質の未変化体、8.5% がグルクロン酸又は硫酸との抱合体、23% が *p*-ヒドロキシ馬尿酸、7.0% が *p*-ヒドロキシ安息香酸として排泄され、72 時間以降の排泄は検出されなかった⁴⁾。

ヒトの皮膚（表皮）と本物質を 0.1、0.4、2% 含有する乳剤を用いた *in vitro* 透過試験では、透過係数 (K_p) は $0.54 \times 10^{-4} \sim 0.91 \times 10^{-4}$ cm/h の範囲にあり、含有量による差はなかった。一方、ヒトよりも 3 倍厚かったヘアレスマウスの皮膚（表皮+真皮）では K_p は $1.52 \times 10^{-4} \sim 1.76 \times 10^{-4}$ cm/h の範囲にあり、ヒトの 2~3 倍大きかったが、共に透過性は中程度と判定される値であった⁵⁾。

本物質はシャンプーやスキンケアなどの日用品、化粧品、医薬品などの防腐剤として広く使用されており、メチル体と組み合わせて使用されることが多い^{6~9)}。国内外の調査では 65% 以上の被験者の尿中から本物質が検出され、その平均濃度は男性に比べて女性で有意に高く、メチル体の約 1/120~1/3 の範囲内であった^{10~17)}。中国の大学生 196 人の調査では、本物質を含むパラベン類及び代謝物の血液中濃度は尿中濃度と有意な正の相関関係にあり、尿中の各濃度よりも少なくとも一桁低かった。また、尿中濃度をもとにメチル体、エチル体、本物質の摂取

量を見積もると、それらの中央値は女性で 53.7、8.65、5.22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、男性で 8.41、0.85、2.57 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となり、いずれも女性の摂取量は男性よりも有意に多かったが¹⁸⁾、本物質の男女差はメチル体やエチル体に比べて小さかった。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性¹⁹⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
マウス	経口	LD ₅₀	6,332 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	6,000 mg/kg

0.03%の本物質溶液を口に含むと、数分後に舌の麻痺や感覚の鈍化を起こしたと報告されている²⁰⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、2、8%の濃度で餌に添加して 96 週間投与した結果、8%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた以外には、一般状態や剖検並びに病理組織学的な変化は認められなかった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は 0、900～1,200、5,500～5,900 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ であった²¹⁾。この結果から、NOAEL を 900～1,200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とする。

イ) 雑種のイヌ 1～3 匹を 1 群とし、0、500、1,000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ の用量で餌に添加（6 日/週）して 313～394 日間投与した結果、一般状態や臓器の外観、組織に影響はいずれの群にもなかった²¹⁾。この結果から、NOAEL を 1,000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上（曝露状況補正：857 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ）とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、62.5、250、1,000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を生後 21 日から生後 40 日まで強制経口投与した結果、1,000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 群で副腎相対重量の有意な増加と子宮筋層の有意な肥厚を認めた²²⁾。この結果から、NOAEL を 250 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とする。

エ) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、100、300 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を 4 週間（7 日/週）強制経口投与した結果、体重への影響はなかったが、100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群で肝臓相対重量の有意な増加を認め、100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群の血清で ALT、AST、ALP、LDH、尿素、尿素/クレアチニン比、エストラジオールの有意な上昇と総タンパク、アルブミン、テストステロン、テストステロン/エストラジオール比の有意な低下、300 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 群でクレアチニンの有意な増加とグロブリンの有意な低下がみられた。また、100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群の肝臓及び精巣でグルタチオン、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼの有意な低下とマロンジアルデヒド、総一酸化窒素の有意な増加を認め、酸化/抗酸化バランスの変化による酸化ストレスが示唆された。肝臓及び精巣の組織検査では、100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群の肝臓で中心

静脈や門脈、同様毛細血管の拡張やうっ血、胆管増生、炎症細胞浸潤を伴った肝細胞壊死、重度の肝細胞空胞化、精巣で重度の精子形成停止、巨細胞を伴った好酸性塊で閉塞した精細管、血管のうっ血やライディッヒ細胞の軽度減少などの変化がみられた²³⁾。この結果から、LOAELを100 mg/kg/dayとする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、10、100、1,000 mg/kg/day を生後 4 日から生後 90 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で腹部膨満と投与直後の流涎の発生率に増加を認めたが、どちらも大量投与に対する適応反射と考えられた。生存率や体重への影響はなく、むしろ 1,000 群の雄の体重は高い傾向にあった。血液、血液生化学、尿の検査結果にも投与に関連した影響はなかった²⁴⁾。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に添加して生後 19~21 日から 4 週間投与した結果、1%群で体重増加の有意な抑制を認めた。生殖器官の重量に影響はなかったが、0.01%以上の群の精巣、0.1%以上の群の精巣上体尾で精子数の有意な減少を認め、血清のテストステロン濃度は 1%群で有意に低かった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は 0、12.4、125、1,290 mg/kg/day であった²⁵⁾。この結果から、LOAEL は 0.01% (12.4 mg/kg/day) となるが、その後に実施された下記イ) の試験では最高用量 (1,000 mg/kg/day) でも精子への影響はなかった。

イ) Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、3、10、100、1,000 mg/kg/day を生後 21 日から 8 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群で過度の流涎が時折みられた以外には各群の体重や包皮分離日、生殖器官の重量や組織、精巣上体の精子数や運動性、血漿の性ホルモン濃度 (テストステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン) に影響はなかった²⁶⁾。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、62.5、250、1,000 mg/kg/day を生後 21 日から生後 40 日まで強制経口投与した結果、各群の膻開口日、性周期に影響はなかった²²⁾。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、10、100、1,000 mg/kg/day を生後 4 日から生後 90 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雌の膻開口日は有意に早く、このため、膻開口日の体重は有意に低かったが、性周期に影響はなかった。雄では包皮分離日に有意差はなかったが、1,000 mg/kg/day 群の体重は高い傾向にあったことから、包皮分離日の体重は 1,000 mg/kg/day 群で有意に高かった。投与期間終了後に各群の雌雄各 10 匹を屠殺して生殖器官を調べた結果、1,000 mg/kg/day 群の雌で子宮相対重量の有意な増加を認めた以外には、雌雄の生殖器の重量や組織に影響はなかった。また、残りの各群の雌雄各 15 匹については未処置の雌雄と交尾させた結果、交尾率や受胎率、黄体数、着床数、出生仔数等の繁殖成績に影響はなかった²⁴⁾。この結果から、NOAEL を雄で 1,000 mg/kg/day

以上、雌で 100 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

ア) 男女各 25 人のボランティアの皮膚に本物質の 12%溶液を 1 日おきに 10 回 (4~8 時間/回) 塗布した結果、刺激作用はみられなかった。また、3 週間後に再度塗布した結果、感作反応はみられなかった²¹⁾。

イ) 91 人の接触皮膚炎患者に対するパッチテストの結果、1 人が本物質の 0.1、1、5%溶液、1 人が 1、5%溶液、他の 1 人が 5%溶液に対して陽性反応を示したが、3 人全員がエチル体、メチル体、ブチル体にも陽性反応を示し、そのうち 1 人は 4-ヒドロキシ安息香酸にも陽性反応を示したことから、交差感作が示唆された²⁷⁾。

ウ) 下肢の静脈瘤処置のために特殊な包帯 (Varicosan bandage) を使用した女性がアレルギー性接触皮膚炎を発症した症例では、包帯に含まれた本物質又はメチル体による感作と考えられた²⁸⁾。

エ) 歯科医院に通院中の下顎第三大臼歯 (親知らず) の埋伏歯患者 45 人を対象にしたドライソケット (抜歯創治癒異常) の二重盲検試験では、本物質及びソルビトール、吸収性ゲンブンを各 33 mg、ステアリン酸マグネシウムを 1 mg 含有した錠剤を手術後の抜歯創に適用した群 (24 人) でドライソケットの発生はなく、副作用なしで有効性が確認された²⁹⁾。

オ) 不妊治療で通院していたボストンの夫婦 194 組の夫を対象とした調査では、92%の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と血清の性ホルモン濃度、精子の濃度や運動性、形態などの質、精子の DNA 傷害との間に関連はみられなかった³⁰⁾。また、東京の婦人科クリニックに不妊治療で通院していた夫婦 42 組の夫を対象とした調査でも、93%の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と精液の量、精子の濃度や運動性との間に関連はみられなかった³¹⁾。

南スペインの男子大学生 215 人を対象とした調査では、60%の学生の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と精液の量、精子の濃度や運動性、形態、性ホルモン濃度との間に関連はみられなかった³²⁾。

カ) 中国湖北省の乳児コホートの中から、武漢市に住む 1,006 組の母子を無作為抽出した調査では、出産前に母親から採取した尿中の本物質濃度と出生時の体重、身長との関係を検討した結果、有意な関連はみられず、男児 (527 人)、女児 (479 人) に分けて検討しても有意な関連はなかった³³⁾。また、プエルトルコの妊婦 922 人を対象とした調査では、妊娠期の尿中の本物質濃度は早産のオッズ比の低下 (0.64, 95%CI: 0.44~0.94)、低出生体重児 (SGA) のオッズ比の低下 (0.61, 95%CI: 0.41~0.91) と関連していた³⁴⁾。

キ) ドイツの母子コホートの調査では、妊娠 34 週時に採取した母親 (622 人) の尿中の本物質濃度と子供 (629 人) の 1~8 歳時における肥満度との間に関連はみられず、小児期の肥満に影響するという証拠はなかった³⁵⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{36~39)}、大腸菌³⁸⁾、酵母³⁶⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、大腸菌で DNA 傷害³⁸⁾を誘発した。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)⁴⁰⁾、サル腎細胞 (Vero)⁴¹⁾、ヒト皮膚線維芽細胞 (HDF)⁴²⁾で DNA 傷害を誘発し、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)⁴⁰⁾で染色体異常、姉妹染色分体交換を誘発したが、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)⁴³⁾で染色体異常を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエ⁴⁴⁾で体細胞突然変異及び体細胞組換えを誘発せず、マウスの骨髄細胞³⁸⁾で小核を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、2、8%の濃度で餌に添加して 96 週間投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった²¹⁾。

Fischer 344 ラット雄に膀胱発がん物質の *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン (BBN) を 0、0.05%の濃度で飲水に添加して 4 週間投与し、その 3 日後から 0、3%の濃度で本物質を餌に添加して 36 週間投与した二段階発がん性試験では、BBN+本物質投与群 (20 匹/群) の膀胱上皮で乳頭状又は結節性の過形成、乳頭腫、移行上皮癌の発生がみられたが、それらの発生率に有意な増加はなく、本物質のみの投与群 (10 匹/群) ではそれらの病変の発生もなかった。また、5 匹を 1 群として 0、3%の濃度で本物質を餌に添加して 4 週間投与した後に実施した BrdU の取り込みによる細胞増殖活性の検査でも、膀胱上皮の BrdU 陽性細胞率に有意な増加はなかった⁴⁵⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

アメリカで1996年8月1日から1997年7月31日までの1年間に乳がんと診断された患者711人と対照598人による症例対照研究では、本物質の尿中濃度の五分位数で5群に分け、第1五分位群に対する乳がんのオッズ比を求めると、年齢や学歴、閉経、ホルモン補充療法の有無、初潮年齢、経産歴、乳がん家族歴、肥満度、飲酒で調整した第5五分位群のオッズ比は1.31 (95%CI: 0.90~1.90)であったが、トレンド検定のオッズ比は1.06 (95%CI: 1.00~1.13)であり、わずかだが有意な増加傾向にあった。一方、全死因及び乳がん死亡の調整後ハザード比は第5五分位群で0.77(95%CI: 0.52~1.13)、0.87(95%CI: 0.45~1.65)であり、有意差はなかったものの1を下回った⁴⁶⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性エ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 100 mg/kg/day (ALT や AST 等の上昇、肝臓組織への影響) を慢性曝露への補正が必要なことから10で除し、LOAEL であるために10で除した1.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

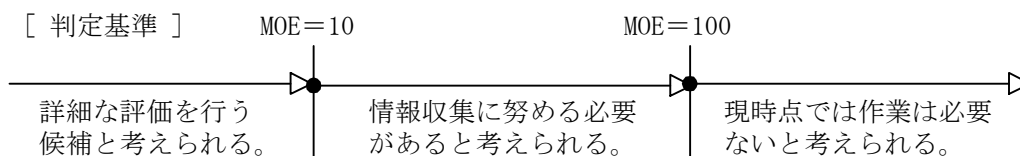
○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は0.00056 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は0.00064 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等1.0 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために10で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は160,000 となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1.0 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00056 µg/kg/day 未満程度	0.00064 µg/kg/day 程度			160,000



また、食物からの曝露量は設定されていないが、限られた地域の公共用水域・淡水と魚類を摂取すると仮定した場合の最大曝露量 $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満から、参考として MOE を算出すると 10,000 超となる。

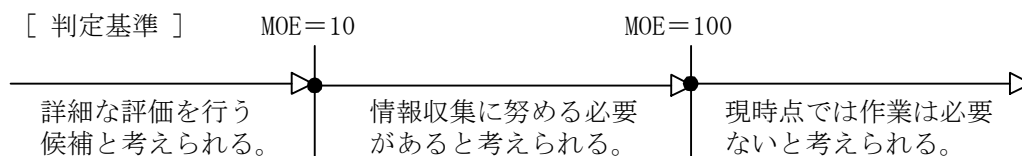
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 吸入曝露

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—



しかし、本物質の蒸気圧は低く、媒体別分配割合の予測結果では大気へ排出された場合でも大気への分配はほとんどなかった。また、本物質の使用状況や尿中濃度等を考慮すると、本物質の曝露濃度がメチル体の曝露濃度を大きく上回ることはないと考えられる。そこで、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると $3.3 \text{ mg}/\text{m}^3$ となるが、参考としてこれとメチル体 (第 18 巻参照) の予測最大曝露濃度 $0.0027 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度、高排出事業所近傍の大気中濃度推定値の最大値 $0.013 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE はそれぞれ 120,000 超、25,000 となり、MOE は 100 よりも十分に大きい。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	2,100	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
		○	5,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	B	B	1)-103220
	○		15,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	B	B	1)-103220
	○		16,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
甲殻類等		○	5	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)-2019255
	○		114	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ (雄)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2019255
		○	250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	3)-2
	○		357	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ (雌)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2019255
		○	2,500	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼ ミジンコ	NOEC REP	7	B	C	2)-2019034
	○		7,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	2)-2019252
	○		12,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-152617
魚類	○		6,400	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-3
	○		9,700	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-152617
その他	○		9,700	<i>Tetrahymina thermophila</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ POP	1	C	C	2)-2019252
	○		12,300	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-158949

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

POP (Population Change) : 個体群の変化 (増殖)、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

Madsen ら¹⁾⁻¹⁰³²²⁰ は国際標準化機構 ISO の試験方法 (ISO 8692, 1989) に準拠して、緑藻 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.5、1.0、2.0、5.0、10、20、50 mg/L (公比 約 2) であった。生長阻害に関する 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 15,000 µg/L であった。

また、OECD テストガイドライン No.201 及び EU の試験方法 (EU Method C.3) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻¹。設定試験濃度は 0 (対照区)、2.1、4.6、10、21、46 mg/L (公比 2.1) であった。試験培地は、AAP 培地 (硬度 15 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、0 時間時に設定濃度の 95~98%、72 hr には設定濃度の 79~98% であった。測定法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき 2,100 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Kang ら²⁾⁻²⁰¹⁹²⁵⁵ はシオダマリミジンコ *Tigriopus japonicus* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎半分容量換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、100、200、300、400、500 µg/L であった。試験用水には塩分 30 の人工海水が用いられた。雄について、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 114 µg/L であった。

また、Kang ら²⁾⁻²⁰¹⁹²⁵⁵ は、シオダマリミジンコ *Tigriopus japonicus* の 21 日間繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎半分容量換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.05、0.5、5、50 µg/L (公比 10) であった。試験用水には塩分 30 の人工海水が用いられた。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 5 µg/L であった。公比が 10 であるため最大許容濃度 (MATC : LOEC と NOEC の幾何平均値) を算出すると、15.8 µg/L であった。

3) 魚類

OECD テストガイドライン No.203 及び EU の試験方法 (EU Method C.1) に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された³⁾³⁾。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、1.0、2.2、4.6、10、22 mg/L (公比 2.2) であった。試験溶液の調製には、硬度 125 mmol/L の人工調製水が用いられた。被験物質の実測濃度は、0 時間時に設定濃度の 103~104%、96 時間後には設定濃度の 53~65% であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 6,400 µg/L であった。

4) その他の生物

Li¹⁾⁻¹⁵⁸⁹⁴⁹ は、ナミウズムシ *Dugesia japonica* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、対照区及び 5 濃度区以上 (0.25~125 mg/L) であった。試験用水には ISO の試験方法 (ISO 6341, 1982) に従った再調整水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 12,300 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	15,000 µg/L
甲殻類等	<i>Tigriopus japonicus</i>	96 時間 LC ₅₀	114 µg/L
魚類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC ₅₀	6,400 µg/L
その他	<i>Dugesia japonica</i>	96 時間 LC ₅₀	12,300 µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値 (甲殻類等の 114 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 1.1 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	2,100 µg/L
甲殻類等	<i>Tigriopus japonicus</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	5 µg/L

アセスメント係数 : 100 [2 生物群 (藻類等及び甲殻類等) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方 (甲殻類等の 5 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.05 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.05 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.014 µg/L 未満程度、海水域では概ね 0.014 µg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.016 µg/L 程度、海水域では概ね 0.014 µg/L 未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.3、海水域では 0.3 未満であった。

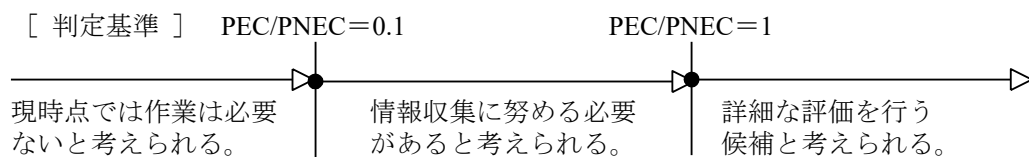
生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.014 µg/L 未満程度(2012) [限られた地域で 0.016 µg/L 程度の報告がある (2009)]	0.016 µg/L 程度(2012) [限られた地域で 0.18 µg/L 程度の報告がある (2010)]	0.05 µg/L	0.3
公共用水域・海水	概ね 0.014 µg/L 未満(2012)	概ね 0.014 µg/L 未満(2012)		<0.3

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.18 µg/L 程度の報告があり、この値と PNEC の比は 3.6 となる。

したがって、総合的な判定としても、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、魚類の慢性毒性及び排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省：第十七改正日本薬局方
(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>,
2020.05.12 現在) .
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1456.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic
Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers:118 .
- 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, Propyl 4-hydroxybenzoate ,
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13890>, 2020.04.21 現在).
- 6) Giordano, F., et al.(1999) : Physical Properties of Parabens and their mixtures: Solubility in water,
Thermal Behaviour, and Crystal Structures, Journal of Pharmaceutical Sciences, 88:1210-1216.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 73.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 689.
- 9) The Danish Ministry of Environment and Energy (2001) : Environmental and Health Assessment
of Substances in Household Detergents and Cosmetic Detergent Products.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 11) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 経済産業省：化学物質の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html,
2020.07.28 現在).
- 15) 佐藤恭子(2013)：食品添加物の規格の向上と使用実態に関する研究. 平成 24 年度 食品
添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究. 13-30.
- 16) 佐藤恭子(2017)：香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究.平成 28 年度 食品
添加物の安全性確保のための研究. 21-76.
- 17) 佐藤恭子(2019)：香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究.平成 30 年度 食品
添加物の安全性確保のための研究. 19-36.
- 18) 化学工業日報社 (2020)：17120 の化学商品.
- 19) 化学工業日報社 (2018)：実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年版.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 3) Ikumi Tamura, Yusuke Yasuda, Kei-ichiro Kagota, Saori Yoneda, Norihide Nakada, Vimal Kumar, Yutaka Kameda, Kumiko Kimura, Norihisa Tatarazako, Hiroshi Yamamoto (2017) : Contribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) to whole toxicity of water samples collected in effluent-dominated urban streams. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 144:338-350.
- 4) Kumiko Kimura, Yutaka Kameda, Hiroshi Yamamoto, Norihide Nakada, Ikumi Tamura, Motonobu Miyazaki, Shigeki Masunaga (2014) : Occurrence of preservatives and antimicrobials in Japanese rivers. *Chemosphere*. 107:393–399.
- 5) Hiroshi Yamamoto, Ikumi Tamura, Yoshiko Hirata, Jun Kato, Keiichiro Kagota, Shota Katsuki, Atsushi Yamamoto, Yoshihiro Kagami, Norihisa Tatarazako (2011) : Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of The Total Environment*. 410-411:102-111.
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2002) : 平成 12 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 厚生労働省 : 平成 28 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について.
- 8) 厚生労働省 : 平成 24 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について.
- 9) 厚生労働省 : 平成 19 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について.
- 10) 貞升友紀, 前潔, 藤原卓士, 鈴木敬子, 新藤哲也, 中里光男(2009) : 東京都民の食事からの食品添加物一日摂取量調査 (安息香酸, ソルビン酸, パラオキシ安息香酸エステル類, アスパルテーム, サッカリン及びアセスルファミカリウムについて) 東京都健康安全研究センター研究年報 60:147-153.
- 11) 厚生労働省 (2020) : 平成 30 年国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Aubert N, Ameller T, Legrand JJ. (2012): Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [¹⁴C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol*. 50: 445-454.
- 2) Derache R, Gourdon J. (1963): Metabolism of a food preservative: parahydroxybenzoic acid and its esters. *Food Cosmet Toxicol*. 1: 189-195. (in French).
- 3) Tsukamoto H, Terada S. (1964): Metabolism of drugs. XLVII. Metabolic fate of *p*-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbit. *Chem Pharm Bull*. 12: 765-769.
- 4) Shin MY, Shin C, Choi JW, Lee J, Lee S, Kim S. (2019): Pharmacokinetic profile of propyl paraben in humans after oral administration. *Environ Int*. 130: 104917.

- 5) Seo JE, Kim S, Kim BH. (2017): *In vitro* skin absorption tests of three types of parabens using a Franz diffusion cell. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 27: 320-325.
- 6) 徳永裕司, 竹内織恵, 高玲華, 内野正, 安藤正典 (2003): 市販化粧水中のフェノキシエタノールおよびパラベン類の分析法に関する研究. *国立衛研報*. 121: 25-29.
- 7) Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2008): Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. *Int J Toxicol*. 27 (Suppl. 4):1-82.
- 8) 高畑薫, 宮崎奉之, 石田裕, 岡田早苗 (2009): 市販口紅中のパラベン類およびフェノキシエタノール含有量とその摂取量の推定. *日本食生活学会誌*. 20: 143-150.
- 9) Cowan-Ellsberry CE, Robison SH (2009): Refining aggregate exposure: example using parabens. *Regul Toxicol Pharmacol*. 55: 321-329.
- 10) Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM, Needham LL. (2010): Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect*. 118: 679-685.
- 11) Wang L, Wu Y, Zhang W, Kannan K. (2013): Characteristic profiles of urinary *p*-hydroxybenzoic acid and its esters (parabens) in children and adults from the United States and China. *Environ Sci Technol*. 47: 2069-2076.
- 12) Kang HS, Kyung MS, Ko A, Park JH, Hwang MS, Kwon JE, Suh JH, Lee HS, Moon GI, Hong JH, Hwang IG. (2016): Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study. *Environ Res*. 146: 245-251.
- 13) 環境省環境保健部環境リスク評価室 (2017): 日本人における化学物質のばく露量について - 化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (2011~) - . https://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2017ja_full.pdf (2019.11.12 現在)
- 14) Smarr MM, Sundaram R, Honda M, Kannan K, Louis GM. (2017): Urinary concentrations of parabens and other antimicrobial chemicals and their association with couples' fecundity. *Environ Health Perspect*. 125: 730-736.
- 15) Statistics Canada (2018): Health Fact Sheet. Paraben concentrations in Canadians, 2014 and 2015.
- 16) Nishihama Y, Ameda R, Yoshinaga J, Konishi S, Yoneyama M, Nakajima D, Shiraishi H, Imai H. (2018): Inter- and intra-individual variation in urinary concentrations of parabens in male and female Japanese subjects. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 53: 73-78.
- 17) Husøy T, Andreassen M, Hjertholm H, Carlsen MH, Norberg N, Sprong C, Papadopoulou E, Sakhi AK, Sabaredzovic A, Dirven HAAM. (2019): The Norwegian biomonitoring study from the EU project EuroMix: Levels of phenols and phthalates in 24-hour urine samples and exposure sources from food and personal care products. *Environ Int*. 132: 105103.
- 18) Zhang H, Quan Q, Li X, Sun W, Zhu K, Wang X, Sun X, Zhan M, Xu W, Lu L, Fan J, Gao Y. (2020): Occurrence of parabens and their metabolites in the paired urine and blood samples from Chinese university students: implications on human exposure. *Environ Res*. 183: 109288.
- 19) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 20) Bubnoff MV, Schnell D, Vogt-Moykoff J. (1957): Studies on the pharmacology of benzoic acid, parachlorobenzoic acid, parahydroxybenzoic acid, and its esters. *Arzneimittel-Forschung*. 7: 340-344. (in German).

- 21) Matthews C, Davidson J, Bauer E, Morrison JL, Richardson AP. (1956): *p*-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives II. Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. *J Am Pharm Assoc.* 45: 260-267.
- 22) Vo TT, Yoo YM, Choi KC, Jeung EB. (2010): Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol.* 29: 306-316.
- 23) Salem AM, Said MM, Badawi MM, Abd Rabo MM. (2013): Subchronic toxicity of propyl paraben in adult male rats. *Egypt J Biochem Mol Biol.* 31: 1-20.
- 24) Sivaraman L, Pouliot L, Wang B, Brodie T, Graziano M, Mc Nerney ME. (2018): Safety assessment of propylparaben in juvenile rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 92: 370-381.
- 25) Oishi S. (2002): Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol.* 40: 1807-1813.
- 26) Gazin V, Marsden E, Marguerite F. (2013): Oral propylparaben administration to juvenile male Wistar rats did not induce toxicity in reproductive organs. *Toxicol Sci.* 136: 392-401.
- 27) Wuepper KD. (1967): Paraben contact dermatitis. *JAMA.* 202: 579-581.
- 28) Lindner K, Cramer HJ, Köhler R. (1989): Do Varicosan bandages really rarely cause contact eczema? Case report of allergic contact dermatitis caused by propyl hydroxybenzoate following the use of Varicosan bandages. *Dermatol Monatsschr.* 175: 655-657. (in German).
- 29) Ritzau M, Swangsilpa K. (1977): The prophylactic use of propylic ester of *p*-hydrobenzoic acid on alveolitis sicca dolorosa. A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 43: 32-37.
- 30) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. (2011): Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 119: 252-257.
- 31) Nishihama Y, Toshima H, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Yoneyama M, Nakajima D, Shiraishi H, Tokuoka S. (2017): Paraben exposure and semen quality of Japanese male partners of subfertile couples. *Environ Health Prev Med.* 22: 5.
- 32) Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. (2018): Urinary concentrations of parabens and reproductive parameters in young men. *Sci Total Environ.* 621: 201-209.
- 33) Wu C, Huo W, Li Y, Zhang B, Wan Y, Zheng T, Zhou A, Chen Z, Qian M, Zhu Y, Jiang Y, Liu H, Hu J, Chen X, Xu B, Xia W, Xu S. (2017): Maternal urinary paraben levels and offspring size at birth from a Chinese birth cohort. *Chemosphere.* 172: 29-36.
- 34) Aker A, Ferguson KK, Rosario ZY, Mukherjee B, Alshawabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD. (2019): The associations between prenatal exposure to triclocarban, phenols and parabens with gestational age and birth weight in northern Puerto Rico. *Environ Res.* 169 :41-51.
- 35) Leppert B, Strunz S, Seiwert B, Schlittenbauer L, Schlichting R, Pfeiffer C, Röder S, Bauer M, Borte M, Stangl GI, Schöneberg T, Schulz A, Karkossa I, Rolle-Kampeczyk UE, Thürmann L, von Bergen M, Escher BI, Junge KM, Reemtsma T, Lehmann I, Polte T. (2020): Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development. *Nat Commun.* 11: 561.
- 36) Litton Bionetics Inc. (1975): Mutagenic evaluation of compound FDA 73-68, propyl paraben (USP). LBI Project #2468. NTIS/PB245498.

- 37) McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. (1975): Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. Proc Natl Acad Sci USA. 72: 5135-5139.
- 38) Odashima S. (1976): The cooperative development in Japan of methods for screening chemicals for carcinogenicity. IARC Sci Publ. 12: 61-79.
- 39) 賀田恒夫, 石館基 監修(1980): 環境変異原データ集 1. サイエンティスト社.
- 40) Tayama S, Nakagawa Y, Tayama K. (2008): Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. Mutat Res. 649: 114-125.
- 41) Pérez Martín JM, Peropadre A, Herrero O, Fernández Freire P, Labrador V, Hazen MJ. (2010): Oxidative DNA damage contributes to the toxic activity of propylparaben in mammalian cells. Mutat Res. 702: 86-91.
- 42) Carvalho CM, Menezes PF, Letenski GC, Praes CE, Feferman IH, Lorencini M. (2012): *In vitro* induction of apoptosis, necrosis and genotoxicity by cosmetic preservatives: application of flow cytometry as a complementary analysis by NRU. Int J Cosmet Sci. 34: 176-182.
- 43) 石館基, 林真, 沢田稔, 松岡厚子, 吉川邦衛, 大野昌子, 中館正弘 (1978): 医薬品類の細胞毒性—培養細胞に対する染色体異常誘発性について. 衛生試験所報告. 96: 55-61.
- 44) Ayar A, Uysal H. (2013): Genotoxic and safety assessment of 2 parabens in somatic cells of *in vivo Drosophila melanogaster*. Turk J Biol. 37: 683-688.
- 45) Kurata Y, Fukushima S, Hasegawa R, Hirose M, Shibata M, Shirai T, Ito N. (1990): Structure-activity relations in promotion of rat urinary bladder carcinogenesis by phenolic antioxidants. Jpn J Cancer Res. 81: 754-759.
- 46) Parada H Jr, Gammon MD, Ettore HL, Chen J, Calafat AM, Neugut AI, Santella RM, Wolff MS, Teitelbaum SL. (2019): Urinary concentrations of environmental phenols and their associations with breast cancer incidence and mortality following breast cancer. Environ Int. 130: 104890.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

- 103220 : Madsen,T., H.B. Boyd, D. Mylen, A.R. Pedersen, G.I. Petersen, and F. Simonsen (2001): Environmental and Health Assessment of Substances in Household Detergents and Cosmetic Detergent Products. Ministry of the Environ.and Energy, Danish EPA, Environ.Proj.No.615:235 p.
- 152617 : Dobbins,L.L., S. Usenko, R.A. Brain, and B.W. Brooks (2009): Probabilistic Ecological Hazard Assessment of Parabens Using *Daphnia magna* and *Pimephales promelas*. Environ. Toxicol. Chem.28(12): 2744-2753.
- 158949 : Li,M.H. (2012): Acute Toxicity of Benzophenone-Type UV Filters and Paraben Preservatives to Freshwater Planarian, *Dugesia japonica*. Toxicol. Environ. Chem.94(3): 566-573.

2) その他

- 2019034 : Terasaki, M., R. Abe, M. Makino, and N.Tatarazako (2015): Chronic Toxicity of Parabens and Their Chlorinated By-Products in *Ceriodaphnia dubia*. Environ. Toxicol. 30(6) : 664-673.
- 2019252 : Bazin, I. , A. Gadal, E. Touraud, and B. Roig (2010): Hydroxy Benzoate Preservatives

(Parabens) in the Environment: Data for Environmental Toxicity Assessment. In: D. Fatta-Kassinos, K. Bester, and K. Kummerer (Eds.), *Xenobiotics in the Urban Water Cycle: Mass Flows, Environmental Processes, Mitigation and Treatment Strategies*, Springer Science + Business Media, B.V. : 245-257.

2019255 : Kang, H.M., M.S. Kim, U.K. Hwang C.B. Jeong, and J.S. Lee (2019): Effects of Methylparaben, Ethylparaben, and Propylparaben on Life Parameters and Sex Ratio in the Marine Copepod *Tigriopus japonicus*. *Chemosphere* 226: 388-394.

3) European Chemicals Agency : Registered Substances, Propyl 4-hydroxybenzoate ,
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/13890>,
2020.09.26 現在).

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2019).

2. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2019).

3. Short-term toxicity to fish.001 Key Experimental result (2012).