

## 利用QSAR Toolbox建立內分泌活性物質危害識別資料優勢之研究-以對羥基苯甲酸丙酯為例

彭得財、李佳晉\*

萬能科技大學化妝品應用與管理系

### 摘要

本次研究利用 QSAR Toolbox 工具識別化粧品成分中內分泌活性物質的危害性，以對羥基苯甲酸丙酯 (Propyl paraben, PP) 為例，並與 SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) 發佈的 SCCS/1623/20 Final Opinion 進行比較，探討兩者之優缺點。SCCS 的評估基於動物實驗和科學研究，對 PP 作為化粧品防腐劑進行評估，涵蓋毒性、人體暴露及內分泌干擾潛力的分析，提供相應的使用限制和建議。然而，這種評估方法耗時且專注於特定成分，無法滿足快速變化的市場需求和新化學物質的即時風險評估需求。相較之下，QSAR Toolbox 提供快速篩選物質資料庫的物化特性、代謝途徑及潛在的內分泌毒理學資料的能力。具體結果顯示，利用 QSAR Toolbox 可識別對羥基苯甲酸丙酯的內分泌干擾潛力，並獲得反覆劑量毒性 (如 NOAEL 值為 1000 mg/kg bw/day) 的資料。此外，QSAR Toolbox 也顯示 PP 在多項皮膚致敏性試驗中呈陽性反應，而 SCCS 也認為 PP 不是皮膚致敏物。這為化粧品成分的源頭管理提供高效且經濟的評估工具。自 2013 年起，化粧品全面禁止動物試驗，選擇適當的替代毒理學工具顯得尤為重要。本研究應用 QSAR Toolbox 進行成分危害識別，提供 CPSR 廣泛且快速的毒理資料彙整，為化粧品行業提供高效創新性的毒理學評估工具。

**關鍵字：**QSAR Toolbox、對羥基苯甲酸丙酯、SCCS、內分泌活性物質

\*通訊作者：李佳晉；E-mail: alex23@mail.vnu.edu.tw

文章類別：研究短文(Research Note)

---

## Study on the Advantages of Using QSAR Toolbox for Hazard Identification of Endocrine Active Substances – A Case Study of Propyl Paraben

Hsieh Fu-Chu, Li Chia-Ching\*

Department of Cosmetic Science, Vanung University, Taoyuan City 320, Taiwan (R.O.C.)

### Abstract

The study utilizes of QSAR Toolbox tool to identify the hazards of endocrine active substances in cosmetic ingredients, using Propyl Paraben (PP) as an example. A comparison is made with the SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) SCCS/1623/20 Final Opinion to explore the strengths and weaknesses of both approaches. The SCCS assessment is based on animal experiments and scientific research, evaluating PP as a cosmetic preservative, covering toxicity, human exposure, and endocrine disruption potential, and providing corresponding usage restrictions and recommendations. However, this assessment method is time-consuming and focuses on specific ingredients, making it inadequate for meeting the fast-changing market demands and the immediate risk assessment needs of new chemicals. In contrast, the QSAR Toolbox offers the ability to rapidly screen substance databases for

physicochemical properties, metabolic pathways, and potential endocrine toxicology data. The specific results indicate that using QSAR Toolbox can identify the endocrine-disrupting potential of PP and obtain repeated dose toxicity data (such as NOAEL value of 1000 mg/kg bw/day). Additionally, QSAR Toolbox also shows positive reactions in several skin sensitization tests, while the SCCS considers PP not to be a skin sensitizer. This provides an efficient and cost-effective evaluation tool for the source management of cosmetic ingredients. Since 2013, animal testing has been completely banned for cosmetics, making the selection of appropriate alternative toxicology tools particularly important. This study applies QSAR Toolbox for hazard identification of ingredients, providing comprehensive and rapid toxicological data collation for CPSR, offering the cosmetics industry an efficient and innovative toxicological evaluation tool.

**Keywords:** QSAR Toolbox, Propyl Paraben, SCCS, Endocrine Active Substances

\* Correspondence: Li Chia-Ching; E-mail : alex23@mail.vnu.edu.tw

## 壹、前言

對羥基苯甲酸丙酯 (Propyl paraben, PP) 是一類廣泛用於化妝品和個人護理產品中的防腐劑，添加目的在於抑制微生物的生長，防止產品產生變質，並延長其保存期限。PP 是常見的對羥基苯甲酸酯類 (Parabens) 的其中一種，對羥基苯甲酸酯類是化妝品廣泛使用的防腐劑之一，除了化妝品常使用外，食品與藥品中也可發現其蹤跡。Parabens 包括對羥基苯甲酸甲酯 (Methyl paraben)、對羥基苯甲酸乙酯 (Ethyl paraben)、對羥基苯甲酸丙酯 (Propyl paraben) 及對羥基苯甲酸丁酯 (Butyl paraben) 等，由於其有效的防腐性能和低成本，使得 Parabens 被廣泛應用在許多產品中，也因此常成為毒理學研究的對象。

隨著化妝品逐漸成為日用品，產品使用原料的安全性也逐漸被重視，尤其是對內分泌干擾物質 (Endocrine disrupting chemicals, EDCs) 潛在影響的關注與日俱增<sup>(1-3)</sup>，對於被質疑是內分泌干擾物質的 PP，其安全性也成為研究焦點。根據歐盟科學消費品委員會 (Scientific committee on consumer safety, SCCS)，在其 SCCS/1623/20 報告中的結論，考慮到 PP 可能具有的內分泌干擾特性，SCCS 認為 PP 在化妝品中作為防腐劑使用，其最高安全濃度為 0.14%。儘管目前的數據提供了一些關於 PP 可能具有內分泌效應的跡象，但這些證據不足以將其視為內分泌干擾物質<sup>(4-6)</sup>，也不足以根據內分泌干擾特性導出用於人體健康風險評估的毒理學出發點。

為了進一步研究 PP 的內分泌干擾活性，利用 QSAR Toolbox(簡稱 QSAR)進行內分泌活性物質危害識別具有重要意義。QSAR 是一個用於預測化學物質生物活性的工具，可以提供無動物實驗的替代方法來評估化學物質的潛在危害。本研究以 PP 為例，探討如何利用 QSAR 建立相關毒理學資料及內分泌活性物質危害識別資料，並與 SCCS 所得

之資料比較，希望未來在製作化妝品原料的安全評估，提供更全面的數據支援，及更有效率的方法之一。

## 貳、材料與方法

### 一、材料與工具

本次研究的目標成分為對羥苯甲酸丙酯(PP)，為廣泛用於化妝品和個人護理產品中作為防腐劑。PP 本身為一白色固體結晶粉末，幾乎不溶於水，加熱可增加其在水中的溶解度。根據 Hind 等人於 2021 發表的研究指出，利用新測試方法學(New approach methodologies, NAM)與定義方法(Defined approaches, DA)，PP 被預測為非致敏物質；但部分 NAM 數據仍顯示 PP 可能為致敏物質。而本次研究將利用 QSAR Toolbox，進行 PP 內分泌活性干擾物質的危害識別。QSAR 是一個用於預測化學物質生物活性的工具之一，可以無需動物實驗而進行化學物質的毒理學評估。

### 二、研究方法

QSAR Toolbox 是一個先進的計算平臺，專門用於評估化學物質的毒理學風險，尤其是當動物實驗受限或被禁止時，它提供了替代的方法。此工具整合了多種化學數據庫和模型，包括化學結構資訊、毒理學實驗數據，及計算的結構-活性關係模型(QSAR)，可幫助用戶識別潛在的危害和風險。

#### (一) QSAR Toolbox 的功能

內分泌活性物質是能夠干擾內分泌系統功能的化學物質，這些物質可能導致生殖問題、發育障礙、代謝疾病甚至癌症等健康風險。在化學品監管中，識別這些物質非常重要，尤其是在化妝品、食品添加劑和工業產品中使用的化學成分。透過 QSAR Toolbox，可以透過多種途徑識別內分泌活性物質，包括：

1. 結構預警 (Structural alerts)：根據化學結構的相似性來預測其與內分泌系統相互作用的潛力。
2. QSAR 模型：基於已知的化學結構和生物活性數據，預測新的化學物質對激素受體（如雌激素受體、雄激素受體）的結合能力，這是內分泌干擾作用的一個重要機制。
3. 讀取推理 (Read-across)：通過比較相似的化學物質，進行數據推理，填補沒有實驗數據的情況。

#### (二) 利用 QSAR Toolbox 識別內分泌干擾物質的優勢

QSAR Toolbox 提供多種與內分泌干擾相關的數據和模型，這使其在識別這些化學物質的過程中具有重要的優勢：

1. 多數據源整合：該平臺整合了多個數據庫，包括 OASIS Estrogen Binding



Database、Danish EPA's Relative ERBA (Q)SAR 等，為內分泌活性物質的預測提供了廣泛的數據支援。

2.預測精確度：使用經過驗證的 QSAR 模型，特別是針對雌激素和雄激素受體的結合預測，這使得無需進行動物測試也能對化學物質的內分泌干擾潛力進行可靠評估。

3.時間和成本效益：相比實驗測試，QSAR Toolbox 的應用具有較高的時間和成本效益，特別是在需要篩選大量化學物質時，這些計算方法可以極大地加速篩選過程。

### (三) QSAR Toolbox 進行化學物質毒性評估的步驟

利用 QSAR Toolbox 軟體來評估及識別具有內分泌活性(Endocrine active substances, EAS)的化學物質<sup>(7,8)</sup>，步驟流程如圖一所示，包括六個步驟：

1. 輸入 (Input) :將化學物質的 CAS、結構或化學性質資料輸入到系統中，這是整個流程的起點，數據可以來自不同的數據庫或自行定義。

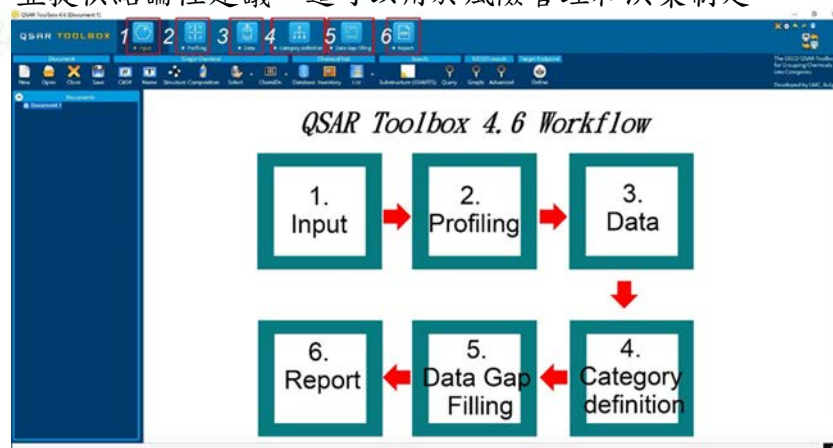
2. 特徵分析 (Profiling) :工具箱包含大量的分類分析方法，這些方法可識別化學物質與先前定義的類別之關聯，並考慮已觀察到的或預測的代謝物。

3. 數據提取 (Data) :從 QSAR Toolbox 內置數據庫中提取與該化學物質的毒理學數據<sup>(9,10)</sup>。如存在數據空白點，則可能需在後續步驟中進行數據補全。

4. 類別定義 (Category definition) 根據化學物質的結構或生物活性，將其分類到相似化合物組中，以便進行相似性分析。這有助於確定哪些已知化合物可以用來推測未知物質的毒性特徵。

5. 數據補全 (Data gap filling) :如果存在數據空白，系統會利用類似化合物的毒理學數據來填補空缺，這是基於類比推斷的技術，以提高毒性預測的準確性。

6. 報告生成 (Report) :最後是生成完整的評估報告，該報告總結了化學物質的毒性風險評估結果，並提供結論性建議，這可以用於風險管理和決策制定。



圖一、QSAR Toolbox 的使用流程圖(以 4.6 版為例)

經過上述步驟流程操作後，資料庫會顯示出該原料的樹狀毒理學參數資料或稱為篩選端點樹(Filter endpoint tree)，展示目標化合物的各種數據。端點樹中的每個分支代表

不同的毒理學測試項目和數據類別，並列出化學物質在各個端點上的預測值或實驗數據資料如圖二所示。

圖二中的左側結構樹狀圖，列出化學物質在不同毒理學端點上的預測或已知數據，包括物理化學性質、環境歸宿與傳輸、生態毒理學資訊、健康危害（例如急性毒性、基因毒性、致敏等）和其他毒理學參數。

圖二中的右側數值顯示與目標化合物相關的數據結果，例如半數致死劑量(LD<sub>50</sub>)、重複劑量毒性(Repeated dose toxicity)以及致敏作用和生殖毒性數據等。這些數據可以來自實驗測試、文獻數據或 QSAR 預測。

## 參、結果與討論

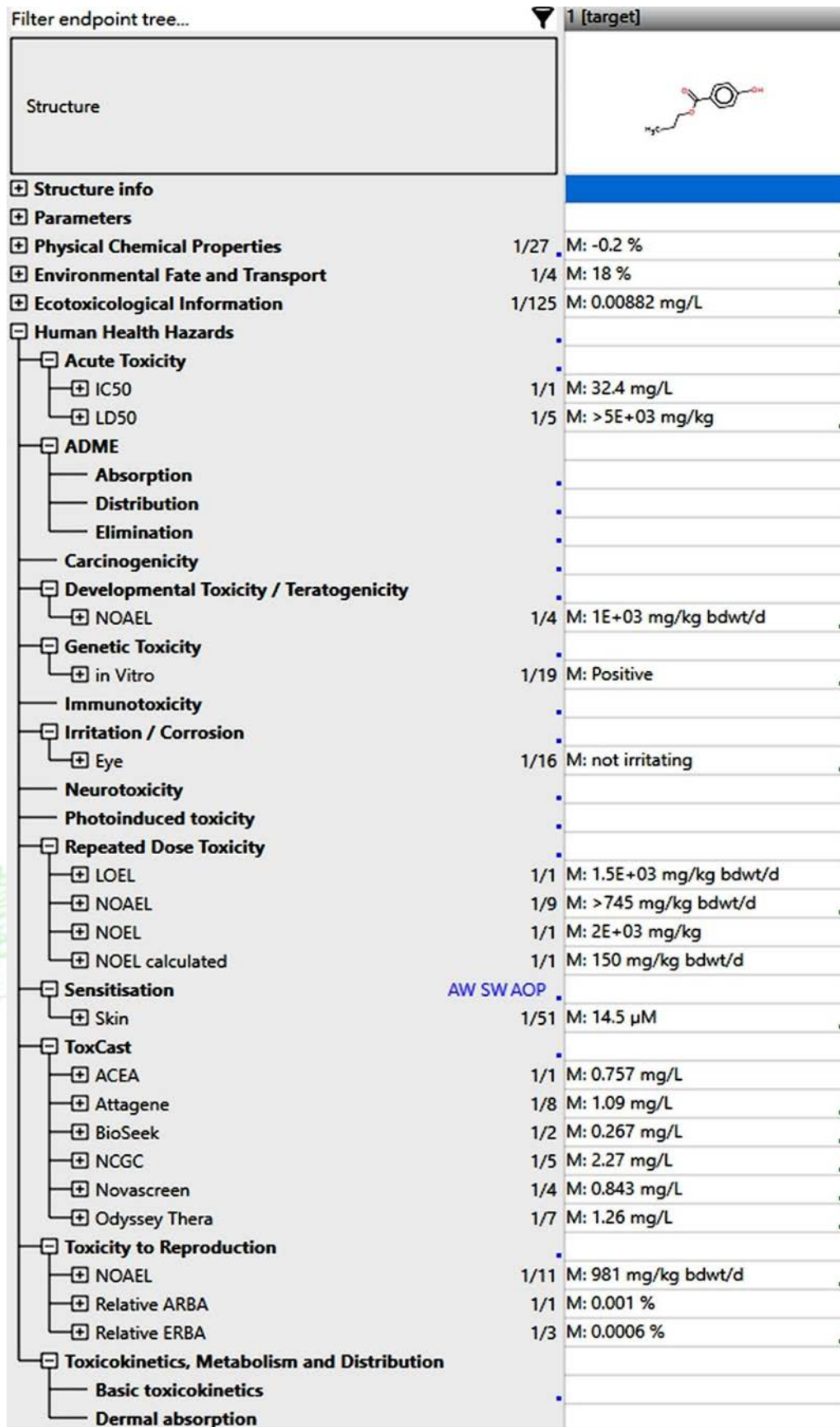
Propylparaben (PP)是一種常用於化妝品和護膚品中的防腐劑，具有良好的防腐性。隨著越來越多的科學證據表明某些化學物質可能具有內分泌干擾潛力，PP 的安全性問題逐漸引起了監管機構和消費者的關注。SCCS 對 PP 的安全性進行全面的評估，並發布 SCCS/1623/20 最終意見書，指出其可能存在與內分泌干擾相關的風險。SCCS 的最終意見基於供應商提交的數據，包括物理化學性質、毒理學研究結果和內分泌系統的潛在影響。該評估文獻旨在確定 PP 現行使用條件下是否對人類健康構成風險，特別是對內分泌干擾潛在性進行評估。SCCS 的最終結論指出，在某些劑量範圍內，PP 可能對內分泌系統產生影響，這使其成為本研究的重要討論議題。本次研究選擇 PP 作為研究案例，主要是因為其被廣泛使用，且具有潛在的內分泌干擾活性。通過 QSAR Toolbox 平臺，可以分析和比較其預測的內分泌干擾潛力，進一步驗證 SCCS 的風險評估結果，並探索該平臺在化學物質危害識別中的應用優勢。以下針對 SCCS 與 QSAR Toolbox 對於 PP 所得到的毒理學資料進行討論<sup>(11-14)</sup>：

### 一、毒物動力學 (Toxicokinetics)

根據 SCCS/1623/20 Final Opinion 文獻研究結果顯示，多項 ex-vivo、in-vivo 與人體研究結果顯示，PP 在經口攝入後迅速吸收、代謝並通過尿液排泄，其最終半衰期約為 2.9 小時，不會在體內積累，這表明 PP 對消費者的安全性不構成威脅。而 QSAR Toolbox 在此項研究的數據也顯示相同結果。

### 二、重複劑量毒性 (Repeated dose toxicity)

(一) 28 天重複劑量毒性試驗：無論是公鼠還是母鼠，均未在任何劑量水準上觀察到不良毒性反應。公鼠在 1076 mg/kg/d 劑量下體重增加減少，但無顯著統計變化。



圖二、QSAR Toolbox 呈現的篩選端點樹資料

(二) 90 天重複劑量毒性試驗：在 0、100、300 和 1000 mg/kg/d 劑量下，試驗未記錄到任何有毒理學相關的不良反應。由此推導出無觀察到有害作用劑量(No observed adverse effect level, NOAEL)為 1000 mg/kg/d。

(三) 慢性毒性試驗：根據 Matthews 的研究顯示，2% 的飲食比例下，PP 未顯示毒性。在 8% 比例下，雄性大鼠在試驗早期體重增加減少，但最終觀察無相關異常。小狗試驗中，無論是 500 mg/kg/d 或 1000 mg/kg/d，均未觀察到毒性反應，所有動物在實驗期間均保持良好狀態。

根據這些試驗結果，SCCS 認為 PP 在指定劑量下沒有顯著的慢性毒性風險，並確認了 NOAEL 為 1000 mg/kg/d。而根據 QSAR Toolbox 所得到重複劑量毒性的 NOAEL 數值為大於 745 mg/kg/d，雖與 SCCS 的數據有些差距，但意味在該劑量下未觀察到有害效應，且這並不是該劑量的準確上限。

### 三、皮膚致敏性 (Skin sensitisation)

根據動物試驗數據，PP 在不同濃度的處理下，小鼠的刺激指數均小於 3，未顯示皮膚致敏性。在豚鼠試驗中，經過誘導和挑戰處理後，24 小時和 48 小時的觀察時間點，均未出現陽性反應，因此 PP 被認為不是皮膚致敏物。Fransway (2019)<sup>(16)</sup>指出，在大規模人群中，對羥基苯甲酸酯的致敏率報告低於 1%。CIR (2019)<sup>(17)</sup>的數據表明，即使在慢性皮膚病患者中，PP 引起的致敏反應也少於 3%。此外歐洲接觸性過敏監測系統 (European surveillance system on contact allergies, ESSCA) 的一項研究顯示，在 52,586 次斑貼試驗(Patch test)中，PP 的陽性反應率不到 1%。綜合以上數據，PP 在動物和人類試驗中，均未顯示出明顯的皮膚致敏性，因此 SCCS 認為 PP 不是皮膚致敏物。而 QSAR Toolbox 在此項研究所得到的結果也表示 PP 不具皮膚致敏性。

### 四、生殖毒性 (Reproductive toxicity)

Ricerca Biosciences<sup>(15)</sup>的研究結果顯示，在高達 1000 mg/kg/d 的劑量下，未觀察到對大鼠生殖發育功能的顯著影響。Sivaraman<sup>(18)</sup>等人的研究也支持這一結論，顯示無論在雌性還是雄性大鼠中均未觀察到與 PP 相關的生殖器官重量變化、精子參數或激素水準的顯著變化。在孕期發育毒性研究結果顯示，在高達 1000 mg/kg/d 的劑量下，PP 未引起雌性大鼠和胎兒的任何顯著毒性反應。體重、食物攝入、胎兒數量及解剖結果均無顯著差異。綜合這些研究結果，SCCS 認為 PP 在生殖和發育毒性方面的 NOAEL 為 1000 mg/kg/d。QSAR Toolbox 在生殖毒性所得到的 NOAEL 為 981 mg/kg/d，與 SCCS 的數據相近。



## 五、內分泌干擾 (Endocrine disrupting)

SCCS 評論人類暴露於多種不同的對羥基苯甲酸酯類 (Parabens)，目前僅有少數人體研究調查這些物質可能對內分泌系統的干擾效應。在動物模型中，Parabens 顯示出微弱的雌激素效應，但其效能遠低於雌二醇 (Estradiol)。人類數據顯示其內分泌干擾效應較為微弱，且現有證據不足以確定其為內分泌干擾物質。根據歐盟現行分類標準，Parabens 不被認為是內分泌干擾物質。

QSAR Toolbox 在內分泌干擾的數值包含雄激素受體結合活性 (Relative ARBA)與雌激素受體結合活性 (Relative ERBA)，兩者的數值分別為 0.001%及 0.0093%，顯示 PP 對雄激素受體及雌激素受體的影響相對較低。即使是在大鼠(Rat)的雌激素受體結合活性實驗，數據也只有 0.0006%，顯示 PP 對大鼠的雌激素受體影響極低。

## 肆、結論

PP 許多的毒理學數據在 QSAR Toolbox 與 SCCS 所顯示的數值相近，在內分泌干擾研究方面，兩者均認為 PP 為非內分泌干擾物質，因此 QSAR Toolbox 對於評估化妝品成分的毒理學數據是有其參考價值，未來將針對更多成分與 SCCS 的數據進行比對，期望 QSAR Toolbox 可做為未來評估化妝品原料的工具。

現行的 SCCS OPINION 依賴於傳統的動物實驗和既有的文獻資料，這些資料往往陳舊且難以及時更新。由於動物實驗受到道德和法律的限制，新的數據產生速度較慢，這導致毒理數據的獲取和更新效率相對較低。傳統方法需要大量的實驗動物和人力資源，成本高且耗時。龐大的資料量和繁瑣的數據彙整過程，使得取得和分析毒理數據變得耗時耗力，效率較差。此外這些方法難以快速應對新興化學物質的評估需求。

QSAR Toolbox 由經濟合作暨發展組織 (Organization for economic cooperation and development, OECD) 開發並提供免費使用，有效降低研究和評估的成本，使用者不需為軟體支付高額費用，從而減少財務壓力。QSAR Toolbox 操作簡便，只需點選必要功能鍵，就可獲取已知化妝品成分的毒理資料庫的數據和危害警示提醒，大幅提高資料獲取和分析的效率，減少人工查找和數據整理的時間，此外減少對動物實驗的依賴，符合當前動物保護的道德要求。

## 參考文獻

- (1) Abbas, S., Greige-Gerges, H., Karam, N., Piet, M. H., Netter, P., and Magdalou, J. (2010). Metabolism of parabens (4-hydroxybenzoic acid esters) by hepatic esterases and UDP-glucuronosyltransferases in man. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 25(6), 568-577.



- (2) Ahn, H. J., An, B. S., Jung, E. M., Yang, H., Choi, K. C., and Jeung, E. B. (2012). Parabens inhibit the early phase of folliculogenesis and steroidogenesis in the ovaries of neonatal rats. *Molecular Reproduction and Development*, 79(9), 626-636.
- (3) Blair, R. M., Fang, H., Branham, W. S., Hass, B. S., Dial, S. L., Moland, C. L., ... and Sheehan, D. M. (2000). The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: Structural diversity of ligands. *Toxicological Sciences*, 54(1), 138-153.
- (4) Byford, J. R., Shaw, L. E., Drew, M. G., Pope, G. S., Sauer, M. J., and Darbre, P. D. (2002). Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 80(1), 49-60.
- (5) Gazin, V., Marsden, E., and Marguerite, F. (2013). Oral propylparaben administration to juvenile male Wistar rats did not induce toxicity in reproductive organs. *Toxicological Sciences*, 136(2), 392-401.
- (6) Kim, T. S., Kim, C. Y., Lee, H. K., Kang, I. H., Kim, M. G., Jung, K. K., ... and Yoon, H. J. (2011). Estrogenic activity of persistent organic pollutants and parabens based on the stably transfected human estrogen receptor  $\alpha$  transcriptional activation assay (OECD TG 455). *Toxicological Research*, 27(3), 181-184.
- (7) Routledge, E. J., Parker, J., Odum, J., Ashby, J., and Sumpter, J. P. (1998). Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153(1), 12-19.
- (8) Watanabe, Y., Kojima, H., Takeuchi, S., Uramaru, N., Ohta, S., and Kitamura, S. (2013). Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  and androgen receptor. *Food and Chemical Toxicology*, 57, 227-234.
- (9) Dimitrov, S. D., Dimitrova, N. C., Low, L. K., Patlewicz, G. Y., Kern, P. S., Comber, M. H., ... and Mekenyan, O. G. (2005). A stepwise approach for defining the applicability domain of SAR and QSAR models. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45(4), 839-849.
- (10) OECD (2014). The OECD QSAR Toolbox for grouping chemicals into categories (Version 3.3) [Computer software]. Organisation for Economic Cooperation and Development.
- (11) Patlewicz, G., Jeliaskova, N., Safford, R. J., Worth, A. P., and Aleksiev, B. (2008). An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 19(5-6), 495-524.

- (12) OECD. (2019). Guidance document on the use of the OECD (Q)SAR Application Toolbox to develop chemical categories according to the OECD Guidance on Grouping of Chemicals (OECD Series on Testing and Assessment, No. 168). OECD Publishing.
- (13) Mekenyan, O. G., Dimitrov, S. D., Pavlov, T. S., and Veith, G. D. (2012). A systematic approach to simulating metabolism in the context of toxicity predictions. SAR and QSAR in Environmental Research, 23(1-2), 125-146.
- (14) Worth, A. P., Patlewicz, G. Y., and Pavan, M. (2007). QSAR and the threshold of toxicological concern: Development and use of QSARs in international decision-making frameworks to predict health effects of chemical substances. Environmental Health Perspectives, 115(7), 989-996.
- (15) Fransway, A. F., Fransway, P. J., Belsito, D. V., and Yiannias, J. A. (2019). Paraben toxicology. Dermatitis, 30(1), 32-45.
- (16) Cosmetics Ingredient Review (CIR). (2019). Amended safety assessment of parabens as used in cosmetics. [Revised tentative amended report for public comment]. Personal Care Council.
- (17) Ricerca Biosciences SAS. (2011). Propylparaben - Pilot toxicokinetic study by the oral route (gavage) in the juvenile rat (Study No. AA88670).
- (18) Sivaraman L, Pouliot L, Wang B, Brodie B, Graziano M, McNerney M.E. (2018) Safety assessment of propylparaben in juvenile rats. Regul Toxicol Pharmacol, 92:370-381.

臺灣化粧品科技學會  
Society of Cosmetic Scientists of Taiwan