

和名:ポリソルベート 40

英名:Polysorbate40

No.:903

コード:109112

CAS 登録番号:9005-66-7

別名:ポリオキシエチレンソルビタンパルミテート、パルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、POE (20) sorbitan monopalmitate, Polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate, Polyoxyethylene Sorbitan Monopalmitate, Polysorbate 40, Tween40

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF(27/22) EP FDA

最大使用量:

経口投与 5.9mg

JECFA の評価:

無毒性量: ラット: 混餌経口投与 50,000 ppm (5%) (換算投与量 2500 mg/kg BW) ¹⁾

ヒトにおける 1 日摂取許容量: 0~25 mg/kg bw.* ¹⁾

* ポリオキシエチレン (20) ソルビタン エステル類の総量として. ¹⁾

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	>38,400 mg/kg	Brandner., 1973 ¹⁾
	静脈内	1,580 mg/kg (雄 2,320、雌 1,350)	Brandner., 1973 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 長期投与試験は、1群 15~30匹のラットを用いて、ポリオキシエチレン(20) ソルビタンのモノパルミチン酸塩の 2%混餌投与で実施されている。対照群と比較して、試験餌投与に関連した異常はみられなかった。さらに、発育に関する項目、死亡率及び以下の臓器に関する組織学的検査も実施されている。脳、脾臓、膵臓、胸腺、副甲状腺、前立腺、脳下垂体、唾液腺、副腎、膀胱、肝臓、腎臓、骨髄、心臓、肺、精巣、リンパ節、筋肉。¹⁾ (Wick & Joseph, 1956)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

6.1 ポリオキシエチレン ソルビタン エステル類(Tween20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85)は、ウサギの角膜への投与においても、その後の洗眼の有無に関わらず反応はみられなかった。¹⁾ (Treon et al., 1967)

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 ポリオキシエチレン ソルビタン エステル類(Tween20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85)は、50人の被験者を用いたパッチテストで反応を示さなかった。¹⁾ (Treon et al., 1967)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No. 5, Sventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No.539 (accessed; Nov.2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je47.htm>)

改訂経歴

版No.	作成日	内容
01	2005年1月14日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : polysorbate, Toxnet : Tween 40, Medline/PubMed : Tween 40 or Polysorbate 40)

和名:ポリソルベート 60

英名:Polysorbate 60

No.:904

コード:105442

CAS 登録番号:9005-67-8

別名:ポリオキシエチレンソルビタンステアレート、ステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、PEG-6 Sorbitan Stearate, POE (20) sorbitan monostearate, POE(6) Sorbitan Monostearate, Polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate, Polyoxyethylene Sorbitan Monostearate, Polysorbate 60, Tween 60

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF(27/22) EP(5) FDA

最大使用量:

経口投与 50.4mg、一般外用剤 80mg/g、舌下適用 70mg/g、直腸腔尿道 46mg、歯科外用及び口中用 44mg/g

JECFA の評価:

無毒性量: ラット: 混餌経口投与 50,000 ppm (5%) (換算投与量 2500 mg/kg BW) ¹⁾

ヒトにおける 1 日摂取許容量: 0~25 mg/kg bw.* ¹⁾

* ポリオキシエチレン (20) ソルビタン エステル類の総量として。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	>38,000 mg/kg	Brandner., 1973 ¹⁾
	静脈内	1,220 mg/kg (雄 1,750、雌 1,180)	Brandner., 1973 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 各群 10-12 匹のマウスに 2.5%、5% 及び 10% ポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩の 3 から 4 ヶ月間投与により、病的所見は認められず忍容性が確認された。しかし、15% 投与では摂餌量の低下と成長遅延を伴った幾つかの胃腸管障害がみられた。¹⁾ (Brush et al., 1957)

2.2 ラット

2.2.1 ラットにポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩の 2% 及び 5% を 8 週間

混餌投与しても毒性症状はみられていない。¹⁾ (Krantz, 1943b)

- 2.2.2 25%ポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩を雄性ラットに15週間混餌投与した試験において、標準餌を投与した対照群と比較して成長の遅延がみられた。ポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩を投与されたラットでは、一過性の下痢がみられたが、血液学的検査は正常で、剖検所見や組織学的検査に異常を認めなかった。¹⁾ (Krantz, 1949)
- 2.2.3 5%及び15%の大豆粕餌を与えている雌雄各群12匹の離乳直後のラットにポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩を14週間投与した。試験期間中、毒性と考えられる臨床症状はみられず、試験終了時の病理組織学的検査においても異常はみられなかった。また、ダイズ豆基準餌中に5%のポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩を混ぜてラットに14週間与えても、健康に害のある結果は観察されなかった。他方では、基準餌の浄化されたカゼイン食事の5%として離乳直後のラット投与した場合、ポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩は、下痢と成長遅延を引き起こした。¹⁾ (Chow et al., 1951; Chow et al., 1953)
- 2.2.4 長期投与試験は、1群15~30匹のラットを用いて、ポリオキシエチレン(20) ソルビタン モノステアリン酸塩2%混餌投与で実施されている。対照群と比較して、試験餌投与に関連した異常はみられなかった。さらに、発育に関する項目、死亡率及び以下の臓器に関する組織学的検査も実施されている。脳、脾臓、膵臓、胸腺、副甲状腺、前立腺、脳下垂体、唾液腺、副腎、膀胱、肝臓、腎臓、骨髄、心臓、肺、精巣、リンパ節、筋肉。¹⁾ (Wick & Joseph, 1953)
- 2.2.5 ラットを雌雄各群12匹として4群を設け、各群の動物にポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩の2%、5%、10%及び25%を含む餌を一生涯摂取させた。2%及び5%の混餌では投与の影響はみられなかった。しかしながら、10%及び25%の混餌では盲腸の拡大と同様に著しい下痢(25%では軽度から中等度、10%ではそれ以下)が、さらに25%混餌では疑わしい非常に軽度な脂肪性変化が肝臓にみられた。¹⁾ (Fitzhugh et al., 1959)
- 2.2.6 別の試験では、各群雄12匹雌20匹とし、ポリオキシエチレン(20) ソルビタンのモノステアリン酸塩、三ステアリン酸塩並びにモノオレイン酸塩の5%、10%及び20%混餌を一生涯投与された。また、三代にわたって観察された。この試験には、妊娠と受胎能、死亡率、血液検査、尿検査及び組織学的検査が含まれていた。5%混餌では異常はみられなかった。10%及び20%混餌では多くの動物、特に雄で下痢がみられた。20%混餌では出生後の生存率、授乳効率及び繁殖活動の持続に異常がみられた。また、雄で発育速度及びカロリー利用率の軽度な低下がみられた。¹⁾ (Oser & Oser,

1957a; Oser & Oser, 1956a, 1956b, 1957b).

- 2.2.7 皮下投与によって腫瘍を発生させる二つの色素、Brilliant Blue FCF と Solid Green FCF を1%の含量で界面活性剤のポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩(Tween 60) 又は ポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノオレイン酸塩(Tween 80)の5%と一緒にラットに2年間投与した。界面活性剤の存在は、腫瘍の発生率に影響を及ぼさなかった。別の実験では、これらが色素の吸収に影響を及ぼさなかったことが示された。¹⁾ (Truhaut, 1970).

2.3 ハムスター

- 2.3.1 離乳直後のハムスター(各群12匹)にポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩の1%及び5%を含む餌を1年間与えた。最初の6週間では、成長および食餌効率是对照群と同じであった。12ヵ月間では、投与された動物の死亡率と体重は、対照群と著しい差はなかったが、5%混餌では慢性の下痢がみられた。試験終了時の剖検時に、5%混餌では腎臓を除いて投与群と対照群との間で有意な差はなかった。また、慢性下痢によって引き起こされた水平衡の破綻に関係していると考えられるヒアリン円柱(均一なたんぱく質からなる殆ど透明な尿円柱)と慢性間質性腎炎の発現頻度の有意な増加がみられた。¹⁾ (Brush et al., 1957)

2.4 イヌ

- 2.4.1 ビーグルの子犬に5%及び10%のポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩を含む餌を1年間与えたが、異常は観察されなかった。¹⁾ (Brush et al., 1957)

2.4 ヒナドリ

- 2.4.1 各群12羽の雛鳥にポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩又はモノラウリン酸塩を0.1%、1%又は2%含有する餌を7週間与えたが、何ら副作用はみられなかった¹⁾ (Ringrose & Waller, 1959)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

- 5.1 Wistar 系ラットに妊娠7日から14日までの期間、0、0.1、1及び10% Tween 60を混餌投与し、その催奇形性を検討した。1%混餌群で、母動物における体重増加の有意な抑制、胚の吸収と死亡の有意な増加がみられたが、その他の群ではみられなかった。胎児の生存数、体重及び性比は、各群で差がなかった。いずれの群においても、胎児に奇形は観察されなかった。したがって、ラットの器官形成期に0.1から10%の用量を混餌投与

した場合、Tween 60 は催奇形性を有しないと判断された。²⁾ (Ema M, et al., 1988)

6 局所刺激性

- 6.1 ポリオキシエチレン ソルビタン エステル類(Tween20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85)は、ウサギの角膜への投与においても、その後の洗眼の有無に関わらず反応はみられなかった。¹⁾ (Treon et al., 1967)

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 ポリオキシエチレン ソルビタン エステル類(Tween20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85)は、50 人の被験者を用いたパッチテストで反応を示さなかった。¹⁾ (Treon et al., 1967)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No. 5, Sventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No.539 (accessed; Nov.2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je47.htm>)
- 2) Ema M, Itami T, Kawasaki H, Kanoh S. Teratology study of tween 60 in rats. Drug Chem Toxicol. 1988;11:249-260.

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年1月14日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: polysorbate, Toxnet: Tween 60, PubMed: Tween 60/to, Tween 60/ae)

和名:ポリソルベート 65

英名:Polysorbate65

No.: 905

コード: 105413

CAS 登録番号: 9005-71-4

別名:ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート、トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、Tween 65、POE (20) sorbitan tristearate, polyoxyethylene (20) sorbitan tristearate, Polysorbate 65

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 20mg/g

JECFA の評価:

ラット及びハムスターを用いた短期間の試験において、ポリオキシエチレン ソルビタン エステル類に、幾つかの毒性所見が認められている。これら所見の大部分が過量の未吸収ポリグリコールによる下痢によるもので、いくつかの実験では、恐らく、不適当な餌の使用によって重症化していた。その後、試験方法の改良がなされ、より広範囲な長期間の研究が実施されている。それによると、より最近の研究成果が得られるまで、これらの物質は副作用を起こさないと考えられている。¹⁾

注射による局所での有意な腫瘍の発生に関して、1966 年に開催された meeting of the Scientific Group において議論されている。ポリオキシエチレン ソルビタン エステル類の経口摂取は、腫瘍発現を増加させない。さらに、オレイン酸塩およびステアリン酸塩の過量摂取も、ヒト(被験者)によって許容されていた。¹⁾

無毒性量;ラット: 混餌経口投与 50,000 ppm (5%) (換算投与量 2,500 mg/kg BW) ¹⁾

ヒトにおける 1 日摂取許容量;0~25 mg/kg bw.* ¹⁾

* ポリオキシエチレン (20) ソルビタン エステル類の総量として。¹⁾

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	>40,000 mg/kg	Brandner., 1973 ¹⁾
-----	----	---------------	-------------------------------

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 長期投与試験は、1群 15~30匹のラットを用いて、ポリオキシエチレン(20) ソルビタン モノラウリン酸塩の 0.5%及び 2%混餌投与 (Oser & Oser, 1957b)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタン のモノパルミチン酸塩 (Wick & Joseph, 1956)、モノステアリン酸塩 (Wick & Joseph, 1953)、三ステアリン酸塩 (Culver et al., 1951)及びモノオレイン酸塩 (Eagle & Poling, 1956) の各 2%混餌投与で実施されている。¹⁾

対照群と比較して、試験餌投与に関連した異常はみられなかった。さらに、発育に関する項目、死亡率及び以下の臓器に関する組織学的検査も実施されている。(Oser & Oser, 1957a; Wick & Joseph, 1956; Wick & Joseph, 1953; Culver et al., 1951; Eagle & Poling, 1956; Krantz, 1943c, 1947b, 1947c, 1947d, 1947e)¹⁾

脳、脾臓、膵臓、胸腺、副甲状腺、前立腺、脳下垂体、唾液腺、副腎、膀胱、肝臓、腎臓、骨髄、心臓、肺、精巣、リンパ節、筋肉

2.1.2 ラットを雌雄各群 12 匹として 4 群を設け、各群の動物にポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアリン酸塩の 2%、5%、10%及び 25%を含む餌を一生涯摂取させた。2%及び 5%の混餌では投与の影響はみられなかった。しかしながら、10%及び 25%の混餌では盲腸の拡大と同様にいちじるしい下痢(25%では軽度から中等度、10%ではそれ以下)が、さらに 25%混餌では疑わしい非常に軽度な脂肪性変化が肝臓にみられた。¹⁾ (Fitzhugh et al., 1959)

2.1.3 別の試験では、各群雄 12 匹雌 20 匹とし、ポリオキシエチレン(20) ソルビタンのモノステアリン酸塩、三ステアリン酸塩及びモノオレイン酸塩の 5%、10%及び 20%混餌を一生涯投与された。また、三世代にわたって観察された。この試験には、妊娠と受胎能、死亡率、血液検査、尿検査及び組織学的検査が含まれていた。5%混餌では異常はみられなかった。10%及び 20%混餌では多くの動物、特に雄で下痢がみられた。20%混餌では出生後の生存率、授乳効率及び繁殖活動の持続に異常がみられた。また、雄で発育速度及びカロリー利用効率の軽度な低下がみられた。¹⁾ (Oser & Oser, 1957a; Oser & Oser, 1956a, 1956b, 1957b).

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

- 6.1 ポリオキシエチレン ソルビタン エステル類(Tween20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85) は、ウサギの角膜への投与において、その後の洗眼の有無に関わらず反応はみられなかった。¹⁾ (Treon et al., 1967)

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 ポリオキシエチレン ソルビタン エステル類(Tween20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85) は、50 人の被験者を用いたパッチテストで反応を示さなかった。¹⁾ (Treon et al., 1967)

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No. 5 (accessed ; Nov. 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je47.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月14日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: polysorbate, Toxnet: Polysorbate65 or Tween 65, Medline/ PubMed; Polysorbate65 or Tween 65)

和名:マクロゴール 1000

英名:Macrogol 1000

No.: 921

コード: 103914

CAS 登録番号: 25322-68-3

別名:ポリエチレングリコール 1000(105285)、Polyethylene glycol 1000

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原規・粧配規(1999)(ポリエチレングリコール4000) 外原規
USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP(5)(Macrogols) FDA

最大使用量:

一般外用剤 2mg/g

JECFA の評価: (分子量 10000 以下のマクロゴール全体として)

ラットにおける無毒性量: 混餌投与で 20,000ppm (2%)、これは 1,000mg/kg bw に相当する。

ヒト 1 日許容摂取量 (ADI) は 0-10mg/kg body weight である。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
マウス	腹腔内	3.1 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	42.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	腹腔内	15.6 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット(♂)	経口	44.7 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット(♀)	経口	32.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
モルモット(♀)	経口	41.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ウサギ(♂)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 雌雄各 5 匹のラットに種々の polyethylene glycol (PEG) を、それぞれ 0, 2, 4, 8, 16 および 24% の濃度で 90 日間混餌投与した。死亡率、摂餌量、体重増加、肝・腎の重量及び組織学的検索を行った。それらの概要は以下の通りである。¹⁾ (Smyth et al., 1955)

化合物	無作用量	有害作用	発現用量
PEG 200	8 %	肝重量増加	(16 %)

PEG 300	4 %	体重減少	(8 %)
PEG 400	8 %	体重減少	(16 %)
PEG 600	8 %	体重減少、腎重量増加	(16 %)
<u>PEG 1000</u>	<u>8 %</u>	<u>体重減少</u>	<u>(16 %)</u>
PEG 1500	4 %	体重減少	(8 %)
PEG 1540	4 %	体重減少	(8 %)
PEG 4000	4 %	体重減少	(8 %)
PEG 6000	16 %	体重減少、腎重量増加	(24 %)

4 がん原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

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

該当文献なし。

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series No.14 Twenty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1980, No.648
(<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je19.htm>)

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年03月02日	新規作成(検索式: JECFA-Monographs&Evaluations: Macrogol, Polyethylene glycol, MEDLINE/PubMed, TOXNET: Macrogol)

和名:マクロゴール 1500

英名:Macrogol 1500

No.: 922

コード: 001601

CAS 登録番号: 25322-68-3

別名:ポリエチレングリコール 1500(109876)、Polyethylene glycol 1500

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原規・粧配規(1999)(ポリエチレングリコール 1500) □外原規
 ■USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) ■EP(5)(Macrogols) ■FDA

最大使用量:

経口投与 100mg、直腸腔尿道適用 5.2g、一般外用剤 170mg/g、経皮 720mg、
 その他の外用 0.872mg

JECFA の評価: (分子量 10000 以下のマクロゴール全体として)

ラットにおける無毒性量: 混餌投与で 20,000ppm (2%)、これは 1,000mg/kg bw に相当する。

ヒト 1 日許容摂取量(ADI)は 0-10mg/kg body weight である。

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 雌雄各 5 匹のラットに種々の polyethylene glycol (PEG)を、それぞれ 0, 2, 4, 8, 16 および 24% の濃度で 90 日間混餌投与した。死亡率、摂餌量、体重増加、肝・腎の重量及び組織学的検索を行った。それらの概要は以下の通りである。¹⁾ (Smyth et al., 1955)

化合物	無作用量	有害作用	発現用量
PEG 200	8 %	肝重量増加	(16 %)
PEG 300	4 %	体重減少	(8 %)
PEG 400	8 %	体重減少	(16 %)
PEG 600	8 %	体重減少、腎重量増加	(16 %)
PEG 1000	8 %	体重減少	(16 %)
PEG 1500	4 %	体重減少	(8 %)
PEG 1540	4 %	体重減少	(8 %)
PEG 4000	4 %	体重減少	(8 %)

PEG 6000 16 % 体重減少、腎重量増加 (24 %)

2.12 ラットに、飲料水に混入して PEG 1500 を 0.06g/kg/day 又は PEG 4000 を 0.02g/kg/day を 2 年間以上投与して、何ら有意な異常は見られなかった(死亡率、感染頻度、寿命、摂水量、体重増加、肝・腎の重量、同腹仔数、血液、尿、悪性新生物の発生、病理所見)。¹⁾ (Smyth et al., 1947)

2.2 ウサギ

2.2.1 PEG 1500 又は PEG 4000 を 10mg/kg の用量で、長期間ウサギの皮膚に接触させても内部諸臓器に有害作用は認められず、もし PEG が皮膚から吸収されたとしてもその影響は殆どない。¹⁾ (Smyth et al., 1950)

4 がん原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

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

該当文献なし。

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series No.14 Twenty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1980, No.648
(<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je19.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 03 月 02 日	新規作成(検索式: JECFA-Monographs&Evaluations: Macrogol, Polyethylene glycol, MEDLINE/PubMed, TOXNET: Macrogol)

和名:マクロゴール 1540

英名:Macrogol 1540

No.: 923

コード: 103915

CAS 登録番号:

別名:ポリエチレングリコール 1540(105288)、Polyethylene glycol 1540

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原規・粧配規 外原規(1991)USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 2mg、一般外用剤 248mg/g、直腸筒尿道適用 18650mg

JECFA の評価: (分子量 10000 以下のマクロゴール全体として)

ラットにおける無毒性量: 混餌投与で 20,000ppm (2%)、これは 1,000mg/kg bw に相当する。

ヒト 1 日許容摂取量 (ADI) は 0-10mg/kg body weight である。

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 雌雄各 5 匹のラットに種々の polyethylene glycol (PEG) を、それぞれ 0, 2, 4, 8, 16 および 24% の濃度で 90 日間混餌投与した。死亡率、摂餌量、体重増加、肝・腎の重量及び組織学的検索を行った。それらの概要は以下の通りである。¹⁾ (Smyth et al., 1955)

化合物	無作用量	有害作用	発現用量
PEG 200	8 %	肝重量増加	(16 %)
PEG 300	4 %	体重減少	(8 %)
PEG 400	8 %	体重減少	(16 %)
PEG 600	8 %	体重減少、腎重量増加	(16 %)
PEG 1000	8 %	体重減少	(16 %)
PEG 1500	4 %	体重減少	(8 %)
<u>PEG 1540</u>	<u>4 %</u>	<u>体重減少</u>	<u>(8 %)</u>
PEG 4000	4 %	体重減少	(8 %)
PEG 6000	16 %	体重減少、腎重量増加	(24 %)

2.1.2 ラットに、PEG 1540、及び PEG 4000 を 4%濃度で 2 年間混餌投与したが、何ら影響は見られなかった。PEG 400 の 2%混餌投与においても影響は見られなかった。これらのラットに更に高濃度の PEG を与えた場合には、非特異的に成長に多少の影響が見られ、肝に軽度の混濁腫脹 (cloudy swelling) が見られた。¹⁾ (Smith et al., 1955)

2.2 イヌ

2.2.1 イヌに、PEG 400、PEG 1540 又は PEG 4000 を 2%濃度で 1 年間混餌投与して何ら異常は認められなかった。¹⁾ (Smith et al., 1955)

4 がん原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

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

該当文献なし。

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series No.14 Twenty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1980, No.648
(<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je19.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 03 月 02 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs&Evaluations: Macrogol, Polyethylene glycol, MEDLINE/PubMed, TOXNET: Macrogol)

和名:マクロゴール 200

英名:Macrogol 200

No.: 924

コード: 103917

CAS 登録番号: 25322-68-3

別名:ポリエチレングリコール 200(108860)、Polyethylene glycol 200

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原規・粧配規(1999) (ポリエチレングリコール 200) 外原規
USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP FDA

最大使用量:一般外用剤 200 mg/g、殺虫剤

GRAS* *:Food Additives としての記載あり(CITE: 21CFR172.820 他)

JECFA の評価:(分子量 10000 以下のマクロゴール全体として)

ラットにおける無毒性量: 混餌投与で 20,000ppm (2%)、これは 1,000mg/kg bw に相当する。

ヒト 1 日許容摂取量 (ADI) は 0-10mg/kg body weight である。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	33900mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
マウス	腹腔内	11800mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	28900mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	34000mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	28250mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
モルモット	経口	16900mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ウサギ	経口	14100mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾

1.2 吸入毒性

1.2.1 マウス及びラットに、ポリエチレングリコール 200(PEG 200)を 2516mg/m³の濃度で 6 時間吸入させた。LC₅₀は、この実験で用いられた 905760mg min/m³以上であった。血液化学、血液学的検査、呼吸抵抗に有意な変化は見られず、PEG 200 曝露による変異原性も病理学的な異常も認められなかった。ラットでの静注及び経口投与による毒性実験でも PEG 200 は比較的害のないクラスに属する。¹⁾ (Crook et al., 1982)

2 反復投与毒性

2.1 ラット

- 2.1.1 5匹の雄ラットに、マクロゴール 200 および 300 をそれぞれ 0.06, 0.25, 1, 4 および 16%の濃度で 90 日間飲水投与した。16%投与群では投与 9 日以内にマクロゴール 200 では 4 匹、マクロゴール 300 では 3 匹が死亡した。死亡した動物において、マクロゴール 200 では影響が認められなかったが、マクロゴール 300 では、剖検で肝臓の肥大、病理組織検査で腎系球体の拡張および腎尿細管に壊死が認められた。また、マクロゴール 300 の 90 日間生存した動物では、剖検で肝臓の肥大、病理組織検査で腎系球体の拡張が認められた。4%以下の投与群では、マクロゴール 200 および 300 とともに、一般状態、体重、摂水量、血液検査、血液生化学検査、尿検査、副腎、小腸、腎臓、肝臓、脾臓、精巣の病理検査に変化は認められなかった。²⁾ (Smyth et al., 1945)
- 2.1.2 ラットにマクロゴール 200 を 4%および 8%の濃度で飲水投与したところ、8%投与群では投与 15 日以内にすべての動物が、4%投与群(8g/kg)では、投与 80 日以内に 2/9 例が死亡した。また、マクロゴール 300 を 4%, 8%および 16%の濃度で飲水投与したところ、16%投与群では投与 7 日以内にすべての動物が、8%投与群では投与 6 日に 2/10 例が死亡した。4%投与群(7.2g/kg)で死亡は認められなかった。³⁾ (Smyth et al., 1950)
- 2.1.3 雌雄各 5 例のラットに、マクロゴール 200, 300, 600 をそれぞれ 2, 4, 8, 16 および 24%の濃度で 90 日間混餌投与した。マクロゴール 200 では、16%投与群で肝臓重量の増加、24%投与群で摂餌量の低下、肝臓および腎臓重量の増加が認められた。マクロゴール 300 では、8%投与群で体重増加の抑制、摂餌量の低下、16%投与群で肝臓および腎臓重量の増加、24%投与群で体重増加の抑制、摂餌量の低下、肝臓重量の増加が認められた。マクロゴール 600 では、16%以上の投与群で体重の増加抑制、摂餌量の低下、腎臓重量の増加が認められた。⁴⁾ (Smyth et al., 1955)
- 2.1.4 雌雄各 20 匹のラットに、マクロゴール 200 を 0.5, 1.0, 2.0, 4.0%の濃度で 2 年間混餌とうよした。4%投与群においても、一般状態、生存率、腫瘍の発生率、体重、摂餌量、ヘマトクリット値、肝臓および腎臓重量、剖検結果に影響は認められなかった。⁵⁾ (Well & Smyth, 1956)
- 2.1.5 雌雄各 12 匹の SD ラットにマクロゴール 200 を 5ml/kg の用量で 4 週間、2.5ml/kg の用量で 9 週間、経口投与した。両投与群とも、一般状態、血液検査、血液生化学検査、剖検、病理組織検査に変化は認められなかった。⁶⁾ (Prentice & Majeed, 1978)
- 2.2 イヌ
- 2.2.1 雌雄各 1 例のイヌに、マクロゴール 200 を 1ml/kg の用量で 8 日間、筋肉内投与した。体重、尿検査に変化は認められず、剖検および病理組織検査においても変化は認められなかった。⁷⁾ (Lee & Anderson, 1962)
- 2.3 サル
- 2.3.1 雌雄各 2 匹のカニクイザルにマクロゴール 200 を 4ml/kg の用量で 3 週間、2ml/kg の用量で 10 週間、経口投与した。一般状態、血液検査、血液生化学検査、剖検の結果に変化は認められなかった。病理組織検査では、雌 2 例で近位尿細管の管腔内にマクロゴール 200 の代謝物であると考えられる黄色結晶が認められた。⁸⁾ (Prentice & Majeed, 1978)

2.4 マウス及びラットでの吸入毒性

2.4.1 マウス及びラットに、PEG 200 のエアゾルを 100mg/m³ 又は 1000mg/m³ の濃度で 1 日 6 時間、13 週間にわたり繰り返し曝露した。血液化学、血液学的検査、呼吸抵抗に一定の変化は見られず、PEG 200 曝露に起因する病理学的な異常も認められなかった。¹²⁾ (Crook et al., 1982)

3 遺伝毒性

試験	化合物	試験系	濃度	結果	文献
染色体異常	マクロゴール 200	チャイニーズハムスター由来肝細胞	≥3mM	陽性	Biondi et al., 2002 ⁸⁾

マクロゴール 300 およびマクロゴール 600 は該当文献なし。

4 がん原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

5.1.1 CD-1 マウスの妊娠 6 日から 17 日までマクロゴール 200 を 0.5 あるいは 0.7mL/日の容量で投与し、妊娠 18 日に帝王切開して、生存胎児の外表、骨格および内臓検査を実施した。帝王切開時の観察では、0.5 および 0.7mL 投与群で生存胎児数の軽度な減少、胎児体重の低下が認められた。胎児観察では、0.5 および 0.7mL 投与群で外脳、頭蓋裂、短指、肋骨の癒合等が認められた。⁹⁾ (Vannier et al., 1989)

5.2 ラット

5.2.1 SD 系ラットの妊娠 6 日から 14 日、あるいは妊娠 11 日から 16 日にマクロゴール 200 を 1.5 あるいは 5mL/日の容量で投与し、胎児検査を実施した。すべての投与量で、母動物の死亡が認められたが、胎児観察において変化は認められなかった。⁹⁾ (Vannier et al., 1989)

6 局所刺激性

6.1 ラット

該当文献なし。(参考)マクロゴール 300 には記載あり

6.2 ウサギ

6.2.1 20%に生理食塩水で希釈したマクロゴール 200 および 300 を 6 匹の白色ウサギの腹部皮膚に 4 時間曝露させた。曝露後 24 時間で刺激性は認められなかった。²⁾ (Smyth et al., 1945)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

試験	化合物	動物	結果	文献
皮膚感作性	マクロゴール 200	モルモット	陰性	Smyth et al., 1950 ³⁾
	マクロゴール 300	モルモット	陰性	
	マクロゴール 200	モルモット	陰性	Leung & Ballantyne. 1998 ¹⁰⁾

8 ヒトにおける知見

- 8.1 感作性に関して、Smithらの初期の報告では、或る種の polyethylene glycol でモルモットや少数例のヒトで皮膚感作性のあること観察している¹⁾ (Smith et al., 1950)。その後の報告では、最近製造の PEG には刺激作用、感作性のないことが示されている¹⁾ (Carpenter et al., 1971)。しかし、更に最近の Fischerらの報告によると、4名の患者で低分子量液状 PEG の局所投与によりアレルギー反応を示したことを報告している。そのうちの2名は PEG 400 に対する即時型の蕁麻疹であり、他の2名はそれぞれ PEG 200 及び PEG 300 による遅発性アレルギー性湿疹であった。¹⁾ (Fischer, 1978)

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series No.14 (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je19.htm>)
- 2) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Shaffer C.B. The Subacute Toxicity and Irritation of Polyethylene Glycols of Approximate Molecular Weights of 200, 300, and 400. J. Am. Pharm. Assoc. 1945. 34. 172-174.
- 3) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Well, C.S. The toxicology of the Polyethylene Glycols. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 1950. 39. 349-354.
- 4) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Well, C.S. The Chronic Oral Toxicology of the Polyethylene Glycols. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 1955. 44. 27-30.
- 5) Wel, C.S. and Smyth H.F. Unpublished data (1956) Special Report, Institute of Industrial Research, University of Pittsburgh.
- 6) Prentice D.E. and Majeed S.K. Oral toxicity of polyethylene glycol (PEG200) in monkeys and rats. Toxicology. letter. 1978 2 119-122.
- 7) Lee C G and Anderson R C. Toxicologic Studies on Vancomycin and Polyethylene Glycol 200. Toxicology and Applied pharmacology. 1962 4 206-214.
- 8) Biondi O, Motta S and Mosesso P. Low molecular weight polyethylene glycol induces chromosome aberrations in chinese hamster cells cultured in vitro. Mutagenesis. 2002 17(3) 261-264.
- 9) Vannier, B., Bremaud R, Benicourt M, Julien P. Teratogenic effects of polyethylene glycol 200 in the mouse but not in the rat. Teratology. 1989 40(3) 302.
- 10) Leung H.W. and Ballantyne B. Skin sensitization potential of polyethylene glycols evaluated in the guinea pig maximization test and the human repeat insult patch test. J Toxicol Cutaneous Ocul

Toxicol. 1998 17(1) 81-88.

- 11) Crook JW, Hott P, Weimer JT, Farrand RL, Cooper AE., The Acute Toxicity of Polyethylene Glycol 200 in Laboratory Animals. Govt Reports Announcements & Index (GRA&I), Issue 05, 1982
- 12) Crook JW, Hoot PD, Cooper AE, Cummings EG, Thomson SA., The Subchronic Inhalation Toxicity of Polyethylene Glycol 200 in the Rat and Mouse. Govt Reports Announcements & Index (GRA&I), Issue 12, 1982

改訂経歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年01月12日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs&Evaluations: Macrogol, Polyethylene glycol, MEDLINE/PubMed: Polyethylene glycol, TOXLINE: Polyethylene glycol)