

和名:マクロゴール 20000

英名:Macrogol 20000

No.: 925

コード: 002446

CAS 登録番号: 25322-68-3

別名:ポリエチレングリコール 20000(105289)、Polyethylene glycol 20000

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 20000) □外原規  
□USP/NF ■EP(5)(macrogols) ■FDA

最大使用量:

一般外用剤 100mg/g、経口投与 23.2mg、歯科外用及び口中用 250mg

JECFA の評価:本物質についての評価はない。

但し、分子量 10000 以下のものについては下記の評価がなされている。

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。

該当文献なし。分子量 10000 以下のマクロゴールを参照。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

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 300

英名:Macrogol 300

No.: 926

コード: 103920

CAS 登録番号: 25322-68-3

別名:ポリエチレングリコール 300(108556)、Polyethylene glycol 300

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 300) 外原規  
USP/NF (28/23) (Macrogol) EP(5) (Macrogols) FDA

最大使用量:

経口投与 20 mg、一般外用剤 450 mg/g、その他の外用 2 mg

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 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	31000mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	10400mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	経口	31700mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	経口	29900mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	経口	29200mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	腹腔内	17000mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
モルモット	経口	21100mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ウサギ	経口	21100mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>

## 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、病理組織検査で腎糸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 と同様に、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。<sup>2)</sup> (Smyth et al., 1945)

- 2.1.2 ラットにマクロゴール 300 を 4%および 16%の濃度で 90 日間飲水投与した(投与量としては 4%が約 5g/kg, 16%が 11 から 20g/kg)。4%投与群では変化が認められなかったものの、16%投与群では、飲水量が低下し、2/3 例のラットが死亡した。死亡した動物では、腎尿細管上皮の壊死が認められた。<sup>3)</sup> (Smyth et al., 1950)
- 2.1.3 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。<sup>3)</sup> (Smyth et al., 1950)
- 2.1.4 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。<sup>4)</sup> (Smyth et al., 1955)

## 2.2 イヌ

該当文献なし。(参考)マクロゴール 200 には記載あり。

## 2.3 サル

該当文献なし。(参考)マクロゴール 200 には記載あり。

## 3 遺伝毒性

該当文献なし。(参考)マクロゴール 200 には記載あり。

## 4 がん原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

該当文献なし。(参考)マクロゴール 200 には記載あり。

## 6 局所刺激性

## 6.1 ラット

6.1.1 マクロゴール 300 を 2.5, 5 および 10mL/kg の容量でラットの皮下に投与した。投与 48 時間後では点状出血を伴う瘡皮が、投与 4 日後では投与部位における血管新生および繊維芽細胞の増殖が認められた。投与 14 日後ではわずかに血管新生が認められたのみであった。<sup>5)</sup> (Carpenter & Shaffer, 1952)

6.1.2 マクロゴール 300 を 0.5 および 2ml/kg の容量でラットの筋肉内に投与した。投与 48 時間後では筋肉表層における血管浸潤、筋肉内に虚血性壊死が認められた。これらの変化は投与 2 日後および投与 7 日後にも認められたが、投与 14 日後には認められなかった。<sup>5)</sup> (Carpenter & Shaffer, 1952)

## 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。<sup>2)</sup> (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 <sup>3)</sup>
	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 <sup>11)</sup>

## 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<sup>1)</sup> (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<sup>1)</sup> (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。<sup>1)</sup> (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) Carpenter P C and Shaffer B. A Study of the Polyethylene Glycols as Vehicles for Intramuscular and Subcutaneous Injection. J. Am. Pharm. Assoc. 1952 41 27-29.
  - 6) Leung HW 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.

## 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)

和名:マクロゴール 35000

英名:Macrogol 35000

No.: 927

コード: 111404

CAS 登録番号:

別名:ポリエチレングリコール 35000(105289)、Polyethylene glycol 35000

収載公定書:

JP 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 20000) 外原規  
USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 20.5mg

JECFA の評価:本物質についての評価はない。

但し、分子量 10000 以下のものについては下記の評価がなされている。

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。

該当文献なし。分子量 10000 以下のマクロゴールを参照。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

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 400

英名:Macrogol 400

No.: 928

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 400 (110357)、Polyethylene glycol 400、PEG 400

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 400) □外原規  
 ■USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) ■EP(5)(Macrogols) ■FDA

最大使用量:

経口投与 2.31g、一般外用剤 700 mg/g、直腸腔尿道適用 3.07g、歯科外用及び口中用 200mg/g、静脈内注射 3.2g、局所麻酔注射 7.881mg、舌下適用 720mg/g、その他の外用 50mg、筋肉内注射 3.2g、皮下注射 3.2g、耳鼻科用剤 50mg/mL

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 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	35.6 g/kg	Smith et al., 1941 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	12.9 g/kg	Union carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	経口	43.6 g/kg	Union carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット(♂)	経口	32.6 g/kg	Smith et al., 1941 <sup>1)</sup>
ラット(♀)	経口	32.5 g/kg	Smith et al., 1941 <sup>1)</sup>
モルモット(♀)	経口	21.3 g/kg	Smith et al., 1941 <sup>1)</sup>
ウサギ(♂)	経口	22.3 g/kg	Union carbide, 1965 <sup>1)</sup>

1.2 難溶性化合物の溶解性改善のために、毒性実験に使用される種々の溶媒の LD50 をマウス及びラットで検討した。試験した溶媒は ethanol、dimethylacetamide、dimethylformamide、dimethylsulfoxide、glycerine、N-methylpyrrolidone、polyethylene glycol 400 (PEG 400)、1,2-propandiol 及び Tween 20 である。これらの溶媒を 1 群雌雄各 5 匹の動物に投与した。用量は少なくとも 3 用量が LD16 と LD84 に含まれるようにし、LD50 を算出した。その結果、薬理や毒性の実験に使用するこれらの溶媒は、LD<sub>50</sub> の 1/4 以下の用量で用いるべきである。でなければ

被検化合物による死亡と溶媒による死亡との区別が困難になる。<sup>2)</sup> (Bartsch et al., 1976)

- 1.3 3種の近交系マウス(CD2F1, B6D2F1, C57BL/6N)を用いて、dimethyl sulfoxide(DMSO)、polyethylene glycol 400 (PEG 400)、dimethylformamide(DMF)、ethanol(EtOH)、benzyl alcohol(BeOH)の静脈内投与による急性毒性実験を行い、in vitroの溶血能、血液凝固能と比較した。各溶媒の投与量は、DMSO 1.0-5.66mL/kg, PEG 400 2.0-8.0mL/kg, DMF 1.0-4.0mL/kg, EtOH 0.75-4.24mL/kg, BeOH 0.025-0.4mL/kgである。いずれも最低用量は安全用量であり、最高用量は半数以上が死に至る用量である。3系統のマウス間で急性毒性はDMSO(CD2F1系統でより毒性は弱い)、BeOH及びEtOH(B6D2F1でより弱い)を除き大差なかった。In vitroの結果を加味すると、BeOH(in vivoで他の溶媒より毒性が強い)及びDMSOの使用は避けるべきであり、PEG 400、EtOH又はDMFの使用を示唆している。結論として、これらの溶媒は水で希釈することにより血液への適合性を高め、また、今回用いた最低用量を超えない範囲での使用が推奨される。<sup>3)</sup> (Montaguti et al., 1994)

## 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。<sup>1)</sup> (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%)
<u>PEG 400</u>	<u>8%</u>	<u>体重減少</u>	<u>(16%)</u>
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%)

- 2.1.2 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。<sup>1)</sup> (Smith et al., 1955)

- 2.1.3 1群雌雄各10匹のFischer-344系ラットにpolyethylene glycol 400(PEG 400)を1.0、2.5及び5.0mL/kg(夫々1.1、2.8及び5.6g/kgに相当)、週5日間、13週間、胃管を用いて経口投与し、腎



毒性を中心に評価した。対照群には 5.0mL/kg の水を投与した。別に雌雄各 10 匹の 6 週間回復群を設けた。PEG 400 に起因する死亡例はなく、血液学的及び臨床化学的検査に異常は見られなかった。2.5mL/kg 以上の投与群では雌雄共に軟便が見られたが、これは PEG 400 の緩下作用による。これらの中及び高投与群では摂餌量及び体重増加に軽度の低下が見られたが、これも小腸内に PEG 400 が大量存在することによる物理的なものと思われる。摂水量の増加は PEG 400 吸収に伴う血液浸透圧の上昇によるものだろう。尿濃度の増加、尿 pH の低下は少なくとも部分的には PEG 400 の吸収・代謝・排泄に関与する減少と思われる。多くの群で認められた腎重量の増加(絶対重量 and/or 相対重量)は PEG 400 の浸透圧効果又は代謝物によるものであろう。回復実験群においても雌では腎相対重量の軽度上昇が見られたが原因は不明である。組織の顕微鏡的観察では、腎や膀胱に変化は認められなかった。しかし、可逆性の軽度の腎毒性が 2.5mL/kg 群の雄及び 5.0mL/kg 群の雌雄で見られたが、これは蛋白、ビリルビン濃度の上昇、腎脈管系細胞の所見及び N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase 活性に基づく。<sup>4)</sup> (Hermansky et al., 1995)

- 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。<sup>1)</sup> (Smith et al., 1955)

#### 4 がん原性

該当文献なし。

#### 5 生殖発生毒性

- 5.1 難溶性、低アベイラビリティ又は適当な非経口的製剤を欠く化合物の毒性実験には代替賦形薬が使用される。新賦形薬の催奇形性については未知であることが多く、一般的に賦形薬として受け入れられるまでには評価しなくてはならない。今回、PEG 400、cremophor、carboxy-methylcellulose の 3 種の代替賦形薬を試験し、我々の研究室で最もよく使用される methylcellulose と比較した。Sprague-Dawley 系ラット及び New Zealand White ウサギを 1 群 10 匹宛用いた。ラットでは妊娠 6-17 日に 1mL/kg を、ウサギでは妊娠 6-18 日に 2mL/kg を胃管を用いて経口投与し、ラットでは妊娠 21 日目に、ウサギでは 28 日目に帝王切開した。被検物の濃度は PEG 400、cremophor 及び methylcellulose は 0.5%、carboxy-methylcellulose は 0.1%である。ウサギでは PEG 400、cremophor、carboxy-methylcellulose 群で軟便が観察された。被検物投与に関連する死亡例はなかった。体重、摂餌量及び生殖に関する種々のパラメーター(黄体数、着床数、吸収胚の数)は投与群間で類似した値を示した。軽度奇形の発生頻度については群間に多少の差が認められたが、いずれも生物学的に意義のあるものではなかった。外形、内臓及び骨格を観察した所見が提供されるであろう。今回の結果は、これら代替賦形薬の適合性を保障するものである。<sup>5)</sup> (Gupta et al., 1996)
- 5.2 新薬の毒性試験を行うためには、難溶性、低アベイラビリティ又は適当な非経口的製剤を欠く化合物の場合には適切な代替賦形薬を探す必要がある。しかし、新しい賦形薬の発生毒性に

については未知であることが多く、一般的に賦形薬として受け入れられるまでには評価しなくてはならない。今回、1 群 10 匹の Sprague-Dawley 系妊娠ラットを用い、0.5%の methylcellulose、PEG 400、cremophor 及び 0.1%の carboxy-methylcellulose を妊娠 6-17 日に 1mL/kg、胃管を用いて経口投与し、妊娠 21 日目に帝王切開した。被検物投与に関連した異常はなく、死亡例もなかった。体重、摂餌量及び生殖に関する種々のパラメーター(黄体数、着床数、吸収胚の数)は投与群間で類似した値を示した。外形及び内臓奇形には、群間に生物学的に有意な差は見られなかった。これらの結果は、新化合物の安全性試験にこれら代替賦形薬の使用を保障するものである。<sup>6)</sup> (Gupta et al., 1996)

## 6 局所刺激性

該当文献なし。

## 7 その他の毒性

- 7.1 カルバマゼパム、クロナゼパムのような抗癲癇薬は、固形製剤ではバイオアベイラビリティが低く、水に不溶である。このような薬剤を動物実験で使用するには溶剤としてしばしばアルコールが使用されるが、2 級及び特に 3 級アルコールには何らかの抗痙攣作用を有する可能性がある。そこで polyethylene glycol 400 (PEG 400) の有効性(抗痙攣作用)及び毒性について評価した。サルを用い、水酸化アルミニウムで痙攣を惹起し、PEG 400 を 1mL/hr の速度で 3-4 週間静注した。60%濃度の PEG 400 では痙攣発作の頻度を有意に抑制するが重篤な副作用も発現した。これらの結果は、抗痙攣薬の実験では PEG 400 又はこれに類似した溶媒を用いる時には評価を混同する可能性があることを示唆している。<sup>7)</sup> (Lockard et al., 1979)

## 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<sup>1)</sup> (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<sup>1)</sup> (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。<sup>1)</sup> (Fischer, 1978)

## 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>)
- 2) Bartsch W, Sponer G, Dietmann K, Fuchs G. Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat

- LD50 of ethanol, diethylacetamide, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, glycerine, N-methylpyrrolidone, polyethylene glycol 400, 1,2-propandiol and Tween 20. *Arzneimittelforschung*. 1976; 26(8): 1581-3.
- 3) Montaguti P, Melloni E, Cavalletti E. Acute intravenous toxicity of dimethyl sulfoxide, polyethylene glycol 400, dimethylformamide, absolute ethanol. And benzyl alcohol in inbred mouse strains. *Arzneimittelforschung*. 1994; 44(4): 566-70.
  - 4) Hermansky SJ, Neptun DA, Loughran KA, Leung HW. Effects of polyethylene glycol 400 (PEG 400) following 13 weeks of gavage treatment in Fischer-344 rats. *Food Chem. Toxicol.* 1995; 33(2): 139-49.
  - 5) Gupta U, Beaulieu J, Chapin HJ, Hagler AR, Hills-Perry P. Teratologic evaluation of alteranative vehicles: PEG 400, cremophor, carboxy-methylcellulose; comparisons with methylcellulose. *Teratology* 1996; 53(2): 111.
  - 6) Gupta U, Beaulieu J, Hills-Perry P. Developmental toxicity testing of alteranative vehicles: PEG 400, cremophor, carboxy-methylcellulose; comparisons with methylcellulose. *Toxicologist* 1996; 30(1 Pt 2): 192.
  - 7) Lockard JS, Levy RH, Congdon WC, DuCharme LL. Efficacy and toxicity of the solvent polyethylene glycol 400 in monkey model. *Epilepsia*. 1979; 20(1): 77-84.

## 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 4000

英名:Macrogol 4000

No.: 929

コード: 001602

CAS 登録番号: 25322-68-3

別名:ポリエチレングリコール 4000(105315)、Polyethylene glycol 4000

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 4000) □外原規  
 ■USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) ■EP(5)(Macrogols) ■FDA

最大使用量:

経口投与 604.8mg、静脈内注射 120mg、筋肉内注射 40mg、皮下注射 40mg、その他の注射 60mg、  
 一般外用剤 570mg/g、経皮 2164mg、吸入剤 45mg、舌下適用 320mg/g、直腸尿道適用 10g、眼  
 科用剤 10mg/g、耳鼻科用剤 150mg/g、歯科外用及び口中用 353mg/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 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	10.7 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	腹腔内	13.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット(♂)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット(♀)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
モルモット(♀)	経口	46.4 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ウサギ(♂)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>

## 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。<sup>1)</sup> (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 %)
<u>PEG 4000</u>	<u>4 %</u>	<u>体重減少</u>	<u>(8 %)</u>
PEG 6000	16 %	体重減少、腎重量増加	(24 %)

2.1.2 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)。<sup>1)</sup> (Smyth et al., 1947)

2.1.3 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。<sup>1)</sup> (Smith et al., 1955)

## 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。<sup>1)</sup> (Smyth et al., 1950)

## 2.3 イヌ

2.3.1 イヌに、PEG 400、PEG1540 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。<sup>1)</sup> (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 600

英名:Macrogol 600

No.: 930

コード: 103921

CAS 登録番号: 25322-68-3

別名:ポリエチレングリコール 600、Polyethylene glycol 600

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 600) 外原規  
USP/NF (28/23) (Macrogol) EP(5) (Macrogols) FDA

最大使用量:

経口投与 162 mg、静脈内注射 300 mg

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 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	35600mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	10200mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	経口	38100mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	経口	32600mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	経口	30500mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
モルモット	経口	28300mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ウサギ	経口	18900mg/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 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。<sup>2)</sup>(Smyth et al., 1955)

2.1.2 (参考)マクロゴール 200 又は 300 には他に 3 件のデータあり。

## 2.2 イヌ

該当文献なし。(参考)マクロゴール 200 には記載あり。

## 2.3 サル

該当文献なし。(参考)マクロゴール 200 には記載あり。

## 3 遺伝毒性

該当文献なし。(参考)マクロゴール 200 には記載あり。

## 4 がん原性

該当文献なし。

## 5 生殖発生毒性

該当文献なし。(参考)マクロゴール 200 には記載あり。

## 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 200 又は 300 には記載あり。

## 7 その他の毒性

### 7.1 抗原性

該当文献なし。(参考)マクロゴール 200 又は 300 には記載あり。

## 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 (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je19.htm>)
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Carpenter P C and Shaffer B. A Study of the Polyethylene Glycols as Vehicles for Intramuscular and Subcutaneous Injection. J. Am. Pharm. Assoc. 1952 41 27-29.



- 5) Leung HW 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.

## 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)

和名:マクロゴール 6000

英名:Macrogol 6000

No.: 931

コード: 001603

CAS 登録番号: 25322-68-3

別名:ポリエチレングリコール 6000(109877)、Polyethylene glycol 6000

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 6000) □外原規  
 ■USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) ■EP(5)(Macrogols) ■FDA

最大使用量:

経口投与 750mg、直腸腔尿道適用 4.05g、一般外用剤 75mg/g、経皮 308.8mg、舌下適用 80mg/g、  
 眼科用剤 5mg/g、歯科外用及び口中用 250mg/g、殺虫剤

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 LD<sub>50</sub>

マウス	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
マウス	腹腔内	5.9 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット	腹腔内	6.8 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット(♂)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ラット(♀)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
モルモット(♀)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>
ウサギ(♂)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 <sup>1)</sup>

## 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。<sup>1)</sup> (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 %)
<u>PEG 6000</u>	<u>16 %</u>	<u>体重減少、腎重量増加</u>	<u>(24 %)</u>

## 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:マクロゴール軟膏

英名:Macrogol Ointment

No.: 932

コード: 001604

CAS 登録番号:

別名:ポリエチレングリコール軟膏(105316)、Polyethylene glycol Ointment

収載公定書:

■JP(14) 薬添規 局外規 食添 粧原規・粧配規 外原規

■USP/NF(28/23)( Polyethylene glycol Ointment 組成は異なる) EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 980mg/g

該当文献なし。マクロゴール 400 とマクロゴール 4000 の混合物であるので、それらの項を参照。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

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)