

和名 ポリオキシエチレンオクタフェニルエーテル
英名 Polyoxyethylene Octylphenyl ether

CAS 9002-93-1
別名 ポリオキシエチレンオクタフェニルエーテル (15E.O.) (1103E5)、ポリエチレングリコールオクタフェニルエーテル、オクトキシノール、トリトンX、ポリ(オキシエチレン)オクタフェニルエーテル、Polyethylene octylphenyl ether、Polyethylene octyl phenyl ether、Poly(oxyethylene)octyl phenyl ether、Octoxynol、Octazynol、Octylphenyl ethoxylate、Polyethylene glycol octylphenyl ether、polyethylene glycol octyl phenyl ether、PEG octyl phenyl ether、PEG octylphenyl ether、Triton x

収載公定書 薬品類(2003) 界面活性剤・増粘剤(1999)
用途 界面活性剤、乳化剤

最大使用量
一般外用剤 50 mg/g、殺虫剤

JECEFAの評価
評価なし

単回投与毒性
吸入毒性の記載なし

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
シリアンハムスター	吸入	501 μg/器1g	Johnson ³⁾
ラット	経口	800~1600 mg/kg	Johnson ⁴⁾
マウス	経口	1800mg/kg	Johnson ⁴⁾
SCD ラット	経口	1.08 mL/kg	Johnson ⁴⁾
モルモット	経皮	>20 cc/kg	Johnson ⁴⁾
ラット	腹腔内	約100 mg/kg	Johnson ⁴⁾
マウス	腹腔内	約100 mg/kg	Johnson ⁴⁾

反復投与毒性
二重盲検試験にてマウスの腹腔内に0.2%オクトキシノールを1日0.2 mL、24日間投与した。対照群には0.2 mLの生理食塩水を投与した群と無処置の群があった。試験群のマウスの白血球数、あるいは腎臓、心臓、肺、胸腺の大きさに対照群との差はなかった。¹⁾(Caren and Brunmeier, 1986)

遺伝毒性
該当文献なし

発癌性
該当文献なし

生殖発生毒性
ラット

妊娠しているCDラットを1群に25匹ずつ割り付け、トリトンX-100を0%、12.5%、37.5%、100%のいずれかの割合で含む水溶液を4 mg/kg、1日6時間皮膚に密閉塗布し、これを妊娠第8日目~15日目まで実施した。母動物への影響(皮膚刺激性、妊娠中の体重低下、体重増加)は100%群のみに観察された。妊娠パラメータ(胎児の真体数など)に影響はなかった。胎児にも体重や外形奇形の発生頻度の上昇といった影響はなかった。しかし100%群の胎児区には、過剰な第14胸椎、弓、肋骨が見られ、さらに過剰な第15肋骨が1匹に見られた。また、100%群における骨格の重化は高い頻度発生していた。過剰肋骨は12.5%群と37.5%群にも見られ、胎児の無肋骨も37.5%群および100%群で多く見られた。母動物における無肋骨量は1日1.6 μ/kgであった。仔動物の無肋骨量は不明である。²⁾(Leung and Neepser-Bradley, 1998)

胎児が器官形成期にある妊娠中のCDラットの皮膚に1日530 mg/kg、1600 mg/kg、あるいは4270 mg/kgのオクトキシノールを塗布するか、または1日70 mg/kgあるいは340 mg/kgのオクトキシノールを含む飼料を与えた。母動物に生じる毒性に関連した試験項目は臨床観察、体重、臓器の重量、目の採取量であった。胎児については体重および外形、内臓、骨格の異常について検討した。塗布4270 mg/kg群の母動物では皮膚剥離、腫瘍および肋骨から発生する過剰肋骨の形成が見られた。このほかに見られた骨格の異常は、上肢肋骨、舌骨、肋骨弓における骨化不良の発生率の低下であった。経口340 mg/kgの母動物から出生した仔動物では、2匹に内臓の異常と睾丸の位置の異常が見られた。また、塗布1600 mg/kg群および塗布4270 mg/kg群の仔動物には無肋骨が観察された。³⁾(Leung and Ballantyne, 1999)

催奇形性を検討する目的で、妊娠しているSD COBS CDラットの腹内に0.5mg/kg(臨床用量の3分の2)または5 mg/kg(臨床用量の8倍)のオクトキシノールを妊娠第8日目~15日目の間に連日投与した。対照として無処置群、sham群、媒体の投与群が用意された。母体毒性、母動物の生殖パラメータ、胎児毒性、ならびに外形、内臓、骨格の奇形および発生異常に関しては、処置群と対照群間に有意差が得られなかった。⁴⁾(Sead, Kirisch, Kaplan, and Rodwell, 1984)

| PageTop

皮膚刺激性
該当文献なし

その他の毒性
抗原性

モルモットを使った皮膚光感作性試験では、陰性コントロールとしてポリオキシエチレンオクタフェニルエーテルが検討された。この試験の条件下で、ポリオキシエチレンオクタフェニルエーテルに軽度の刺激性があることがわかった。⁴⁾(Buehler and Newmann, 1985)

二重盲検試験にてマウスの腹腔内に0.2%オクトキシノールを1日0.2 mL、24日間投与した。マウスをヒツジの赤血球で2回免疫感作し、尾から血液を採取した。対照群には0.2 mLの生理食塩水を投与した群と無処置の群があった。試験群のマウスの白血球数、あるいは腎臓、心臓、肺、胸腺の大きさに対照群との差はなかった。投与後18日に検定した血清中の免疫グロブリンGおよび免疫グロブリンMは無処置の対照群よりも高かった。¹⁾(Caren and Brunmeier, 1986)

その他
ラットを用い、小腸に生じる傷害について検討した。ラットの腸にトリトンX-100を塗布し、腸管における乳酸脱氢酵素(LDH)と粘膜炎の放出を調査した。対照群には生理食塩水を塗布した。LDHの放出率は、トリトンX-100群の空腸および結腸のほうが対照群よりも高かった。粘膜炎の放出率はトリトンX-100群のほうが対照群よりも高かったが、有意差は得られなかった。また、トリトンX-100で塗布したのちに生理食塩水を塗布すると、粘膜炎およびLDHの放出率が投与前値に戻った。組織学的傷害は、LDHおよび粘膜炎の放出率に比例していた。¹⁾(Oberle et al., 1995)

ヒトにおける知見
該当文献なし

引用文献

- 1) Caren LD, Brunmeier V. Polyethylene glycol nonylphenyl ether. Toxicol Lett. 1987; 35 (2-3): 277-84
- 2) Leung HW, Neepser-Bradley TL. Developmental toxicity of Triton X-100 by cutaneous dosing of CD rats.

Toxicologist. 1986 Mar; 30(1 Pt 2): 181

3) Leung HW, Ballantyne B. Developmental toxicity evaluation of rats dosed orally or cutaneously with octoxynol-9. Journal of Applied Toxicology. 1999; 19(4): 267-273

4) Buehler EV, Newmann EA, Parker RD. Use of the occlusive patch to evaluate the photosensitive properties of chemicals in guinea-pigs. Food Chem Toxicol. 1985 Jul; 23(7): 689-94

5) Sead DJ, Kirisch RM, Kaplan LL, Rodwell DE. Teratology of intravaginally administered contraceptive jelly containing octoxynol-9 in rats. Teratology. 1984 Aug; 30(1): 25-30

6) Johnson W Jr. Final report on the safety assessment of octoxynol-1, octoxynol-3, octoxynol-5, octoxynol-6, octoxynol-7, octoxynol-8, octoxynol-9, octoxynol-10, octoxynol-11, octoxynol-12, octoxynol-13, octoxynol-16, octoxynol-20, octoxynol-25, octoxynol-30, octoxynol-33, octoxynol-40, octoxynol-70, octoxynol-9 carboxylic acid, octoxynol-20 carboxylic acid, potassium octoxynol-12 phosphate, sodium octoxynol-2 ethane sulfonate, sodium octoxynol-2-sulfate, sodium octoxynol-8 sulfate, and sodium octoxynol-9 sulfate. Int J Toxicol. 2004; 23 Suppl 1: 59-111.

7) Oberle RL, Moore TJ, Krummel DA. Evaluation of mucosal damage of surfactants in rat jejunum and colon. J Pharmacol Toxicol Methods. 1995 Apr; 33(2): 75-81

| PageTop

| メニュー |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ポリオキシエチレン(3)ポリオキシプロピレン(17)グリコール
英名名 Polyoxyethylene(3)Polyoxypropylene(17) Glycol

CAS
別名 プルロニックL-31、ユニールP10DP-208
収載公定書 薬品規(2003) 外原規(2006)
用途

最大使用量
その他の外用

以下については該当文献なし

- ☐ 単回投与毒性
- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 発癌性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見
- ☐ 引用文献

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(38)グリコール
英名名 Polyoxyethylene(54) Polyoxypropylene(38) Glycol

CAS 9003-11-6
別名 プルロニックP85(109275)、ボロクサマー235(111402)、プルロニック、ユニールP
収載公定書 薬品規(2003)
用途 安定(化)剤、可溶(化)剤、発泡剤

最大使用量
一般外用剤 40mg/g、歯科外用及び口中用 40mg/g

以下については該当文献なし

- ☐ 単回投与毒性
- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 発癌性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見
- ☐ 引用文献

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ポリオキシエチレンオレイルエーテルリンジエタノールアミン
英名名 Polyoxyethylene Oleylether Diethanolamine Phosphate

CAS
別名
収載公定書
用途 基剤

最大使用量
一般外用剤 32mg/g

以下については該当文献なし

- ☐ 単回投与毒性
- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 発癌性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見
- ☐ 引用文献

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ポリオキシエチレンオレイルアミン
英名名 Polyoxyethylene Oleyl Amine

CAS 24835-93-8
別名 PEG-15 Oleamine, Polyethylene Glycol (15) Oleyl Amine, Polyoxyethylene (15) Oleyl Amine, Ethomean O/25, Jeetox O-15, Nikkol TAMNO-15, Prottox O-15
収載公定書 外原規(2006)
用途 界面活性剤

最大使用量
一般外用剤 10mg/g

以下については該当文献なし

- ☐ 単回投与毒性
- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 発癌性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見
- ☐ 引用文献

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

取 名 ポリオキシエチレンセチルエーテル
英 名 Polyoxyethylsela Cetylether

CAS 9004-65-9
別 名 ポリオキシエチレンセチルエーテル(2E.O.)(105344)、同(5.5E.O.)(105347)、同(7E.O.)(109889)、同(10E.O.)(109184)、同(15E.O.)(105343)、同(20E.O.)(105345)、同(23E.O.)(108820)、同(25E.O.)(109045)、同(30E.O.)(105346)、同(40E.O.)(109319)、ポリエチレングリコールセチルエーテル(2E.O.X)(111258)、ポリエチレングリコール1000モノセチルエーテル(008802)、ニッコールBC-207X(104528)、ニッコールBC5.5(111728)、セトマクロゴール1000(110239)、Polyethoxy cetyl alcohol、Polyethyleneglycol hexadecyl ether、Brij 52、Brij 58、Brij 58、Ceteth
取 載 公 定 書 薬 品 規 程 (2003) 外 原 規 (2006)
用 途 安 定 (化) 剤、界 面 活 性 剤、乳 化 剤、溶 解 補 助 剤

最大使用量
一般外用剤 70mg/g、重層固形薬適用 30mg/g

Ⅰ 急性投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
Ceteth-2 マウス	口経口	>25.1g/kg	¹⁾ STN International 1998;1991
Ceteth-10ラット雄 ラット雌	口経口	3.5g/kg 2.5g/kg	¹⁾ STN International 1998;1991
Ceteth-20ラット	口経口	3.5g/kg	¹⁾ STN International 1998;1991

Ⅱ 反復投与毒性
該当文献なし

Ⅲ 遺伝毒性
Ceteth-20: in vitro スポットテスト(E.ColiでのTn9の転位)において、転位を3倍増加させたが、パルミチン酸添加でその作用は消失した。このことから、この転位作用は阻害なしと認められていると思われる。¹⁾ (Detta et al. 1983)

Ⅳ 発癌性
該当文献なし

Ⅴ 生殖発生毒性
該当文献なし

Ⅵ 局所刺激性
皮膚刺激性
Ceteth-2、Ceteth-10: 濃度1、5、10、60および100%のCeteth-2およびCeteth-10(0.3g)をニューージーランド白ウサギの毛剃りした腹部に毎日塗付した。投与の媒体として水、親水性軟膏およびベトログラムを用いた。

塗付3日後、1および5% Ceteth-2(媒体:ベトログラムまたは親水性ベトログラム)群で、紅斑および浮腫が見られた。同様の変化が1および5% Ceteth-10(媒体:水、親水性軟膏またはベトログラム)群でも観察された。10% Ceteth-2およびCeteth-10(媒体:ベトログラム)群において、肥厚がみられ、紅斑および浮腫が10% Ceteth-2およびCeteth-10(媒体:水)群で見られた。80% Ceteth-2(媒体:親水性ベトログラムあるいは水)群に肥厚が見られ、60% Ceteth-10(媒体:親水性軟膏あるいは水)群でも同様の変化が見られた。100% Ceteth-2およびCeteth-10では、肥厚が出現した。

塗付10日後、全ての試験濃度で持続した変化が観察された。顕著な刺激性がCeteth-2群で確認された。つまり、5% Ceteth-2(媒体:ベトログラム)群では強度の紅斑および浮腫、10% Ceteth-10(媒体:ベトログラム)群で、強度の高角質化を起した。10% Ceteth-10(媒体:ベトログラムあるいは親水性軟膏)および60% Ceteth-2(媒体:親水性ベトログラム)群では、亀裂および病変開口が見られた。100% Ceteth-2およびCeteth-10では、重度の亀裂および病変開口が見られた。病変像は肉眼的に一致した。

一方、媒体単独では、親水性軟膏基剤では刺激を起さず、ベトログラムおよび親水性ベトログラムは紅斑および浮腫を起した。¹⁾(Mezei et al. 1998)

Ⅶ 眼刺激性
Ceteth-2:ウサギを用いる眼刺激性試験では、2.5% Ceteth-2は試験1日目に平均刺激スコア1(最大110)を示し、2日目には、反応は見られなかった。¹⁾ (CTFA 1974)

Ⅷ その他の毒性
溶血性
Ceteth-20:ラット赤血球を用いて溶血性を8μM-1.1mMで調べた。全ての濃度で完全溶血が見られた。¹⁾ (Azaz et al. 1981)

Ⅷ ヒトにおける知見
100mLのポリオキシエチレンセチルエーテルを閉塞性ポリプロピレンチャンパーに入れて、健康者の前腕の手のひらへ24時間塗付した。チャンパーを取り除いた後、部位を水道水で洗い流し、柔らかいペーパータオルでたたいて乾かした。4時間後から20-23度、相対湿度55-70%の状況下に最低20分おいて熱室的、非侵襲性的な方法で評価した。皮膚水分欠如はほとんど認められず、軽度紅斑が認められた。²⁾ (K-P. Wilhelm 2001)

Ⅸ 引用文献
1) Andersen FA Final report on the safety assessment of Ceteth-1, -2, -3, -4, -5, -6, -10, -12, -14, -15, -16, -20, -24, -25, -30, and -45 Int. J. Toxicol. 1999; 18(5): 1-8
2) K-P. Wilhelm, et al. Quantitative assessment of primary skin irritants in vitro in a cytotoxicity model: comparison with in vivo human irritation tests British Journal of Dermatology 2001; 145: 709-714

和名 ポリオキシエチレンステアリエーテルリン酸
英名 Polyoxyethylene Stearyl Ether Phosphate

CAS
別名
収載公定書 外原規(2008)
用途 乳化剤

□ 最大使用量
一般外用剤 10mg/g

以下については該当文献なし

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 感原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

和名 ポリオキシエチレンセトステアリエーテル
英名 Polyoxyethylene Cetyl/Stearyl Ether

CAS
別名 GETARETH-20, 12
収載公定書 外原規(2008)
用途 乳化剤

□ 最大使用量
一般外用剤 25mg/g

以下については該当文献なし

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 感原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

和名 ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム(SE.O.)
英名 Sodium Polyoxyethylene Cetyl ether Phosphate

CAS
別名
収載公定書 薬協規(2003)
用途 乳化剤

□ 最大使用量
一般外用剤 40mg/g

以下については該当文献なし

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 感原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

和名 ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート
英名 Polyoxyethylene Sorbitan Monolaurate

CAS
別名 ポリソルベート20
収載公定書
用途 溶解補助剤, 界面活性剤, 乳化剤

□ 最大使用量
静脈注射 80mg, 筋肉内注射 80mg, 皮下注射 80mg, 一般外用剤 0.025mg/g, 殺虫剤

以下については該当文献なし, 詳細は[ポリソルベート20]を参照.

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 感原性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

和名 ポリオキシエチレンセトリン油
英名 Polyoxyethylene Castor Oil

CAS 81768-85-0
別名 ポリオキシエチレングリセリルトリシノレート, PEG castor oil, Cremophor EL, Polyoxyethylene 35 castor oil
収容定容量 500g(2000)

最大使用量
静脈内注射 4.85g(酸化エチレンの平均付加モル数約35)、一般外用剤 10mg/g

単回投与毒性
該当文無し

反復投与毒性
マウス

PEGヒマシ油(分子量不明): CD-1マウス(20匹/性/群)に10%PEGヒマシ油(分子量不明)を90日間飲水法で投与した。対照群には脱イオン水を与えた。一般状態を1日2回、体重を1週間に観察した。死亡例はなかった。投与群の最終体重では、対照群と比較して有意差は認められなかった。腎および肝臓は有意に高く、腫瘍は有意に低かった。血液学検査でヘマトクリット(%)および多形核白血球の値が有意に低く、白血球化学検査でカルシウム(%)およびクレアチニン(%)が高くなり、血中尿酸値も高かった。メスではコレステロールおよびアルブミンの値を、オスはアルカリフォスファターゼの値が高められた。(Borzelleca et al. 1985)

ラット
PEG-40ヒマシ油: Sherman-Wistarラット(15匹/群)に、0.01, 0.04, 0.16, 0.64, 2.5および5.0% (投与開始時は10%を使用)のPEG-40ヒマシ油を腹腔注射で90日間投与した。対照群は換食を食んでいないエサを与えた。体重および投与量を毎日測定した。試験前に雌雄各2匹から採血を行い、試験中は定期的に同様に採血した。8週後に、一層ラット(オス/メスそれぞれ2匹)をそれぞれ、組織学的に観察した。投与期間終了後にも一層ラット(オス/メスそれぞれ2匹)をそれぞれ、試験1週目に、10%群のラットにおいて血液採取がなかったため、試験濃度は5.0%に減量した。

体重増加、尿量および血液検査は対照群とほぼ同じであった。肉眼的検査および顕微鏡的検査においては8週や90日目でも有意な差は認められなかった。(Industrial Biology Research and Testing Laboratories)

PEGヒマシ油: SDラットに、0.5%PEGヒマシ油(分子量不明)を採水法で13週間投与した。死亡例はなかった。対照群と比較して、有意な体重増加の差は認められなかった。腎の相対重量は対照群とほぼ同じ値を示した。生化学的、血液学的および病理学的パラメータにおいて、有意差は認められなかった。(Vilaneuve et al. 1985)

ウサギ
PEG-35ヒマシ油: ウサギに25%PEG-35ヒマシ油水溶液の4.0mL/kg(1.0g/kg)を、5日間連続して耳静脈に注射した。対照群には同量の生理食塩水を投与した。体重は毎日測定し、試験前および試験5日目に血液学的検査を行った。試験は投与後、5、8、12日目に使用動物を分けて実施した。一般状態は5日間の観察はなかった。試験前値および対照群と比較した顕著な変化として、ヘモグロビン含量の増加がみられた。試験後は、尿量やその他の有害な肉眼的変化は認められなかった。同様のデザインで別ロットのPEG-35ヒマシ油を4匹のウサギに投与し、7日目に試験したところ、1匹に腎臓の肥大が見られたのみで、肉眼的、病理学的検査で異常はなかった。(1) (BASF)

その結果、生殖能、肉腫発生、出生後体重、胎児生存率に影響は認められなかった。(Lane 1982)

PEG-30ヒマシ油: アルビノICRマウスにPEG-30ヒマシ油を含む生食溶液(PEG-30ヒマシ油: 生食=1:8)10mL/kgを腹腔注射した。対照群には生理食塩水を投与した。3週間の検体投与後に追加させ、妊娠期間および授乳期間中にわたって投与を行い、出生児の発育状態について評価した。計5つの飼育群を使用した。各飼育群は無作為に8匹に減少させ、誕生日後から検体の終日投与を行った。7日から21日目に、出生児の体重を測定し、種々の神経行動学的検査を実施した。出生児は、種々の体重増加および神経行動学的発育を示した。(Uhing et al. 1993)

PEG-35ヒマシ油: Swiss Webster近交マウスから経口8.5日目に胎児を取り出し、PEG-35ヒマシ油の130 μmLを含む増地の中で24時間発育させた。培養後7日、胎児の生存性を観察し、生存していた胎児のみを用いて奇形性を検討した。44匹の胎児のうち、3例が神経管の欠損、顔面アーチおよび頭蓋骨の異常を有していた。平均胎数数は24.2、平均胎長(頭頂部から尻まで)は2.25で、平均たん白含量は1胎児につき88.5 μgであった。(Uhing et al. 1993)

皮膚刺激性
皮膚刺激性

PEG-35ヒマシ油: アルビノウサギの毛剃りした背中や外耳に、PEG-35ヒマシ油を20時間以上塗付した。軽度な一過性の刺激性が報告された。(1) (BASF)

Cremophor EL: マウスにCremophor EL(非希釈)0.05mLを皮下投与した場合、非常に小さな皮膚病変を起しただけであった。病変は0.05cm以下のもので、治療せずに9日後には完全に消失した。以上より、Cremophor ELは、希釈せずに用いた場合に軽度な水疱形成性を有する。(Dr. RT 1994)

眼刺激性

PEG-35ヒマシ油: ウサギの眼の結膜に50%PEG-35ヒマシ油(0.05mL法、媒体: アセトン)を点眼した。軽度の刺激性と涙液が見られた。なお、30%アセトンは刺激性を示さなかった。(1) (BASF)

その他の毒性

抗原性

皮膚刺激性

PEG-35ヒマシ油: モルモットの背中に0.1%PEG-35ヒマシ油を10日間注射した(1x0.05mL: 9x0.1mL)。その13日後、検体を頸部に投与した(1x0.05mL)。感作試験時には、投与部位に軽度の発赤(刺激性)がみられたものの、感作能は陰性であった。(1) (BASF)

PEG-35ヒマシ油: 感作誘導のためにモルモットの腹部に、アセトンに溶かした50%PEG-35ヒマシ油を10日間塗布投与した。その12日後、5%PEG-35ヒマシ油を再度塗布した。12時間後に刺激性を観察した。感作誘導時には、皮膚の発赤(刺激性)が軽度見られたが、感作能は陰性であった。(1) (BASF)

PEG-35ヒマシ油: 感作誘導のためにDunkin-Hartleyモルモット(雌雄各10匹)の背中に、PEG-35ヒマシ油0.5mLを連続して10回皮下投与した。投与部位に刺激性パッチを48時間貼った。無発赤の12日間後に、0.5mLのPEG-35ヒマシ油を腹部へ再投与した。48時間後に肉眼的検査を実施したところ、股わきの反応がオスの60%にメスの50%に見られた。しかし、肉眼的検査では感作性の証拠は観察されなかった。以上より、PEG-35ヒマシ油は、感作性物質ではないと考えられた。(1) (Tachon et al. 1983)

アナフィラキシー様反応

Cremophore EL: 13匹のイヌ(麻酔下)を用いて、20%Cremophor EL(4.3+0.82mL)を30mL/hrの速度で点滴を行った。7匹のイヌにおいて、Cremophor EL投与後に、胸腔肺コンプライアンス、心拍数、全身性動脈圧、肺圧(肺動脈圧、肺毛細血管楔入圧、網膜動脈圧)、心拍出量、心拍数および白血球数を測定した。測定時期は、点滴終了時、終了後5、10、30および150分後である。残りの6匹のイヌにおいては、点滴終了時および点滴後10、30、90および150分後に全身動脈圧、心拍出量、および血液量を測定した。さらに点滴前および点滴後2、5、10、30、90および150分後に血漿ヒスタミンおよびケトコラミンも調べた。点滴終了時および点滴終了後5、10および30分後に顕著な持続する著しい全身性動脈圧の減少(それぞれ、-68、-71、-70および-43%)および肺毛細血管楔入圧、網膜動脈圧および心拍出量の減少(点滴終了時に-78%、点滴終了150分後に-32%)がみられた。心拍出および全身性血管抵抗性には著しい変化は認められなかった。点滴終了時、点滴終了7分後および10分後では、肺血管抵抗性は増加していた(それぞれ、+73、+54および+40%)。血漿容量は点滴終了10分後および30分後には減少していた(それぞれ、-28および-30%)。胸腔肺コンプライアンスは減少した(点滴終了時、-44%)。心拍数および白血球数は顕著に減少した。血漿セトコラミン(点滴開始10分後、+1214%)、血漿エドニブリンおよびリズニブリンは、顕著な持続性の増加が認められた。6匹のイヌにおいては、皮膚の紅斑および手足および口輪の浮腫が発現した。これらの所見はヒトにお

PEG-35ヒマシ油: 0.5mLおよび0.1mLのPEG-35ヒマシ油をウサギおよびモルモットに筋注投与した(右・左わき腹に交互)(計10匹)。筋肉の刺激性や、収縮性毒性は認められなかった。筋肉組織の組織学検査では、再収縮性特徴の特異的異物反応が投与部位に観察されたが、一過性のものであった。(1) (BASF)

イヌ

Cremophor-EL: イヌに、0.5mL/kgのCremophor-ELを連日静注投与した。その結果、皮膚の潰瘍、股関節周囲浮腫および静注中や注射後の首のゆれなど通常のアレルギーを示す症状を承認する症状がみられた。白血球数および血清アルブミン(総コレステロール、トリグリセリドおよび総脂質)の増加があった。逆に、白血球リポタンパク(%)の減少が認められた。組織病理学検査では、脾臓およびリンパ節において組織学的増加が見られた。(Dr. RT 1994)

PEG-30ヒマシ油: PEG-35ヒマシ油: ビーグル(雌雄各1匹/群)にPEG-30およびPEG-35ヒマシ油(0.5mL/kg)を30日間静注投与した。対照群には0.9%生理食塩水を投与した。毎日毒性の徴候を観察し、9、18、23および31日目に採血を行った。31日目に検体を行った。一般状態として、両化合物投与群に以上の皮膚の浮腫性腫れ、耳の皮膚の紅斑および腫脹のゆれや腫脹などがみられた。これらの変化は、PEG-35ヒマシ油群において顕著にみられた。最初の10日間のみ流涎の増加が両群に見られた。PEG-30ヒマシ油投与群では白血球減少が見られ、PEG-35ヒマシ油投与群では白血球増加が観察された。総コレステロール、トリグリセリド、総脂質およびケトコラミンの増加が見られた。電気泳動パターンでは、α-リポタンパク(%)の減少があり、β-リポタンパクの増加が見られた。脂質およびリポタンパク値の変化はPEG-35ヒマシ油投与群のほうがより顕著であった。組織学的検査では、脾臓、リンパ節、肝臓および腎臓の多量脂肪が観察された。(1) (Hacker et al. 1981)

PEG-35ヒマシ油: イヌに50%PEG-35ヒマシ油、1.0mLを筋注投与(右および左わき腹に交互)した(計11匹)。皮膚の斑状発赤が投与部位に観察されたが、収縮性毒性や肉眼的病変は認められなかった。(1) (BASF)

PEG-40ヒマシ油: イヌに0.04、0.64、5.0%PEG-40ヒマシ油を経口投与して90日間投与した。対照群には通常の食料を与えた。対照群と比較して、体重増加、尿量、血液検査値および剖検データに異常は認められなかった。(1) (Industrial Biology Research and Testing Laboratories)

急性毒性

PEG-35ヒマシ油: ICRマウスに0.03、0.3、3%PEG-35ヒマシ油を0.1mL/g 経口投与して、小規模試験を実施した。結果は陰性であった。(1) (Au et al. 1991)

皮膚毒性

マウス

PEGヒマシ油(分子量不明): A/Jマウスに2%PEGヒマシ油(分子量不明)の0.2mLを8週間投与した(投与群: 20匹/群、陽性対照群: 40匹/群)。1群は、1週間に3回8週間投与し、その他の群では、同じ投与レジメンで投与日には1日2回の投与をした。陽性対照群として、PEGヒマシ油+BzP(Benzol(a)pyrene)を投与した。ヒマシ油の両投与群において、腫瘍の有意な差は見られなかった。試験中に2匹のマウスのみが死亡した。腫瘍反応は2投与群間で差がなかったため、2群を併合してデータ処理した。被験物質投与群では、29%のマウスが腫瘍を有しており、1匹あたりの平均腫瘍数は0.32であった。へん平上皮細胞腫瘍や非腫瘍癌を有しているマウスはなかった。BzP投与群においては、死亡例が4例あり、マウスの81%が腫瘍を有していた。1匹あたりの平均腫瘍数は1.42で、92%のマウスが非腫瘍癌のへん平上皮腫瘍を有していた。(Robinson et al. 1987)

ラット

PEG-30ヒマシ油: SDラット(オス29匹)に10%PEG-30ヒマシ油の1mLを1週間に3回腹腔注射で18週間投与した。さらに、その後の10週間は1週間に1回腹腔注射し、77週目にラットを屠殺した。以下の腫瘍がみられた: 良性肝腫瘍(1)、ケラトアキントーマ(1)、下腿体腫瘍(4)、前立腺の上皮肉腫(1)、精巣のライディン細胞癌(1)、耳の筋線維肉腫(1)、肺動脈肉腫(1)、脾臓肉腫(2)、乳腺腫瘍(1)、皮下粘膜炎(1)、皮下粘膜炎(2)、および副腎腫瘍(1)。しかしながら、これら腫瘍発現に関する背景データの正常範囲に反して記載がない。(Fiala et al. 1984)

生殖毒性

マウス

PEG-30ヒマシ油: ICRマウスに、1%PEG-30ヒマシ油水溶液を飲水法で投与して、多世代生殖試験を行った。

けるアナフィラキシー様反応および/あるいはアナフィラキシー反応の報告で観察されたものと非常に類似している。(1) (JH Gaudy 1987)

腎臓毒性

PEG-35ヒマシ油: SDラットの単層腎臓を用い、200 μLのPEG-35ヒマシ油を100mLの灌流液に加え、130分灌流した。対照群として灌流液のみを用いた。腎行動態および尿細管機能の連続測定を3時間かか行て行った。PEG-35ヒマシ油投与では、3時間後著しい尿量吸収が起こり、腎血流量および糸球体濾過率が、それぞれ45%および28%に減少した。統計的に有意な増加が、腎臓血管抵抗性においてみられた。以上より、PEG-35ヒマシ油は、尿細管に直接的な毒性影響を有していると考えられた。(1) (Hirsch et al. 1987; Besarab et al. 1987)

PEG-35ヒマシ油: Wistarラットに0.7mg/kg/分PEG-35ヒマシ油を2時間静注インフュージョン投与した。血圧には影響があったが、腎動脈の血管収縮が起こり、腎血流量および糸球体濾過率が50%減少した。(1) (Thiel et al. 1988)

細胞毒性

PEG-30ヒマシ油: ラット肝細胞を0.083%-1.0%PEG-30ヒマシ油で5時間処理したところ、細胞毒性が、0.25%から1.0%濃度で観察された。以上より、最大作用量は、0.125%であった。(1) (Nassberger et al. 1991)

PEG35ヒマシ油: プタ、腎上皮細胞、LLC-PKを用いて0.01-0.1%で処理したところ、細胞内形質への異常がみられた。(1) (Nassberger et al. 1991)

ヒスタミン遊離作用

PEG-30ヒマシ油: PEG-35ヒマシ油: イヌに静注投与したところ、ヒスタミン遊離作用を示した。PEG-35ヒマシ油はプタにおいてもこの作用がみられた。(1)

アジュバント性

PEG-35ヒマシ油: アジュバント性を3つの群(モルモット-BSA-皮膚反応、Swissマウス-SRBC-足趾の腫れ、Swissマウス-SRBC-マゲルマリンの値)で調べたところ、PEG-35ヒマシ油は強力な細胞免疫のアジュバントであった。(1) (Descozes et al. 1983)

ヒトにおける知見

20%PEG-35ヒマシ油に溶解した薬剤の静注投与試験を過去に受けた事がある8人の男性が、PEG-35ヒマシ油、0.15mL/kgを10分間にわたって静注投与された。ヒスタミン分析のために、注射1、5、10、20および30分後に採血を行った。血圧および心拍数を観察した。血漿ヒスタミンの増加、血圧や心拍数への影響はなかった。(1) (Deonick et al. 1973)

引用文献

- 1) Anonymous Final report on the safety assessment of PEG-30, -33, -35, -38, and -40 castor oil and PEG-30 and -40 hydrogenated castor oil, Int. J. Toxicol. 1997; 16(3): 289-308
2) JH Gaudy The effects of cremophor EL in the anesthetized dog, Can J Anaesth 1987; 34(2): 122-129
3) Dr. Rt. Pharmacology and toxicology of Cremophor EL diluent Ann. Pharmacotheor 1994; 28(Sup. 5): 11-14

和名 ポリオキシエチレンラノリン
英名 Polyoxyethylene Lanolin

CAS 81780-81-8
別名 水溶性ラノリン、ポリオキシエチレンラノリン(17.E.O)、ポリオキシエチレンラノリン(70.E.O)
収載公定書 薬高規(2003)
用途 基剤、乳化剤、溶解補助剤

E 最大使用量
一般外用剤 20mg/g

以下については該当文献なし

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 腐食性
- 生体発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

|メニューへ|

和名 ポリオキシエチレンラノリンアルコールエーテル(SE.O)
英名 Polyoxyethylene Lanolin Alcohol Ether(SE.O)

CAS 81701-20-8
別名 ポリオキシエチレンラノリンアルコール(5.E.O)
収載公定書 薬高規(2003) 外原規(2006)
用途 分散剤

E 最大使用量
一般外用剤 50mg/g

以下については該当文献なし

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 腐食性
- 生体発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

|メニューへ|

和名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
英名 Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil

CAS
別名 ポリオキシエチレングリセリルトリオキシステアラート、PEG-n-Hydrogenated castor oil
収載公定書 外原規(2006)
用途 可溶(化)剤、基剤、懸濁(化)剤、乳化剤、賦形剤、分散剤、溶解補助剤

E 最大使用量
経口投与450mg、静脈内注射400mg、一般外用剤 200mg/g

以下については該当文献なし。【ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60】を参照。

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 腐食性
- 生体発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

|メニューへ|

和名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10
英名 Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 10

CAS 81788-85-0
別名 ポリオキシエチレングリセリルトリオキシステアリン酸10
収載公定書 薬高規(2003)
用途 基剤、乳化剤、溶解補助剤

E 最大使用量
一般外用剤 81mg/g

以下については該当文献なし。【ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60】を参照。

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 腐食性
- 生体発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

|メニューへ|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home](#) | [Top](#) | [menu](#) |

和名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5
英名 Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 5

CAS 81788-85-0
別名 ポリオキシエチレングリセリントリオキステアリン酸5
収載公定書 薬品規(2003) 外原規(2006)
用途 乳化剤

最大使用量
経口投与 180μg、一般外用剤 15mg/g、歯科外用及び口中用 9mg/g

以下については該当文献なし。【ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60】を参照。

- ☐ 単回投与毒性
- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 腐原性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見
- ☐ 引用文献

[メニューへ](#)

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home](#) | [Top](#) | [menu](#) |

和名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油100
英名 Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 100

CAS 81788-85-0
別名 ポリオキシエチレングリセリントリオキステアリン酸100
収載公定書 薬品規(2003) 外原規(2006)
用途 塗料剤

最大使用量
その他の外用 2.5mg/g

以下については該当文献なし。【ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80】を参照。

- ☐ 単回投与毒性
- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 腐原性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見
- ☐ 引用文献

[メニューへ](#)

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home](#) | [Top](#) | [menu](#) |

和名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40
英名 Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 40

CAS 81788-85-0
別名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(40E.O.)、ポリオキシエチレングリセリントリオキステアリン酸40
収載公定書 薬品規(2003)
用途 高剤、コーティング剤、乳化剤、分散剤、溶解補助剤

最大使用量
経口投与 180μg、一般外用剤 15mg/g、歯科外用及び口中用 9mg/g

以下については該当文献なし。【ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80】を参照。

- ☐ 単回投与毒性
- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 腐原性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見
- ☐ 引用文献

[メニューへ](#)

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home](#) | [Top](#) | [menu](#) |

和名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20
英名 Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 20

CAS 81788-85-0
別名 ポリオキシエチレングリセリントリオキステアリン酸20
収載公定書 薬品規(2003) 外原規(2006)
用途 界面活性剤、乳化剤

最大使用量
一般外用剤 30mg/g

以下については該当文献なし。【ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60】を参照。

- ☐ 単回投与毒性
- ☐ 反復投与毒性
- ☐ 遺伝毒性
- ☐ 腐原性
- ☐ 生殖発生毒性
- ☐ 局所刺激性
- ☐ その他の毒性
- ☐ ヒトにおける知見
- ☐ 引用文献

[メニューへ](#)

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 ポリソルベート40
英名 Polysorbate 40

CAS 9005-68-7
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

収載定書 薬品類(2003) USP/NF(27/22)
用途 乳化剤、崩壊剤

最大使用量
経口投与 5.9mg

IEC/JECAの評価
無毒性量:ラット: 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.²⁾
*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

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>38,400 mg/kg	Brandner, 1973 ¹⁾
ラット	静脈内	1,580 mg/kg (雄 2,320, 雌 1,350)	Brandner, 1973 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
長期投与試験は、1群15~20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%濃度投与で実施されている。対照群と比較して、試験群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、甲状腺、胃下垂体、唾液腺、副腎、膀胱、肝臓、腎臓、骨髄、心臓、精巣、リンパ節、筋肉。¹⁾ (Wick & Joseph, 1958)

以下については該当文献なし

- 遺伝毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性

局所刺激性

ポリオキシエチレンソルビタンエステル類(Tween20, 21, 40, 60, 80, 81, 85, 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)

その他の毒性

和名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80
英名 Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 80

CAS 81788-85-0
別名 ポリオキシエチレンオキシステアリン酸トリグリセリド(80E.O.)、ポリオキシエチレンオキシステアレートトリグリセリド(80E.O.)、ポリオキシエチレングリセリドポリオキシステアリン酸80、Polyoxy 80 Hydrogenated Castor Oil

収載定書 薬品類(2003)
用途 安定(化)剤、界面活性剤、可溶(化)剤、基剤、懸濁(化)剤、コーティング剤、乳化剤、溶解剤、溶剤補助剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、溶剤

最大使用量
経口投与 1.2g、静脈内注射 500mg、筋肉内注射 500mg、皮下注射 500mg、脊椎腔内注射 200mg、一般外用剤 54mg/g、経皮 20mg/g、舌下適用50mg/g、医薬品尿導管 40mg、眼科用剤 5mg/g、歯科外用及び口中用 30mg/g、その他の注射 12g

単回投与毒性

ラット
1群5匹のラットに10及び100mg/kgのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80を単回静脈内投与した。血漿中ヒスタミン濃度を測定するために、投与前、投与後10分、30分及び60分に採血した。動物の一般状態を投与後60分まで観察した。その結果、アナフィラキシー様症状又は血漿中ヒスタミン濃度の上昇は見られなかった。¹⁾ (Hisatomi et al, 1993)

モルモット

1群5匹のモルモットに10及び100mg/kgのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80を単回静脈内投与した。血漿中ヒスタミン濃度を測定するために、投与前、投与後10分、30分及び60分に採血した。動物の一般状態を投与後60分まで観察した。その結果、アナフィラキシー様症状又は血漿中ヒスタミン濃度の上昇は見られなかった。¹⁾ (Hisatomi et al, 1993)

ウサギ

5匹のウサギに100mg/kgのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80を単回静脈内投与した。血漿中ヒスタミン濃度を測定するために、投与前、投与後10分、30分及び60分に採血した。動物の一般状態を投与後60分まで観察した。その結果、アナフィラキシー様症状又は血漿中ヒスタミン濃度の上昇は見られなかった。¹⁾ (Hisatomi et al, 1993)

イヌ

1群5匹のビーグル犬に、0.625、1.25、2.5又は10mg/kgのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80を単回静脈内投与した。投与液量は5mL/kg、投与速度は10mL/minである。0.625mg/kgでは変化は見られなかったが、1.25mg/kg以上の用量で、発赤、腫脹、掻痒、血圧低下及び血漿中ヒスタミン濃度の上昇が用量依存的に観察された。最高用量の10mg/kgでは、発赤及び腫脹が投与直後から60分間にわたり観察され、投与10分後からは掻痒及び自発運動の低下が見られた。また、投与10分及び30分後の血圧が投与前血圧の、それぞれ87.7及び65.9%に低下した。これらの変化は、血漿中ヒスタミン濃度の上昇を伴っていた(投与前の0.24ng/mLに比べ、投与後10分及び30分では561及び277ng/mL)。¹⁾ (Hisatomi et al, 1993)

サル

3匹のサルに50mg/kgのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80を単回静脈内投与した。血漿中ヒスタミン濃度を測定するために、投与前、投与後10分、30分及び60分に採血した。動物の一般状態を投与後60分まで観察した。その結果、アナフィラキシー様症状又は血漿中ヒスタミン濃度の上昇は見られなかった。¹⁾ (Hisatomi et al, 1993)

該当文献なし

ヒトにおける知見

ポリオキシエチレンソルビタンエステル類(Tween20, 21, 40, 60, 80, 81, 85, 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 Additives Series No. 5, Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, With Hith Org. techn. Rep. Ser., 1974, No.539 (accessed; Nov.2003.)

反復投与毒性

該当文献なし

遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ菌TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌WP2uvrA	313~5000 µg/plate	陰性	Hirai et al, 1997 ²⁾
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来細胞	78~5000 µg/plate	陰性	Hirai et al, 1997 ²⁾
染色体異常 (in vivo, 小核試験)	BDF1雄マウス、腹腔内投与	2000mg/kg	陰性	Hirai et al, 1997 ²⁾

以下については該当文献なし

- 発癌性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

引用文献

1) Hisatomi A, Kimura M, Meeda M, Matsumoto M, Ohara K, Noguchi H. Toxicity of Polyoxyethylene hydrogenated castor oil 80 (HCO-80) in experimental animals. J. Toxicol. Sci. 1993, 18 (Supplement B): 1-9.
2) Hirai O, Miyamae Y, Zaizen K, Miyamoto A, Takashima M, Hattori Y, Ohara K, Mino Y. Mutagenicity tests of polyoxyethylene hydrogenated castor oil 80 (HCO-80). J. Toxicol. Sci. 1994, 1: 89-98.

和名 ポリソルベート85
 英名 Polysorbate 85

CAS 8005-71-4
 別名 ポリオキシエチレンソルビトリスチレート、トリスチアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、POE (20) sorbitan triacetate, polyoxyethylene (20) sorbitan triacetate, Polysorbate 85, Tween 85

収載公定書 薬品類(2003)
 用途 乳化剤

最大使用量
 一般外用剤 20mg/g

JECFAの評価
 無毒性量:ラット: 逆経口投与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 bw²⁾
 *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⁾

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>40,000 mg/kg	Brandner, 1973 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
 経口投与試験は、1群15~30匹のラットを用いて、ポリオキシエチレン(20)ソルビタン三ステアリン酸塩の2%濃度投与で実施されている。対照群と比較して、試験経投与に関連した異常はみられなかった。さらに、免疫に関する項目、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、腎臓、胸腺、胸腺、副甲状腺、前立腺、胃下腺、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⁾ (Culver et al., 1951)

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%濃度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%濃度では異常はみられなかった。10%及び20%濃度では多くの動物、特に雄で下痢がみられた。20%濃度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。(Oser & Oser, 1957a; Oser & Oser, 1958a, 1958b, 1957b)¹⁾

遺伝毒性
 該当文献なし

発癌性
 該当文献なし

生殖発生毒性

該当文献なし

皮膚刺激性

ポリオキシエチレンソルビタンエステル類(Tween20, 21, 40, 60, 81, 85, 80, 81, 85)は、ウサギの負傷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⁾ (Trean et al., 1987)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

ポリオキシエチレンソルビタンエステル類(Tween20, 21, 40, 60, 81, 85, 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⁾ (Trean et al., 1987)

参考文献

1) WHO Food Additive Series No. 5, Sixteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wild Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No.539 (accessed: Nov.2003,)

2) Ema M, Izumi T, Kawasaki H, Kanoh S. Teratology study of tween 80 in rats. Drug Chem Toxicol. 1988;11:249-250.

和名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50
 英名 Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 50

CAS 61788-85-0
 別名 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(50 E.O.)、ポリオキシエチレングリセリルトリオキシステアリン酸50
 収載公定書 薬品類
 用途 可溶(化)剤、基剤、乳化剤、分散剤、溶解補助剤

最大使用量
 静脈内注射 500mg、筋肉内注射 500mg、一般外用剤 25mg/g

以下については該当文献なし。[ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50]を参照。

- 急性投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性
- 皮膚刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 参考文献

和名 ポリビニルアルコール(完全けん化物)
英名 Fully Hydrolyzed Polyvinyl Alcohol

CAS 9002-89-5
別名 ポバール、

収載定書 薬法規(2003) USP/NF(27) EP(4)
用途 結合剤

E 最大使用量
経口投与49mg

F JECFAの評価
ADI: 50 mg/kg/日 (低吸収性、消化管毒性がみられないことを考慮し、限定された毒性試験成績のみで設定した。ラットを用いた90日間反復投与毒性試験、並びにラットを用いた多世代生殖毒性試験の無作用用量: 5000 mg/kg/日, 安全係数: 100)

Ⅴ 単回投与毒性

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	参考文献
マウス	NA	皮下	>300	JSCI 1968
マウス	NA	経口	>1500	JSCI 1968
マウス	雌雄	腹腔内	2000-4000	Burford & Chappel 1968
マウス	雌雄	経口	>4000	Burford & Chappel 1968
マウス	NA	経口	14700	Zaitsev, et al 1986
ラット	雄	経口	>10000	Hazleton Laboratories 1959
ラット	NA	経口	>20000	Zaitsev, et al 1986
ラット	雄	経口	>21500	Hazleton Laboratories 1959
ラット	NA	経口	>5000	CTFA 1980
ラット	NA	経口	>15000	CTFA 1980
イヌ	NA	経口	>20000	Hazleton Laboratories 1959

Ⅵ 反復投与毒性

マウス
30例のマウスにポリビニルアルコールの100, 500, 1000 mg/kgを26週間投与した。一般状態、体重増加量に変化はみられなかった。胃腸管、心臓、肺、腎臓、脾臓、甲状腺、脾臓に組織学的変化は認められなかった。(Japanese Standard of Cosmetic Ingredients, 1988) ¹⁾

1群50例のマウス、2群計100例に25%ポリビニルアルコール水溶液の20μLを30日間経口投与した。投与後、1群はそのま

Ⅶ 発癌性

1群100例の雌性B6C3F1マウスに0.25%ポリビニルアルコール水溶液の20 mLを週5日、104~105週間経口投与した。対照群として経口投与群及び非処置対照群を設定した。PVAの分子量は24000、けん化度68%であった。がん原性を示唆する結果は認められなかった。本試験はNTP Technical Report Review Sub-Committeeによる再評価の対象となった。経口投与による試験と比較して、本試験の妥当性は限定的であった。(National Toxicology Program 1980) ¹⁾

Ⅷ 生殖発生毒性

多世代生殖毒性試験

P0及びF1世代共に1群雌雄28例のラットにポリビニルアルコールの0, 2000, 3500, 5000 mg/kgを連続投与した。交配開始はP0では85日齢、F1では89日齢とした。投与は交配前70日間、交配期間14日間及び授乳までの期間とし、雄の初検は分娩14日後に実施した。F1児及びF2児の身体発達検査及び体重測定は生後4, 7, 14及び21日に実施し、21日には無作為に抽出したF1児の生殖パラメータについての検査を行った。すべての親動物の初検を行い、1群雌雄各5例については、病理組織学的検査(生殖系組織、肝臓、腎臓、脳)を行い、雄では精子検査も実施した。F1児及びF2児は初検し、F2の精巣、精巣上体、睪丸、卵管、子宮・膣の器官重量を測定した。

親動物の初検において異常は認められなかった。P0及びF1親動物の2000 mg/kg/日以上群の雄で異変異常及び下腹部の汚れが観察された。この変化については、先に実施した90日間反復投与毒性試験でもみられており、飼料中に高濃度に含まれる非吸収物質によるものであり、PVAの直接毒性を示唆する変化ではないと判断した。統計学的に有意な体重増加量の低下がP0動物の2000及び5000 mg/kg/日群でみられたが、3500 mg/kg/日群の雄、P0雌動物及びF1動物では統計学的に有意な低下は認められなかった。投与量の増加が授乳期間中を除きP0及びF1動物の3500 mg/kg/日以上の群で認められた。P0及びF1動物の生殖能及び生殖パラメータ、F1及びF2児の生殖パラメータ及び授乳において、PVA投与に関連した異常は認められなかった。無毒性量は5000 mg/kg/日と考えられた。

以下については該当文献なし

- Ⅱ 局所刺激性
- Ⅲ その他の毒性
- Ⅳ ヒトにおける知見

Ⅸ 引用文献

1) WHO food additives series: 52, polyvinyl alcohol (JECFA 52, 2004).

まけージに戻し、他の1群は雄群が下になるように保定器に入れ数分間拘束した。投与は30日間行った。対照群の50例には脱イオン水を同様投与した。被験物質投与に起因した病変は認められなかった。(NTP, 1998) ¹⁾

ポリビニルアルコール スポンジを雌性Bar Harbor C57マウスの皮下に埋植した。処置後、1, 3, 5, 8, 9及び16週に生検を行った。埋植期間の経過に伴い、生検ごとにスポンジの抽出が困難になった。少量のコラーゲン様物質を伴った線維芽細胞の成長がスポンジの内部に浸透がみられた。スポンジへの血管浸透が6週の特徴と認められた。埋植部位周囲に毒性変化はみられなかった。本試験は公表論文であり、評価に適した原データは存在しない。(Moore & Brown, 1952) ¹⁾

ラット

1群雌雄各20例のSD系ラットにポリビニルアルコールの0, 2000, 3500, 5000 mg/kg/日を90日間経口投与した。試験はGLPに準じて実施した。1群雌雄各10例について、神経行動学的検査(投与0及び88~91日)並びに採血(投与28, 58, 85~88日)を行った。

本試験において死亡はみられなかった。下腹部の汚れを伴う異変異常が、3500 mg/kg/日以上の群の雄でみられたが、非吸収性物質を高濃度に含む飼料を摂取した影響であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。投与量は試験期間を通して対照群と同等もしくは程度の増加を示した。体重、神経行動学的検査、血液学的検査(凝固素を含む)、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学手検査において異常は認められなかった。無毒性量は5000 mg/kg/日と考えられた。(Huntingdon Life Sciences, 2000a) ¹⁾

Ⅹ 遺伝毒性

in vitro及びin vivo遺伝毒性試験において、ポリビニルアルコールの遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

試験の種類	試験系	被験物質	濃度/投与量	結果	参考文献
<i>In vitro</i>					
復帰突然変異 ^a	ネズミチフス菌 TA1537, TA98, TA100	PVA ^a	10000 mg/plate	陰性	Shibuya, et al 1985 ^d
復帰突然変異 ^a	ネズミチフス菌 TA97a, TA98, TA100, TA102	PVAを含む歯科用接着剤	500 mg/plate	陰性	Schwellkl, et al 1988 ^d
復帰突然変異 ^a	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA98, TA100	PVA	5000 mg/plate	陰性	Huntingdon Life Sciences 2000b
復帰突然変異 ^b	ネズミチフス菌 TA1537	PVA	7500 mg/plate	陰性	Huntingdon Life Sciences 2000b ^e
復帰突然変異 ^a	大腸菌VPA uvrA/pKM101	PVA	5000 mg/plate	陰性	Huntingdon Life Sciences 2000b ^e
染色体異常	チャイニーズハムスターV79細胞	PVAを含むST-Film ^a	0.0075 mg/mL	陰性	Shibuya, et al 1985 ^d
遺伝子突然変異	マウスリンパ瘤LS178Y細胞	PVA	5000 mg/mL	陰性	Huntingdon Life Sciences 2000c ^e
<i>In vivo</i>					
小核	マウス(骨髄)	PVAを含むST-Film ^a	158 mg/kg		Shibuya, et al 1985 ^d
小核	マウス(骨髄)	PVA	2000 mg/kg		Huntingdon Life Sciences 2000d ^e

PVA = ポリビニルアルコール; ST-Film = PVAを含む歯科用接着剤の商標名; ^a = 代謝活性化存在下及び非存在下; ^b = 代謝活性化存在下; ^c = 分子量、けん化度不明; ^d = 公表論文より新報; ^e = GLP適用試験

和名 ポリプロピレングリコール2000
英名 Polypropylene Glycol 2000

CAS 25322-69-4
別名 (P)PGL(2000) グリコール, Polypropylene, PPG
収載公定書 薬品類(2003) 外用薬(2006) (P)PGL(2000)
用途 潤滑補助剤

最大使用量
一般外用剤 0.2g/mL

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	腹腔内	3,800mg/kg (PPG2000)	Shideman and Procita (1951) ¹⁾
イヌ	静脈内	100mg/kgで肉腫の発生なし(PPG2000)	Shideman and Procita (1951) ¹⁾

ポリプロピレングリコール2000の主な類似体のLD50

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット 雄	経口	640mg/kg (PPG1200)	FDA(1992) ²⁾
ラット 雄	経口	4.47g/kg (PPG2025)	Shaffer et al.(1951) ³⁾
ラット 雄	腹腔内	9.76g/kg (PPG2025)	Shaffer et al.(1951) ³⁾
ラット	静脈内	0.71g/kg (PPG2025)	Shaffer et al.(1951) ³⁾
ウサギ	経皮	20mL/kg 24時間適用により死亡せず(PPG2025)	Shaffer et al.(1951) ³⁾

反復投与毒性

ラット
ラット(体重、系統、試験数は不明確)に、0.1~3%のポリプロピレングリコール2000を100日間経口投与した(50~1,500mg/kg/dayに相当)。0.1%から1.0%のポリプロピレングリコール2000の濃度では、有害事象は認められなかった。最高用量群では軽度の成長と体重の増加が抑制された。⁴⁾ (American Industrial Hygiene Association, 1980)

ラット(体重、系統、試験数は不明確)に、275~501mg/kg/dayのポリプロピレングリコール2000を90日間経口投与した。有害な組織病理学的、血液学的、薬理学的な作用は認められなかった。最高用量において有意差は認められませんが、体重抑制が観察された。⁴⁾ (American Industrial Hygiene Association, 1980)

ウサギ
PPG2000を1、5及び10mL/kgをウサギ(体重、動物種不明)に、24時間/日、5日間/週で3ヵ月間反復経皮投与した。1mL/kg群では、PPG2000投与による変化はみられなかった。5及び10mL/kg投与群では軽度の体重増加の抑制が認められた。血液学的検査、臓器重量及び病理学的検査において異常は認められなかった。⁴⁾ (American Industrial Hygiene Association, 1980)

イヌ
イヌ(体重、試験数は不明確)に、528~810mg/kg/dayのポリプロピレングリコール2000を90日間経口投与し

た。有害な組織病理学的、血液学的、薬理学的な作用は認められなかった。最高用量において有意差は認められませんが、体重抑制が観察された。⁴⁾ (American Industrial Hygiene Association, 1980)

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 腐食性
- 生殖発生毒性

局所刺激性

ウサギ

ウサギの結膜部に過量のポリプロピレングリコール425、1025または2025を点眼したところ、各々の液体を投与した5匹中の1又は2匹に炎症程度の傷が観察されたに過ぎない。ポリプロピレングリコール425、1025または2025は、無害な物質として分類された。³⁾ (Shaffer et al.,1951)

ウサギの両眼の結膜部に、無希釈のポリプロピレングリコール1200を0.1mL点眼し、片方のみ点眼した。両眼の結膜刺激、角膜損傷、レンズの損傷などを観察した。殆どの場合、液体は極めて僅かな不快感と炎症程度の結膜刺激を示した。点眼後の症状は、点眼後24時間で解消された。³⁾ (FDA, 1992)

ウサギの腹部皮膚にポリプロピレングリコール425、1025または2025を単回あるいは4時間以内に計8回適用したが、皮膚刺激性は観察されなかった。³⁾ (Shaffer et al.,1951)

無希釈のポリプロピレングリコール1200の皮膚刺激性をウサギ(体重2.3kg)を用いて評価した。液体(1~2mL)は、別にテープ密封された容器で固定された吸収性の綿によって、無傷の皮膚面と貼り付いた腹部皮膚面に適用された。適用期間は、無傷面では毎日3日間と貼り付いた面では5日間/週の間であった。反復適用(5日間/週)は、外耳の内表皮に行った。無傷面では反応は観察されなかった。貼り付いた面では、僅かに感じられる紅腫と炎症程度の刺激が観察された。外耳の内表皮面への反復適用後も皮膚損傷は確認されなかった。²⁾ (FDA, 1992)

その他の毒性

該当文献なし

ヒトにおける知見

合計300人が、無希釈のポリプロピレングリコール2000の継続的な反復皮膚適用を受けた。1例も皮膚刺激や過敏症が出現しなかった。⁴⁾ (American Industrial Hygiene Association, 1980)

引用文献

- 1) Shideman FE, Procita L. Some pharmacological action of polypropylene glycols of average molecular weight 400, 750, 1200 and 2000. J. Pharmacol. 1951; 103: 293-305
- 2) Food and Drug Administration. Food additive safety profile. Section E. Safety of the food additive Polypropylene Glycol 1200. 1992 Submitted by FDA: FOI request dated 5/4/92
- 3) Shaffer CB, Carpenter CP, Critchfield FH, Nair JM, Franke FR. A toxicological study of some polypropylene glycols. AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1951; 3: 448-453
- 4) American Industrial Hygiene Association. Workplace environmental exposure level guide. Polypropylene glycols. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1980; 41: A53-A55

和名 ポリビニルアルコール(部分けん化物)
英名 Partially Hydrolyzed Polyvinyl Alcohol

CAS
別名
収載公定書 薬品類(2003) USP/NF(27/22)
用途 安定(化)剤、可溶(化)剤、基剤、結合剤、コーティング剤、粘着剤、粘着増強剤、潤滑補助剤、粘着剤、粘着化剤

最大使用量
経口投与 200mg、一般外用剤 35mg/g、眼科用剤 10mg/g、歯科外用及び口中用 20mg/g、殺虫剤 30mg/g

以下については該当文献なし。【ポリビニルアルコール(完全けん化物)】を参照。

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 腐食性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見
- 引用文献

和名 ポリ塩化ビニル
英名 Polyvinyl Chloride

CAS 9002-88-2
別名
収載規定書 薬品類(2003) EP(4)
用途 塗料、結合剤

最大使用量
一般外用剤

単回投与毒性

ポリ塩化ビニル(PVC)プラスチックの加熱分解産物の毒性及び肺への影響をモルモットを用いて検討した。PVC樹脂及びPVC製品試料(工業製品、電気絶縁製品)の加熱分解産物を単回吸入投与し、死亡率、並びに肺機能(換気量、呼吸数、食道内圧)、酸化酵素活性(APD, AH, NPSH, Glutathione)及び肺重量の変化について検査した。いずれの群においてもPVC投与に関連した呼吸数及び肺コンプライアンスの増加、気道抵抗の低下が認められた。肺機能に対する影響がみられたが、生化学的パラメータに大きな変動は認められなかった。¹⁾

Water系水性ラットにPVC粒子の10及び50 mg/kgを単回気管内投与した。投与2, 7, 28及び90日後に各8例/群を解剖し、LDH活性、BALF中たん白濃度及び細胞数、肺重量の測定並びに病理組織学的検査を行い、肺の障害及び炎症の有無について検討した。投与2日後の検査では肺の炎症及び障害がみられたが、90日後には回復が認められた。PVC中の残留成分の影響について明らかにすることはできなかった。²⁾

生理食塩液に懸濁したポリ塩化ビニル粉体の25 mgを経ラットの気管内に単回投与し、肺組織中の酵素活性及び肺の病理組織学的変化について、投与180日後まで経時的に検査した。2種類のエネルギー関連酵素(コハク酸デヒドロゲナーゼ(SDH)及びATPase)活性は投与30日をピークに上昇し、その後徐々に低下し、投与150日には対照群と同等の値を示した。3種類の加水分解酵素(酸性ホスファターゼ、βグルクロニダーゼ及びRNase)活性はそれぞれ投与60日、90日及び30日をピークに上昇しその後低下したが、投与180日においても完全には回復しなかった。病理組織学的検査では、粉体投与初期に急性の炎症性変化がみられ、その後、肉芽腫形成病変が認められた。³⁾

反復投与毒性

PVC粉末の13 mg/m³をラット及びモルモットには12ヵ月間、サルに22ヵ月間、吸入投与(1日6時間、週5日間)した。投与期間終了後、剖検を行った。サルでは肺機能検査を投与9, 14, 22ヵ月に実施した。病理組織学的検査では、すべての動物の肺でPVC粒子を捕捉した肺動脈マクロファージの集積がみられたが、線維化、細胞浸潤は認められなかった。肺機能検査において、PVC投与の影響は認められなかった。本試験条件下において、PVC粉末の吸入投与により良性的な腫瘍が誘発された。⁴⁾

以下については該当文献なし

- Ⅰ 遺伝毒性
- Ⅱ 発原性
- Ⅲ 生殖発生毒性
- Ⅳ 局所刺激性
- Ⅴ その他の毒性

Ⅵ ヒトにおける知見

適用
その他

スウェーデンとノルウェーにおいて、同じ試験デザインを用いてプラスチック工場に勤務する女性を対象とした妊娠に関する患者対照研究を実施した。プラスチック工場に勤務する妊婦において、死産、胎児死亡、低体重児、奇形が認められた。オッズ比の増加がPVCプラスチック工場でみられたが、オッズ比は低温プラスチック製造で熱処理プラスチック製造より高かった。ステンプラスチック、ポリウレタンプラスチック工場ではオッズ比の増加は認められなかった。すべての工場がこの調査に参画しているわけではなく、標準数も少ないことから、この結果は慎重に評価しなければならない⁵⁾。

プラスチック工場における職業的曝露と自然流産との関連性について、患者対照研究を実施した。塩化ビニルもしくはステンを原料とした重合プラスチックもしくは熱処理プラスチック製造に係わる従業員において、自然流産発現リスクの増加は認められなかった⁶⁾。

ニュージャージーの2つのPVC工場の周辺の住民を対象に、選択した先天異常について患者対照研究を実施した。工場からの距離が遠い住民において、中枢神経系先天異常発生のオッズ比の低下が認められ、塩化ビニルの排出が多い施設周辺の住民においてオッズ比の増加がみられたが、統計学的有意差は認められなかった⁷⁾。

職業的曝露と精巣発がん率との関連性についての患者対照研究を実施した。患者において精上皮腫及び胎生期精巣癌がみられ、PVC曝露の増加に関連したオッズ比の増加が認められた。停留精巣及び精巣炎患者を除外すると、さらに発がんリスクが増加するものと推察された⁸⁾。

引用文献

- 1) Jesger RJ et al: Thermal decomposition products of PVC plastics: effects on guinea pig lung mechanics and pulmonary mixed function oxidase activity; Am Ind Hyg Assoc J 43(12), 900-907, 1982.
- 2) Xu H, et al: Pulmonary toxicity of polyvinyl chloride particles after a single intratracheal instillation in rats. Time course and comparison with silica; Toxicology and Applied Pharmacology 194, 111-121, 2004.
- 3) Agarwal DK et al: Some biochemical and histopathological changes induced by polyvinyl chloride dust in rat lung; Environmental Research 18, 333-341, 1978.
- 4) Groth DH, et al: Pneumoconiosis in animals exposed to poly(vinyl chloride) dust; Environmental Health Perspectives 41: 73-81, 1981.
- 5) Ahlberg G Jr et al: Delivery outcomes among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway; Am J Ind Med 12: 507-17, 1987.
- 6) Lindbohm R et al: Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry; Am J Ind Med 8:579-88, 1985.
- 7) Rosenman KD, Rizzo JE, Conomos MG, Halpin GJ: Central Nervous System Malformations in Relation to Two Polyvinyl Chloride Production Facilities; Arch Environ Health 44: 279-282, 1989.
- 8) Hardell L, Ohlson CG, Fredrikson M: Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study; Int J Cancer 73:828-30, 1987.

参考ポリ塩化ビニル製医薬品添加剤の使用について:平成14年10月31日村医薬品・医療用具等安全性情報182号

題名 ホルマリン
英名 Formalin

CAS 50-00-0(ホルムアルデヒド)
別名 ホルムアルデヒド液、Formaldehyde Solution
収容定容 JP15(USP/NF27/22, formaldehyde solution) EP(4, formaldehyde solution)
用途 安定(化)剤、保存剤、防腐

最大使用量
皮下注射 0.05mg、殺虫剤

Ⅱ. 単回投与毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50 (mg/kg体重), 文献. Rows include Rat (oral), Rabbit (oral), Dog (skin), Rat (inhalation), and Rat (inhalation).

*詳細不明

Ⅲ. 反復投与毒性

ラット
ラット及びマウスのグループに、ホルムアルデヒドを夫々150mg/kg、100mg/kgまでdose upして91日間経口投与した。...

経口のWistar系ラットに、0、1、10又は20ppmのホルムアルデヒドを1日8時間、1週間に5日間、13週間連続した。...

1群経口投与の5週齢ラットに、飲料水に混入してホルムアルデヒド(AA)又はホルムアルデヒド(FA)を4週間投与した。...

1群経口投与の70匹のWistar系ラットに、飲料水に混入したホルムアルデヒドを24ヶ月間投与した。投与量は、雄では0、12、15、82mg/kg、雌では0、13、21、109mg/kgであった。...

1群経口投与の20匹のWistar系ラットに、飲料水に混入してホルムアルデヒドの0、0.02、0.10又は0.50%溶液を24ヶ月間投与した。...

Wistar系経口投与ラットに、ホルムアルデヒドの0、1、2ppmを1日8時間の連続吸入又は2、4ppmを30分毎の間歇吸入を1日8時間、13週間続けた。...

ハムスター、ラット、サル
1群8匹の雄性カニクイザル、1群経口投与の20匹のFischer344系ラット及び経口投与の10匹のシリアンゴールデンハムスターに、22時間/日、7日間/週で28週間、ホルムアルデヒドを吸入曝露した。...

Ⅳ. 遺伝毒性

Toxinnet 資料

Table with 6 columns: 経路の種別, 試験系, TA100, S9, 結果, 文献. Rows include various bacterial tests and mammalian cell tests.

Table with 4 columns: 獲得突然変異, 試験系, 結果, 文献. Rows include Ames test results for various bacterial strains.

ラットを用い、ホルムアルデヒドの短期間投与によるin vivo突然変異試験(精子形成異常試験及び性染色体異常試験)を行った。...

1 Page Top

Ⅴ. 慢性毒性

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, 用量、期間, 結果, 文献. Rows include chronic toxicity studies in rats and mice.

Table with 4 columns: ラット, 経路, 用量、期間, 結果, 文献. Row shows a study in rats with inhalation exposure.

雄性シリアンゴールデンハムスターに、ホルムアルデヒドの10 ppmを5日間/週で、生涯にわたって吸入投与した。...

1群経口投与の120匹のFischer344系ラット及びC57BL/6xC3Hf1系マウスに、ホルムアルデヒドの0、0.2、0.5、1.3、14.3 ppmを6時間/日、5日間/週、24ヶ月間吸入曝露した。...

Ⅵ. 生殖発生毒性

50系妊娠ラットの妊娠8-20日に、ホルムアルデヒドの0、5、10、20又は40 ppmを8時間/日吸入曝露した。...

妊娠10日目のラットの胚-胎児の半水中にメタノール及びその代謝物であるホルムアルデヒド及び縮合ナトリウムをin vitroで曝露させた。...

妊娠ラットの妊娠8-15日にホルムアルデヒドの1、2.5、5.0、7.5及び10mgを腹腔内注射した。ホルムアルデヒド投与により胎仔数は減少し、胎児体重は増加した。...

35日齢の雄性ウズラ75例に、37%のホルムアルデヒド溶液の0、2.5、5.0、10.0、20.0 mL/kgを1日量として毎日2週間経口投与した。...

Ⅶ. 局所刺激性

ホルムアルデヒド及びウサギ皮膚に対する刺激性を、単回閉塞貼布及び反復塗布により検討した。...

その他の毒性

心・神経系に対する作用

ベントリル錠下投下のラットに0.01mL/kg/minのホルマリンを点滴注入した。動脈圧、心拍数、末梢抵抗は急激に低下し、注入開始59.9±6.0分後に死亡した。心電図の異常化として、洞性不整脈及び房室性不整脈がみられた。システインの付加注入によりこれらの障害は軽減され、生存時間は2倍以上になった。N-アセチル-L-システイン及び重炭酸ナトリウムでは改善作用は認められなかった。In vitroの抽出心筋標本においてもホルマリンは、心拍数、心収縮力を低下させ、システインは拮抗作用を示した。²⁰ (Strubelt et al., 1990)

免疫系に対する影響

雄性ラットにホルムアルデヒドの0、20、40及び80 mg/kgを28日間強制経口投与し、免疫細胞に対する影響について検討した。体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定(胸腺、脾臓、腎臓)に加えて、細胞数(脾臓、リンパ節)、病理組織学的検査(脾臓、胸腺、リンパ節、肝臓、腎臓、小腸、大腸)、免疫組織化学的検査(脾臓、リンパ節)を実施した。免疫細胞検査として、血液凝集反応、ヒツジ赤血球に対する抗体産生能、生体防御機能(殺菌作用)、食食活性について検討した。最高用量の80 mg/kg群では軽度であるが有意な体重減少がみられた。リンパ節重量は投与群で有意に増加した。しかし、リンパ系組織の細胞数に影響はみられなかった。²¹ (Vargova et al., 1993)

生殖系に対する影響

ラットに10mg/kgのホルムアルデヒドを30日間投与した結果、精子の数、運動性及び生存力に有意な低下が見られた。更に精巣、前立腺のDNA含量及び前立腺、副精巣の組織蛋白にも低下が見られた。²² (Majumder & Kumar, 1995)

行動に対する影響

15、30、45及び60日齢のラットに、ホルムアルデヒドを1、10及び50mgを腹腔内注射し、行動に及ぼす影響をオープンフィールドで検討した。本剤投与により、殆どの例でオープンフィールドでの活動性は有意に減少した。いくつかの例外を除き、これらは探索行動に際して、情動行動も変化した。これらの影響はラットの日齢と共に増加した。²³ (Malek et al., 1997)

神経系に対する影響

40匹のWistar系ラットを用い、迷路試験を行った。各13匹には2.6又は4.0ppmのホルムアルデヒドを1日10日間、週7日間、90日間吸入させた。対照群14匹には水蒸気を同様に処置した。投与群では対照と比較し、餌を摂るまでの時間はより長く、失敗回数も多かった。²⁴ (Pitten et al., 2000)

腎臓に対する影響

1群B匹のSD系ラットを使用し、A群には自動切断機に使用する量の20倍のホルムアルデヒドをラット尾静脈から注射した。B群では同100倍量を、C群では対照として生理食塩水を同様に処置した。血液検査(尿素、クレアチニン量)は投与24及び48時間後に、尿検査(LDH)は24時間後にを行った。投与48時間後にはラットを剖検し、腎臓を調べた。結論として、通常の自動切断機の臨床用量及びその100倍量のホルムアルデヒドの投与は、病理組織学的に腎障害を来さない。また、血液及び尿検査においても有意な変化はみられなかった。²⁵ (Boj et al., 2003)

口ヒトにおける効果

15名の病院職員を2群に分け二重盲検法により0又は2ppmのホルムアルデヒドを40分間、湿度23℃、室温50%の部屋で暴露した。その5分後に10分間の運動負荷を行った後暴露することを更に2回繰り返した。24時間後にPEFR(ピーク呼気流量)を測定した。暴露後は4日間の経過で変化はなかった。平均FEV1(1分間呼気量)は3%以上変化する事はなかった。PEFRの結果からも運動性の閉塞性変化は認められなかった。暴露期間は一過性であり、眼への刺激が最もしばしば見られる訴えであった。結論として、2ppmのホルムアルデヒド暴露は急性及び過敏性の肺機能障害を来さず、刺激症状もきわめてわずかであった。²⁶ (Schachter et al., 1987)

引用文献

- 1) OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 14; Formaldehyde, March 2002.
- 2) Johansen FR, Levinskas GJ, Tageris AS. Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral

- 22) Contreras KM, Harris C. Embryotoxicity of methanol, formaldehyde and sodium formate in the rat conceptus in vitro: exposure by direct intraspruic microinjection. *Toxicologist* 1995; 15(1): 183
- 23) Malek FA, MOortiz KU, Paul I, BienengrOber V, FenghDanel J. Physical and motoric development of rats prenatal formaldehyde exposure. *Teratology* 1998; 58(1): 23A
- 24) Anwar MI, Khan MZ, Muhammad G, Bachaya A, Baber AM. Effects of dietary formalin on the health and testicular pathology of male Japanese quail(*Coturnix coturnix Japonica*). *Vet. Hum. Toxicol.* 2001; 43(6): 330-3
- 25) Krysiak B. [Evaluation of the irritative action of formaldehyde and glutaraldehyde.] *Med. Pr.* 1998; 47(2): 143-9. Polish.
- 26) Strubelt O, Brasch H, Pentz R, Younes M. Experimental studies on the acute cardiovascular toxicity of formalin and its antidotal treatment. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1990; 28(2): 221-33
- 27) Vargova M, Wagnerova J, Lisakova A, Jakubovsky J, Gajdova M, Stolcova E, Kubova J, Tulinska J, Stanclova R. Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. *Drug Chem. Toxicol.* 1993; 18(3): 259-75
- 28) Majumder PK, Kumar VL. Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 39(1): 80-2
- 29) Malek FA, MOortiz KU, Paul I, BienengrOber V, FenghDanel J. Influence of formaldehyde on the open field behavior of rats. *Teratology* 1997; 56(6): 399
- 30) Pitten FA, Kramer A, Hermann K, Bremer J, Koch S. Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol. Res. Pract.* 2000; 198(3): 193-8
- 31) Boj JR, Marco I, Cortes O, Canalde C. The acute nephrotoxicity of systemically administered formaldehyde in rats. *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2003; 4(1): 18-20
- 32) Schachter EN, Witak TJ Jr, Brody DJ, Tosun T, Beck GJ, Leaderer BP. A study of respiratory effects from exposure to 2.0ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environ Res.* 1987; 44(2): 188-205

|メニュー|

exposure. *Toxicol. Lett.* 1988; 30(1): 1-6

- 3) Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1987; 7(1): 43-9
- 4) TH HP, Woutersen RA, Feron VJ, Clary JJ. Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1988; 26(5): 447-52
- 5) TH HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollenders VH, Falke HE, Clary JJ. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1988; 27(2): 77-87
- 6) Tobe M, Naito K, Kurokawa Y. Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology* 1989; 56(1): 79-88
- 7) Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rat: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol.Lett.* 1989; 47(3): 287-93
- 8) Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE, Bolts HF. A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. *ToxicolAppl. Pharmacol.* 1983; 88(3): 329-43
- 9) O'Donovan MR, Mee CD. Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of salmonella and Escherichia indicator strains. *Mutagenesis.* 1993; 8(6): 577-81
- 10) Schmid E, Goggelmann W, Bauchinger M. Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic and mutagenic response in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis* 1988; 1(8): 427-31
- 11) Takahashi K, Morita T, Kawazoe Y. Studies on chemical carcinogens and mutagens. Part XXX. Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat. Res.* 1985; 158(3): 153-61
- 12) Serrif AM, Krahn DF, Donovan SM, O'Neil RM. Evaluation of Hexamethylphosphor- amide for gene mutations in *Salmonella Typhimurium* using plate incorporation, preincubation, and suspension assays. *Mutat. Res.* 1997; 380(1-2): 167-77
- 13) Odeigh PG. sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat. Res.* 1997; 388(2-3): 141-8
- 14) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to formaldehyde. 1981
- 15) Woutersen RA, Van Garderen-Hoetmer A, Bluijntjes JP, Zwart A, Feron VJ. Nasal tumors in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.* 1989; 9(1): 39-46
- 16) Soffritti M, Maltoni D, Maffei F, Blegi R. Formaldehyde: An experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health* 1989; 5(5): 699-730
- 17) Soffritti M, Baboggi F, Lambertini L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni D. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 982: 87-105
- 18) Kameta E, Nokedate M, Uchida O, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Saito M, Kurokawa Y. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher- 334 rats. *J. Toxicol. Sci.* 1997; 22(3): 239-254
- 19) Dalbey WE. Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology* 1982; 24(1): 9-14
- 20) Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* 1983; 43(6): 4382-92
- 21) Saillenfait AM, Bonnet P, de Cesaris J. The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1989; 27(8): 645-8

日本医薬品添加剤協会

| Home | Top | menu |

和名 マクロゴール1500
 英名 Macrogl 1500

CAS 25322-88-3
 別名 ポリエチレングリコール1500(109878), Polyethylene glycol 1500
 収載公定書 JPC(15) 外原薬(2006X)*リフレングリコール1500 USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP5 (Macrogol)
 用途 可塑剤, 滑沢剤, 基剤, 賦形剤, 光沢化剤, コーティング剤, 潤滑剤, 塗衣剤, 軟化剤, 賦形剤, 崩壊剤, 崩壊補助剤, 防湿剤, 溶解剤, 溶解補助剤

最大使用量
 経口投与 100mg、直腸経尿道適用 5.2g、一般外用剤 170mg/g、経皮 720mg、その他の外用 0.872mg

EUJECFA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: 経口投与で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。

単回投与毒性
 該当文献なし

反復投与毒性
 ラット
 雌雄各5例のラットに、PEG200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000及び6000をそれぞれ2, 4, 8, 18および24%の濃度で90日間経口投与した。一般状態の観察、体重、摂食量及び臓器重量(肝臓及び腎臓)測定、並びに病理組織学的検査(肝臓及び腎臓)を行った。結果を下表に示す。

平均分子量	投与経路	濃度 (%)	18日	24日
200	-	-	肝重量↑	摂食量↓, 肝重量↑
300	-	-	体重増加↓	肝重量↑, 肝重量↑, 肝重量↑
400	-	-	体重増加↓	肝重量↑
600	-	-	体重増加↓, 腎重量↑	体重増加↓, 腎重量↑
1000	-	-	体重増加↓	体重増加↓
1500	-	-	体重増加↓	体重増加↓, 腎重量↑
1540	-	-	体重増加↓	体重増加↓, 腎重量↑
4000	-	-	体重増加↓, 腎重量↑	体重増加↓, 腎重量↑
6000	-	-	体重増加↓, 腎重量↑	体重増加↓, 腎重量↑

日本医薬品添加剤協会

| Home | Top | menu |

和名 マクロゴール1000
 英名 Macrogl 1000

CAS 25322-88-3
 別名 ポリエチレングリコール1000(105285), Polyethylene glycol 1000
 収載公定書 薬添規(2003) 製原規・製配規(1999X)*リフレングリコール4000 USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP5 (Macrogol)
 用途 基剤, 潤滑剤

最大使用量
 一般外用剤 2mg/g

EUJECFA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: 経口投与で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。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
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	15.8 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット(雄)	経口	44.7 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット(雌)	経口	32.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
モルモット(雄)	経口	41.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ウサギ(雄)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
 雌雄各5例のラットに、PEG200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000及び6000をそれぞれ2, 4, 8, 18および24%の濃度で90日間経口投与した。一般状態の観察、体重、摂食量及び臓器重量(肝臓及び腎臓)測定、並びに病理組織学的検査(肝臓及び腎臓)を行った。結果を下表に示す。

平均分子量	投与経路	濃度 (%)	18日	24日
200	-	-	肝重量↑	摂食量↓, 肝重量↑
300	-	-	体重増加↓	体重増加↓, 肝重量↑, 肝重量↑

PEG4000を除いて、ほぼ同様の変化が認められた。分子量200から4000までの間に、分子量と亜急性毒性との関連性はみられず、この範囲では明らかな差は認められなかった。PEG6000は低分子量のPEGと比較して明らかに低毒性であった。¹⁾ (Smyth et al., 1955)

ウサギ

PEG 1500又はPEG 4000を10mg/kgの用量で、長期同ウサギの皮膚に塗布させても内臓組織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)

遺伝毒性
 該当文献なし

発癌性

ラットに、飲料水と混合してPEG 1500を0.08g/kg/日又はPEG 4000を0.02g/kg/日を2年間以上投与して、何ら有意な異常はみられなかった(死亡率、感染頻度、寿命、飲水量、体重増加、肝・腎の重量、同位体数、血液、尿、悪性新生物の発生、病理所見)。¹⁾ (Smyth et al., 1947)

以下については該当文献なし

生殖発生毒性
 胎前胎後毒性
 その他の毒性
 ヒトにおける知見

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, Wild Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1950, No.648

| PageTop

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
 Japan Pharmaceutical Excipients Council

400	-	-	-	体重増加↓	肝重量↑
600	-	-	-	体重増加↓, 腎重量↑	体重増加↓, 腎重量↑
1000	-	-	-	体重増加↓	体重増加↓
1500	-	-	体重増加↓	体重増加↓	体重増加↓, 腎重量↑
1540	-	-	体重増加↓	体重増加↓	体重増加↓, 腎重量↑
4000	-	-	体重増加↓	体重増加↓, 腎重量↑	体重増加↓, 腎重量↑
6000	-	-	-	-	体重増加↓, 腎重量↑

PEG8000を除いて、ほぼ同様の変化が認められた。分子量200から4000までの間に、分子量と亜急性毒性との関連性はみられず、この範囲では明らかな差は認められなかった。PEG6000は低分子量のPEGと比較して明らかに低毒性であった。¹⁾ (Smyth et al., 1955)

以下については該当文献なし

遺伝毒性
 発癌性
 生殖発生毒性
 胎前胎後毒性
 その他の毒性
 ヒトにおける知見

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, Wild Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1950, No.648

2) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Well, G.S. The Chronic Oral Toxicology of the Polyethylene Glycols. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 1955, 44, 27-30.

参考 Fujitani-Polloth C; Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology, 2005 214(1-2)-1-38, Review.

| PageTop

| メニューへ |

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
 Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home | Top | menu]

和名 マクロゴール1540
英名 Macrogol 1540

CAS
別名 ポリエチレングリコール1540(105288), Polyethylene glycol 1540
収載定書 薬添規(2003) 外原規(2006)
用途 薬剤, コーティング剤, 賦形剤

最大使用量
経口投与 2mg, 一般外用剤 248mg/g, 直腸管腔内適用 18550mg

JEOPFA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: 経口投与で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。

単回投与毒性
該当文献なし。

反復投与毒性
ラット
雌雄各5例のラットに、PEG200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000及び6000をそれぞれ2, 4, 8, 18および24%の濃度で90日間経口投与した。一般状態の観察, 体重, 摂食量及び臓器重量(肝臓及び腎臓)測定, 並びに病理組織学的検査(肝臓及び腎臓)を行った。結果を下表に示す。

平均分子量	濃度 (%)	18日	24日
200	-	肝重量↑	摂食量↓, 肝重量↑
300	-	体重増加↓	肝重量↑, 摂食量↓, 肝重量↑
400	-	体重増加↓	肝重量↑
600	-	体重増加↓, 腎重量↑	体重増加↓, 腎重量↑
1000	-	体重増加↓	体重増加↓
1500	-	体重増加↓	体重増加↓, 腎重量↑
1540	-	体重増加↓	体重増加↓, 腎重量↑
4000	-	体重増加↓	体重増加↓, 腎重量↑
6000	-	体重増加↓	体重増加↓, 腎重量↑

PEG6000を除いて、ほぼ同様の変化が認められた。分子量200から4000までの間に、分子量と亜急性毒性との

関連性はみられず、この範囲では明らかな差は認められなかった。PEG6000は低分子量のPEGに比較して明らかに低毒性であった。¹⁾ (Smyth et al, 1955)

イヌに、PEG 400, PEG 1540又はPEG 4000を2%濃度で1年間経口投与して何ら異常は認められなかった。¹⁾ (Smyth et al, 1955)

PEG400, 1540及び4000をイヌに1年間経口投与した。1群4例のイヌ(フォックスハウンド(雄1例), ドーベルマン(雌雄各1例), ビーグル(雄1例))に2%濃度にPEG400を混合した飼料を1年間投与した。1群4例のイヌ(ビーグル(雄4例), コッカースパニエル(雌雄各3例))から無作為抽出に、2%濃度にPEG1540もしくは4000を混合した飼料を1年間投与した。いずれも、標準飼料投与群を対照とした。体重, 血液学的検査, プロムスルファレン試験, プロトロンビン時間, 尿検査, 病理組織学的検査に異常は認められなかった。²⁾ (Smyth et al, 1955)

生殖毒性
該当文献なし。

発癌性
ラットに、PEG 1540及びPEG 4000を4%濃度で2年間経口投与したが、何ら影響は見られなかった。PEG 400の2%濃度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、肝に軽微な浸潤腫脹(cloudy swelling)がみられた。¹⁾ (Smyth et al, 1947)

以下については該当文献なし。

- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

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 Hth Org. techn. Rep. Ser., 1980, No.848

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.

参考 Fruitier-Pollioth C: Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology, 2005 214(1-2) 1-38. Review.

1 Page Top

[メニューへ]

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

[Home | Top | menu]

和名 マクロゴール6000
英名 Macrogol 6000

CAS 25322-89-3
別名 ポリエチレングリコール6000(109877), Polyethylene glycol 6000
収載定書 JP(15) 外原規(2006) (※)「ポリエチレングリコール6000」 USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP (5) (Macrogol)
用途 可塑剤, 滑沢剤, 可溶(化)剤, 薬剤, 結合剤, 界面(化)剤, 光沢剤, コーティング剤, 浸透調整剤, 糊衣剤, 粘着増強剤, 粘潤剤, 賦形剤, 分散剤, 崩壊剤, 防曇剤

最大使用量
経口投与 750mg, 直腸管腔内適用 4.05g, 一般外用剤 75mg/g, 経皮 308.8mg, 舌下適用 60mg/g, 眼科用剤 5mg/g, 歯科外用及び口中用 250mg/g, 殺虫剤

JEOPFA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: 経口投与で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。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
マウス	腹腔内	5.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	腹腔内	8.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット♀	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット♀	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
モルモット♀	経口	48.4 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ウサギ♀	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
雌雄各5例のラットに、PEG200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000及び6000をそれぞれ2, 4, 8, 18および24%の濃度で90日間経口投与した。一般状態の観察, 体重, 摂食量及び臓器重量(肝臓及び腎臓)測定, 並びに病理組織学的検査(肝臓及び腎臓)を行った。結果を下表に示す。

平均分子量	濃度 (%)	18日	24日
200	-	肝重量↑	摂食量↓, 肝重量↑
300	-	体重増加↓	肝重量↑

濃度 (%)	18日	24日
400	-	体重増加↓, 肝重量↑
600	-	体重増加↓, 腎重量↑
1000	-	体重増加↓
1500	-	体重増加↓, 腎重量↑
1540	-	体重増加↓, 腎重量↑
4000	-	体重増加↓, 腎重量↑
6000	-	体重増加↓, 腎重量↑

=変化なし

PEG6000を除いて、ほぼ同様の変化が認められた。分子量200から4000までの間に、分子量と亜急性毒性との関連性はみられず、この範囲では明らかな差は認められなかった。PEG6000は低分子量のPEGに比較して明らかに低毒性であった。¹⁾ (Smyth et al, 1955)

以下については該当文献なし。

- 生殖毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性
- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

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 Hth Org. techn. Rep. Ser., 1980, No.848

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.

参考 Fruitier-Pollioth C: Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology, 2005 214(1-2) 1-38. Review.

1 Page Top

[メニューへ]

copyright(C) 2005 日本医薬品添加剤協会 all rights reserved
Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 マクロゴール200
英名 Macrogol 200

CAS 25322-68-3
別名 ポリエチレングリコール200(108880), Polyethylene glycol 200
登録定常薬 薬品規(2003) 薬品規(2003) 外原規(2006) (特)イソプレノール(200) USP/NF (28,23)
(Polyethylene glycol)
用途 薬剤, 溶剤

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: 経口投与で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。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	33900mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
マウス	腹腔内	11800mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	経口	28900mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	経口	34000mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	経口	28250mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
モルモット	経口	16900mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ウサギ	経口	14100mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾

吸入毒性
マウス及びラットに、ネリイソプレノール(PEG 200)を2516mg/m³の濃度で8時間吸入させた。LC50は、この実験で用いられた905780mg 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曝露による皮膚毒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は比較的安全性の高いクラスに属する。¹⁾ (Crook et al., 1982)

反復投与毒性

ラット
5例の雄ラットに、PEG200, 300及び400をそれぞれ0.08, 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PEG200では4例、PEG300では3例が9日以内に、PEG400では3例が60-84日に死亡した。死亡した動物において、PEG200及び400では明らかな変化は認められなかったが、PEG300では、剖検で肝臓の過剰腫大、病理組織学的検査で腎臓球体の拡張および腎臓細管に壊死が認められた。PEG200, 300及び400の投与量は、それぞれ10.9, 20.5及び18.4 g/kg/日相当であった。また、PEG300の90日間生存した動物では、剖検で肝臓の肥大、病理組織学的検査で腎臓球体の拡張が認められた。4%以

試験	化合物	試験薬	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 ⁶⁾
染色体異常	PEG200	チャイニーズハムスター由来脾臓細胞(OHO)		陽性	Biondi et al. 2002 ⁶⁾

発癌性

雄雄各20例のラットに、PEG200を0.5, 1.0, 2.0, 4.0%の濃度で2年間経口投与した。4%投与群においても、一般状態、生存率、腫瘍の発生率、体重、投与量、ヘマトクリット値、肝臓及び腎臓重量、剖検結果に影響は認められなかった。¹⁾ (Well & Smyth, 1959)

生殖発生毒性

マウス
CD-1マウスの妊娠6日から17日までPEG200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、生存胎児の外観、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投与群で外顔、顔面、四肢形異常、肋骨癒合等が認められた。マウスにおける催奇形性が確認された。⁷⁾ (Vannier et al., 1988)

ラット
SD系ラットの妊娠8日から14日、あるいは妊娠11日から18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。⁸⁾ (Vannier et al., 1988)

局所刺激性

ウサギ
20%に生理食塩水で希釈したPEG200, 300及び400を6例の白色ウサギの背部及び腹部皮膚に4時間適用した。適用中及び適用24時間後に刺激性を示唆する変化は認められなかった。⁹⁾ (Smyth et al., 1945)

PEG200, 300及び400の2 mL/kg/日を、8例の白色ウサギの腹部皮膚に週5日、18週間にわたり投与した。死亡はみられず、体重に変化は認められなかった。剖検、腎臓、肝臓、脾臓、精巣の病理組織学的検査において異常は認められなかった。投与部位皮膚に変化は認められなかった。⁹⁾ (Smyth et al., 1945)

その他の毒性

試験	化合物	動物	結果	文献
皮膚刺激性	マクロゴール200 マクロゴール200	モルモット モルモット	陰性	Smyth et al., 1950. ¹⁰⁾ Smyth et al., 1950. ¹⁰⁾

ヒトにおける知見

刺激性に関して、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刺激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には刺激性作用、刺激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に対する即時型の麻疹疹であり、他の2名はそれぞれPEG 200及びPEG 300による遅発性のアレルギー性麻疹疹であった。¹⁾ (Fischer, 1978)

引用文献

- WHO Food Additives Series No.14
- Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Shaffer C.B. The Subacute Toxicity and Irritation of Polyethylene

下の投与群では、PEG200, 300及び400とも、一般状態、体重、排水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査(剖検、小腸、腎臓、肝臓、脾臓、精巣)に変化は認められなかった。PEG200, 300及び400の投与量はそれぞれ4.8, 5.4及び4.8 g/kg/日相当であった。¹⁾ (Smyth et al., 1945)

ラットにPEG200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9例中2例が死亡した。また、PEG300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80日に2/10例が死亡した。4%投与群(7.2g/kg)で変化は認められなかった。PEG400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13日以内にすべての動物が、8%及び4%投与群(20.0及び15.0g/kg/日)では腎臓重量の軽度の低下がみられた以外に変化は認められなかった。¹⁾ (Smyth et al., 1950)

雄雄各5例のラットに、PEG200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000及び8000をそれぞれ2, 4, 8, 16および24%の濃度で90日間経口投与した。一般状態の観察、体重、投与量及び臓器重量(肝臓及び腎臓)測定、並びに病理組織学的検査(肝臓及び腎臓)を行った。結果を下表に示す。
雄雄各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年間経口投与した。4%投与群において、一般状態、生存率、腫瘍の発生率、体重、投与量、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。¹⁾ (Well & Smyth, 1959)

平均分子量	飼育中濃度(%)			
	2	4	8	24
200	-	-	-	肝重量↑ 腎重量↑
300	-	-	体重増加↑	肝・腎重量↑ 体重増加↑(腎重量↑, 肝重量↑)
400	-	-	-	体重増加↑ 肝・腎重量↑
600	-	-	-	体重増加↑, 腎重量↑ 体重増加↑, 腎重量↑
1000	-	-	-	体重増加↑ 体重増加↑
1500	-	-	体重増加↑	体重増加↑ 体重増加↑, 腎重量↑
1540	-	-	体重増加↑	体重増加↑ 体重増加↑, 腎重量↑
4000	-	-	体重増加↑	体重増加↑, 腎重量↑ 体重増加↑, 腎重量↑
8000	-	-	-	体重増加↑, 腎重量↑ 体重増加↑

PEG8000を除いて、ほぼ同様の変化が認められた。分子量200から4000までの間に、分子量と急性毒性との関連性はみられず、この範囲では明らかな差は認められなかった。PEG8000は低分子量のPEGに比較して明らかに低毒性であった。¹⁾ (Smyth et al., 1955)

雄雄各12例のSDラットにPEG200を2.5-5mL/kgの用量で13週間経口投与した。両投与群とも、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査に変化は認められなかった。¹⁾ (Prentice & Majeed, 1978)

イヌ

雄雄各1例のイヌに、PEG200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学的検査においても変化は認められなかった。⁷⁾ (Lee & Anderson, 1982)

サル

雄雄各2匹のカニクイザルにPEG200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。病理組織学的検査では、雄2例で近位尿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)

遺伝毒性

Biondi et al., 2002⁶⁾; Biondi et al., 2002⁶⁾; Biondi et al., 2002⁶⁾; Biondi et al., 2002⁶⁾; Biondi et al., 2002⁶⁾; Biondi et al., 2002⁶⁾; Biondi et al., 2002⁶⁾; Biondi et al., 2002⁶⁾; Biondi et al., 2002⁶⁾; Biondi et al., 2002⁶⁾

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) Lee C C and Anderson R C. Toxicologic Studies on Vancomycin and Polyethylene Glycol 200. Toxicology and Applied Pharmacology. 1982 4 208-214.

6) 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.

7) Vannier, B., Braumaud R, Benicourt M, Julien P. Teratogenic effects of polyethylene glycol 200 in the mouse but not in the rat. Teratology. 1989 40(3) 302.

参考

Fruitiere-Poloth C: Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology. 2005 214(1-2) 1-38. Review.

和名 マクロゴール300
英名 Macrogol 300

CAS 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 薬添規(2003) 外原規(2006 (ポリエリレングリコール300) USP/NF (28/23) (Macrogol) EP(5) (Macrogole)
用途 安定(化)剤, 可溶(化)剤, 基剤, コーティング剤, 湿潤剤乳化剤, 分散剤, 溶剤, 溶解補助剤

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(b))

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: 経口投与で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。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	31000mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
マウス	腹腔内	10400mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	経口	31700mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	経口	29800mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	経口	29200mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	腹腔内	17000mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
モルモット	経口	21100mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ウサギ	経口	21100mg/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾

反復投与毒性

ラット
5匹の雄ラットに、マクロゴール200および300をそれぞれ0.08, 0.25, 1, 4および18%の濃度で90日間飲水投与した。18%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、病理組織検査で腎糸球体の拡張および腎原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とも、一般状態、体重、摂水量、血液検査、血液生化学検査、尿検査、剖検、副腎、小腸、腎臓、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., 1955)

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16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

ウサギ

20%に生理食塩水で希釈したPEG200, 300及び400を8例の白色ウサギの背部及び腹部皮膚に4時間適用した。適用中及び適用24時間後に刺激性を示唆する変化は認められなかった。³⁾ (Smyth et al., 1945)

PEG200, 300及び400の2 mL/kg/日、8例の白色ウサギの腹部皮膚に週5日、18週間にわたり投与した。死亡はみられず、体重に変化は認められなかった。副腎、腎臓、肝臓、脾臓、精巣の病理組織学的検査において異常は認められなかった。投与部皮膚に変化は認められなかった。³⁾ (Smyth et al., 1945)

その他の毒性

抗原性
該当文献なし。【マクロゴール200】を参照

ヒトにおける知見

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置換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に対する即時型の過敏症であり、他の2名はそれぞれPEG 200及びPEG 300による遅発性のアレルギー性過敏であった。¹⁾ (Fischer, 1978)

引用文献

- WHO Food Additives Series No.14
- 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.
- 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.
- 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.

参考

Frujtier-Polloth C: Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology. 2005 214(1-2) 1-38. Review.

び18%の濃度で飲水投与したところ、18%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8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., 1955)

雄雄各5例のラットに、PEG200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000及び6000をそれぞれ2, 4, 8, 16および24%の濃度で90日間経口投与した。一般状態の観察、体重、摂食量及び臓器重量(肝臓及び腎臓)測定、並びに病理組織学的検査(肝臓及び腎臓)を行った。結果を下表に示す。

平均分子量	飼料中濃度(%)				
	2	4	8	16	24
200	-	-	-	肝重量↑	摂食量↓, 肝重量↑
300	-	-	体重増加↑	肝重量↑	体重増加↑, 摂食量↓, 肝重量↑
400	-	-	-	体重増加↑	肝重量↑
600	-	-	-	体重増加↑, 腎重量↑	体重増加↑, 腎重量↑
1000	-	-	-	体重増加↑	体重増加↑
1500	-	-	体重増加↑	体重増加↑	体重増加↑, 腎重量↑
1540	-	-	体重増加↑	体重増加↑	体重増加↑, 腎重量↑
4000	-	-	体重増加↑	体重増加↑, 腎重量↑	体重増加↑, 腎重量↑
6000	-	-	-	-	体重増加↑, 腎重量↑

一変化した

PEG6000を除いて、ほぼ同様の変化が認められた。分子量200から4000までの間に、分子量と急性毒性との関連性はみられず、この範囲では明らかな差は認められなかった。PEG6000は低分子量のPEGに比較して明らかに低毒性であった。⁴⁾ (Smyth et al., 1955)

イヌ

該当文献なし。【マクロゴール200】を参照

サル

該当文献なし。【マクロゴール200】を参照

遺伝毒性

該当文献なし。【マクロゴール200】を参照

mutagenicity

該当文献なし

生体発生毒性

該当文献なし。【マクロゴール200】を参照

局所刺激性

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腐敗が、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。⁵⁾ (Carpenter & Shaffer, 1952)

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時間後では筋肉繊維における血管浸潤、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。⁵⁾ (Carpenter & Shaffer, 1952)

和名 マクロゴール400
英名 Macrogol 400

CAS 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 JF(15) 外原薬(2008 (6)イソプレノール400) USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP(5) (Macrogol)

最大使用量
錠剤投与 2.31g、一般外用剤 700 mg/g、医薬品尿通液用 3.07g、眼科外用及び口中用 200mg/g、静脈内注射 3.2g、局所麻酔注射 7.881mg、舌下通液 720mg/g、その他の外用 50mg、筋肉内注射 3.2g、皮下注射 3.2g、鼻科用剤 50mg/ml

急性毒性
ラットにおける無毒性量: 混濁投与で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。

LD50

Table with 4 columns: 動物種, 投与経路, LD50 (mg/kg体重), 文献. Lists LD50 values for various species like mice and rats.

難溶性化合物の溶解性改善のために、毒性試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-propanediol 及び Tween 20である。

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試験を行い、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 1.0-5.0ml/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。

ラットに、PEG 1540及びPEG 4000を4%濃度で2年間経口投与したが、何ら影響は認められなかった。PEG 400の2%濃度投与においても影響は認められなかった。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みられ、肝に軽度の混濁腫脹 (cloudy swelling) がみられた。

急性毒性

本試験では3種類の新規の媒体候補品と当研究室で通常使用している0.5% methylcelluloseとを比較した。経口投与及び経口投与後New Zealand Whiteウサギを1群10例に割り付けた。ラットでは経口投与17日に、ウサギでは経口投与18日に、0.5% methylcellulose, PEG 400, cremophor及び10.1% carboxy-methylcelluloseの1ml/kg(ラット)もしくは2ml/kg(ウサギ)を強制経口投与し、ラットでは経口投与21日、ウサギでは経口投与28日に帝王切開した。被検物質の濃度はPEG 400, cremophor及びmethylcelluloseは0.5%, carboxy-methylcelluloseは0.1%とした。被検物質投与に関連した死亡は認められなかった。ウサギでは、PEG 400, cremophor及びcarboxy-methylcellulose群で排便が観察された。体重、摂食量及び生体パラメータ(腎臓重、着床数、吸収胎数)に変化は認められなかった。経度の奇形の発生頻度にわずかな期間の差が認められたが、外形、内臓及び骨格検査の結果を考慮すると、いずれも生物学的に有意なものではなかった。今回の結果は、新規化合物の毒性試験において、これらの媒体の使用を推奨するものであった。

1群10例の経口投与ラットの経口投与17日に0.5% methylcellulose, PEG 400, cremophor及び10.1% carboxy-methylcelluloseの1ml/kgを強制経口投与し、経口投与21日に帝王切開した。被検物質投与に関連した一般状態の異常はなく、死亡は認められなかった。体重、摂食量及び生体パラメータ(腎臓重、着床数、吸収胎数)に変化は認められなかった。対照群と比較して、外形及び内臓奇形の期間の発生率に生物学的に有意な差は認められなかった。これらの結果は、新規化合物の安全性試験におけるこれらの媒体の使用を支持するものである。

局所刺激性

ウサギ
20%に生理食塩水で希釈したPEG200, 300及び400を8例の白色ウサギの背部及び腹部皮膚に4時間適用した。適用中及び適用24時間後に刺激性を示唆する変化は認められなかった。

PEG200, 300及び400の2 ml/kg/日、8例の白色ウサギの腹部皮膚に週5日、16週間にわたり投与した。死亡はみられず、体重に変化は認められなかった。副腎、腎臓、肝臓、脾臓、精巣の病理組織学的検査において異常は認められなかった。投与部位皮膚に変化は認められなかった。

その他の毒性

カルバマゼパム、クロキサゼパムのような抗痙攣薬は、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試験で使用する際には溶剤としてしばしばアルコールが使用されるが、2歳及び3歳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塩基を中和し、PEG 400を1ml/hrの速度で3-4週間投与した。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、抗痙攣薬の試験では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。

ヒトにおける知見

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と観察している。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。しかし、更に最近のFischerらの報告によると、4名の患者で成分重量状PEGの高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に対する即時型の過敏症であり、他の2名はそれぞれPEG 200及びPEG 300による遅発性のアレルギー性過敏であった。

参考文献

- 1) WHO Food Additives Series No.14 Twenty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Wld Hth Org. techn. Rep. Ser., 1980, No.648
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.

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。

口反復投与毒性

ラット
経口投与5区にラットに種々のpolyethylene glycol (PEG)を、それぞれ0, 2, 4, 8, 16および24%の濃度で90日間経口投与した。死亡率、摂食量、体重増加、肝臓の重量及び組織学的検査を行った。それらの結果は以下の通りである。

ポリプロピレングリコール2000の主な類似体のLD50

Table with 4 columns: 化合物, 無作用量, 有害作用, 出現用量. Lists LD50 data for various polyethylene glycol compounds.

1群経口投与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, 2.2及び5.5g/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。別に経口投与10匹の8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認められなかった。2.5ml/kg以上の投与群では経口投与に死亡が見られたが、これはPEG 400の経下作用による。これらの中及び高投与群では摂食量及び体重増加に経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。摂食量の増加はPEG 400吸収に伴う血液濃度の上昇によるものだろう。尿量の増加、尿pHの低下は少なくとも部分的にはPEG 400の吸収・排泄に因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/或対重量)はPEG 400の強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群の雄に認められたが、これは蛋白、ビリルビン濃度の上昇、腎臓管系細胞の所見及びN-acetyl-beta-D-glucosaminidase活性に基づく。

イヌ

イヌに、PEG 400, PEG 1540又はPEG 4000を2%濃度で1年間経口投与して何ら異常は認められなかった。

PEG400, 1540及び4000をイヌに1年間経口投与した。1群4例のイヌ(フォックスハウンド(雄1例)、ドーベルマン(雌雄各1例)、ビーグル(雄1例))に2%濃度にPEG400を混合した飼料を1年間投与した。1群4例のイヌ(ビーグル(雄4例)、コッカースパニエル(雌雄各3例)から無作為抽出)に、2%濃度にPEG1540もしくは4000を混合した飼料を1年間投与した。いずれも、標準飼料投与群を対照とした。体重、血液学的検査、プロムスルフアレン試験、プロロンピン時間、剖検、病理組織学的検査に異常は認められなかった。

伝達毒性

該当文献なし

感毒性

polyethylene glycol 400, 1,2-propanediol and Tween 20. Arzneimittelforschung. 1978; 28(8): 1581-3.

3) Montagnoli 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. 1984; 44(4): 588-70.

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) 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.

6) Gupta U, Beaulieu J, Chapin HJ, Hager AR, Hills-Parry P. Teratologic evaluation of alternative vehicles: PEG 400, cremophor, carboxy-methylcellulose; comparisons with methylcellulose. Teratology 1996; 53(2): 111.

7) Gupta U, Beaulieu J, Hills-Parry P. Developmental toxicity testing of alternative vehicles: PEG 400, cremophor, carboxy-methylcellulose; comparisons with methylcellulose. Toxicologist 1996; 30(1 Pt 2): 192.

8) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Shaffer O.B. The Subacute Toxicity and Irritation of Polyethylene Glycols of Approximate Molecular Weights of 200, 400, and 400. J. Am. Pharm. Assoc. 1945; 34: 172-174.

9) Lockard J.S, Levy RH, Congdon WG, DuCharme LL. Efficacy and toxicity of the solvent polyethylene glycol 400 in monkey model. Epilepsia. 1979; 20(1): 77-84.

参考

Fruittier-Pollioth C: Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology. 2005 214(1-2): 1-38. Review.

和名 マクロゴール4000
英文名 Macrogol 4000

CAS 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 JIP(15) 外原錠(2008) (ポリエチレングリコール4000) USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP (5X) (Macrogols)
用途 安定(化)剤, 界面活性剤, 可塑剤, 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 光沢化剤, コーティング剤, 湿潤剤, 乳化剤, 粘着剤, 粘着増強剤, 賦形剤, 粘固剤, 崩壊剤, 溶剤, 浴液補助剤

Ⅱ 最大使用量

経口投与 804.8mg, 静脈内注射 120mg, 筋肉内注射 40mg, 皮下注射 40mg, その他の注射 80mg, 一般外用剤 570mg/g, 経皮 2184mg, 吸入剤 45mg, 舌下適用 320mg/g, 医薬品原薬適用 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

Ⅲ JECFAの評価

(分子重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: 経口投与で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。

Ⅳ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
マウス	腹腔内	10.7 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	腹腔内	13.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット(雄)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット(雌)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
モルモット(雄)	経口	48.4 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ウサギ(雄)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾

Ⅴ 反復投与毒性

雌雄各5例のラットに、PEG200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000及び6000をそれぞれ2, 4, 8, 16および24%の濃度で90日間経口投与した。一般状態の観察, 体重, 摂食量及び臓器重量(肝臓及び腎臓)測定, 並びに病理組織学的検査(肝臓及び腎臓)を行った。結果を下表に示す。

ポリプロピレングリコール2000の主な類似体のLD50

平均分子量	200	300	400	600	1000	1500	1540	4000	6000
LD50 (mg/kg)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
投与濃度(%)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200									
300									
400									
600									
1000									
1500									
1540									
4000									
6000									

Ⅵ 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 Hth Org. techn. Rep. Ser., 1980, No.848

2) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, G.P., and Wall, G.S. The Chronic Oral Toxicology of the Polyethylene Glycols. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 1955, 44, 27-30.

参考

Fruittier-Polloth C; Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology. 2005 214(1-2) 1-38. Review.

|メニュー|

300				体重増加!	肝・腎重量!	体重増加! (摂食量!, 肝重量!)
400					体重増加!	肝・腎重量!
600					体重増加! (腎重量!)	体重増加! (腎重量!)
1000					体重増加!	体重増加!
1500				体重増加!	体重増加!	体重増加! (腎重量!)
1540				体重増加!	体重増加!	体重増加! (腎重量!)
4000				体重増加!	体重増加! (腎重量!)	体重増加! (腎重量!)
6000						体重増加! (腎重量!)

=>変化なし

PEG6000を除いて、ほぼ同様の変化が認められた。分子量200から4000までの間に、分子量と亜急性毒性との関連性はみられず、この範囲では明らかな差は認められなかった。PEG6000は低分子量のPEGに比較して明らかに低毒性であった。²⁾ (Smyth et al., 1955)

ウサギ

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)

イヌ

イヌに、PEG 400, PEG1540又はPEG 4000を2%濃度で1年間経口投与して何ら異常は認められなかった。¹⁾ (Smith et al., 1955)

PEG400, 1540及び4000をイヌに1年間経口投与した。1群4例のイヌ(フォックスハウンド(雄1例), ドーベルマン(雌雄各1例), ビーグル(雄1例))に2%濃度にPEG400を混合した飼料を1年間投与した。1群4例のイヌ(ビーグル(雄4例), コッカースパニエル(雌雄各3例)から無作為抽出)に、2%濃度にPEG1540もしくは4000を混合した飼料を1年間投与した。いずれも、標準飼料対を対照とした。体重, 血液学的検査, プロムスルファレン試験, プロトロンビン時間, 剖検, 病理組織学的検査に異常は認められなかった。²⁾ (Smyth et al., 1955)

Ⅶ 遺伝毒性
該当文献なし

Ⅷ 癌原性

ラットに、飲料水と混合してPEG 1500を0.06g/kg/日又はPEG 4000を0.02g/kg/日を2年間以上投与して、何ら有意な異常はみられなかった(死亡率, 感染頻度, 寿命, 摂食量, 体重増加, 肝・腎の重量, 同腹児数, 血液, 尿, 悪性新生物の発生, 病理所見)。¹⁾ (Smyth et al., 1947)

ラットに、PEG 1540及びPEG 4000を4%濃度で2年間経口投与したが、何ら影響はみられなかった。PEG 400の2%経口投与においても影響はみられなかった。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みられ、肝に軽微な遊腫腫脹(cloudy swelling)がみられた。²⁾ (Smyth et al., 1955)

以下については該当文献なし

- Ⅷ 生殖発生毒性
- Ⅷ 局所刺激性
- Ⅷ その他の毒性
- Ⅷ ヒトにおける知見