

和名 ポリ塩化ビニル
英名名 Polyvinyl Chloride

CAS 9002-88-2
別名
収載定書 薬品類(2003) EP(4)
用途 薬剤、結合剤

最大使用量
一般外用剤

急性投与毒性

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(APO, 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6例/群を剖検し、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末の25 mgを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グルコニダーゼ及びRNase)活性はそれぞれ投与80日、80日及び90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回復しなかった。病理組織学的検査では、粉末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、サルには22ヵ月間、吸入投与(1日8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、顕微鏡、細胞浸透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急性の重篤な肺病変が認められた。⁴⁾

以下については該当文献なし

- 慢性伝播性
- 感作性
- 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

服用
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、標本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る従業員において、自然産発生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。工場からの距離が近い住民において、中枢神経系先天異常発生率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⁾。

職業的曝露と精巣癌発生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、さらに発癌リスクが増加するものと推察された⁸⁾。

引用文献

- 1) Jaeger 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), 800-807, 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) Ahborg G Jr et al: Delivery outcome 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) Rosanman 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) Hardeil L, Ohlson OG, Fredrikson M: Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. Int J Cancer 73:528-30, 1997.

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

和名 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 JP(15) USP/NF(27/22, formaldehyde solution) EP(4, formaldehyde solution)
用途 安定(化)剤, 保存剤, 溶剤

最大使用量
皮下注射 0.05mg, 殺虫剤

急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	600-700 mg/kg	Teuchy K et al, 1975 ¹⁾
ラット	経口	800mg/kg	Smyth et al, 1941 ¹⁾
ウサギ	経皮	270mg/kg	WHO IPCS 1989 ¹⁾
ラット	吸入(4h)	578mg/kg (480 ppm)	Nagorny et al, 1979 ¹⁾
ラット	吸入(30 min)	984 mg/kg (816 ppm)	Skog, 1950 ¹⁾

*詳細不明

慢性毒性

ラット
ラット及びイヌのグループに、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。動物種別において、高用量群では有意な体重変化が見られた。投与量、投与率はイヌの高用量群で低下した。排水量の低下はラットの全ての群で用量依存性に認められた。その他の臨床的な検査及び病理組織学的観察では、検査したいずれの器官や組織にも投与に関連した影響は認められなかった。²⁾ (Johannsen et al, 1988)

雄雄の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週間曝露した。雄雄とも最高用量の20ppm群で認められた変化は、曝露後30分間の非特異的運動と興奮、体重の増大、成長遅延、血漿タンパクの低下、鼻部呼吸上皮の広範囲高角化・異形化した扁平細胞の異形成及び時には血漿ASAT、ALAT及びALPの上昇、皮膚上皮の扁平細胞異形成がある。10ppm群では毛の着色化、鼻部呼吸上皮の軽度の扁平細胞異形成が見られた。1ppm群でも20ppm群に似た軽微な変化が認められたが投与との関連は明らかでない。細胞増殖試験では、3日間連続曝露した10及び20ppm群では放射線テラジンの取り込みが増加したが、1ppm群では影響は見られなかった。今回の13週間の曝露試験ではホルムアルデヒドの10ppmまではラットに肝障害をきたさないが、20ppmレベルでは雄の肝への軽微な影響を排除することは出来なかった。³⁾ (Woutersen et al, 1987)

1群雄各20匹の3週間ラットに、飲料水に投入してアセトアルデヒド(AA)又はホルムアルデヒド(FA)を4週間投与した。投与量はAAでは25、125、675mg/kg、FAでは5、25、125mg/kgであった。対照群には飲料水を自由に摂取させた。別の雄雄10匹にはFAの最高用量群の排水量と同量の飲料水を与えた。AA群、FA群共に最高用量群では体重、排水量は共に低下した。AAの最高用量群で認められた唯一の有害作用は鼻部の角化促進であった。FAの最高用量群では毛の着色化、血漿タンパク及びアルブミンの低下、前胃境界線(limiting ridge)肥厚と角化及び肺野部の異形肉皮が見られた。無作用量はAAでは125mg/kg、FAでは25mg/kgであった。⁴⁾ (Til et al, 1988)

1群雄各70匹のWistar系ラットに、飲料水に投入したホルムアルデヒドを2ヶ月間投与した。投与量は、雄では0、1.2、15、62mg/kg、雌では0、1.8、21、109mg/kgであった。投与開始12及び18ヶ月後に1群雄各10匹のラットを剖検した。一般状態、血液学的検査及び臨床化学検査には異常は見られなかった。高用量群では体重、摂食量及び排水量は低下し、排水量は対照群に比し40%も低下した。尿比重は一過性に上昇し、尿生成量は低下する傾向が見られた。腎の比重量は雄で増加し、剖検時見では前胃及び肺野部に異常が見られた。これらの変化は高用量群の殆どのラットに見られ、病理組織学的には、胃ではしばしば増大した乳頭上皮の過形成が見られ、前胃の異形肉皮、鼻状の慢性炎症性病変を呈していた。時には肺野部においても濃縮過形成が認められた。腎では乳頭癌死亡が見られた。無作用量は雄で15mg/kg、雌で21mg/kgであった。高用量群では雄雄共に腎臓に異常な障害をもたらすが腎臓や性別への影響は雄雄では認められなかった。⁵⁾ (Til et al, 1989)

1群雄各20匹のWistar系ラットに、飲料水に投入してホルムアルデヒドの0、0.02、0.10又は50%溶液を2ヶ月間投与した。雄雄共に0.50%投与群では体重、摂食量、排水量の低下が見られ、2ヶ月間全例死亡した。この群では前胃及び肺野部に癌腫、潰瘍が見られた。このような異常は0.10%群においても少数例に見られたが0.02%群には認められなかった。腫瘍発生頻度は投与群間に有意な差は認められなかった。飲料水に投入した場合の無作用量は0.02%(10mg/kg)であった。⁶⁾ (Tooe et al, 1989)

Wistar系雄ラットに、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分間の間断吸入を1日8時間、13週間続けた。病理組織学的変化は4ppmの間断投与群のみに認められた。即ち、細胞配列の乱れ及び基底細胞の過形成、時には気道上皮の角化を伴った扁平細胞の異形成の程度や頻度が増加した。2ppmは無害性であった。細胞増殖試験では、4ppmの間断投与群の鼻気道上皮の細胞ターンオーバーが対照群に比し上昇していた。細胞毒性の強さは雄投与量よりも吸入濃度の方が影響しているように思われる。⁷⁾ (Wimer et al, 1989)

ハムスター、ラット、サル
1群雄各20匹のFischer344系ラット及び雄各10匹のシ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。吸入ガス濃度は0、0.18(低用量)、0.88(中用量)及び2.85 ppm(高用量)であった。ホルムアルデヒド投与に起因した死亡はみられなかった。サルでは2.85 ppm群において、腫瘍、鼻甲介のうっ血及び扁平上皮癌が認められた。ラットでは2.85 ppm群において、体重減少、肝重量の低下及び鼻甲介上皮癌がみられた。ラット及びサルでは、ホルムアルデヒド2.85 ppmの6ヶ月間連続吸入により、明らかな癌が認められた。ホルムアルデヒドの吸入に対し、ラット及びサルはモルモットに比較して感受性が高いことが示唆された。⁸⁾ (Rusch et al, 1983)

遺伝毒性

Toxinet 資料

試験の種類	試験系	S9	結果	文献	
復帰突然変異	ネズミチフス菌	TA100	-	陽性	O'Donovan & Mee, 1993 ⁹⁾
		TA102	-	陽性	
		TA1535	-	陽性	
		TA1537	-	陽性	
		TA1538	-	陽性	
		TA98	-	陽性	
大腸菌	WP2uvrA	-	陽性	Schmid et al, 1986 ¹⁰⁾	
	WP2	-	陽性		
復帰突然変異	ネズミチフス菌	TA100	+	陽性	Schmid et al, 1986 ¹⁰⁾
		TA100	-	陰性	
復帰突然変異	ネズミチフス菌	TA100	-	陽性	Takahashi et al, 1985 ¹¹⁾
		WP2uvrA	-	陽性	

復帰突然変異	ネズミチフス菌	TA97 (plate)	-	陽性	Sarrifet et al, 1997 ¹²⁾
(F334/雄)	ラット	TA98 (plate)	-	陽性	1997 ¹²⁾
		TA98 (plate)	+	陽性	
		TA98 (pre-incubation)	-	陽性	
		TA98 (pre-incubation)	+	陽性	
(F344/雄)	ラット	TA100 (plate)	-	陽性	Schmid et al, 1986 ¹⁰⁾
		TA100 (plate)	+	陽性	
		TA100 (pre-incubation)	-	陽性	
		TA100 (pre-incubation)	+	陽性	
染色体異常	ヒトリンパ球	TA1535 (plate)	-	陽性	Schmid et al, 1986 ¹⁰⁾
		TA1535 (plate)	+	陽性	
		TA1535 (pre-incubation)	-	陽性	
		TA1535 (pre-incubation)	+	陽性	
姉妹分体交換	ヒトリンパ球	TA1537 (plate)	-	陽性	Schmid et al, 1986 ¹⁰⁾
		TA1537 (plate)	+	陽性	
		TA1537 (pre-incubation)	-	陽性	
		TA1537 (pre-incubation)	+	陽性	

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変異原性試験(精子形態異常試験及び慢性致死試験)を行った。5日間腹腔内注射によりホルムアルデヒドを0.125-0.500mg/kg投与した結果、精子形質異常の有意な増加が認められた。ホルムアルデヒド投与しただけと交配した雄の慢性致死の発現率は対照群より有意に高かった。雄に投与後1-7日間に交配した雌では受胎率の低下がみられた。¹³⁾ (Odeigh, 1987)

発がん性

動物種	投与経路	用量・期間	結果	文献
(系統性)	吸入	0、2、6、15ppm	陽性	IARC 1981 ¹⁴⁾
(F334/雄)	ラット	吸入	正常粘膜炎: 陰性、 潰瘍粘膜炎: 陽性	Woutersen et al, 1989 ¹⁵⁾
(F344/雄)	ラット	吸入	正常粘膜炎: 陰性、 潰瘍粘膜炎: 陽性	Woutersen et al, 1989 ¹⁵⁾
		電気透皮法による鼻粘膜癌誘発剤を設定		
ラット	経口	10、50、100、500、1000、1500ppm、 104週間(生涯)	陽性	Soffritti et al, 1989 ¹⁶⁾ Soffritti et al, 2002

ラット	吸入	0.3、2、15ppm、 6hr/日、5日/週、 26ヶ月間曝露	陽性	17) Kamata et al, 1997 ¹⁶⁾
-----	----	--	----	--

雄雄シ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。生存率は対照群に比し低下した。投与群、対照群共に呼吸系系組織に腫瘍は観察されなかった。病理組織学的検査では、鼻腔の気道上皮の過形成及び化生が認められた。ホルムアルデヒドは、ジエチルニトロソゲン(DEN)で誘発される呼吸系系腫瘍の補助因子となることが知られている。ホルムアルデヒドの30 ppmを5時間/日、1回/週で生涯にわたって吸入曝露した結果、気道の腫瘍発生は認められなかった。一方、ホルムアルデヒドの吸入投与の2日前に、それぞれ1回/週、10週間DENを注射したハムスターでは、DEN単独投与群と比較して気道の腫瘍の発生率の増加が認められた。¹⁷⁾ (Dabney, 1982)

1群雄各約120匹のFischer344系ラット及びC57BL/6 × C3H/1系マウスに、ホルムアルデヒドの0、2.0、5.6、14.3 ppmを8時間/日、5日間/週、24ヶ月間吸入曝露した。投与期間終了後6ヶ月間は休養し回復性について検討した。腫瘍0、12、24、27及び30ヶ月に剖検した。ホルムアルデヒド曝露に関連した変化は、鼻腔、上皮異形成及び扁平上皮癌が、ラットの全群及びマウスの中・高用量群でみられた。曝露27ヶ月(従来30ヶ月)には、マウスの14.3及び5.6 ppm群、並びにラットの2.0及び5.8 ppm群で、これらの変化の回復傾向が認められた。鼻腔の扁平上皮癌が、ラットの14.3 ppm群の103例(雄51例、雌52例)、5.8 ppm群の2例(雄各1例)、並びにマウスの14.3 ppm群の2例に認められた。雄ラットの鼻腔でみられたポリープ状腫瘍の発生頻度の増加においても、ホルムアルデヒド曝露との関連性が示唆された。¹⁸⁾ (Kerns et al, 1982)

生殖発生毒性

SD系雄ラットの妊娠6-20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21日にラットを剖検し、胎児の生重パラメータについて検査した。いずれの投与群においても胚-胎児の死亡はみられず、胎児の外形、内臓及び骨格に異常は認められなかった。20 ppm以上の群で胎児体重の用量依存性の低下がみられ、40 ppm群では対照群に比較して20%以上の低下を示した。胎児の死亡に対する影響として、40 ppm群で体重低下及び骨格異常の抑制がみられた。結論として、ホルムアルデヒドの40 ppm曝露においても、胚致死作用及び骨格異常は認められなかった。¹⁹⁾ (Sailenfait et al, 1989)

妊娠10日目のラットの胚-胎児の羊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で直接投与し、胎児の生育と骨格形成について調べた。3化合物の中でホルムアルデヒドが最も毒性が強く、生存率は1.5 µgの投入で対照群の42%、3.0 µgでは8%であった。縮合ナトリウムでは5.0 µgからホルムアルデヒドと同様の生存率の低下がみられた。ホルムアルデヒドの低用量(0.2-0.5 µg)では胎児蛋白の増加と胎児骨長の増加がみられたが、高用量ではこれらの指標は逆に対照群の50%以下に減少した。これに対し、メタノールでは175 µgの過剰投入においても生存率は80%以上に低下することはなく、また、胎児蛋白も20%以上減少することはなかった。メタノール、ホルムアルデヒド、縮合の毒性は羊水量換算で、それぞれ350、4、10mg/mLであった。²⁰⁾ (Contreras & Harris, 1995)

妊娠ラットの妊娠6-15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児数は減少し、胎児体重は増加した。5mg以上の群では出生後の耳介開裂、奇形新生に選抜がみられた(但し、雄では耳介開裂のみは有意に早かった)。運動機能面では選抜行動に用量依存性の選抜が認められた。以上の結果は、妊娠中の本剤の投与は生後初期段階で骨格及び運動機能の発達に影響のあることを示している。²¹⁾ (Malek et al, 1988)

35日齢の雄雄ウサギ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8週間経口投与した。10 mL/kg以上の群では体重増加、反応性低下、摂食量低下及び体重減少がみられ、精巣の精細管上皮の空胞化がみられた。5mL/kgまでの群では精巣重量の低下が、2.5 mL/kgまでの群では精細管径の減少が認められた。²²⁾ (Anwar et al, 2001)

皮膚刺激性

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貼布により検討した。刺激作用は被験物質の濃度、適用方法及び曝露時間に依存した。単回閉塞貼布、4時間、24時間曝露条件下では、皮膚に軽度の炎症反応を惹起する濃度のホルムアルデヒドもグルタルアルデヒドも2%であった。10日間反復貼布における曝露は、ホルムアルデヒドでは5%、グルタルアルデヒドでは2.5%であった。一方、0.5%ホルムアルデヒド又は0.2%グルタルアルデヒド溶液をウサギの腹に単回適用した結果、軽度の炎症反応が認められた。²³⁾ (Krysiak, 1996)

その他の毒性

心、血管系に対する作用

ベントバルビタール麻酔下のラットに0.01 mL/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±8.0分後に死亡した。心電図の変化として、房性期及心房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日間経口投与し、免疫機能に対する影響について検討した。体重測定、血液学的検査、血清生化学的検査、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。免疫機能検査として、血球凝集反応、ヒツジ赤血球に対する抗体産生能、生防抑制機能(殺菌作用)、食食活性性について検討した。最高用量の80 mg/kg群では程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、副精巣の組織蛋白質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、雄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關与している。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Waterhouseラットを用い、経路試験を行った。各13匹には2.8又は4.6ppmのホルムアルデヒドを1日10分間、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吸入させた。投与群では対照と比較し、餌を見つけるまでの時間はより長く、失敗回数もより多かった。²⁴ (Pitten et al., 2000)

腎臓に対する影響

1群3匹のSD系ラットを使用し、A群には前腹切開術に使用する量の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投与した。血液検査(尿素、クレアチニン)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解剖し、腎臓を調べた。結論として、通常の前腹切開術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示されなかった。²⁵ (Boj et al., 2003)

口ヒトにおける知見

15名の病院職員を2群に分け二重盲検法により又は2ppmのホルムアルデヒドを40分間、湿度23°C、露度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。肺機能は4日間の曝露で変化はなかった。平均FEV1.0(1分間呼気量)は3%以上変化することなかった。PEFRの結果からも免疫性の閉塞性変化は認められなかった。異臭刺激は一過性であり、咳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曝露は急性及び免疫性の肺機能障害を来さない。刺激症状もわけてわすれであった。²⁶ (Schachter et al., 1987)

引用文献

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

exposure. *Toxicol. Lett.* 1988; 30(1): 1-8

- 3) Woutersen RA, Appelman LM, Wümer JW, Falke HE, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1987; 7(1): 43-9
- 4) TI 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) TI HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VM, Falke HE, Clary JJ. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1989; 27(2): 77-87
- 6) Tobe M, Naito K, Kurokawa Y. Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology* 1989; 56(1): 79-86
- 7) Wümer 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, Röhner WE, Bolts HF. A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1983; 65(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, Gogglmann W, Bauchinger M. Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic and mutagenic response in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis* 1986; 1(6): 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; 156(3): 153-61
- 12) Sarraf AM, Krshn DF, Donovan SM, O'Neil RM. Evaluation of Hexamethylphosphoramide for gene mutations in *Salmonella Typhimurium* using plate incorporation, preincubation, and suspension assays. *Mutat. Res.* 1997; 380(1-2): 167-77
- 13) Odehagh PG. sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat. Res.* 1997; 389(2-3): 141-8
- 14) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Final report on the 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 C, Maffei F, Biagi R. Formaldehyde: An experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health* 1989; 5(5): 699-730
- 17) Soffritti M, Bebbogi F, Lambertin L, Lauriole M, Padovani M, Maltoni C. 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) Kamata E, Nakadate 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) Karmis WD, Pavlov KL, Donofrio DJ, Galts EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* 1983; 43(9): 4382-92
- 21) Saillenfait AM, Bonnet P, de Ceauriz J. The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1989; 27(8): 545-8

|メニュー|

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

Home | Top | menu |

和名 マクロゴール1500
 英文名 Macroglol 1500

CAS 25322-08-3
 別名 ポリエチレングリコール1500(109878), Polyethylene glycol 1500
 収載公定書 JIP(15) 外原規(2008)(*)エチレングリコール1500 USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP(5) (Macrogol)
 用途 可塑剤, 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 光沢剤, コーティング剤, 屈折剤, 顔料剤, 軟化剤, 賦形剤, 崩壊剤, 厚膜補助剤, 防湿剤, 溶解剤, 溶解補助剤

最大使用量
 錠剤投与 100mg, 直腸錠投与 5.2g, 一般外用剤 170mg/g, 経皮 720mg, その他の外用 0.872mg

EU 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
 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, 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・腎重量↑
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↓	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。PEG600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服経腸器に有害作用は認められず、も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0.04g/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, 摂水量, 体重増加, 肝・腎の重量, 臓器状態, 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
- 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 Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1980, No.848

Page Top

メニュー

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1000
 英文名 Macroglol 1000

CAS 25322-08-3
 別名 ポリエチレングリコール1000(105285), Polyethylene glycol 1000
 収載公定書 薬品規(2003) 粧原規・粧配規(1999)(*)エチレングリコール4000 USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP(5)(Macrogol)
 用途 基剤, 潤滑剤

最大使用量
 一般外用剤 2mg/g

EU 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	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
マウス	腹腔内	3.1 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	経口	42.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット	腹腔内	15.6 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット(雄)	経口	44.7 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ラット(雌)	経口	32.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
モルモット(雄)	経口	41.0 g/kg	Union Carbide, 1985 ¹⁾
ウサギ(雄)	経口	>50.0 g/kg	Union Carbide, 1985 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, 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・腎重量↑
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↓	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。PEG600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)

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

Page Top

メニュー

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
 収容公定書 薬品規(2003) 外原規(2006)
 用途 基剤, コーティング剤, 賦形剤

最大使用量
 錠口投与 2mg, 一般外用剤 248mg/g, 直腸錠尿通適用 18650mg

JECFAの評価
 (分子量10000以下のマクロゴール全体として)
 ラットにおける無毒性量: 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, 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	24
200	-	-	-	肝重量↑
300	-	体重増加↓	肝・腎重量↑	摂食量↓, 肝・腎重量↑
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↑

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。²⁾ (Smyth et al., 1955)

イヌイタに、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、プロムスルブアレン試験、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)

遺伝毒性
 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%経口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、肝に軽微な浮腫腫脹(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

皮膚刺激性

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

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

参考 Fruitier-Poloth 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6000
 英名 Macrogol 6000

CAS 25322-88-3
 別名 ポリエチレングリコール6000(108877), Polyethylene glycol 6000
 収容公定書 JPA(15) 外原規(2006) (ポリエチレングリコール6000) USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP (5X) (Macrogols)
 用途 可湿剤, 凍沢剤, 可溶(化)剤, 基剤, 結合剤, 懸濁(化)剤, 光沢化剤, コーティング剤, 湿潤調整剤, 糊衣剤, 粘着増強剤, 粘潤剤, 賦形剤, 分散剤, 常温剤, 防曇剤

最大使用量
 錠口投与 750mg, 直腸錠尿通適用 405g, 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: 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	5.9 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	6.8 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	46.4 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, 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	24
200	-	-	-	肝重量↑
300	-	体重増加↓	肝・腎重量↑	摂食量↓, 肝・腎重量↑

平均分子量	飼料中濃度(%)			
	2	4	8	24
400	-	-	-	肝・腎重量↑
600	-	-	-	肝・腎重量↑
1000	-	-	-	肝・腎重量↑
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↓, 腎重量↑

一致化なし

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)

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

皮膚刺激性

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

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

参考 Fruitier-Poloth 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

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

収容定容量 薬品類(2003) 薬品類(2003) 外原現(2006) (ポリエチレン)コ-200 USP/NF (28.2/3)

(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(GITE: 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、ポリエチレンコ-200(PEG 200)を2516mg/m³の濃度で6時間吸入させた。LC₅₀は、この実験で用いられた905760mg min/m³以上であった。血液化学、血液学的検査、呼吸器に有意な変化は認められず。PEG 200曝露による変異原性も病理学的な異常も認められなかった。ラットでの静注及び経口投与による毒性実験でもPEG 200は比較的安全性の高いクラスに属する。¹¹⁾ (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0.06, 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PEG200では4例、PEG300では3例が9日以内に、PEG400では3例が80-84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、剖検で肝臓の濃縮腫脹、病理組織学的検査で腎糸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糸球体の拡張が認められた。4%以

試験	化合物	試験系	濃度	結果	文献
染色体異常	マクロゴール200	チャイニーズハムスター由来肝細胞	≥3mM	陰性	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(DHO)		陰性	Biondi et al., 2002 ⁶⁾

感原性

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, 1958)

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投与群で生存胎児の軽微な減少、胎児体重の低下が認められた。胎児観察では、0.5および0.7mL投与群で外顔、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6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。²⁾ (Smyth et al., 1945)

PEG200, 300及び400の2 mL/kg/日を、6例の白色ウサギの腹部皮膚に週5日、18週間わたり投与した。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。²⁾ (Smyth et al., 1945)

その他の毒性

抗原性

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

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が報告されている¹⁾ (Smith et al., 1950)。その後の報告では、最近製造のPEGには刺激作用、感作性のないことが示されている¹⁾ (Carpenter et al., 1971)。

しかし、更に最近のFischerらの報告によると、4名の患者で低分子量液状PEGの局所投与によりアレルギー反応を示したことを報告している。そのうちの2名はPEG 400に対する即時型の蕁麻疹であり、他の2名はそれぞれPEG 200及びPEG 300による遅発性のアレルギー性蕁麻疹であった。¹⁾ (Fischer, 1978)

引用文献

1) WHO Food Additives Series No.14

2) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Shaffer C.B. The Subcuta 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、摂食量、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(副腎、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, 9.4及び4.8 g/kg/日相当であった。²⁾ (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(4g/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60日之に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18%の濃度で飲水投与したところ、18%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71.5g/kg/日)では腎臓重量の軽微の低下がみられた以外に変化は認められなかった。²⁾ (Smyth et al., 1950)

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。
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%投与群においても、一般状態、生存率、腫瘍の発生率、体重、摂食量、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。²⁾ (Well & Smyth, 1958)

平均分子量	飼料中濃度(%)				
	2	4	8	16	24
200	-	-	-	肝臓重↑ 腎臓重↑	肝臓重↑, 腎臓重↑
300	-	-	体重増加↑	肝臓重↑	肝臓重↑, 腎臓重↑, 肝臓重↑
400	-	-	-	体重増加↑	肝臓重↑
600	-	-	-	体重増加↑, 腎臓重↑	体重増加↑, 腎臓重↑
1000	-	-	-	体重増加↑	体重増加↑
1500	-	-	体重増加↑	体重増加↑	体重増加↑, 腎臓重↑
1540	-	-	体重増加↑	体重増加↑	体重増加↑, 腎臓重↑
4000	-	-	体重増加↑	体重増加↑, 腎臓重↑	体重増加↑, 腎臓重↑
6000	-	-	-	-	体重増加↑, 腎臓重↑

→変化なし

PEG6000を投与して、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。PEG600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)

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 & Majesed, 1978)

イス

雄雄各1例のイスに、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匹のヒトクイザルに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、血液生化学的検査、剖検の結果に変化は認められなかった。病理組織検査では、雄2例で近位尿管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。⁴⁾ (Prentice & Majesed, 1978)

遺伝毒性

Genotoxicity of Polyethylene Glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology, 2005 214(1-2) 1-38. Review.

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. Sol. 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. Sol. Ed. 1955. 44. 27-30.

5) Lee C D 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) 281-284.

7) Vannier, B., Branaud 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

Fruhjár-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
英文名 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 薬品類(2003) 外原規(2006(※)イソレング)コ-300 USP/NF (28/23) (Macrogol) EP(5) (Macrogols)
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	31000mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
マウス	腹腔内	10400mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	31700mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	29900mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	29200mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	腹腔内	17000mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
モルモット	経口	21100mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ウサギ	経口	21100mg/kg	Union Carbide, 1965 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0.05, 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、病理組織検査で腎糸球体の拡張および腎尿管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、摂食量、血液検査、血液生化学検査、尿検査、副腎、小腸、腎臓、肝臓、脾臓、精巣の病理検査に変化は認められなかった。²⁾ (Smyth et al., 1945)

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

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。³⁾ (Smyth et al., 1945)

PEG200, 300及び400の2 mL/kg/日を、6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による遅発性のアレルギー性蕁麻疹であった。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 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 Wall, 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 Wall, 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16%の濃度で飲水投与したところ、16%投与群では投与7日以内にすべての動物が、8%投与群では投与6日に2/10例が死亡した。4%投与群(7.2g/kg)で死亡は認められなかった。³⁾ (Smyth et al., 1950)

雄雄各5例のラットに、PEG200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000及び78000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↑	腎重量↑, 肝重量↑
300	-	-	体重増加↓	肝重量↑	体重増加↓, 腎重量↑, 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↓	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↑

-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。PEG8000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

発癌性

該当文献なし

生殖発生毒性

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。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時間後では筋肉表面における血管浸潤、筋肉内には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。⁶⁾ (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
双連公定書 JP(15) 外産薬(2008(第1)種) (マクロゴール400) USP/NF (28/23) (Polyethylene glycol) EP(5) (Macrogols)
用途 安定(化)剤, 界面活性剤, 可塑剤, 滑沢剤, 基剤, 結合剤, 先乳化剤, コーティング剤, 湿潤剤, 乳化剤, 粘着剤, 粘着増強剤, 賦形剤, 粘着剤, 賦形剤, 滑沢剤, 潤滑剤, 潤滑剤補助剤

最大用量
錠投与 2.31g, 一般外用剤 700 mg/g, 経腸経尿通適用 3.07g, 眼科外用及び口中用 200mg/g, 静脈内注射 3.2g, 局所注射 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

IF-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。

急性投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
マウス	経口	35.8 g/kg	Smith et al., 1941 ¹⁾
マウス	腹腔内	12.8 g/kg	Union Carbide, 1955 ¹⁾
ラット	経口	43.8 g/kg	Union Carbide, 1955 ¹⁾
ラット♀	経口	32.8 g/kg	Smith et al., 1941 ¹⁾
ラット♀	経口	32.5 g/kg	Smith et al., 1941 ¹⁾
モルモット♀	経口	21.3 g/kg	Smith et al., 1941 ¹⁾
ウサギ♀	経口	22.3 g/kg	Union Carbide, 1955 ¹⁾

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。これらの溶媒を1群経口投与の動物に投与した。用量は少なくとも用量がLD10とLD84に含まれるようにし、LD50を算出した。その結果、薬理学的毒性の試験に使用されるこれらの溶媒は、LD50の1/4以下の用量で用いるべきである。でなければ被験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。²⁾ (Bartsch et al., 1976)

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 (BaOH)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, BaOH 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), BaOH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、BaOH (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

ラットに、PEG 1540及びPEG 400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、肝に軽度の湿潤腫脹 (cloudy swelling) がみられた。³⁾ (Smyth et al., 1955)

生殖発生毒性

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。妊娠SD系ラット及び妊娠New Zealand Whiteウサギを1群10例に群分けした。ラットでは妊娠8-17日、ウサギでは妊娠8-18日に、0.5% methylcellulose, PEG 400, cremophor及び0.1% carboxy-methylcelluloseの1mL/kg(ラット)もしくは2 mL/kg(ウサギ)を強制経口投与し、ラットでは妊娠21日、ウサギでは妊娠28日に帝王切開した。被験物質の濃度はPEG 400, cremophor及びmethylcelluloseは0.5%, carboxy-methylcelluloseは0.1%とした。被験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群で分娩が観察された。体重、投与量及び生殖パラメーター(黄体数、着床数、吸収胚数)に変化は認められなかった。軽度の奇形の発生頻度にわずかな群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支持するものであった。⁴⁾ (Gupta et al., 1998)

1群10例の妊娠SD系ラットの妊娠8-17日に0.5% methylcellulose, PEG 400, cremophor及び0.1% carboxy-methylcelluloseの1mL/kgを強制経口投与し、妊娠21日に帝王切開した。被験物質投与に関連した一般状態の異常はなく、死亡も認められなかった。体重、投与量及び生殖パラメーター(黄体数、着床数、吸収胚数)に差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群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。⁵⁾ (Gupta et al., 1998)

局所刺激性

ウサギ
20%生理食塩水で希釈したPEG200, 300及び400を4例の白色ウサギの腹部及び腹部皮膚に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。⁶⁾ (Smyth et al., 1945)

PEG200, 300及び400の2 mL/kg/日、6例の白色ウサギの腹部皮膚に週5日、18週間わたり投与した。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。⁶⁾ (Smyth et al., 1945)

その他の毒性

カルバマゼパム、クロキサラムのような抗痙攣薬は、固形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13歳アルゴ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標準を調整し、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要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際には評価を留意する可能性があることを示唆している。⁸⁾ (Lockard et al., 1979)

ヒトにおける知見

副作用性に関して、Smithらの初期の報告では、ある種の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名の患者で低分子重量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に対する即時型の感作であり、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感作であった。¹⁾ (Fischer, 1978)

引用文献

- 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
- Bartsch W, Sponeer 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。⁹⁾ (Montaguti et al., 1994)

反復投与毒性

ラット
雌雄各5匹のラットの種々の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、体重増加、肝・腎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。¹⁾ (Smyth et al., 1955)

ポリプロピレングリコール2000の主な類似体のLD50

化合物	操作用量 (%)	有害作用	致死用量 (%)
PEG 200	8%	肝重量増加	(18%)
PEG 300	4%	体重減少	(8%)
PEG 400	8%	体重減少	(18%)
PEG 600	8%	体重減少 腎重量増加	(18%)
PEG 1000	8%	体重減少	(18%)
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	18%	体重減少 腎重量増加	(24%)

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, 2.9及び5.8g/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は異常は認められなかった。2.5mL/kg以上の投与群では雌雄共に排便が見られたが、これはPEG 400の腸下作用による。これらの母及び高投与群では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由来する物理的効果と見られる。尿量の増加は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、代謝・排泄に関連する減少と見られる。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の過剰投与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増加は認められなかった原因は不明である。組織の顕微鏡的検査では、腎や脾臓に変化は認められなかった。しかし、可溶性の程度の腎毒性が2.5mL/kg群の母及び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、腎臓系系細胞の所見及びN-acetyl-β-D-glucosaminidase活性に基づく。⁴⁾ (Harmansky et al., 1985)

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。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、標準飼料群と併行して飼育した。体重、血液学的検査、プロムスフルアイン試験、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。³⁾ (Smyth et al., 1955)

急性毒性 該当文献なし

生殖毒性

polyethylene glycol 400, 1,2-propanediol 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): 586-70.

4) Hermansky GJ, 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 Wall, G.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 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.

9) 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.

参考

Frujter-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
収載規定書 JPC(15) 外国産(2008) (ネ)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, 塗料剤, 乳化剤, 粘着剤, 粘着増強剤, 賦形剤, 粘着剤, 崩壊剤, 溶剤, 溶解補助剤

最大使用量
経口投与 604.3mg, 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, 皮下適用 320mg/g, 医薬品製造適用 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

EC 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	>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⁾

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8000をそれぞれ2, 4, 8, 16および24%の濃度で90日間投与した。一般状態の観察, 体重, 摂餌量及び臓器重量(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	飼料中濃度(%)	飼料中濃度(%)	18	24
200	-	-	肝重量↑	摂餌量↓, 肝・腎重量↑

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.648

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

参考

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

300	-	-	体重増加↓	肝・腎重量↑	体重増加↓, 摂餌量↓, 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↑

=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、標準飼料投与群を対照とした。体重, 血液学的検査, プロムスルファイン試験, プロトロンビン時間, 視検, 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)

遺伝毒性

該当文献なし

腐敗性

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年以上投与して、何ら有害な異常はみられなかった(死亡率, 感染頻度, 寿命, 摂水量, 体重増加, 肝・腎の重量, 肉腫発数, 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%濃度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、肝に軽微な湿潤腫脹(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

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

和名 マクロゴール400

英名 Macrogol 400

CAS 25322-69-3

別名 ポリエチレングリコール400, Polyethylene glycol 400

収載公定書 薬品類(2003) 外原薬(2004) (ポリエチレングリコール400) USP/NF (28/23) (Macrogo) EP(5) (Macrogols)

用途 可塑剤, 滑沢剤, コーティング剤, 増粘剤, 溶解補助剤

Ⅰ 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

Ⅱ GRAS

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

Ⅲ 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。

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	35600mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
マウス	腹腔内	10200mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	38100mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	32800mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	30500mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
モルモット	経口	28300mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ウサギ	経口	18900mg/kg	Union Carbide, 1965 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日間連続投与した。一般状態の観察、体重、摂餌量及び臓器重量(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↑	強肝重量↑, 肝・腎重量↑
300	-	-	体重増加↓	肝・腎重量↑	体重増加↓, 摂餌量↓, 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。PEG600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)

Ⅵ イヌ

該当文献なし。[マクロゴール200]を参照

Ⅶ サル

該当文献なし。[マクロゴール200]を参照

Ⅷ 遺伝毒性

該当文献なし。[マクロゴール200]を参照

Ⅸ 癌原性

該当文献なし

Ⅹ 生殖発生毒性

該当文献なし。[マクロゴール200]を参照

Ⅺ 局所刺激性

ラット

[マクロゴール200]または[マクロゴール300]を参照

Ⅻ その他の毒性

抗原性

[マクロゴール200]または[マクロゴール300]を参照

Ⅼ ヒトにおける知見

該当文献なし

Ⅽ 引用文献

1) WHO Food Additives Series No.14

2) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Wall, 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.

和名 マルチトール
英名 Maltitol

CAS 585-88-8
別名
双糖固定糖 外原糖(2006) EP(5)
用途 甘味料、脂肪料

E 最大用量
経口投与 200mg

E JECFAの評価
(1) 許容摂取量 (ADI) を特定しない。

E 単回投与毒性
該当文献なし

E 反復投与毒性
ラット

マルチトール約37%含有している市販製剤をCrCl₃(SD)BRラットに0.0, 0.5, 1.5, 4.5 g/kg bw/dayの用量で投与し、長期毒性と発癌性の組合せ試験を行った。長期投与試験では、ラットに52週間(20匹/性/群)、また癌原性試験では、106週間(50匹/性/群)これらの食餌を与え、その後屠殺した。

両試験のラットは、毎日、健康状態や行動変化の観察を続けた。投与量、体重は、最初の12週間は週に1度、その後試験終了までは4週に1度、試験物質投与前に記録した。ラットは、2日に1度、死亡の観察を行い、観察された死亡又は瀕死状態での屠殺は、試験終了時の屠殺と同様、剖検を行い、臓器を抽出し重量を測定し、組織学的検査を行った。長期投与試験では、盲腸と大腸直径を測定した。長期投与試験の10匹/性/群は、試験開始前と13, 26, 52週に検体採取を行った。また血液学的検査、血液化学検査、尿検査を10匹/性/群に14, 26, 51週で行った。

長期投与試験結果、中等度と高用量群では死亡したラットはいなかった。コントロール群で3匹、低用量群で4匹が死亡したが、ほとんどは偶発的な死亡であり、マルチトール投与による死亡ではなかった。マルチトール投与に関連する臨床的徴候は観察されなかった。また投与による死亡ではなかった。雄において時々、尿量の変化がみられたが、明らかな傾向はなかった。平均尿量は高用量群の雄で12週と52週に他の群と比較し有意に減少した。投与に関連した目の異常は観察されなかった。血液学的パラメータに時々変化がみられたが、中等度投与量群の雄における白血球減少以外は、これらの変化は全ての観察期間にみられた。血液化学検査及び尿検査では増加はみられなかったが、これらの変化は重要なものではなく、またほとんどが用量依存性ではなかった。肉腫の発生は組織学的検査では、投与に関連した影響はみられなかった。盲腸直径の有意な上昇が高用量群の雄で観察されたが、これは20匹中3匹における高値によるものであった。低用量及び高用量群の雄にコントロール群と比較し盲腸直径の減少傾向がみられた。本試験における最大無作用量 (NOEL) は、高用量である4.5g/kg bw/dayであった。¹⁾ (Conz & Fumero, 1989)

E 遺伝毒性

2種のマルチトール、水蒸気グルコースシロップと結晶マルチトールについて、短期試験による遺伝毒性試験を行った。細菌復帰試験において、マルチトールはラット肝細胞S9存在下及び非存在下において0.5-50 mg/plateの濃度で *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538及び *Escherichia coli* WP2/rKM101のどの試験株についても復帰突然変異を引き起こさなかった。小鼠試験では、2種のマルチトール投与後のマウス骨髄において血球の微小核出現頻度は有意に上昇しなかった。²⁾ (Takizawa Y. et al,

E 癌原性
ラット

マルチトール約37%含有している市販製剤をCrCl₃(SD)BRラットに0.0, 0.5, 1.5, 4.5 g/kg bw/dayの用量で投与し、長期毒性と発癌性の組合せ試験を行った。長期投与試験では、ラットに52週間(20匹/性/群)、また癌原性試験では、106週間(50匹/性/群)これらの食餌を与え、その後屠殺した。

両試験のラットは、毎日、健康状態や行動変化の観察を続けた。投与量、体重は、最初の12週間は週に1度、その後試験終了までは4週に1度、試験物質投与前に記録した。ラットは、2日に1度、死亡の観察を行い、観察された死亡又は瀕死状態での屠殺は、試験終了時の屠殺と同様、剖検を行い、臓器を抽出し重量を測定し、組織学的検査を行った。長期投与試験では、盲腸と大腸直径を測定した。長期投与試験の10匹/性/群は、試験開始前と13, 26, 52週に検体採取を行った。また血液学的検査、血液化学検査、尿検査を10匹/性/群に14, 26, 51週で行った。

癌原性試験の結果、死亡率は投与により影響がなかった。投与に関連した臨床的徴候は観察されなかった。マルチトールを投与した全ての雄ラットと高用量群の雌の体重は、それぞれのコントロール群の体重と同様であった。低用量及び中等度投与量群の雌の平均体重は、コントロール群よりもわずかに低く、時々統計学的に有意であった。投与量は投与により影響がみられなかった。盲、盲腸を含むものの臓器にも肉腫、肉腫の発生で投与に関連した変化はみられなかった。副腎の腫または小節がまれに観察されたが、用量依存性ではなく、最も高い頻度は、同じ試験室で行われたラットでの2年間の発癌性試験で観察されたコントロール群発癌率の範囲内であった。副腎において投与に関連した組織病理学的変化がみられた。表1に結果をまとめた。良性及び悪性の神経細胞腫瘍が別々又は同時に、高用量群の雄と雌両方においてコントロール群と比較して高頻度で発生した。更に、全ての投与群において軽微から中等度の経動脈形成がコントロール群と比較して高頻度で発生していた。傾向性検査では雌で有意に上昇しており、高用量の雄とコントロール群の間で有意差がみられた。

表1 ラット発癌性試験における副腎にみられた組織病理学的変化

性	雄				雌				
	用量 ¹⁾ (g/kg bw/day)	0	0.5	1.5	4.5	0	0.5	1.5	4.5
<神経細胞腫瘍>									
良性	8	4	10	20	2	2	4	10	
悪性	6	12	4	10	2	2	2	4	
合計	14	16	14	30	4	4	6	14	
経動脈形成	24	32	38	32	14	22	24	34	

雌に乳腺腫瘍の発現率上昇がみられた。コントロール群4/50(8.0%)、低用量群2/43(4.6%)、中等度投与量群8/50(16.0%)、高用量群10/50(20.0%)、傾向は有意差(P=0.013)がみられたが、高用量群での発現はコントロール群よりも有意差をもってまれであった。乳腺腫瘍と神経細胞腫瘍の発現率上昇はみられなかった。乳腺腫瘍の発現率は、同じ試験室で1978年から1989年の間に17試験での雄ラット乳腺腫瘍発現率(0 to 22%)のコントロール群範囲内であった。³⁾ (Conz & Maraschin, 1992)

以下については該当文献なし
E 生殖発生毒性
E 局所刺激性
E その他の毒性

E ヒトにおける知見

73歳の時に糖尿病と診断された87歳女性、1998年3月に腹部膨脹と食欲低下発現、患者はグリベンklamid 5mg/日とacarboseを服用しており、1997年から1日100gのマルチトールを常用していた。患者は、麻痺性イレウスがあり、腸管運動低下(PO)を併発していると診断された。この症状はダイエットの中止またはacarboseとマルチトール使用中止により徐々に回復した。患者の状態は、二糖類とマルチトールの発酵により発生したガスによるものと考えられた。小腸運動性の低下は既往症の糖尿病性自律神経神経症及び甲状腺機能低下症によるものであろう。患者の臨床経過は麻痺性イレウスとPOはαグルコシダーゼ阻害剤のまれな副作用として記載されており、本薬剤は、消化されない多糖類を摂取している患者への使用は、注意が必要である。⁴⁾ (Azami Y, 2000)

マルチトールに含まれているマルチトール摂取の消化管への影響はほとんど知られていない。本試験は、マルチトールが消化管症状を増加させ、また腸管運動低下を用量依存性であるかを確かめるために行った。マルチトールによる呼吸水素排出が用量依存性を確認した。

18-23歳の健康人20例に白糖40g、白糖10g+マルチトール30g、マルチトール40gを含むマルチトールを絶食後(マルチトール摂取前夜の22時から食事を禁ず)または絶食せずに、二重盲検クロスオーバー試験を行った。絶食と非絶食で症状の違いはみられず、それぞれの投与群における症状に及ぼす影響もみられなかった。30gマルチトールは白糖摂取と比べ症状に有意な違いはみられなかったが、40gマルチトールは、軽微な腹痛(P<0.05)と軽微な膨満(P<0.01)がみられたが、中等度または重篤な症状ではなかった。30gまたは40gマルチトールは、白糖摂取と比べ有意な便通増加はみられなかった(P>0.05)。別の試験において18-24歳の健康人に呼吸H2試験の前に同様の試験物質を摂取させた。40gマルチトール入りマルチトールは、白糖(P<0.05)及び白糖(P<0.01)よりも呼吸H2排出が大きかった。また30gマルチトールは、白糖(P<0.05)よりも呼吸H2排出が大きかった。マルチトール中の30gマルチトールは若年成人に有意な症状を引き起こさなかったが、40gマルチトールは、軽微な腹痛と膨満を引き起こしたが、便通の増加はなかった。呼吸H2排出の上昇は、多価アルコールの大腸内発酵を示唆するものである。⁵⁾ (Storey DM et al, 1998)

異なる多価アルコールをマルチトールに混ぜて摂取したとき不耐症状の違いがあるかを検討した。また、症状が用量依存性であるかどうかを検討した。ソルフォード大学の学生から18-24歳の59例の健康人を無作為に二重盲検クロスオーバー試験を行った。被験者は白糖、イソマルト、ラクチール、マルチトール又は白糖とイソマルト、白糖とラクチール、白糖とマルチトールの混合物(10.30/w/w)それぞれ40g含有する100gのマルチトールを摂取した。1週間の間隔を空けて、それぞれのマルチトールを研究として摂取した。被験者は、腹痛、膨満、嘔吐、消化管運動低下及び下痢の頻度と重篤度を記録した。30gまたは40gのラクチール摂取は、白糖含有マルチトールと比較し、全ての症状の頻度及び重篤度が有意に高かった(P<0.01)。白糖含有マルチトールは、白糖含有マルチトールと比較し、全ての症状の発生率が高かったが、ラクチールと異なりどれも非重篤なものとして評価された。40gマルチトールの摂取は、腹痛、膨満、嘔吐(P<0.01)で40gイソマルトよりも不耐症状が低く、症状は軽微と評価された。30gまでの重量により、軽微な腹痛を除く全ての症状が減少した。マルチトールは、1日30g(P=0.32)または40g(P=0.13)のどちらを摂取したときも腸管運動の影響はみられなかった。本試験は、イソマルト、ラクチール、マルチトールをマルチトールに入れて摂取した後にみられる消化管症状において有意な違いがみられたことを示した。しかしながら、これら3種の多価アルコール全てで、症状の発生率、重篤度は用量依存性であった。⁶⁾ (Koutsou GA. et al, 1998)

マルチトールを含む甘味料摂取の消化管耐性を評価するために二重盲検無作為クロスオーバー試験を行った。12例の健康人に複数の摂取パターンをシミュレーションするために、マルチトールまたは白糖を時々(どちらかの糖を週に1度)または定期的に(第2期:9日隔毎日)のどちらかで毎日摂取させた。どちらの摂取パターンにおいても1日の糖摂取量は、下痢または重篤な消化管症状が発現するまで増量し、その量を測定した。第1期(時々摂取)では、平均腸管はマルチトールで99±9g、白糖で108±4gであった(P=0.05)。消化管症状の平均重篤度は、それぞれ1.1と1.3であった(P=NS)。下痢はそれぞれ6例、1例にみられた(P=0.035)。第2期(定期的摂取)では、平均腸管はマルチトールで99±9g、白糖で113±7gであった(P=0.008)。消化管症状の平均重篤度は、それぞれ1.1と1.2であった(P=NS)。しかしながら、下痢はそれぞれ8例と9例にみられた(P=0.04)。マルチトールと白糖の間の違いは、2つの期間のあいだに違いはみられなかった。我々の試験条件下では、白糖と比較すると、①マルチトールの時々摂取または定期的摂取は重篤な消化管症状を引き起こさなかった。②マルチトール摂取の摂取パターンにおいて、下痢の発生率は高かったが、マルチトールの摂取の使用量よりもかなりの高用量でのみみられていた。③マルチトールは9日間の摂取期間後に腸内細菌叢の過剰発酵を引き起こさなかった。⁷⁾ (Ruskone-Fourmestraux A. et al, 2003)

20例の健康人(男性10例、女性10例)及び6例の糖尿病患者(男性3例、女性3例)にマルチトールまたはソルビトール0.8g/kgを摂取させた。マルチトールとソルビトールよりそれぞれ75及び95%以下痢が発現した。ほとんどの被験者の便は水様便であった。摂取後2時間のそれぞれの甘味料の血中濃度は、0.3mg/dlよりも低かった。摂取後2時間のNa、K、Cl、BUN、グルコース、インスリンの血中濃度に変化はみられなかった。⁸⁾ (Koizumi N et al, 1983)

この項は食品・医薬品共同添加物の安全性研究の費用による研究である

E 引用文献

1) CONZ, A. & FUMERO, S. (1989). Combined chronic toxicity/carcinogenicity study in Sprague Dawley CrCl₃(SD)BR rats treated with the test article MALBITR (crystal powder) administered at the dosages of 0, 0.5, 1.5, and 4.5 g/kg/day in the diet: chronic toxicity study. Unpublished report from RBM, Istituto di Ricerche Biomediche, Ivrea, Italy. Submitted to WHO by Ceresar Research & Development, Vervoerde, Belgium.

2) Takizawa Y. et al; Mutat Res. 1984 137(2):133-7

3) CONZ, A. & MARASCHIN, R. (1992). Combined chronic toxicity/carcinogenicity study in Sprague Dawley CrCl₃(SD)BR rats treated with the test article MALBITR (crystal powder) administered at the dosages of 0, 0.5, 1.5, and 4.5 g/kg/day in the diet: carcinogenicity study. Unpublished report from RBM, Istituto di Ricerche Biomediche, Ivrea, Italy. Submitted to WHO by Ceresar Research & Development, Vervoerde, Belgium.

4) Azami Y; Intern Med. 2000; 39(10): 828-9

5) Storey DM et al; J Nutr. 1998 128(3): 587-92

6) Koutsou GA. et al; Eur J Clin Nutr 1998 50(1): 17-21

7) Ruskone-Fourmestraux A. et al; Eur J Clin Nutr. 2003 Jan; 57(1):26-30

8) Koizumi N et al; CHEMOSPHERE. 1983. 12 (1), 117-124

和名 マルチトール液

英文名 Maltitol Solution

CAS 585-88-6(マルチトール)

別名

収載公定書 外原規(2006) EP(5)(Maltitol,liquid)

用途 甘味剤

☑最大使用量

経口投与 4800mg

☑JECFAの評価

(1日許容摂取量(ADI)を特定しない。)

以下については該当文献なし。【マルチトール】を参照

☑単回投与毒性

☑反復投与毒性

☑遺伝毒性

☑癌原性

☑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 |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 マルトース水和物

英文名 Maltose

CAS 69-79-4(無水物)

別名

収載公定書 JP(15) 外原規(2006)

用途 安定(化)剤, 甘味剤, 矯味剤, 賦形剤

☐最大使用量

静脈内注射 10g、筋肉内注射 441mg、皮下注射 441mg、皮内注射 441mg、その他の注射 882mg

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
- ☐癌原性
- ☐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

28歳男性、ジブカインによる脊椎麻酔施行下、両側単径ヘルニア根治手術を施行。手術終了時、マルトース5%含有酢酸ナトリウム溶液静脈内投与直後に全身紅潮及び循環虚脱が発現。エフェドリン32mg及びメチルプレドニゾン250mgをリンガー溶液1000mlを点滴静注投与した。皮膚試験は、マルトース溶液に陽性を示した。臨床症状及び皮膚試験により、本症例はマルトースに対するアナフィラキシー反応であることが示唆された。¹⁾ (Enokibori M, et al., 1998)

43歳腎不全のある女性、血小板減少症の治療のため1g/kgの免疫グロブリン10%マルトース溶液(Gamimune-N)を静脈内投与中にマルトースの副作用により急性低ナトリウム血症が発現した。患者は4回、免疫グロブリンの静脈内投与を受け、それぞれの投与中に低ナトリウム血症が発現した。血中マルトース及びナトリウム濃度を治療中に測定した。マルトースの代謝産物は、血中ナトリウム濃度を増加させ影響を与える可能性がある。²⁾ (Palevsky PM et al., 1993)

☒引用文献

- 1) Enokibori M, et al.; Can J Anaesth. 45(1):52-5 (1998)
- 2) Palevsky PM et al.; Ann. Intern. Med.; 118: 526-528 (1993)

| メニューへ |

和名 マレイン酸
 英名 Maleic acid

CAS 110-16-7
 別名

収載公定書 薬品類(2003) USP/NF(23/23) EP(5)
 用途 安定(化)剤, 可溶(化)剤, 緩衝剤, pH調整剤

最大使用量
 経口投与 1.6mg, 筋肉内注射 2mg

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 吸入	708mg/kg >0.72mg/L	Data Sheet 1970 ¹⁾
ウサギ	経皮	1568mg/kg	Data Sheet 1970 ¹⁾

反復投与毒性
 該当文献なし

遺伝毒性

マレイン酸(938-7500 μg/plate)とその一ナトリウム塩(938-15000 μg/plate)および二ナトリウム塩(938-15000 μg/plate)は、標準的なAmes Salmonella/mammalian microsome 法(Aroclor-1254-induced rat liver S9の存在下あるいは非存在下)において、変異原性を示さなかった。²⁾(Lake et al., 1988)

SV40ウイルスによって形質変化したヒト細胞系細胞であるB-32 Cellを用いてDNA合成阻害試験を行った。マレイン酸は、Ames法では陰性、動物実験では原因とされているが、本試験では150分以内にDNAの合成速度が低下し陽性であった。³⁾(Yanagisawa et al., 1988)

以下については該当文献なし

急性毒性
 生殖発生毒性

局所刺激性

ウサギ
 眼刺激スコア 95/100 Data Sheet 1970¹⁾
 皮膚刺激スコア 1.55/8.00 Data Sheet 1970¹⁾

その他の毒性

泌尿系系に対する作用
 Wistar系雄性ラットに生理食塩水で溶解したマレイン酸100mg/kg, 200mg/kg (10mL/kg)を腹腔内投与した。

3, 6, 12, 24, 48時間後に採血し、尿は24時間採取した。血中尿素窒素及び血中クレアチニン値は、100mg投与群で増加あるいは増加傾向、200mg投与群では24時間までは顕著な増加が認められた。200mg投与群では尿中タンパク及び尿中グルコースの顕著な増加が認められた。⁴⁾(Yamada et al., 1985)

実験動物へのマレイン酸投与は、急激で可逆的な腎臓細管のファンconi症候群に類似する複合毒性障害を来す。Sprague Dawley系雄性ラットにマレイン酸(100mg/kg)を静脈内投与した。マレイン酸投与2時間後、近位尿管において初期の可逆的なNaKポンプ活性の低下(224 | 81から1448 | 55 pmol/min)を来し、24時間後にほぼベースラインまで回復した。⁵⁾(Mujais, 1983)

ヒトにおける知見

21名の白人女性(22から51歳)で試験群を形成した。20%マレイン酸を同一人の掌背前腕部を毛をばさみで切り込んだ後の大陰唇部に適用した。マイクロビペットを用いて10 μLの20%マレイン酸を直径1cmの皮膚円上に適用した。試験部分は乾燥し、開放状態とした。全例を24時間、10例を48時間観察した。24時間後、大陰唇部の78%、前腕部の82%に紅斑の陽性反応がみられた。48時間後は24時間後よりも反応が减弱していた(2例に紅斑)。⁶⁾(Britz et al., 1979)

引用文献

- 1) Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Northbrook, Illinois, Data Sheet No. 7-4/70, 2(1970).
- 2) LAKE R.S., DEVITO G.L., SZOT R.J., SCHWARTZ E. Nonmutagenicity of maleic acid and its sodium salts in Salmonella assays. 1988; 205: 1-5
- 3) YANAGISAWA K, NISHIO K, GOTOH S. Screening for Carcinogens by the DNA Synthesis Inhibition Test Using Human Fibroblasts. 1987; 183(1): 89-94
- 4) YAMADA T. Studies on the Mechanisms of Renal Damages Induced by Nephrotoxic Compounds. 1985; 45(8): 447-457
- 5) MUJAIS SK. Maleic acid-induced proximal tubulopathy: Sodium potassium pump inhibition. 1983; 4(2): 142-147.
- 6) BRITZ MB, MABACH HL Human cutaneous vulvar reactivity to irritants. CONTACT DERMATITIS. 1979; 5: 375-377

和名 マロン酸
 英名 Malonic Acid

CAS 141-82-2
 別名 プロパンedioイック酸, propanedioic acid, メタンジカルボキシル酸, methanedicarboxylic acid

収載公定書 薬品類(2003)
 用途 安定(化)剤

最大使用量
 経口投与 0.03mg

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	1,310mg/kg	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Data Sheet No.22-3/71, 2pages, 1971 1971 ¹⁾

反復投与毒性
 該当文献なし

遺伝毒性

マロン酸ジニトリルの遺伝毒性をサルモネラ菌株(TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537)を用いた salmonella microsome assay (エームス試験)により評価した。代謝活性化の有無に関わらず3,333mcg/plateでの遺伝毒性は陰性であった。²⁾(Zeiger et al., 1988)

以下については該当文献なし

急性毒性
 生殖発生毒性
 局所刺激性

その他の毒性

肝毒性
 ラット肝細胞系をもつてマロン酸ジイソプロピルエステルの肝毒性を探索した結果、最高濃度(4mM)においても組織障害性は認められなかった。³⁾(Jinno, 1997)

ヒトにおける知見
 該当文献なし

引用文献

- 1) Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Northbrook, Illinois, Data Sheet No. 22-3/71, 2pages, 1971|1971
- 2) Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. & Mortelmans, K. 1988; Environmental and Molecular Mutagenesis, 11, Supplement 12: 1-158

3) Jinno,H., Hanioka,N., Nishikawa,R., Yoda,R. Hepatotoxicity of diisopropyl ester of malonic acid and chloromalonic acids, disinfection by-products of the fungicide isoprothiolane. Arch Toxicol. 1997, 71: 550-555

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

| Home | Top | menu |

和名 ミリスチルアルコール
 英名 Myristyl Alcohol

CAS 112-72-1
 別名 1-tetradecanol

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006) USP/NF(28/23)
 用途 基剤, コーティング剤, 乳化剤

最大使用量
 経口投与 2mg, 一般外用剤 35mg/g

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(100%)	>8.0g/kg	Egan, 1974 ¹⁾
ラット	経口(0.8% in moisturizing lotion)	>5.0g/kg	CTFA, 1981 ²⁾
ウサギ	皮膚(0.8% in moisturizing lotion)	>2.0g/kg	CTFA, 1981 ²⁾

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 遺伝毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性

局所刺激性

皮膚一次刺激性

ウサギを用いてDraize法により評価した。刈毛した健全皮膚及び損傷皮膚に0.8%ミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローション0.5mLを24時間閉鎖貼付した。いずれの皮膚に対しても皮膚一次刺激性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981)

眼刺激性

ウサギ(9例)の眼に対して3.0%濃度のミリスチルアルコールを含有する制汗性エアゾルを1/10mLそれぞれ点眼した。9例は、点眼後2秒洗眼した群(3例)、点眼後の洗眼無し群(3例)、点眼後の洗眼無し群(3例)に分けて観察した。その結果、リンズ群で軽度の刺激性が、リンズをしない群では中等度の刺激性が認められた。²⁾(CTFA, 1981)

ウサギ(8例)に対して0.8%濃度のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを1/10mL点眼し、点眼1, 2, 3日後の眼反応を観察した結果、陽性反応はみられず、試験物に刺激性はないものと考えられた。²⁾(CTFA, 1981)

その他の毒性

吸入毒性

SD系ラットを用いて吸入毒性試験を実施した。ミリスチルアルコール192mg/L air(1)を暴露10分後に、全てのラット(10例)において運動失調と中等度の鼻刺激性が認められた。²⁾(CTFA, 1981)

ヒトにおける知見

皮膚刺激性・皮膚感受性

53名の顔に0.8%ミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを4週間使用したが、異種皮膚刺激性は認められなかった。また、51名に対して0.25%ミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを毎日1ヶ月間使用した試験では、使用開始1日後にほてり感を生じた症例が1例あったが、本品において異種皮膚刺激性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981, 1983)

0.25%のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを229名の男性と女性の背部皮膚に24時間閉鎖貼付し、24時間の休止後再度24時間閉鎖貼付した試験において、皮膚刺激性及び皮膚感受性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1983)

0.10%のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを106名の皮膚に24時間開放あるいは閉鎖貼付し、10~14日間の休止後再度24時間閉鎖貼付した試験で、刺激性、感受性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981)

0.10%のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを52名の皮膚に24時間開放あるいは閉鎖貼付し、24時間の休止を10回繰り返す。最終的に2~3週間の休止後再度48時間閉鎖貼付した。閉鎖貼付部位では軽微な非小毒性の反応が4例、強い小毒性反応が1例にみられたが、刺激性・感受性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981)

光感受性

0.10%のミリスチルアルコールを含有するモイスチャーローションを52名に対して使用したが、光感受性は認められなかった。²⁾(CTFA, 1981)

引用文献

- 1) Egan, R.L., Portwood, O., Higher alcohols in skin lotions. Cosmet. Perfum. 1974; 89:39-42
- 2) Mary Ann Liebert, Inc. Final Report on the Safety Assessment of Cetearyl Alcohol, Cetyl Alcohol, Isostearyl Alcohol, Myristyl Alcohol, and Behenyl Alcohol. Journal of the American College of Toxicology, 1988; 7:359-413

1 Page Top

| メニュー |

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 ミリスチン酸
 英名 Myristic Acid

CAS 544-83-8
 別名 Tetradecanoic acid

収載公定書 薬添規(2003)
 用途 基剤

最大使用量
 一般外用剤 4mg/g

JECFAの評価

飽和の非揮発性飽和脂肪酸化水素で、第一級アルコール、アルデヒド及び酸の評価において、現行のレベルで香料として用いられる場合、安全性の懸念はない。¹⁾(WHO, 1998)

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	>5000mg/kg bw	Moreno, 1977 ¹⁾

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
細胞突然変異生成試験	Mouse lymphoma L5178Y TK+/-	42.5 μg/ml 125 μg/ml	陰性	Heck et al., 1989 ¹⁾
エイムステスト法 (plate incorporation assay)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538	10 mg/plate	陰性	Heck et al., 1989 ¹⁾
改良エイムステスト法 (preincubation method)	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535 and TA1537	3333 μgまで/plate	陰性	Zeiger et al., 1988 ¹⁾

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

参考としてアメリカ、およびヨーロッパにて、香料として毎年用いられている使用量のデータを以下に示す。¹⁾

皮膚刺激性・皮膚感受性

	年間生産量	1日摂取量目安	成人摂取量	小児摂取量
EU	0.38t	72 μg/day	72 μg/day	1.2 μg/day
USA	1.1t	160 μg/day	150 μg/day	2.6 μg/day

引用文献

- 1) WHO Food Additives Series No.40 Saturated Aliphatic Acyclic Linear Primary Alcohols, Aldehydes, 1998 (accessed ; Sep, 2005)

1 Page Top

| メニュー |

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

Japan Pharmaceutical Excipients Council

和名 ミリスチン酸イソプロピル
英名 Isopropyl Myristate

CAS 110-27-0

別名 EPM、イソプロピルミリスチレート、Isopropylis myristate, Tetradecanoic acid 1-methylethyl ester

収載公定書 薬品現(2003) 外医薬(2006) USP/NF(21/22) EP(5)

用途 可塑剤、基剤、懸濁(化)剤、先質化剤、軟化剤、乳化剤、賦形剤、分散剤、溶剤、溶解剤、溶剤補助剤

Ⅰ 最大使用量

一般外用剤 450mg/g、経皮 12mg/g、舌下適用 100mg/g、直腸薬液適用 50mg/g、その他の外用 44μg、虫咬剤

Ⅱ JECFAの評価

香料添加剤として使用した場合の現状の摂取量では、安全性に関する懸念はない。1日許容摂取量(ADD)は推定できず規定していない。

Ⅲ 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	49.7mg/kg	Lewis, 1998 ¹⁾
マウス	腹腔	>100mL/Kg	Platzow, 1954 ²⁾
ラット	経口	>18mL/kg	Anonymous, 1982 ³⁾
ウサギ	経皮	5g/kg	Lewis, 1998 ¹⁾

Ⅳ 反復投与毒性

該当文献なし

Ⅴ 遺伝毒性

変異原性試験

ミリスチン酸イソプロピルの遺伝毒性をサルモネラ菌株(TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)を用いたsalmonella/microsome assay (エームス試験)により評価した。代謝活性化の有無に関わらず50mcg/plateでの遺伝毒性は陰性であった。⁴⁾ (Blavins et al., 1982)

Ⅵ 癌原性

マウス

1群50例の7週齢雌性Swissマウスの刈毛した背部に10、50あるいは100%ミリスチン酸イソプロピル0.02mLを週2回、動物が病死するまでの10-110週間塗布した。10及び50%ミリスチン酸イソプロピル群の各1例の背部皮膚、10%群の1例の腹部皮膚、50%群の1例の頸部に腫瘍がみられた。しかし、腫瘍の発生頻度は無発群(n=150)あるいは溶媒群(アセトン, n=50)と有意差はみられなかった。⁵⁾ (Stenbeck et al., 1974)

50%ミリスチン酸イソプロピル(溶媒:イソプロピルアルコール)は、0.15%ベンゾ[a]ピレンのマウス皮膚に対する発がん作用を有意に増強した。⁶⁾ (Anonymous, 1982)

皮膚一次刺激性:ワセリンで調製した20%ミリスチン酸イソプロピルを48時間閉塞塗布したが、刺激性はみられなかった。⁷⁾ (Anonymous, 1982)

皮膚累積刺激性:100%ミリスチン酸イソプロピルを25名に21日間塗布した。ミリスチン酸イソプロピルに軽微な刺激性がみられたが、その程度はベビーオイルより弱いものであった。⁸⁾ (Anonymous, 1982)

感作性

感作性:Kligman Maximization法によりワセリンで調製した20%ミリスチン酸イソプロピルの感作性を25名で評価したが、感作性はみられなかった。⁹⁾ (Anonymous, 1982)

感作性:ワセリンで調製した20%ミリスチン酸イソプロピル(8117名)あるいは10%ミリスチン酸イソプロピル(4554名)をパッチテストで評価した。何れの群においても8名(20%ミリスチン酸イソプロピル群:0.09%, 10%ミリスチン酸イソプロピル群:0.18%)で陽性反応がみられた。⁹⁾ (Uter, 2004)

Ⅶ 引用文献

- 1) Lewis R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold. 1996: 1990
- 2) Platzow EL, Voas E. A study of the adaptability of isopropyl myristate for use as a vehicle for parenteral injections. J. Am. Pharm. Assn. 1954; 43: 690-92
- 3) Anonymous. Final report on the safety assessment of myristyl myristate and isopropyl myristate. J. Am. Coll. Toxicol. 1982; 1: 55-80
- 4) Blavins RD, Taylor DE. Mutagenicity screening of twenty-five cosmetic ingredients with the salmonella/microsome test. J. Environ. Sci. Health. 1982; A17: 217-39
- 5) Stenbeck F, Shubik P. Local of toxicity and carcinogenicity of some commonly used cutaneous agents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974; 30: 7-13
- 6) Stenbeck F. Local and systemic effects of commonly used cutaneous agents: Lifetime studies of 16 compounds in mice and rabbits. Acta. Pharmacol. et Toxicol. 1977; 41: 417-31
- 7) Fitzgerald JE, Kurtz SM, Schardin JL, Kaump DH. Cutaneous and parenteral studies with vehicles containing isopropyl myristate and peanut oil. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1968; 13: 446-53
- 8) Campbell RL, Bruce RD. Comparative dermatotoxicology. I. Direct comparison of rabbit and human primary skin irritation responses to isopropylmyristate. Toxicol Appl Pharmacol. 1981; 59: 555-63
- 9) Uter W, Schnuch A, Geier J, Lesemann H. Isopropyl myristate recommended for aimed rather than routine patch testing. Contact Dermatitis. 2004; 50: 242-44

ウサギ

1群5例の8週齢ニュージージーランドホワイト種ウサギの左耳介内側に10、50あるいは100%ミリスチン酸イソプロピル0.02mLを160週間塗布した。反復塗布による生存率の低下あるいは局所変化はみられず、また適用部位を含めた各組織に腫瘍は認められなかった。¹⁰⁾ (Stenbeck, 1977)

Ⅷ 生殖発生毒性

該当文献なし

Ⅸ 局所刺激性

マウス

雄性白色マウスを用いて皮膚刺激性試験を実施した。週1回の体重を投与28日間刈毛した背部皮膚に100%ミリスチン酸イソプロピルを閉塞塗布(1.5×1.5インチ)し、塗布部位の肉眼的観察をするとともに塗布開始1、2、3、4週目、塗布期間終了後1、2週目に各2例の塗布部位の皮膚を調製し、病理組織学的検査を実施した。その結果、ミリスチン酸イソプロピルの皮膚刺激性が認められ、肉眼的には紅斑が出現し、その後苔癬化し皮膚亀裂が生じた。組織学的には、表皮肥厚、角化、角化症、異状表皮、異状出血がみられた。なお、塗布部位の変化は塗布期間中に回復する傾向が認められた。¹¹⁾ (Fitzgerald et al., 1968)

ウサギ

ニュージージーランドホワイト種ウサギを用いて皮膚刺激性試験を実施した。刈毛した背部皮膚に100%ミリスチン酸イソプロピル原液を1日2回2週間閉塞塗布(2×3インチ)し、塗布開始1、2週目、塗布期間終了後1、2週目に各1例の塗布部位の皮膚を調製し、塗布部位の肉眼的観察をするとともに病理組織学的検査を実施した。その結果、マウスと同様の刺激性が認められた。塗布部位の変化は体素により経時的に回復した。¹²⁾ (Fitzgerald et al., 1968)

10例のニュージージーランドホワイト種ウサギを用いて皮膚刺激性試験を実施した。刈毛した背部皮膚(4cm²/匹)にエタノールで調製した100%ミリスチン酸イソプロピル85、23、8.3、1.7mg/cm²(8.5μg/用量)を24時間間隔で1-5日間、23時間閉塞塗布(20×20mm)し、適用部位の紅斑と浮腫の程度をFHSA(Draize)スケールで評価した。1.7mg/cm²群では明確な紅斑、8.3mg/cm²群では中等度の紅斑、85、23mg/cm²群では中等度-重度の紅斑がみられた。¹³⁾ (Campbell et al., 1981)

刈毛したウサギ42例の背部皮膚に100%ミリスチン酸イソプロピルを3日間塗布(2×2インチ)した。塗布部位では浮腫、重篤な紅斑、痂皮がみられた。¹⁴⁾ (Anonymous, 1982)

5例の白色ウサギの腹部皮膚内にミリスチン酸イソプロピル0.3mL投与したが、刺激性はみられなかった。¹⁵⁾ (Anonymous, 1982)

モルモット

腹部を刈毛したモルモット3例を体温に調節したミリスチン酸イソプロピル0.5%分散液に1日4時間、3日連続腹部まで塗布した。最終塗布2日後に腹部皮膚の変化を10段階にスコア化した(10:正常、1:最も重篤な皮膚反応)。各動物の反応はスコア7-7で、中等度の腫脹、軽度のふけがみられた。¹⁶⁾ (Anonymous, 1982)

Ⅹ その他の毒性

抗原性

雄性モルモットを用い、0.1%ミリスチン酸イソプロピル懸濁液の皮内投与による皮膚感作性試験を行った。ミリスチン酸イソプロピルに感作性はみられなかった。¹⁷⁾ (Anonymous, 1982)

Ⅺ ヒトにおける知見

刺激性

皮膚刺激性:12名の健康成人男子を用いて皮膚刺激性試験を実施した。背部皮膚(4cm²/匹)にエタノールで調製した100%ミリスチン酸イソプロピル85、23、8.3、1.7mg/cm²を24時間間隔で1-4日間、23時間閉塞塗布(20×20mm)し、適用部位の紅斑と浮腫の程度をFHSA(Draize)スケールで評価した。何れの群においても軽微な紅斑がみられた。¹⁸⁾ (Campbell et al., 1981)

皮膚一次刺激性:100%ミリスチン酸イソプロピルを15名に24時間閉塞塗布したが、刺激性はみられなかった。¹⁹⁾ (Anonymous, 1982)

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ミリスチン酸オクチルドデシル

英文名 2-Octyldodecyl Myristate

CAS 22766-83-2

別名 ミリスチン酸オクチルドデカン(104793), MOD(慣用名)

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 基剤, 着色剤, 乳化剤

最大使用量

経口投与 100mg、一般外用剤 180mg/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

☐ 癌原性

☐ 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](#) |

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 ミリスチン酸セチル

英文名 Cetyl Myristate

CAS 2599-01-1

別名 セチルミリスタート, Hexadecyl tetradecanoate, Tetradecanoic acid hexadecyl ester

収載公定書 薬添規(2003) 外原規(2006)

用途 基剤

☑ 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

☑ 単回投与毒性

☑ 反復投与毒性

☑ 遺伝毒性

☑ 癌原性

☑ 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](#) |

和名 ミリスチン酸ミリスチル
英名 Myristyl Myristate

CAS 3234-85-3
別名 ミリスチルミリスチン酸, Tetradecyl tetradecanoate

収載公定書 薬品規(2003) 外原規(2008)
用途 基剤

最大使用量
一般外用剤40mg/g

皮膚刺激性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	文献
ラット	経口	>14.43 g/kg	MB Research Laboratories, 1978 ¹⁾
ラット	経口	8.8 g/kg	Bio-Toxicology Laboratories, 1975 ²⁾
ラット	経口	> 0.4 g/kg	Avon, 1974 ³⁾

以下については該当文献なし

- 皮膚刺激性
- 遺伝毒性
- 発癌性
- 生殖発生毒性

皮膚刺激性

18匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。100%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。密封塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。同様の試験を他に2試験、合計3試験実施した。その結果、各試験において、ごく軽度または軽度の刺激性が認められ、その皮膚一次刺激性インデックスは0.11-1.50であった(各試験の皮膚一次刺激性インデックスは不明)。(Avon, 19754)⁴⁾, 1978⁵⁾

8匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。100%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。密封塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、軽度の刺激性が認められ、その皮膚一次刺激性インデックスは1.13であった。⁷⁾(MB Research Laboratories, 1978)

3匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。100%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。密封塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、刺激性はほとんど認められなかった。¹⁰⁾(Leberco Laboratories, 1970)

6匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。コンオイルに混合した50%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。密封塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、刺激性はほとんど認められ

ず、その皮膚一次刺激性インデックスは0.1であった。⁹⁾(Consumer Product Testing, 1978)

3匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。ミネラルオイルに混合した5%ミリスチン酸ミリスチル0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、刺激性は認められず、その皮膚一次刺激性インデックスは0.0であった。¹⁰⁾(Leberco Laboratories, 1978)

9匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に単回パッチテストを実施した。8%ミリスチン酸ミリスチルを含む香水(成分不明)0.5 mLを、無傷及び擦過傷をつけた皮膚表面に24時間密封塗布した。塗布終了直後及び終了48時間後に、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。その結果、刺激性は認められず、その皮膚一次刺激性インデックスは0.0であった。³⁾(Avon, 1974)

眼刺激性

8匹のウサギ(系統及び性別不明)に100%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性は認められなかった。⁹⁾(Avon, 1978)

8匹のウサギ(系統及び性別不明)に100%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性は認められなかった。⁹⁾(Avon, 1978)

8匹のウサギ(系統及び性別不明)に100%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性は認められなかった。点眼終了24、48及び72時間後の平均スコアはそれぞれ2.67、1.0及び0.33であった。¹¹⁾(MB Research Laboratories, 1977)

8匹のウサギ(系統及び性別不明)にコンオイルに混合した50%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性が認められ、点眼終了24、48及び72時間後の平均スコアはそれぞれ1.3、0.33及び0.0であった。⁹⁾(Consumer Product Testing, 1978)

8匹のウサギ(系統及び性別不明)にコンオイルに混合した15%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性が認められ、点眼終了24、48及び72時間後の平均スコアはそれぞれ3.87、2.0及び0.0であった。²⁾(Bio-Toxicology Laboratories, 1975)

8匹のウサギ(系統及び性別不明)に8%ミリスチン酸ミリスチルを含む香水(成分不明)0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性が認められ、点眼終了24、48及び72時間後のスコアはそれぞれ1.0、0.0及び0.0であった。⁹⁾(Avon, 1974)

3匹のウサギ(系統及び性別不明)にミネラルオイルに混合した5%ミリスチン酸ミリスチル0.1 mLを点眼した(点眼回数不明)。点眼終了24、48及び72時間後に、Draize法に従い眼表面を観察した結果、処置眼に眼刺激性は認められなかった。¹²⁾(Leberco Laboratories, 1978)

その他の毒性

皮膚毒性

10匹の白色ウサギ(系統及び性別不明)に100%ミリスチン酸ミリスチル2.0 g/kgを投与し(詳細な投与方法は不明)、Draizeの皮膚反応判定基準に従い採点した。紅斑及び痂皮形成のスコアは2以下、浮腫形成のスコアは1以下であった。¹³⁾(MB Research Laboratories, 1978)

皮膚感作性試験

10匹の雄モルモットにLandsteinerとJacobの方法を用いて、週3回、合計10回100%ミリスチン酸ミリスチルを皮膚表面に塗布した。第1回目の感作では0.05 mL、以降9回の感作では0.1 mLを塗布した。感作終了2週間後に100%ミリスチン酸ミリスチル0.05 mLで惹起した結果、皮膚感作性は認められなかった。¹⁴⁾(MB Research Laboratories, 1978)

8匹の雄モルモットにLandsteinerとJacobの方法を用いて、週3回、合計10回0.1%ミリスチン酸ミリスチルを皮内投与した。第1回目の感作では0.05 mL、以降9回の感作では0.1 mL皮内投与した。感作終了2週間後に0.1%ミリスチン酸ミリスチル0.05 mLで惹起した結果、皮膚感作性は認められなかった。¹⁵⁾(Leberco Laboratories, 1970)

ヒトにおける知見

20名の被験者でミリスチン酸ミリスチルを8%含むコロソを24時間クロードパッチテストで皮膚一次刺激性試験を実施したところ、19名は刺激反応を認めなかったが、1名はドレイズ法で1.0の結果であった。皮膚一次刺激性インデックスを計算したところ、0.05であった。

18名の被験者でミリスチン酸ミリスチルを8%含むコロソを反覆障害パッチテストで試験した。ミリスチン酸ミリスチルを被験者それぞれの片腕にクロードパッチで1週間3日、合計10回、標準のための暴露を行った。14日間の休薬期間をおき、チャレンジテストを行った。ミリスチン酸ミリスチルに感作性はなかった。¹⁶⁾(Elder, 1982)

参考文献

- 1) MB Research Laboratories, Oral LD50 in rats, submission of data by Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (CTFA), 1978 Jan. 22
- 2) Bio-Toxicology Laboratories, Toxicity studies batch No. 1851, submission of data by CTFA, 1978 Dec. 5
- 3) Avon, Biological evaluation summary report., submission of data by CTFA, 1974 April 4
- 4) Avon, Biological evaluation summary report., submission of data by CTFA, 1976 June 24
- 5) Avon, Biological evaluation summary report., submission of data by CTFA, 1978 Dec. 14
- 6) Avon, Biological evaluation summary report., submission of data by CTFA, 1978 Dec. 13
- 7) MB Research Laboratories, Test for primary dermal irritation in rabbits, submission of data by CTFA, 1978 Nov. 19
- 8) Leberco Laboratories, Assay No. 11385, submission of data by CTFA, 1970 Dec. 4
- 9) Consumer Product Testing, Final report: primary dermal irritation, ocular irritation, acute oral toxicity, 1978 Dec. 13
- 10) Leberco Laboratories, Assay No. 67588, submission of data by CTFA, 1978 Aug. 6
- 11) MB Research Laboratories, Report on rabbit eye irritation, submission of data by CTFA, 1977 Jan. 25
- 12) Leberco Laboratories, Assay No. 67587, submission of data by CTFA, 1978 Aug. 9
- 13) MB Research Laboratories, Acute dermal toxicity in rabbits, submission of data by CTFA, 1978 Jan. 22
- 14) MB Research Laboratories, Guinea pig sensitization, submission of data by CTFA, 1978 Jan. 22
- 15) Leberco Laboratories, Assay No. 11386, submission of data by CTFA, 1970 Jan. 2
- 16) Elder R. et al. Final report on the safety assessment of myristyl myristate and isopropyl myristate J. Am. Coll. Toxicol 1982; 1: 55-80

日本医薬品添加剤協会

Safety Data

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

和名 無水ケイ酸水和物

英文名 Anhydrous Silicic Acid Hydrate

CAS

別名

収載公定書

用途 賦形剤, コーティング剤, 滑沢剤

☑ 最大使用量

経口投与 540mg

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

☑ 癌原性

☑ 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](#) |