

成分名	マクロゴール 200
英文名	Macrogol 200
CAS No.	25322-68-3
収載公定書	葉添規 EP NF
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/25322-68-3

投与経路	用途
一般外用剤	基剤、溶剤
殺虫剤	

GRAS

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

JECFA の評価

(分子量 10000 以下のマクロゴール全体として)

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

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

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	文献
マウス	経口	33900mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
マウス	腹腔内	11800mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	28900mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット(雄)	経口	34000mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット(雌)	経口	28250mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
モルモット(雌)	経口	16900mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ウサギ(雄)	経口	14100mg/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾

吸入毒性

マウス及びラットに、ポリエチレンゴリコール 200(PEG 200)を 2516mg/m³ の濃度で 6 時間吸入させた。LC₅₀ は、この実験で用いられた 905760mg min/m³ 以上であった。血液化学、血液学的検査、呼吸抵抗に有意な変化は見られず、PEG 200 曝露による変異原性も病理学的な異常も認められなかった。ラットでの静注及び経口投与による毒性実験でも PEG 200 は比較的害のないクラスに属する。¹¹⁾ (Crook et al., 1982)

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

① 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 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 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つたが、PEG300 では、剖検で肝臓の混濁腫脹、病理組織学的検査で腎糸球体の拡張および腎尿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 16.4 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%以下の投与群では、PEG200, 300 及び 400 とも、一般状態、体重、摂水量、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(副腎、小腸、腎臓、肝臓、脾臓、精巣)に変化は認められなかつた。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。²⁾ (Smyth et al., 1945)

② 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 60 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つた。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 7.5g/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つた。³⁾ (Smyth et al., 1950)

③ 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 日間混餌投与した。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)を行つた。結果を下表に示す。

④ 雌雄各 20 匹のラットに、マクロゴール 200 を 0.5, 1.0, 2.0, 4.0%の濃度で 2 年間混餌とうよした。4%投与群においても、一般状態、生存率、腫瘍の発生率、体重、摂餌量、ヘマトクリット値、肝臓および腎臓重量、剖検結果に影響は認められなかつた。⁵⁾ (Well & Smyth, 1956)

平均分子量	飼料中濃度(%)				
	2	4	8	16	24
200	−	−	−	肝重量↑	摂餌量↓, 肝・腎重量↑
300	−	−	体重增加↓	肝・腎重量↑	体重增加↓, 摂餌量↓, 肝重量↑
400	−	−	−	体重增加↓	肝・腎重量↑
600	−	−	−	体重增加↓, 腎重量↑	体重增加↓, 腎重量↑
1000	−	−	−	体重增加↓	体重增加↓

1500	-	-	体重增加↓	体重增加↓	体重增加↓, 腎重量↑
1540	-	-	体重增加↓	体重增加↓	体重增加↓, 腎重量↑
4000	-	-	体重增加↓	体重增加↓, 腎重量↑	体重增加↓, 腎重量↑
6000	-	-	-	-	体重增加↓, 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。⁴⁾ (Smyth et al., 1955)

雌雄各 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)

2-2 イヌ

雌雄各 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。⁵⁾ (Lee & Anderson, 1962)

2-3 サル

雌雄各 2 例のカニクイザルに PEG200 を 2–4mL/kg の用量で 13 週間経口投与した。一般状態、血液学的検査、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。病理組織学的検査では、雌 2 例で近位尿細管の管腔内に PEG200 の代謝物であると考えられる黄色結晶沈着が認められた。¹⁾ (Prentice & Majeed, 1978)

3. 遺伝毒性

試験	化合物	試験系	濃度	結果	文献
染色体異常	マクロゴール 200	チャイニーズハムスター 由来肝細胞	≥3mM	陽性	Biondi et al., 2002 ⁶⁾
染色体異常	PEG200	チャイニーズハムスター由来卵巣細胞 (CHO)	-	陰性	Biondi et al., 2002 ⁶⁾

4. 癌原性

雌雄各 20 例のラットに、PEG200 を 0.5, 1.0, 2.0, 4.0% の濃度で 2 年間混餌投与した。4% 投与群においても、一般状態、生存率、腫瘍の発生率、体重、摂餌量、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, 1956)

5. 生殖発生毒性

5-1 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、生存胎児の外表、骨格および内臓検査を実施した。帝王切開時の観察では、0.5 および 0.7mL 投与群で生存胎児数の軽度な減少、胎児体重の低下が認められた。胎児観察では、0.5 および 0.7mL 投与群で外脳、顔面裂、四肢形態異常、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., 1989)

5-2 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 16 日にマクロゴール 200 を 1.5 あるいは 5mL/日の容量で投与し、胎児検査を実施した。すべての投与量で、母動物の死亡が認められたが、胎児観察において変化は認められなかった。⁹⁾ (Vannier et al., 1989)

6. 局所刺激性

6-1 ウサギ

① 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)

② 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みられなかった。²⁾ (Smyth et al., 1945)

7. 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⁾

8. ヒトにおける知見

- ① 感作性に関して、Smith らの初期の報告では、或る種の polyethylene glycol でモルモットや少數例のヒトで皮膚感作性のあること観察している¹⁾ (Smyth, et al 1950)。
- ② 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)。
- ③ 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 の経皮適用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 に対する遅延型アレルギー性湿疹であった。¹⁾ (Fischer, 1978)

引用文献

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

Polyethylene Glycols of Approximate Molecular Weights of 200, 300, and 400. *J. Am. Pharm. Assoc.* 1945. 34. 172–174.

3) Smyth, H. F., Jr., Carpenter, C.P., and Well, C.S. The toxicology of the Polyethylene Glycols. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 1950. 39. 349–354.

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

5) Lee C C and Anderson R C. Toxicologic Studies on Vancomycin and Polyethylene Glycol 200. *Toxicology and Applied pharmacology.* 1962 4 206–214.

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

参考

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