

成分名	マクロゴール 400
英文名	Macrogol 400
CAS No.	25322-68-3
収載公定書	日局 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
経口投与	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、粘稠増強剤、賦形 剤、粘稠剤、崩壊剤、溶剤、溶解補助剤
一般外用剤	
直腸膣尿道適用	
歯科外用及び口中用	
静脈内注射	
局所麻酔注射	
舌下適用	
その他の外用	
筋肉内注射	
皮下注射	
耳鼻科用剤	

JECFA の評価

(分子量 10000 以下のマクロゴール全体として)

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

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

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	文献
マウス	経口	35.6 g/kg	Smith et al., 1941 ¹⁾
マウス	腹腔内	12.9 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット	経口	43.6 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾
ラット(雄)	経口	32.6 g/kg	Smith et al., 1941 ¹⁾
ラット(雌)	経口	32.5 g/kg	Smith et al., 1941 ¹⁾
モルモット(雌)	経口	21.3 g/kg	Smith et al., 1941 ¹⁾
ウサギ(雄)	経口	22.3 g/kg	Union Carbide, 1965 ¹⁾

① 難溶性化合物の溶解性改善のために、毒性実験に使用される種々の溶媒の LD50 をマウス及びラットで検討した。試験した溶媒は ethanol、dimethylacetamide、dimethylformamide、dimethylsulfoxide、glycerine、N-methylpyrrolidone、polyethylene glycol 400 (PEG 400)、1,2-propanediol 及び Tween 20 である。これらの溶媒を 1 群雌雄各 5 例の動物に投与した。用量は少なくとも 3 用量が LD16 と LD84 に含まれるようにし、LD50 を算出した。その結果、薬理試験及び毒性試験でこれらの溶媒を使用する場合、被験物質による死亡と溶媒による死亡との区別を明確にするために、これらの溶媒は LD50 の 1/4 以下の用量に制限する必要がある。2) (Bartsch et al., 1976)

② 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実施した。in vitro の血液適合性試験として溶血性及び血液凝固能についても検討した。各溶媒の投与量は、DMSO 1.0-5.66mL/kg, PEG 400 2.0-8.0mL/kg, DMF 1.0-4.0mL/kg, EtOH 0.75-4.24mL/kg, BeOH 0.025-0.4mL/kg である。いずれも最低用量は安全用量であり、最高用量は半数以上が死に至る用量である。3 系統のマウス間で急性毒性は DMSO (CD2F1 系統でより毒性は弱い)、BeOH 及び EtOH (B6D2F1 でより弱い) を除き大差なかった。In vitro の結果を考慮すると、BeOH (in vivo で他の溶媒より毒性が強い) 及び DMSO の使用は避けるべきであり、PEG 400、EtOH 又は DMF の使用を示唆している。結論として、これらの溶媒は水で希釈することにより血液への適合性を高め、また、今回用いた最低用量を超えない範囲での使用が推奨される。3) (Montaguti et al., 1994)

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

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

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

1 群雌雄各 10 例の Fischer-344 系ラットに polyethylene glycol 400 (PEG 400) を 1.0、2.5 及び 5.0mL/kg (それぞれ 1.1、2.8 及び 5.6g/kg に相当)、週 5 日間、13 週間、強制経口投与し、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。さらに 1 群雌雄各 10 例を 6 週間の回復性試験群として設定した。PEG 400 投与に起因した死亡例はなく、血液学的及び臨床化学的検査に異常はみられなかった。2.5mL/kg 以上の投与群では雌雄共に軟便がみられたが、これは PEG 400 の緩下作用によると考えられた。中及び高用量投与群では摂餌量及び体重増加の軽度の低下がみられたが、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考えられたが、消化管に対する直接作用を否定することはできなかった。摂水量の増加は PEG 400 吸収に伴う血液浸透圧の上昇によるものと考えられた。尿濃度の増加、尿 pH の低下は少なくとも部分的には PEG 400 の吸収・代謝・排泄に関与する現象と思われる。多くの群で認められた腎重量の増加(絶対重量もしくは相対重量)は PEG 400 の浸透圧効果又は尿中代謝物によるものと推察された。回復性試験群においても雌では腎臓の相対重量の軽度の上昇がみられたが、原因は不明であった。病理組織学的検査では、腎及び膀胱の変化はみられなかったが、軽度の可逆的な腎毒性が 2.5mL/kg 群の雄及び 5.0mL/kg 群の雌雄で認められた。これは蛋白、ビリルビン濃度の上昇、腎脈管系細胞の所見及び N-acetyl- β -D-glucosaminidase 活性に基づくものと考えられた。

⁴⁾(Hermansky et al., 1995)

2-2 イヌ

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

② PEG400, 1540 及び 4000 をイヌに 1 年間混餌投与した。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、標準飼料供与群を対照とした。体重、血液学的検査、ブロムスルファレイン試験、プロトンピン時間、剖検、病理組織学的検査に異常は認められなかった。5) (Smyth et al., 1955)

3. 遺伝毒性

該当文献なし

4. 癌原性

ラットに、PEG 1540, 及び PEG 4000 を 4%濃度で 2 年間混餌投与したが、何ら影響はみられなかった。PEG 400 の 2%混餌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、肝に軽度の混濁腫脹(cloudy swelling)がみられた。1) (Smyth et al., 1955)

5. 生殖発生毒性

① 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 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 4 群に割り付けた。ラットでは妊娠 6~17 日に、ウサギでは妊娠 6~18 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みられなかった。ウサギでは、PEG 400、cremophor 及び carboxy-methylcellulose 群で軟便が観察された。体重、摂餌量及び生殖パラメーター(黄体数、着床数、吸収胚数)に変化はみられなかった。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意義のあるものではなかった。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。6) (Gupta et al., 1996)

② 1 群 10 例の妊娠 SD 系ラットの妊娠 6~17 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。被検物質投与に関連した一般状態の異常はなく、死亡もみられなかった。体重、摂餌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みられなかった。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。7) (Gupta et al., 1996)

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。8) (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。8) (Smyth et al., 1945)

7. その他の毒性

カルバマゼパム、クロナゼパムのような抗てんかん薬は、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。このような薬剤の動物実験においては、その媒体としてアルコールが常用されるが、2 級及び特に 3 級アルコールには何らかの抗痙攣作用を有する可能性がある。そこで polyethylene glycol 400 (PEG 400) の有効性(抗痙攣作用)及び毒性について評価した。水酸化アルミニウムにより痙攣を誘発したサル(n=11)に、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したが、重篤な副作用も認められた。これらの結果より、抗痙攣薬の実験において PEG 400 又はこれに類似した溶媒を使用した場合、その評価を誤る可能性があることが示唆された。8) (Lockard et al., 1979)

8. 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 Twenty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1980, No.648
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je19.htm>
- 2) Bartsch W, Sponer G, Dietmann K, Fuchs G. Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. LD50 of ethanol, diethylacetamide, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, glycerine, N-methylpyrrolidone, polyethylene glycol 400, 1,2-propandiol and Tween 20. *Arzneimittelforschung*. 1976; 26(8): 1581-3.
- 3) Montaguti P, Melloni E, Cavalletti E. Acute intravenous toxicity of dimethyl sulfoxide, polyethylene glycol 400, dimethylformamide, absolute ethanol. And benzyl alcohol in inbred mouse strains. *Arzneimittelforschung*. 1994; 44(4): 566-70.
- 4) Hermansky SJ, Neptun DA, Loughran KA, Leung HW. Effects of polyethylene glycol 400 (PEG 400) following 13 weeks of gavage treatment in Fischer-344 rats. *Food Chem. Toxicol*. 1995; 33(2): 139-49.
- 5) 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, Hagler AR, Hills-Perry 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-Perry 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. *Epilpsia*. 1979; 20(1): 77-84.

参考

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

'PEC JAPAN SAFETY DAY'