

ポリソルベート類の食品健康影響評価に関する論点整理 (2)
(下痢について)

(1) 国際的な評価の経緯について

a) FDA (1960 年) (文献 7-7)

ハムスターへのポリソルベート 60 の 12 ~ 13 ヶ月間混餌投与 (1%及び 5% (4 g/kg 体重/日)) で、5%投与群で慢性の下痢と脱水によると思われる腎変化 (間質性腎炎) と死亡率の増加がみられたが、1%投与群では有害影響はみられていない。
[Brush et al. (1957) (文献 6-2-16)]

ハムスターが最も感受性が高い動物とし、ハムスターでの最も高い無作用レベルは混餌で 2.5% (1%から 5%の間) であることから、安全係数を 100 とし、0.025%が "the highest safe dose for man" としている。

b) JECFA (1973 年) (文献 5-2)

若いラットへの 3%及び 5%ポリソルベート 20 のラットへの 8 週間投与で対照群と比較して成長抑制が認められ、これは緩和な下痢に起因するものであった。しかしながら、識別できる総体的な異常や組織病理学的な所見は投与動物に認められていない。[1943 年、非公開資料]

3 世代にわたるラットへのポリソルベート 80 の 2%投与では異常は報告されていない。[1946 年、非公開資料]

2%及び 5%ポリソルベート 60 の 8 週間混餌投与では毒性所見は認められていない。[1943 年、非公開資料]

離乳ラットを用いた 5%ポリソルベート 60 の精製カゼインの基礎飼料への 14 週間混餌投与により、すべての動物で 7 ~ 10 日後に下痢が認められ、8 週後の雄の体重は対照群の半分であった。なお、原著では、基礎飼料によって症状の発現が異なり、下痢はカゼイン食で起こり、大豆食では起こらないと報告されている。[Chow et al. *J. Nutr.* (1953) 49: 563-577 (文献 6-2-13)]

ポリソルベート 60 のハムスター 12 ~ 13 ヶ月試験 (1%及び 5%混餌) において、5%群で慢性の下痢と脱水によると思われる腎変化 (間質性腎炎) と死亡率の増加が認められている。5%混餌は 4,000 mg/kg 体重/日に相当。
[Brush et al. *J. Nutr.* (1957) 62: 601-609 (文献 6-2-16)]

ハムスターへのポリソルベート 20 の 28 ~ 39 週間混餌投与 (5% (約 5,000 mg/kg 体重/日)) で、下痢が認められている。[Eagle et al. *Food Res.* (1956) 21: 348-361 (文献 6-2-9)] ハムスターへのポリソルベート 20 の 9 週間 5%混餌投与で成長抑制と下痢が認められている。[Poling et al. *Food Res.* (1956) 21: 337 (文献 6-4-1)]

ハムスターへのポリソルベート 20 の 68 日間 5%混餌投与で 5 日以内に重篤な

下痢が発生し、継続した。[Harris et al. *Archs. Biochem. Biophys.* (1951) 34: 259-265 (文献 6-5-3)]

ポリソルベート 60 のラット 2 年間試験 (2%、5%、10%及び 25%混餌) において、10%及び 25%群で著明な下痢、25%群でわずか (slight) ~ 中程度 (moderate) 及び 10%群でより軽度な盲腸の拡張、25%群で肝臓に非常にわずかな疑わしい脂肪の変化がみられた。[Fitzhugh et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1959) 80: 545-550 (文献 6-2-14)]

NOAEL は、ポリソルベート 60 のラット 2 年間混餌投与試験における 5% (2,500 mg/kg 体重)

ヒトでは、ポリソルベート 80 を構成するオレイン酸及びポリソルベート 60 を構成するステアリン酸に耐性がある旨 JECFA1973 (文献 5-2) に記載されているが、その根拠は明確ではない。

c) EU (1983 年) (文献 7-4)

ポリソルベート 60 のラット 90 日間投与試験成績 (ポリソルベート 60 をラットに 13 週間混餌投与。5%投与群で下痢と盲腸の拡張、2%及び 1%投与群に盲腸の拡張がみられた) から 2%投与群 (1,000 mg/kg 体重/日に相当) を無影響量と評価。(BIBRA 1983)

ADI を 0-10 mg/kg 体重/日と設定

詳細な情報は入手できていないが、入手できた情報からは、5%投与群で認められた下痢は必ずしも重篤なものではないと考えられる。

d) EU (1993 年) (文献 7-5)

ポリソルベート 80 のラット及びマウス 2 年間混餌投与 (2.5%、5%) において、臨床症状、生存率及び成長について投与の影響はみられなかった。(NTP 報告 (1992) (文献 6-2-25))

既存の ADI と無作用量の間に適当な安全マージンが存在するため、ポリソルベート 80 の取り扱いに変更しない。

e) FDA (1999 年) (文献 7-6)

ADI は 1,500 mg/ヒト/日 (体重 60 kg として 25 mg/kg 体重/日)
(詳細情報は不明)

(2) 下痢に関する情報の整理

各種論文における比較的低用量での下痢の発生状況は別添の表のとおり。

ポリソルベート 60 について、ラット 13 週間投与試験では 5%投与群で下痢が認められており (EU の ADI 設定の根拠)、他方、2 年間投与試験では 5%投与群で下痢が認められていない (JECFA の ADI 設定の根拠)。

EU の ADI 設定根拠に関しては、原著論文は入手できず、その詳細は判明しなかったが、高用量群においては、いくつかの所見もあったとの情報もあり、詳細不明ながらも高用量群で発生した下痢をポリソルベート類の影響でないとするだけの根拠も得られていない。他方、下痢の所見は必ずしも重篤なものではないと判断される。

比較的低用量な下痢は毒性所見ではないと判断した場合

ポリソルベート 60 のラット 2 年間試験 (2%、5%、10%及び 25%混餌) において、5%群 (2,500 mg/kg 体重) で下痢が観察されていない (文献 6-2-14) ことから、これを NOAEL とする JECFA の考え方が採用できる。

比較的低用量な下痢も毒性所見とする場合

ポリソル ベート	各物質における最も低い NOAEL 又は LOAEL			
	動物種	投与期間	NOAEL 又は LOAEL	文献
20	幼若ラット	8 週間	LOAEL : 3%(約 3,000 mg/kg 体重/日)	文献 5-2
60	ハムスター	12-13 ヶ月	NOAEL : 1% (約 800 mg/kg 体重/日) LOAEL : 5%(約 4,000 mg/kg 体重/日)	文献 6-2-16
65	ラット	2 年間	NOAEL : 2%(約 1,000 mg/kg 体重/日)	文献 5-2
80	ラット	2 年間	NOAEL : 5%(約 2,500 mg/kg 体重/日)	文献 6-2-22,24

当該論文については、FDA は 1960 年に、1%と 5% (4 g/kg 体重/日) の間に無作用量があるとして、2.5% (2,000 mg/kg 体重/日に相当) を無作用量とし、安全係数を 100 として 0.025%が "the highest safe dose for man" としていたが、その後、ADI は、1999 年までに JECFA と同様に 25 mg/kg 体重/日とされている。

最も低い NOAEL は、ポリソルベート 60 のハムスター 12 ~ 13 ヶ月混餌投与試験における NOAEL 約 800 mg/kg 体重/日。

最も低い LOAEL は、ポリソルベート 20 の幼若ラット 8 週間投与試験の LOAEL 約 3,000 mg/kg 体重/日。

ポリソルベート類の下痢の発現について

試験物質	投与期間	投与方法	動物種・動物数/群	投与量又は濃度	試験結果	文献 No
ポリソルベート 20	8 週間	混餌	幼若ラット	3、5% (3,000、5,000 mg/kg 体重/日*)	両投与群に軽度な下痢と成長抑制がみられた。	5-2(cited)
	3 世代	混餌	ラット	2%	異常は報告されていない。	5-2(cited)
	8 週間	混餌	ラット	2、5%	毒性所見は認められなかった。	5-2(cited)
	22 ヶ月間	混餌	マウス雄 10 匹	5、10% (約 7,500、15,000 mg/kg 体重/日)	10%群に軽度の下痢がみられた。	6-1-1(cited)
	28-39 週間	混餌	ハムスター	5% (約 5,000 mg/kg 体重/日)	著明な下痢と体重増加抑制がみられた。	6-2-9
	9 週間	混餌	ハムスター	5%	成長抑制と下痢が認められた。	6-4-1
	68 日間	混餌	ハムスター	5%	5 日以内に重篤な下痢が発生し、継続した。	6-5-3
	17 ヶ月間	経口	サル 4 匹	1 g/日 (約 50 mg/kg 体重/日)	有害影響はみられなかった。	6-1-6
	20 日間	筋注、 静注、 皮下注	サル 4 匹	275 mg/kg 体重/日 (5%水溶液として)	肝及び腎に病理組織学的な変化はみられなかった。	6-1-6
	1 週間	経口	成人 5 名	2 g/回、3 回/日 (約 100 mg/kg 体重/日)	有害影響はみられなかった。	6-1-1(cited)
	13-53 日間	経口	未 熟 児 13 名、乳児 2 名	0.12 ~ 1.0 g/回、4 回/日 (未熟児 : 250 ~ 2,000 mg/kg 体重/日)	有害影響はみられなかった。	6-2-12
ポリソルベート 60	13 週間	混餌	ラット	1、2、5% (500、1,000、2,500 mg/kg 体重/日)	5%投与群で下痢と盲腸の拡張、1%及び 2% 投与群に盲腸の拡張がみられた。	追 1 BIBRA 1983
	2 年間	混餌	ラット雌雄各 12 匹	2、5、10、25% (1,000、2,500、5,000、125,000 mg/kg 体重/日*)	10%及び 25%群で著明な下痢、25%群でわずか (slight) ~ 中程度 (moderate) 10%群でより軽度の盲腸の拡張、25%群で肝臓に非常にわずかな疑わしい脂肪の変化がみられた。	6-2-14
	14 週間	混餌	離乳ラット雌雄各 12 匹	5% (精製力ゼイン基礎飼料に混餌)	すべての動物で 7 ~ 10 日後に下痢が認められ、8 週後の雄の体重は対照群の半分であった。なお、下痢は力ゼイン食で起こり、大豆食では起こらないと報告されている。	6-2-13
	3-12 ヶ月間	混餌	マウス	2.5% (3,800 mg/kg 体重/日)、5、10%	有害影響はみられなかった。	6-2-16
	12-13 ヶ月間	混餌	ハムスター	1%、5% (4,000 mg/kg 体重/日)	5%群で慢性の下痢と脱水によると思われる腎変化 (間質性腎炎) と死亡率の増加がみられた。	6-2-16
	1 年間	混餌	イヌ	5、10% (1,250、2,500 mg/kg 体重/日*)	下痢などの有害影響はみられなかった。	6-2-16
	28 日間	経口	患者 34 名、健康人 10 名	6 g/日	有害影響はみられなかった。	6-1-2(cited)
		経口	小児 4 名	1 g/日、13-34 回	有害影響はみられなかった。	6-1-2(cited)
	5 ヶ月間	経口	幼児 9 名	0.2 g/日	有害影響はみられなかった。	6-1-2(cited)
ポリソルベート 65	2 年間	混餌	ラット	2% (約 1,000 mg/kg 体重/日)	有害影響はなかった。	5-2(cited)
	2 年 間 (多 世 代)	混餌	ラット	5% (2,500 mg/kg 体重/日*)	成長と生存率に影響はなく、血液検査、尿検査、及び肝と腎の組織検査においても異常はみられず、雄の 12 例中 1 例に軽度の下痢がみられた。	6-2-22, 24
	13 日間	経口	男性 8 名、女性 4 名	9 g/日 (0.15 g/kg 体重/日)	消化器障害の症状はみられなかった。	6-1-3(cited)

試験物質	投与期間	投与方法	動物種・動物数/群	投与量又は濃度	試験結果	文献No
ポリソルベート80	2年間	混餌	ラット	5、10、20% (2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重/日*)	10%投与群の雌で下痢がみられた。	6-2-22,24
	13週間	混餌	ラット/マウス	0.31、0.62、1.25、2.5、5.0%(155～2,500 / 930～7,500 mg/kg 体重/日*)	異常症状はみられず、諸器官に肉眼的及び組織学的な変化はみられなかった。	6-2-25
	2年間	混餌	ラット/マウス	2.5、5% (1,250、2,500 / 3,750、7,500 mg/kg 体重/日*)	臨床症状、生存率及び成長について投与の影響はみられなかった。	6-2-25
	3ヶ月間	経口	ラット	1、2、3%溶液 1.5 ml	心、肝、腎に変性病変がみられた。	6-1-4(cited)
	2日間	経口	乳児	20 g/kg 体重/日	軽度な下痢がみられた。	6-2-27
	13日間	経口	健常人 12 名	9 g/日 (0.15 g/kg 体重/日)	消化管症状はみられなかった。	6-1-4(cited)
	1-4 年間	経口	患者 46 名	4.5-6 g/日	血液像、血圧、腎機能及び肝機能に影響がみられなかった。	6-2-29

太字は下痢がみられた投与量又は濃度

* JECFA Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food による事務局換算