

5. 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄、分解)

1) まとめ

ポリソルベートは、polyoxyethylene sorbitan 骨格に脂肪酸がエステル結合した構造を有し、その種類と数の違いにより、ポリソルベート 20 (ラウリン酸)、60 (ステアリン酸)、65 (ステアリン酸、3 モル)、80 (オレイン酸) に分けられる。これらポリソルベートの体内動態について要約する。

なお、ここで引用したデータは Journal of American College of Toxicology (1) と WHO Food Additives Series (2) に掲載されており、その殆どが動物 (ラット) での実験によるものである。

(1) 経口投与 (ラット) した時、ポリソルベートは、投与後、消化管内で膵液中のリパーゼにより脂肪酸とのエステル結合部位が加水分解される。遊離した脂肪酸は消化管より吸収された後、酸化され、主として呼気中炭酸ガスとして排泄される。この動態は、通常の脂肪酸代謝と同様と推察される (3)、(4)。また、ポリソルベートの脂肪酸の消化管内での加水分解率は、結合する脂肪酸種により幾分異なり、ポリソルベート 80 (100%)、60 (98%)、65 (84%) である (5)。一方、ポリソルベートの加水分解により生成した polyoxyethylene sorbitan 構造部分の消化管からの吸収は極めて低く、ポリソルベート 20 ではおよそ 87% が、ポリソルベート 80 ではおよそ 91% がそのまま糞中に排泄される。また、尿中にはそれぞれ 8.5% および 2.1% が排泄される (4)。さらに、脂肪酸が解離した残りの polyoxyethylene sorbitan 構造部分の胸腺リンパへの移行は見られていない (6)。投与後 24 時間では、解離した脂肪部分と polyoxyethylene sorbitan 構造部分の体内への残留はともに極めて少ない (2)。

(2) ポリソルベート 20 を静脈内投与 (ラット) した時、ポリソルベートの脂肪酸エステル部位は血液中のリパーゼにより加水分解され、遊離した脂肪酸の大部分 (68%) は呼気中炭酸ガスとして排泄され、一部 (5%) は尿中へ排泄される。また、ポリソルベート 20 から脂肪酸が解離した polyoxyethylene sorbitan 構造部分の大部分 (83%) は速やかに尿中へ排泄される (3)。ポリソルベート類は、経口投与と同様、脂肪酸部分と polyoxyethylene sorbitan 構造部分の体内残留はほとんど認められない (2)。

(3) ラットでは、経口投与及び静脈内投与のいずれにおいてもポリソルベートの体内動態に雌雄差は認められない (3)。

(4) polyoxyethylene 基が導入されていない sorbitan mono-stearate と比較して、ポリソルベートの消化管からの吸収率が低い原因は、後者が前者に比しおよそ 6 倍分子量が大きいためと考えられている (6)。

(5) 臨床実験においては、ポリソルベート 20 を経口的に摂取した時、投与被験物質の大部分 (90% 以上) は、糞中に polyoxyethylene sorbitan 構造を保持した代謝物として排泄され、またそれらの代謝物の尿中への排泄 (2-3%) は極わずかであった (7)。

以上、ラットにポリソルベート(20—80)を経口的に投与した時、ポリソルベートは速やかに消化管内でエステル結合部位が加水分解を受け、遊離した脂肪酸部分は体内に速やかに吸収され、その大部分は呼気中炭酸ガスとして排泄される。一方、polyoxyethylene sorbitan 構造部分は消化管からほとんど吸収されず糞中に排泄され、一部吸収された polyoxyethylene sorbitan も速やかに尿または糞(腸肝循環による)中に排泄される。また、静脈内投与した時も同様速やかに体外へ排泄されることから、ポリソルベートには、体内残留性はほとんどないと考えられる(3)、(4)。さらに、報告は少ないがポリソルベートの体内動態には性差は認められていない(3)。また、ラット以外の動物でのポリソルベートの体内動態についての実験報告は見られず、動物種差の有無については不明である。一方、ヒトでの体内動態に関する臨床データは必ずしも十分とはいえないが、ポリソルベートの物理化学的構造特性と糞、尿中への排泄様相を比較する時、ヒトでの動態はラットにかなり類似していると判断される(7)。さらに、糞中や尿中の代謝物の化学的な構造解析はなされていないが、消化管内あるいは極くわずかに体内に吸収された polyoxyethylene sorbitan 構造物が強い毒性を有するような代謝物へ変換し、残留することは予想しがたい。

2) 個別データ

(1) ポリソルベート 20

① 食餌下および非食餌下の雌雄幼弱ラット(体重:100g)に、投与被験物質として、脂肪酸(ラウリル酸)または polyoxyethylene 基に¹⁴C 標識したポリソルベート 20(それぞれを R-¹⁴C, P-¹⁴C と表記)をそれぞれ経口(1g/kg 体重)および静脈内(0.5g/kg 体重)投与後、12時間と24時間に尿、糞および呼気を、また、屠殺後、各臓器を採取し、放射能を測定した。

a) 経口投与: R-¹⁴C 投与では、消化管からの¹⁴C 標識部位の吸収は殆ど100%であり、糞中にはわずか4%の放射能が検出された。これに反して、P-¹⁴C 投与では、少なくとも投与放射能の80%が糞中に検出された。これらの結果は、polyoxyethylene と脂肪酸とのエステル結合部位は、ラット小腸内で速やかに加水分解を受け、その後、遊離した脂肪酸は、トリラウリン(8)と同じように体内で代謝されること、一方、残存 polyoxyethylene 構造部分は消化管内では殆ど吸収されずそのまま糞中へ排泄されることを示している。また、食餌の有無によるポリソルベートの消化管吸収への影響については、特に明確な差は認められていない。さらに、経口投与時の R-¹⁴C の体内動態に明確な雌雄差は認められていない。R-¹⁴C 投与後24時間の放射能分布は、肝(1.2%)、尿(2.5%)、糞および消化管内容物(4%)、屍体(12%)、呼気炭酸ガス(80%)であり、P-¹⁴C 投与後24時間の放射能分布: 肝(検出されず)、尿(8%)、糞(90%)、屍体(検出されず)、呼気炭酸ガス(検出されず)であった(2, 3)。

b) 静脈内投与: R-¹⁴C 投与では、放射能の多くが呼気中に検出された。したがって、体

内でポリソルベート 20 から加水分解により生成した脂肪はさらに多くの酸化過程をへて炭酸ガスとして呼気に排泄されることが示された。一方、P-¹⁴C 投与では、呼気中に放射能は検出されず、放射能の多くは尿中に polyol-polyoxyethylene 構造を保って排泄される。また、糞中には 11% 程度の放射能が検出されたが、これはポリソルベートから脂肪酸が解離した polyoxyethylene sorbitan 部分が一部腸肝循環することを示していると推察される。本実験においても、食餌の有無によるポリソルベートの消化管吸収への影響は認められていない。さらに、P-¹⁴C 投与では、投与後 12 時間の臓器や屍体等に放射能が一部検出されたものの、24 時間では大部分が消失しており残留は認められなかった。静脈内投与時の P-¹⁴C の体内動態に雌雄差は認められない。R-¹⁴C 投与後 24 時間の放射能分布は、肝 (0.7%)、尿 (5%)、糞および消化管内容物 (2.5%)、屍体 (22%)、呼気炭酸ガス (68%) であり、P-¹⁴C 投与後 24 時間の放射能分布は、肝 (0.15%)、尿 (83%)、糞 (11%)、屍体 (2%)、呼気炭酸ガス(検出されず)であった (2, 3)。

② 動物にはラットを、被験物質には polyoxyethylene 基またはラウリル部分に ¹⁴C 標識した polyoxyethylene (20)sorbitan mono-laurate を用い、経口投与後の体内動態を摂餌時と非摂餌時で比較した。ラウリル標識体は速やかに吸収、酸化され、排泄様相は摂餌時のほうが非摂餌時より幾分速い傾向がみられた。投与後 24 時間で、投与放射能のおよそ 75% が呼気中炭酸ガスとして排泄され、4% は吸収されず糞中に検出された。一方、polyoxyethylene 標識体の消化管吸収は極めて低く、放射能の 87% は吸収されず糞中に、およそ 8.5% が尿中に回収された。静脈内投与においては、ラウリル標識体については、経口投与時と同様に代謝されたが、一方、polyoxyethylene 標識体については、呼気中に放射能は検出されず、炭酸ガスへの代謝は認められず、殆どの放射能は尿中に、またわずかの放射能が糞中に検出された。糞中への排泄については腸肝循環によるものと考えられる (4)。

(2) ポリソルベート 60

① 動物には雄性 albino ラット (体重 250 g) を、被験物質には polyol 部位に ¹⁴C 標識したポリソルベート 60 (polyoxyethylene sorbitan mono-stearate : P-¹⁴C) を用い、経口投与 (胃管チューブ) 後の体内動態を、polyol 部位に ¹⁴C 標識した sorbitan mono-stearate (S-¹⁴C) のそれと比較した。P-¹⁴C の呼気中炭酸ガスの放射能 (2-7%) は、S-¹⁴C のそれ (14-15%) に比べかなり少なく、逆に糞中への放射能排泄量 (67-93%) は S-¹⁴C (48-66%) に比べかなり多かった。総放射能の回収率は両者ともほぼ同じレベルであった。これらの結果から、sorbitan mono-stearate 骨格に polyoxyethylene が導入されると体内動態様相は大分変わることが示された。また、総放射能回収率は 82-103% と極めて高いことから、投与後、ポリオール構造部分はほぼ完全に体内から除去 (排泄) されることが明らかとなった。これらの結果は、ヒトでの polyoxyethylene (20)sorbitan mono-oleate の結果とほぼ同様である (尿中

排泄：4 - 6%、糞中排泄：90-98%）。また、P-¹⁴C 投与後 24 時間には、放射能の胸腺リンパへの移行は確認されなかった。さらに、P-¹⁴C の尿中（6-10%）ならびに呼気中炭酸ガス（2-7%）放射能排泄量が S-¹⁴C のそれら（16-25%、14-15%）に比し低い理由としては、P-¹⁴C の分子量が S-¹⁴C より 6 倍ほど大きく消化管からの吸収が悪いためと考えられた（6）。

② 被験者に、カプセルに詰めた polyoxyethylene (40)mono-stearate、4.5g/day または 6g/day を 12 日間投与(54g または 72g)し、尿及び糞へのポリソルベートの排泄について、polyoxyethylene 部分の排泄量を指標にして oxyethylene 基部分を定量することにより調べた。試料採取は投与後 6 日間まで継続した。その結果、尿には polyoxyethylene 構造保有量として、2.3-3.1%が、糞には 90.2-96.6%が排泄された。また、総回収率は 92.7-99.2%であった。なお、本測定法では、投与化合物のポリソルベートと脂肪酸の解離した polyoxyethylene 構造保有代謝物を区別して定量はできないが、(9)が報告しているように、投与化合物は消化管内で腠液により容易に加水分解されるので、排泄型は脂肪酸の脱離した polyoxyethylene sorbitan 構造を有すると推察している（7）。

③ 10%含有餌料を摂取したラットでは、polyoxyethylene (20)sorbitan mono-stearate の脂肪酸エステル結合の加水分解率はおよそ 98%である（2, 5）。

(3) ポリソルベート 65

10%含有餌料を摂取したラットでは、polyoxyethylene (20)sorbitan tri-stearate の脂肪酸エステル結合の加水分解率はおよそ 84%である（2, 5）。

(4) ポリソルベート 80

① sorbitan 部位に ¹⁴C 標識した polyoxyethylene (20)sorbitan mono-oleate をラットに投与し体内動態を調べた。経口投与では、糞中に 91%、尿中に 2.1%、屍体に 1.6%の放射能が検出されたが、呼気中炭酸ガス、肝、腎、脾、副腎、脳、性腺、脂肪には検出されなかった（4）。

② 4人の被験者に、カプセルに詰めた polyoxyethylene (20)mono-oleate、4.5g/day を 12 日間投与(54g)し、尿および糞へのポリソルベートの排泄について、polyoxyethylene 部分の排泄量を指標に、oxyethylene 基部分の定量により調べた。試料採取は投与後 6 日間まで継続した。その結果、尿には polyoxyethylene 構造保有量として、尿中に 3.9-5.8%が、糞中には 90.4-98.3%の排泄が確認された。また、総回収率は 96.2-102.2%であった。なお、本測定法では、投与化合物のポリソルベートと脂肪酸の解離した polyoxyethylene 構造保有代謝物を区別して定量はできないが、Harrison(9)が報告しているように、投与化合物は消化管内で腠液により容易に加水分解されるので、排泄型は、脂肪酸の脱離した polyoxyethylene sorbitan

構造を有すると推察している(7)。

③ 10%含有餌料を摂取したラットでは、polyoxyethylene (20)sorbitan mono-oleate の脂肪酸エステル結合の加水分解率は100%である (2, 5)。

(5) 関連報告

① 被験者に15g/day の polyoxyethylene sorbitan mono-oleate を1ヶ月、摂取させても尿中 oxalate 成分は殆ど検出されておらず、連続摂取による蓚酸塩症の発症は起こらない(10)。

② polyoxyethylene sorbitan mono-oleate は amine demethylase, ethylmorphine N-demethylase, aniline 4-hydroxylase の酵素活性をいくぶん阻害する (11)。

③ ハムスター肝ミクロゾーム系において、polyoxyethylene sorbitan mono-oleate は、biphenyl の2および4水酸化活性を競争的に抑制した (12)。

④ その他、モルモットでの butylparaben の経皮吸収への影響 (13)、p-aminobenzoic acid のラット小腸からの吸収への影響 (14)、薬物のラット小腸からの吸収への影響 (15)、筋肉内投与薬物の吸収阻害 (16, 17) などについて検討されている。

(参考文献)

- 5-1) Final Report on the Safety Assessment of Polysorbates 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, and 85. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(5), (1984)
- 5-2) Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents. WHO Food Additives Series, (5), (1974)
- 5-3) Nelson, M.F., Poulas, T.A., Gongwer, L.E. and Kirschman, J.C. Preparations of carbon-14 labeled polyoxyethylene(20) sorbitan monolaurate and their metabolic fate in rats. *J. Food Sci.*, 31, 253-8 (1966).
- 5-4) Treon, J. F., Gongwer, L.E., Nelson, M.F. and Kirschman, J.C. Chemistry, Physics, and Application of Surface Active Substances. New York: Gordon and Breach Vol III, 381 (1967).
- 5-5) Oser, B. L. and Oser, M. Nutritional studies on rats on diets containing high level of partial ester emulsifiers. III. Clinical and metabolic observations. *J. Nutr.*, 62, 149-66 (1957).
- 5-6) Wick, A. N. and Joseph, L. The Fate of Ingested Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monostearate in Rats. *Food Res.*, 21, 250-253 (1956).
- 5-7) Culvert, P. J., Wilcox, C.S., Jones, C.M. and Rose, R.S. Intermediary metabolism of certain polyoxyethylene derivatives in man. I. Recovery of the polyoxyethylene moiety from urine and feces following ingestion of polyoxyethylene(20) and sorbitan monooleate and of polyoxyethylene(40) monostearate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 103, 377-381 (1951)
- 5-8) Kirschner, S. L. and Harris, R. S. Effects of Chain Length on the Metabolism of Saturated Fatty Acids by The Rat. *J. Nutr.*, 73, 397 (1961).
- 5-9) Harrison, J. W. E. Unpublished observations, 1949.
- 5-10) Jones, C. M., Culver, P. J., Drummey, G. D. and Ryan, A. E. Modification of fat absorption in the digestive tract by the use of an emulsifying agent. *Ann. Internal Med.*, 29, 1-10 (1948).
- 5-11) Lake, B. G., Minski, M. J., Phillips, J. C., Gangolli, S. D. and Lloyd, A. G. The influence of various compounds in vitro on the hepatic microsomal metabolism of dimethylnitrosamine in the rat. *Biochem. Soc. Trans.*, 3(6), 959-961 (1975).
- 5-12) Burke, M. D., Bridges, J. W. and Parke, D. V. The effects of the nonionic detergent Tween 80 on hepatic microsomal hydroxylation. *Xenobiotica*, 5 (5), 261-277 (1975).
- 5-13) Komatsu, H. and Suzuki M. : Percutaneous absorption of butylparaben through guinea pig skin in vitro. *J. Pharm. Sci.*, 68(5), 596-598 (1979).
- 5-14) Yasuhara, M., Yoshino, T., Kimura, T., Muranishi, S. and Sezaki, H. Interstitial

absorption aspect of non-lipophilic low molecular weight drugs. III. Effect of surfactants on the absorption of p-aminobenzoic acid from the rat intestine. *J. Pharmacobio-Dyn.* **12**(4), 251-256 (1979).

5-15) Matsumoto, H. Studies with static dialysis method on the release of drugs from nonionic surfactant solutions. IV. Effect of Tween 80 on the absorption of drugs through the rat small intestine. *Yakugaku Zasshi* **86**(7), 590-599 (1966).

5-16) Kobayashi, H., Peng, T., Fujikawa, M., Muranishi, S. and Sezaki, H. Biopharmaceutical studies on parenteral preparations. II. Mechanism of the inhibitory effect polysorbate 80 on intramuscular absorption of drugs. *Chem. Pharm. Bull.* **24**(10), 2383-2390 (1976).

5-17) Kobayashi, H., Peng, T.C., Kawamura, R., Muranishi, S. and Sezaki, H. Mechanism of the inhibitory effect polysorbate 80 on intramuscular absorption of drugs. *Chem. Pharm. Bull.* **25**(4), 569-574 (1977)