

6. 安全性

1) 単回投与毒性

(1) まとめ

ポリソルベート20, 60, 65, および80の単回経口投与による毒性は極めて低く、ちなみにポリソルベート80を22g/kg 投与したラットにおいても異常症状の発現はなく、肝, 腎の障害もなかったと記載されている(Bibra, 1992)。一方、ポリソルベートを静脈内あるいは腹腔内に注射した試験では、眼瞼下垂(マウス), 持続的な血圧低下(イヌ), 筋強直(ラット), 嘔吐(イヌ), などの症状の発現が記載されている(Bibra, 1989, 1990, 1992)。

(2) 個別データ

ポリソルベート20, 60, 65, 85の単回投与によるラットおよびマウスにおけるLD₅₀を表1, 2に示す(資料5-1参照)。

表1 ポリソルベート類の単回経口投与によるLD₅₀

物質名	動物種	LD ₅₀	文献
ポリソルベート20	ラット	>38.9 g/kg	233,234
	ラット	36.7 ml/kg	231
	ラット	>34.7 g/kg	233
	ラット	>30 ml/kg	226
	マウス	>30 ml/kg	226
	ラット	>25 g/kg	232
ポリソルベート60	ラット	>38.0 g/kg	233,234
	ラット	>33.8 g/kg	235
ポリソルベート65	ラット	>39.8 g/kg	233,234
	ラット	>35.5 g/kg	233
ポリソルベート80	ラット	54.5 ml/kg	231
	ラット	>38.0 g/kg	233,234
	ラット	>33.8 g/kg	233
	マウス	>25 g/kg	232
	マウス	>20 ml/kg	134

表2 ポリソルベート類の単回注射によるLD₅₀

物質名	動物種	経路	LD ₅₀	文献
ポリソルベート20	ラット	IV	0.7(0.6-0.8) ml/kg	226
	ラット	IV	1.45(1.10-1.91) g/kg	233,234
	マウス	IV	2.7(2.5-2.8) ml/kg	226
	ラット	IP	3.5(3.1-4.0) ml/kg	226
	マウス	IP	2.4(2.1-2.8) ml/kg	226
ポリソルベート60	ラット	IV	1.22(0.91-1.64) g/kg	233,234
	ラット	IP	>3 ml/kg, <4 ml/kg	235
ポリソルベート65	ラット	IP	>10 ml/kg	235
ポリソルベート80	ラット	IV	1.79(1.57-2.04) g/kg	233,234
	ラット	IP	>8 ml/kg, <9 ml/kg	134
	マウス	IP	7.6(7.23-7.98) g/kg	278

IV：静脈内注射

IP：腹腔内注射

ポリソルベート類の単回投与によるヒトへの影響については次の報告がある。

① ポリソルベート20

4.4g のポリソルベート20を2人の小児に与えたがはっきりとした有害影響はなかったと述べられている(May & Lowe 1948)。5%ポリソルベート20溶液を6名に皮内注射したが局所への影響は生理的食塩水と同等であったとされている(Krantz et al., 1948)。

② ポリソルベート60

20g のポリソルベートを6名の患者に摂取させたが、毒性症状はなく、胃酸の僅かな低下がみられたのみであったと記載されている(Steigmann et al., 1953)。

2) 反復投与毒性

(1) まとめ

ポリソルベート20, 60, 65, および80の反復投与による有害影響についての実験的検討は経口投与を中心に、主としてラットを用いて実施されているが、マウス、ハムスター、イヌ、サル、についての報告もみられる。大量経口投与による有害影響として、いずれの被験物質についても下痢がみられ、消化管粘膜に対する局所刺激作用が原因とされている。烈しい下痢が持続した実験群では腎の障害、死亡率の増加がみられているが脱水の影響によると考察されている。下痢の程度については種差があり、マウスにおける症状の発現はラット、ハムスターに比し軽度である。ラットの実験につ

いて下痢の発現と用量との関係を通覧すると、一般に5%添加飼料の投与で軽度の下痢があり、2%の添加飼料の投与では影響がみられないと記載されている。マウスの実験では5%添加飼料の投与においても下痢はみられていない。

ポリソルベートの経口投与によるヒトへの影響についての報告によると、1日当り6g の連日摂取では有害影響はみられていない。

(2) 個別データ

① ポリソルベート20

ポリソルベート20の3%および5%添加飼料によるラットの8週間経口投与では、毒性影響として両投与群に軽度な下痢と成長抑制がみられたのみであった(Krantz, 1943)。一方、5%ポリソルベート20添加飼料によるハムスターを用いた10週間経口投与試験(約5000mg/kg/day)では、著明な下痢と体重増加抑制がみられている(Eagle & Poling, 1956)。マウスについては、5% (約7.5g/kg/day) および10%ポリソルベート20添加飼料による22ヶ月の経口投与試験がおこなわれているが、10%群に軽度の下痢がみられているに過ぎない(Ewing & Tauber, 1965)。その他に、1日当り1gのポリソルベート20を4匹のサルに17ヶ月間経口投与(50mg/kg/day)した実験では、有害影響がみられず、水溶液として275mg/kg/day の用量のポリソルベート20を20日間4匹のサルに筋肉内、静脈内、あるいは皮下注射した実験においては肝および腎に病理組織変化がみられなかったと記載されている(Krantz et al., 1948)。

ヒトに対する影響の調査として、5人の成人に2gのポリソルベート20を含有した食事を1日3回1週間摂取(約100mg/kg/day)させたが有害影響はみられていないとの報告がある(King et al., 1979)。その他に13人の未熟児と2人の乳児に0.12-1.0gのポリソルベート20(医薬品添加剤として使用)を1日4回飲ませたが有害影響はなかったとの記載がある(Johnson et al., 1950)。

② ポリソルベート60

雌雄ラットに1%、2%および5%ポリソルベート60添加飼料を13週間経口投与した実験において、5%投与群で下痢と盲腸の拡張、1%および2%投与群(500mg/kg/day, 1000mg/kg/day 相当)に盲腸の拡張のみがみられている(Bibra, 1981)。

ポリソルベート60の5%添加飼料によるラットでの下痢の発現はそれ以前の実験においてもみられており(Chow et al., 1953, Fitzhugh et al., 1959) 症状の発現が基礎飼料によってことなり、カゼイン食では下痢がおこり、大豆食では下痢がおこらないと報告されている(Chow et al., 1953)。ポリソルベート60による下痢の発現については飼料中の繊維量を増加させると抑制されるとの記載もある(Kimura & Yoshida, 1982)。

マウスについてはポリソルベート60の2.5%(3.8g/kg/day), 5%および10%添加飼料による3-12ヶ月の経口投与試験において有害影響はみられていない(Brush et al., 1957)。ハムスターでは5%ポリソルベート60添加飼料による12-13ヶ月の投与(4g/kg/day)により、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%添加飼料群では有害影響はみられていない(Brush et al., 1957)。その他ポリソルベート60を5%および10%含有した飼料を1年摂取したイヌに下痢などの有害影響がみられなかったとの報告もある(Brush et al., 1957)。

ヒトに対する影響の調査として、34例の患者と10例の健常人に6gのポリソルベート60を連日28日間摂取させて有害影響がみられなかったとの報告(Waldenstein et al., 1954)の他に、4人の小児に対する1日1gの13-34回経口投与(Preston et al., 1953)、および9人の幼児に対する1日0.2gを5ヶ月間経口投与(9人中3人には更に0.4gを1-2ヶ月経口投与)についての報告(Jeans & Stearus, 1970&1971)があり、有害影響がみられなかったとの記載もある。

③ ポリソルベート65

2%ポリソルベート65添加飼料(約1g/kg/day)によるラットを用いた2年間の経口投与実験において有害影響がなかったとの記載がある(Krantz, 1947)。5%ポリソルベート65添加飼料による2年間にわたるラット多世代試験においても成長と生存率には影響はなく、血液検査、尿検査、およ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のみであった(Oser & Oser, 1956a&1957ab)。

ヒトに対する影響については、8人の男性および4人の女性ボランティアに1日9gのポリソルベート65(0.15g/kg/dayに相当)を連日13日間経口摂取させたが、消化器障害の症状はみられなかったと報告されている(Janowitz et al., 1953)。

④ ポリソルベート80

ポリソルベート80の5%、10%、および20%添加飼料による2年間のラット経口投与実験がおこなわれ、10%の雌群に下痢がみられている(Oser & Oser, 1956a&1957b)。ポリソルベート80についての詳細な反復経口投与試験がNTPレポートに掲載されている(NTP Technical Report 415, 1992)。まず、雌雄F344ラットに0.31%、0.62%、1.25%、2.5%および5.0%のポリソルベート添加飼料を13週間摂取させたが、異常症状はみられず、諸器官に肉眼的および組織学的な変化はみられなかった。同様の13週間試験が雌雄のB6C3F1マウスについて実施されているが、異常はみられていない。次いで、2.5%および5.0%のポリソルベート80添加飼料による2年間の経口投与試験が雌雄のF344ラットおよびB6C3F1マウスについて実施されているが、両動物種ともに臨床症状、生存率および成長についてポリソルベート80投与の影響はみられていない。

ラットに1%、2%および3%のポリソルベート80溶液1.5mlを連日3ヶ月間強制経口投与した実験で、心、肝、腎に変性病変がみられたと報告されているが(Nityanand & Kapoor, 1979)、同様の影響はNTPレポートを含む他の報告にはみられていない。腸粘膜に対するポリソルベート80の影響を検討する目的で10%水溶液を3ヶ月間ラットに摂取させる実験が報告され、腸粘膜上

皮に絨毛の変形と杯細胞の分泌亢進がみられたと記載されている (Ohsumi, T., Yonezawa, M., et al., Nihon Univ. J. Med. 22, 39-68, 1980)。

ポリソルベート80の経口投与によるヒトに対する影響についてもいくつかの報告がある。生後4ヶ月の乳児に誤って1日用量20g/kgのポリソルベート80を2日間摂取させた例では、軽度な下痢がみられたに過ぎなかった (Chusid & Diamond, 1955)。12例の健康ボランティアに1日量9gのポリソルベート80 (0.15g/kg) を13日間摂取させたが消化管症状はみられなかった (Janowitz et al., 1953)。その他に46例の患者に1日量4.5-6gのポリソルベート80を1-4年間経口投与したが、血液像、血圧、腎機能および肝機能に影響がみられなかったとの報告もある (JECFA 1974)。

参考文献

- 6-1-1) TOXICITY PROFILE polysorbate 20 TNO BIBRA International Ltd 1989
- 6-1-2) TOXICITY PROFILE polysorbate 60 TNO BIBRA International Ltd 1989
- 6-1-3) TOXICITY PROFILE polysorbate 65 TNO BIBRA International Ltd 1990
- 6-1-4) TOXICITY PROFILE polysorbate 80 TNO BIBRA International Ltd 1992
- 6-1-5) May C.D. & Lowe A. (1948). J. clin. Invest. 27, 226. (Cited in toxicity profile polysorbate 20. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-1-6) Krantz, J.C., Carr, C.J., Bird, J.G., Cook, S. Sugar Alcohols-XX Pharmacodynamic Studies of Polyoxyalkylene Derivatives of Hexitol Anhydride Partial Fatty Acid Esters J Pharmac exp Ther 93 188-195 1948
- 6-1-7) Steigmann F. et al. (1953). Am. J. dig. Dis. 20, 380. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-8) Krantz J.C. Jr et al. (1943). Unpublished Report WER-124-88 to the Atlas Chemical Co. (Cited in JECFA, 1974).
- 6-2-9) Eagle, E., Poling, C.E. The Oral Toxicity and Pathology of Polyoxyethylene Derivatives in Rats and Hamsters Food Res 21 348-361 1956
- 6-2-10) Ewing K.L. & Tauber O.E. (1965). Toxic. Appl. Pharmac. 7, 320. (Cited in toxicity profile polysorbate 20. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-11) King R.F.G.J. et al. (1979). Clin. Sci. 56, 273. (Cited in toxicity profile polysorbate 20. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-12) Johnson, L.A., Scott, R.B., Newman, L.H. Tween 20 And Fecal Fat in Premature infants Am J Dis Child 80 545-550 1950
- 6-2-13) Chow, B.F., Burnett, J.M., Ling, C.T., Barrows, L. Effect of Basal Diets on the Response of Rats to Certain Dietary Non-Ionic Surface-Active Agents J. Nutr, Vol. 49, 563-577, 1953