

その他ポリソルベート類の発がん性に関連するデータとして、ポリソルベート類と既知発がん物質の複合投与時によるがん発生率の増大を示す研究結果が皮膚あるいは胃において報告されている。これらの研究成績は、動物実験としては有意な知見ではあるが、この際用いられた発がん物質の投与量が発がん物質単独でも短時間でがんを発生させるような高用量であり、日常の食生活では、遭遇することのない動物実験に限られた特殊条件の下での結果とみなされることから、ヒトに対する発がんを示唆する知見とは考えられない。

以上、ポリソルベート類の発がん性に関しては、JECFA 等においてもわれわれと同じ見解を表明しており、複合実験のデータも特殊な動物実験の特殊条件下での成績として、ヒトへの適用に支障を与えるデータとは考えていない。

以上の知見を総合して、ポリソルベート類は発がん性に関しヒトへのリスクは無いと結論される。

(2) 個別データ

① ポリソルベート20

本剤について発がん性を見た試験の報告は少なく、ことに経口投与試験では 1956 年当時のものであって、現在の発がん性試験の基準に準じた方法によるものではない。動物数、投与期間等が評価を下すには必ずしも十分とは言えないが、得られた知見につき記載する。

経口投与: ハムスターおよびラットを用いた混餌投与試験の成績がある。ハムスター各 10 匹(雄 6, 雌 4)を用いてポリソルベート20を 5, 10 および 15% の用量で 9 週間混餌投与、ならびにラット雄 10 匹に 25% 用量で 21 週間混餌投与した試験、およびラットを用いて 25% 混餌で 59 日間投与した発がん試験では、いずれも腫瘍の発生は認められていない (Poling, C, E, et al., 1956)。その他、ハムスター 36 匹に 5% 混餌にて 68 日間投与 (Harris et al., 1951)、あるいはラット 14 匹に 25% 混餌、59 日間投与 (Harris et al., 1951) 実験でも腫瘍の発生を認めていない。

経皮投与: マウスに 0.18mol 濃度で 1 日 1 回、週 6 日、30 日間、並びに 1 日 2 回、週 6 日、30 日間経皮投与、あるいは希釈溶液を 1 回/日、6 回/週、24 週間経皮投与した試験では、いずれも腫瘍の発生は認められていない。しかし、100% 溶液 (約 3mg/kg bw/day) を 1 日 1 回、週 6 回、52 週間経皮投与した試験では、36 週目に 1 個の良性皮膚腫瘍の発生が認められている (Setala, 1956)。

既知発癌物質との複合投与: 雄 Wistar ラットの飲水に 50ppm の濃度に N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) と 0.4% にポリソルベート20を加えて (およそ 100 mg/kg/day に相当する量) 26 週間経口摂取させる発がん性試験において、MNNG 単独投与と比較してラットの腺胃の腺がんの発生頻度を高めたほか、胃肉腫の発生を認めた (Fukushima et al., 1974)。ICR および Swiss マウスに 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) 0.125 mg を経皮投与後ポリソルベート20の 0.3-3% 溶液 0.2ml を反復皮膚塗布した発がん性試験では、弱い皮膚腫瘍発生増強作用が、DMBA 経皮投与後ポリソルベート20の原液を皮膚に 1 年間塗布する発がん試験では、皮膚腫瘍を 5 匹に認めたが、DMBA 単独群では発生を認めなかった (Setala, 1956)。

② ポリソルベート60

ポリソルベート60の発がん性を検討した試験としては、ラット、マウスおよびイヌを用いた経口投与試験、あるいはマウスを用いた経皮投与試験の報告がある。しかし、現在の発がん試験の基準を満たした試験は少ない。

経口投与：一群雌 20 匹、雄 12 匹の Wistar ラットにポリソルベート60を5, 10 または 20%の用量で混餌し2年間投与した試験(Oser & Oser,1957)、また Osborne-Mendel 系雌雄ラット各 24 匹にポリソルベート60を2, 5, 10 もしくは 25%の用量で2年間混餌投与した試験(Fitzhugh et al.,1959)では、いずれの試験においてもがんの誘発は認められていない。その他、イヌ(ビーグル)での 10%混餌1年間投与試験、一群 12 匹の雄ハムスターに1または5%混餌、13 ヶ月間経口投与試験および一群 10-12 匹の雌雄マウスに 2.5, 5, 10%混餌した4ヶ月間経口投与試験(Brush et al.,1957)においても発がん性は認められなかった。

経皮投与：ポリソルベート60原液を週2回あるいは6回マウス皮膚に塗布する試験では、30 週以上経過した動物の 40-50%に良性の皮膚腫瘍の発生を認めているが、投与を継続すると腫瘍の大部分は退縮した(Porta et al.,1960 cf. Bibra,18; Setala 1956,Setala et al.,1962 cf. Bibra, 1989; Shubik et al.,1959 cf. Bibra, 1989)。

既知発がん物質との複合投与：雄 Wistar ラットにポリソルベート60を 0.4%ならびに N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)100ppm を含む飲水を 36 週間自由に摂取させ、その後 63 週まで飼育する複合発がん試験では、MNNG 単独投与群に比べて腺胃の高分化腺がんの若干の発生増加と MNNG 単独群には認められなかった低分化腺がんおよび腺がん肉腫を合併する例が認められ、発がんの増強と悪性度の亢進が認められた(Takahashi et al.,1973)。また、雄 Wistar ラットに 50ppmMNNG と 0.4%ポリソルベート60を含む水を飲水として 26 週間自由に摂取させ、その後 80 週まで水道水を与えた複合発がん性試験でも、腺胃に低分化腺がん 1/9 例を含む胃腺がんの発生増加と肉腫の発生を認めている(Fukushima et al.1974)。

③ ポリソルベート65

ポリソルベート65の発がん性に関する知見は現状では極めて乏しく、わずかに経口投与試験1報が知られている。

経口投与：Wistar 系ラット雄 12 匹雌 20 匹にポリソルベート65を5, 10 または 20%の用量で混餌し、2年間経口投与した試験(Oser & Oser,1956)では発がん性は認められなかった。

④ ポリソルベート80

ラットおよびマウスを用いた経口投与試験並びに皮膚塗布試験、および発がん物質との複合投与試験が行われている。

経口投与：雌雄ラットにポリソルベート80を5, 10 または 20%に混餌し2年間経口投与した発がん試験では、対照群を含め雌マウスの乳腺に偶発腫瘍として腺維腺種の発生数のわずかな増加を認めたが、発がん性は認められなかった(Oser, BL & Oser, M;1956)。F344/Nラット雌雄各 50 匹にポリソルベート80を 25,000 または 50,000ppm 混餌飼料を2年間投与した発がん性試験では、それぞれ約半数のラットが生存し、50,000ppm 飼料の雄群において副腎髄質褐色細胞腫の発生率の増加

がみられたが、他の器官の腫瘍発生については実験群と対照群の間に差はみられなかった。同じく、B6C3F1マウス雌雄各 50 匹に 25,000 または 50,000ppm の混餌飼料を2年間投与する発がん性試験でも、約 50-60%の動物が生存し、雌雄マウスの 50,000ppm 群で前胃粘膜の過形成病変が有意の増加を示したが、発がん性は認められなかった(NTP Tech. Rep. No.415)。また、G57BLマウスにポリソルベート80を含む実験食により 100mg/マウス/日を 10 週間投与し、その後8週間基礎食を、その後は市販飼料により 51 週まで飼育した実験では、腫瘍の発生を認めていない(Wong, T.W., et al., 1959)。

経皮投与: ポリソルベート80原液80mgをマウス 50 匹に週6回、52 週間皮膚に塗布した試験では、1匹に良性皮膚腫瘍の発生を見た(Setala, 1956)。ラット 20 匹にポリソルベート80の6%水溶液2mlを週3回 40 週間皮下注射した試験では、11 匹に注射部位に繊維肉腫が形成された(Grasso et al., 1971 cf. Bibra, 1992)。他方、シリアンハムスター50 匹にポリソルベート80の5%水溶液 0.2mlを週1回生涯にわたり気管内注入した試験では全く腫瘍の発生を認めていない(Farrell, 1974)。

既知発がん物質との複合投与: ポリソルベート80と既知の発がん物質の複合投与実験は多数の報告があり、その多くは皮膚腫瘍あるいは胃腫瘍の発がん促進作用を見ることを主眼としたもので、毒性学的見地からの研究とは言いがたい。

雄C57BLマウスに1匹あたり1日 0.6mg の 3-Methylcholanthrene (MC)とポリソルベート80を 100mg 投与可能な実験食を 10 週間投与後、引き続き8週間基礎飼料で飼育、さらにその後 51 週まで市販飼料で飼育する複合発がん試験では、肺腫瘍の発生が MC 単独投与群 44.4%であるのに比べて複合投与群では 74.1%に増加した。また前胃の乳頭腫が 4.8%から 25.9%に、扁平上皮がんが 3.7%から 7.4%に増加する結果を得たほか、発生総腫瘍数の増加と原発腫瘍の多発例の増加を認めている(Wong, T.W. et al., 1959)。しかし、ポリソルベート80の単独投与群では見るべき腫瘍発生は認められていない。一方、雄 Wistar ラットに 50ppmMNNG とポリソルベート80を 0.4%含有する飲水を 26 週間自由摂水させ、その後 80 週まで水道水を与える複合投与実験では、ポリソルベート60の場合と異なり MNNG 単独投与群と比較して腺胃の腺がん発生率の増加も、また胃線腺がんの悪性度の増強、胃肉腫の発生の何れも特に認められなかった(Fukushima, S. et al., 1974)。7,12-dimethylbenz[a]anthracene(DMBA)をマウス皮膚に塗布した後、ポリソルベート80を連続皮膚塗布すると、DMBA 単独投与の場合と比較して皮膚腫瘍の発生が増加したが、腫瘍の性質についての記載はない(Bock & Tso, 1974)。

発がん抑制に働く報告としては、発がん物質ベンツピレン(B(a)P)とポリソルベート80をハムスターに経気管的に投与するすると、B(a)P 単独投与では 24/50 匹に気道腫瘍が発生したのに対し、複合投与では 12/50 と減少を見た(Ferrell, 1974)。また、SJL/J雄マウスは高率に細網肉腫の自然発生を示すが、ポリソルベート80を腹腔内投与するとその発生が約 1/2 に抑えられた(Crispens & Sorenson, 1988)と言う。彼らは、SJL/L マウスに週 1 回ポリソルベート80と抗ガン剤 cyclophosphamide を注射することにより、対照群で 85%に認められた自然発生細網肉腫を 0%に抑えたことも報告している(Crispens & Sorenson, 1989)。

参考文献

- 6-4-1) Poling, C E., Eagle, E., Rice, E.E. Effects of Feeding Polyoxyethylene Preparations to Rats and Hamsters. Food Res 21 337-347 1956
- 6-4-2) Harris, R.S., Sherman, H., Jetter, W.W. Nutritional and Pathological Effects of Sorbitan Monolaurate, Polyoxyethylene Sorbitan Monolaurate, Polyoxyethylene Monolaurate, and Polyoxyethylene Monostearate When Fed to Rats. Arch. Biochem. Biophys 34 249-258 1951
- 6-4-3) Setala, H., Setala, K. Tumor Promoting and Co-Carcinogenic Effects of some Non-Ionic Lipophilic-Hydrophilic Agents. Acta Path Microbiol Scand Suppl 115 1956
- 6-4-4) Fukushima, S., Tatematsu, M., Takahashi, M. Combined Effect of Various Surfactants on Gastric Carcinogenesis in Treated with N-Methyl-N-Nitro-N-Nitrosoguanidine. GANN, 65, 371-373; August, 1974
- 6-4-5) Oser, B.L., Oser, M. Nutritional Studies on Rats on Diets Containing High Levels of Partial Ester Emulsifiers IV Mortality and Post-mortem Pathology. J. Nutr, Vol .61, 235-252, 1957
- 6-4-6) Fitzhugh, O.G., Bourke, A.R., Nelson, A.A., Frawley, J.P. Chronic Oral Toxicities of Four Stearic Acid Emulsifiers. Toxicology and Applied Pharmacology 1, 315-331(1959)
- 6-4-7) Brush, M.K., McCoy, J.R., Rosenthal, H.L., Stauber, L.A., Allison, J.B. The Addition of Non-Ionic Surface Active Agents of the Polyoxyethylene Type to The Diet of The Hamster, The Mouse and The Dog. J. Nutr, Vol .62, 601-619, 1957
- 6-4-8) Porta, et al: Cf #18 Bibra Toxicity Profile Polysorbate 60, 1989
- 6-4-9) Setala, et al., #18 Cf: Bibra Toxicity Profile Polysorbate 60, 1989
- 6-4-10) Shubik, et al., #18 Cf: Bibra Toxicity Profile Polysorbate 60, 1989
- 6-4-11) Takahashi, M., Fukushima, S., Sato, H. Carcinogenic Effect of N-Methyl- N-Nitro-N-Nitrosoguanidine with Various Kinds of Surfactant in The Glandular Stomach of Rats. GANN, 64, 211-218; June, 1973
- 6-4-12) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Polysorbate 80 in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies) NTP 報告年 1992 年
- 6-4-13) Wong, T.W., Danute, M.D., Juras, S., Wissler, W. Effect of Concurrent Feeding of Tween 80 on the Carcinogenicity of Orally Administered 3-Methylcholanthrene. J Natl Cancer Inst Vol 22, 363-399, 1959
- 6-4-14) Grasso, et al. Cf #20 Bibra Toxicity Profile Polysorbate 80 Farrell, R.L. The Effects of Tween 80 on Respiratory Oncogenesis by Benzo-(a)-pyrene: Instilled Intratracheally in Syrian Hamsters. Vet Pathol. 11 449 1974. Bock F.B. & Tso T.C.: Proc Am Ass. Cancer Res. 15, 1974. Cf: #20 Bibra 1992.
- 6-4-15) Crispens, et al., Toxicology and Carcinogenesis Studies of Polysorbate 80 in F344/N Rats and