

健常人10例について、閉鎖系で原液を48時間適用した試験においても刺激性がみられていない(Bibra, 1989)。ヒト眼粘膜に対する試験がポリソルベート20の水溶液について実施され、40%の濃度までは刺激性がみられなかったと報告されている(Marsh & Maurice, 1971)。

② ポリソルベート60

家兔の皮膚にポリソルベート60の原液もしくは10%親水軟膏(又は水溶液)を10日間適用した試験では軽度の刺激性にとどまっている。しかし、5%水溶液を30日間連日塗布した試験では中等度の刺激性がみられ、10%溶液の場合には皮膚の壊死がみられたと報告されている(Mezei et al., 1966)。一方、その後に報告された家兔の試験(Guillot et al.)によると、15%水溶液を60日間連日適用しても影響はなく、原液の適用により軽度の刺激性がみられたのみである。

マウスの皮膚に対する試験では、原液の長期間の塗布により局所に炎症性変化がみられている(Della Porta, 1960)。

家兔の眼粘膜に対する試験について、原液の適用により軽度の刺激性がみられたと報告されている(Guillot 1977)。

ヒトの皮膚に対する試験として、68例の男性について、25% ポリソルベート60水溶液を10滴ずつ1日2回16週間にわたって頭皮に適用した臨床試験が実施され、1例に軽度の発赤がみられたと報告されている(Groveman et al., 1985)。その他に、50例の男性について、原液の72時間にわたる閉鎖系の適用を7日間隔で2回反復した臨床試験が行われているが、刺激性はみられなかったと記載されている(Treon, 1963)

③ ポリソルベート65

マウスの皮膚に30%ポリソルベート65水溶液を週に6日間、30日にわたって適用した試験で局所の炎症と表皮の過形成がみられている(Bibra, 1990)。

家兔の眼粘膜にポリソルベート65の10%鉍物油溶液もしくは30%水性懸濁液の0.1mlを適用する試験が実施されているが、刺激性はみられていない(Bibra, 1990)。

ヒトの皮膚について、ポリソルベート65の原液を閉鎖系で48時間適用する試験が行われているが、刺激性はみられていない(Bibra, 1990)。

その他に、60%の水性懸濁液を50例の健常人に72時間の適用を7日間隔で2回反復した試験で刺激性がみられなかったとの報告もある(Schwartz, 1970-71)。

④ ポリソルベート80

家兔の健常皮膚および擦過皮膚にポリソルベートの原液0.5ml の閉鎖パッチを24時間適用した試験で軽度な刺激性がみられている(Treon, 1963)。

家兔の皮膚に5%水溶液を1ヶ月間連日適用した試験では、中等度の刺激性がみられたが、5%水溶液の10日間の連日適用でははっきりした刺激性はみられていない。一方、10%の水性懸濁液もしくは水性軟膏の10日間の適用では極めて軽度の刺激性がみられている(Mezei et al.,1966)。

家兔の眼粘膜に対する試験として、ポリソルベート80の原液0.1mlを適用した報告があるが、軽度な刺激がみられたと報告されている(Jacobs & Martens, 1989)。

ヒトの皮膚については、Fisher(1986)は5%水溶液の48時間の閉鎖系適用で軽度の刺激性がみられる例があったと報告している。一方、50例の健常人に48時間閉鎖系適用をした試験では刺激性はみられていない(Meneghini, 1971)。

ヒトの眼粘膜に対する影響については、水溶液(pH 5-7)を適用する試験が実施されているが、20%までの濃度では刺激性がみられなかったと報告されている(Bibra, 1992)。

参考文献

- 6-6-1) Toxicity Profile Polysorbate 20 TNO BIBRA International 1989
- 6-6-2) Iden, D. L., Schroeter, A. L. The Vehicle Tray Revisited: The Use of the Vehicle Tray in Assessing Allergic Contact Dermatitis by a 24-Hour Application Method. Contact Dermatitis 1977: 3: 122-126
- 6-6-3) Frosch, P. J. & Kligman, A. M. Contact Dermatitis 2, 3140, 1976
- 6-6-4) Schwartz, L. (1970-71), Unpublished Studies (Cited in 1984)
- 6-6-5) Mezei, M. et al., J. Pharm. Sci. 55 584 1966
- 6-6-6) Guillot, J. P. et al., J. Soc. Cosmet. Chem. 28, 377, 1977
- 6-6-7) Groveman, H. D. et al., Arch Vintern. Med. 145, 1454 1985
- 6-6-8) Treon, J. F., Proc. Scientific Section, The Toilet Good Association, 40-46, 1963
- 6-6-9) Toxicity Profile Polysorbate 80 TNO BIBRA International 1992
- 6-6-10) Jacobs & Martens, Fd. Chem. Toxic. 27, 255, 1989
- 6-6-11) Fischer, A. A., (1986) Contact Dermatitis, 3rd Edition. Lea & Febiger, Philadelphia.
- 6-6-12) Meneghini, C. L., Rantuccio, F., Lomuto, M. Additives, Vehicles and Active Drugs of Topical Medicaments as Cause of Delayed-Type Allergic Dermatitis. Dermatologica 143, 137-147, 1971
- 6-6-13) Toxicity Profile Polysorbate 65 TNO BIBRA International 1990

7) 感作性

(1) まとめ

ポリソルベート20, 60, 65, 80の感作性については、ヒトを対象とした数多くの試験・調査の結果が公表され、アレルギー性皮膚炎などの皮膚疾患症例の一部に陽性結果がみられているが、健常人については陰性と判断されている。動物(モルモット)を用いた試験については、マクシミゼーション法によるふたつの未発表の知見が総説に引用されているのみで、ポリソルベート20について陽性、ポリソルベート65について陰性の結果が示されている。

(2) 個別データ

① ポリソルベート20

ポリソルベート20の原液について、皮内注射と24時間の閉鎖系皮膚パッチによるモルモットを用いたマクシミゼーション試験が実施され、中等度ないし強度の陽性結果がえられたとの記載がある(Bibra, 1989)。

アレルギー性接触皮膚炎が疑われた患者100例を対象に5%ポリソルベート水溶液を含む15種類の物質について閉鎖系パッチによる試験が実施され、ポリソルベート20については陰性の結果がえられている(Fisher et al., 1971)。ポリソルベート20を2-2.5%含有している化粧品を健常人700例の皮膚に反復適用した臨床試験が実施され、全例について陰性の結果がえられている(Bibra, 1989)。

② ポリソルベート60

ポリソルベート60を基剤としたクリームもしくはポリソルベート60単独を前額皮膚に塗布し20分後に、その部位に蕁麻疹が生じたとの報告がある(Maibach & Conant, 1977)。なおこの報告によるとポリソルベート60およびクリームは背部および腕の皮膚に対しては影響を示さなかった。ケトコナゾール軟膏に対して過敏性を示した4例の患者の皮膚についてポリソルベート60などの19物質に対する反応を調べたが、ポリソルベート60については4例ともに反応は陰性であった(Garcia-Bravo et al., 1989)。50例の健常人について、ポリソルベート60原液0.5mlを1インチの閉鎖系パッチによる72時間の適用を2回反復したが陽性反応はみられなかった(Treon 1963)。別にポリソルベート60を2.5%含んだひげそりクリームを300例の健常皮膚に連日塗布し、最終的に48時間の閉鎖パッチを適用したが、陽性反応例はなかった(CTFA 1980)。107例の健常人に6%ポリソルベート60を含んだクリームを24時間もしくは48時間の閉鎖系パッチで週3回 計10回適用したが陽性反応例はみられなかった(CTFA, 1973)。

CTFA の調査(1981)によると2年の期間で2.5%のポリソルベート60を含有したモイスクチュアライジング製品を2500万回使用し、2%のポリソルベート60を含むひげそりクリーム350万個販売しているが安全性に関連する苦情は1例のみであった(Bibra, 1989)。

③ ポリソルベート65

モルモットに0.1%ポリソルベート65生理食塩水溶液を反復皮下注射し、2週間目に惹起投与をおこなったが、反応は陰性であった(Bibra, 1990)。

50人のボランティアに72時間にわたる60%ポリソルベート65水溶液の閉鎖パッチを7日間隔で2回適用したが反応は陰性であった(Bibra, 1990)。

10人のボランティアに48時間にわたるポリソルベート65原液の閉鎖パッチを2回適用したが反応は陰性であった。(Bibra, 1990)。

④ ポリソルベート80

300人のボランティアについて2.5%ポリソルベート80を含有するひげそりクリーム之感作成が検討されている。先ず48時間の閉鎖パッチを適用し、次いで4週間にわたって連日ひげそりに使用し、最終的に48時間の閉鎖パッチを適用した。反応は陰性であった(Bibra, 1992)。

2.5%ポリソルベート80を含有する別の製剤について、250人のボランティアを対象に24時間あるいは48時間の閉鎖パッチによる試験が実施され、陰性の結果がえられている(Bibra, 1992)。

化粧品などによる接触皮膚炎が疑われる患者737例に10%ポリソルベート80の鉱物油溶液を閉鎖パッチにより48時間適用した所、4例に陽性反応がみられた。それらの中3例はポリソルベート40にも陽性反応をしめした(Tosti et al, 1990)。

湿疹患者を対象としたパッチテストの報告もあり、ポリソルベート原液により330例中3例(Blondeel et al, 1978), 10%ポリソルベート鉱物油溶液により590例中1例(Meneghini et al., 1971), 5%ポリソルベート80+5%ポリソルベート40の鉱物油溶液により1206例中2例(Hannuksela et al., 1976)に陽性反応がみられている。

ポリソルベート80に対して過敏性の病歴をもつ慢性鼻炎、鼻粘膜ポリープおよび喘息の患者21例に5gのポリソルベート80を経口投与した所、鼻の症状の悪化がみられたとの報告がある。この調査において、健常人19例について同様の処置がおこなわれているが、反応はみられていない(Fisherman & Cohen, 1974)。

参考文献

- 6-7-1) Toxicity Profile Polysorbate 20 TNO BIBIRA International 1990
- 6-7-2) Fischer, A. A., Pascher, F., Kanof, N. B., Allergic Contact Dermatitis Due to Ingredients of Vachicles, Arch. Derm-Vol. 104, 286-290, 1971
- 6-7-3) Maibach, H. & Conant, M., Contact Dermatitis 3, 350 1977
- 6-7-4) Garcia-Bravo, B., Mazuecos, J., Rodriguez-Pichardo, A., Navas, J., Camacho, F., Hypersensitivity to Ketoconazole Preparation: Study of 4 Cases. Contact Dermatitis 1989: 21: 346-348
- 6-7-5) Treon, J. F., Physiological Properties of Selected Nonionic Surfactants. Proc.

Scientific Section, The Toilet Goods Association, 40-46

- 6-7-6) CTFA(1973):(Cosmetic Toiletry & Fragrance Association. Unpublished data) July 30, 1984
- 6-7-7) CTFA(1980):Aug. & Nov. 1984
- 6-7-8) CTFA(1981):(Cited in CIR, 1984)
- 6-7-9) Toxicity Profile Polysorbate 65 TNO BIBIRA International 1990
- 6-7-10) Toxicity Profile Polysorbate 80 TNO BIBIRA International 1992
- 6-7-11) Tosti, A., Guerra, L., Morelli, R., Bardazzi, F. Prevalence and Sources of Sensitization to Emulsifiers: a Clinical Study. Contact Dermatitis 1990: 23: 68-72
- 6-7-12) Blondeel, A., Oleffe, J., Achten, G. Contact Allergy in 330 Dermatological Patients. Contact Dermatitis 1978: 4: 270-276, BIBRA
- 6-7-13) Meneghini, C.L., Rantuccio, F., Lomuto, M. Additives, Vehicles and Active Drugs of Topical Medicaments as Cause of Delayed-Type Allergic Dermatitis. Dermatologica 143, 137-147, 1971
- 6-7-14) Hannuksela, M., Kousa, M., Pirila, V. Contact Sensitivity to Emulsifiers Contact Dermatitis 1976: 2: 201-204
- 6-7-15) Fisherman, F.W. & Cohen, G.N., Ann. Allergy 32, 307 1974

8) 一般薬理

生体機能に及ぼす影響のうち、毒性試験によっては必ずしも明かにし難い有害作用の解明を考慮した一般薬理試験として、一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環系、消化器系等に及ぼす影響について、ポリソルベートの作用を調べた適切な報告は見当たらない。なお、薬理作用に関連する試験としては、ポリソルベート20とポリソルベート80について、ラット、ウサギ、ハムスターの肝臓ミクロゾームやラット肝臓のリソゾームなどを用いた生体内酵素の反応に対する影響をみた試験が実施されており、これらの酵素反応に対しては活性化又は阻害の作用を有することが報告されている。

参考文献

- 6-8-1) 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)
- 6-8-2) TOXICITY PROFILE polysorbate 20 TNO BIBIRA International Ltd 1989
- 6-8-3) TOXICITY PROFILE polysorbate 60 TNO BIBIRA International Ltd 1989
- 6-8-4) TOXICITY PROFILE polysorbate 65 TNO BIBIRA International Ltd 1990
- 6-8-5) TOXICITY PROFILE polysorbate 80 TNO BIBIRA International Ltd 1992

6-8-6) 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