

7. 安全性評価とADI

1) JECFA 等における安全性評価

(1) JECFA (食品添加物に関する FAO/WHO 合同専門委員会) における ADI の設定

JECFA は第17回会議(1973)においてポリソルベート20, 40, 60, 65, および80をポリソルベート類として評価している。JECFA は提出された各資料の中から、ポリソルベート60について実施された混餌投与による2年間の慢性毒性試験 (Fitzhugh, O.G., 1959) を取り上げ、この試験において5%添加飼料群(2500mg/kg に相当)に有害影響がみられないという判断に基づいて、2500mg/kg を無毒性量とし、この値に安全係数100を適用してポリソルベート類のヒトにおけるグループ ADI として0-25mg/kg/day を設定している (JECFA 1974)。

(2) SCF (欧州連合食品科学委員会) における ADI の設定

SCF は1978年に JECFA が取り上げたポリソルベート60の慢性毒性試験を中心にポリソルベート類の評価を実施している。SCF は JECFA と同様に下痢の発現を ADI 算定の評価の根拠データとしているが、JECFA が有害影響としなかったラットの5%混餌投与群にみられた軽度の下痢を考慮に入れて、0-25mg/kg/day の値をポリソルベート類の暫定グループ ADI とし、最終評価に必要な資料として、1種の動物についての90日間経口投与試験と代謝試験のデータを要求している。1983年に SCF はポリソルベート60を1% (500mg/kg 相当), 2% (1000mg/kg 相当), および5% (2500mg/kg 相当) の濃度で添加した飼料によるラットでの13週間経口投与試験 (Bibra 1981) に基づいて再評価をおこない、5%群で下痢が認められている所から、ポリソルベート類のグループ ADI として0-10mg/kg/day を設定している。

その後 SCF は米国の NTP (National Toxicology Program) がポリソルベート80について実施したラットとマウスによる2年間の発がん性試験結果(1992)に基づいて ADI を再評価し、ADI の変更の必要がないと結論している (SCF 1993)。

(3) 米国 FDA における評価

米国 FDA はポリソルベート20, 60, 65および80について直接食品添加物としての使用を認め (Federal Regulations (21CFR)), グループ ADI として1500mg/ヒト/日 (0-25mg/kg/day) を設定している (Federal Register: October 28, 1999, Volume 64, Number 208 より引用)。

FDA も反復投与毒性試験においてみられる下痢についての無影響量を ADI 設定の根拠にしているが、評価に際しラットとイヌ(5%添加飼料で影響なし)にくらべてハムスターの方が感受性が高い(5.0%添加飼料で著名な下痢の発現、2.5%添加飼料で影響なし)点を強調している (Office Memorandum U.S. January, 28 1960)。

ちなみにハムスターにおける2.5%混餌投与での1日摂取量は2500mg/kg に相当する。

FDA は JECFA, SCF と同様にポリソルベート類自身についてヒトに対する発がんリスクはないと評価している。さらに1999年に実施されたポリソルベート60の再評価に際し、未反応の1,4-

ジオキサンおよびエチレンオキシドの極微量の残留を認めているが、残留量から算定されるヒトでの暴露量が著しく低い(1,4-ジオキサン19ng/ヒト/日以下, エチレンオキシド7.7ng/ヒト/日以下)ことから、ヒトに対する発がんリスクはないと結論づけている (Federal Register: October 28, 1999, Vol64, Number 208)。

参考文献

- 7-1) 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)
- 7-2) JECFA Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents. WHO Food Additives Series, 1974, No.5
- 7-3) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Polysorbate 80 in F344/N Rats and B6C3F1 Mice(Feed Studies) NTP 報告年1992年
- 7-4) Evaluation of Polysorbate 20,40,60,65,80 Report of SCF 15th Series
- 7-5) SCF Opinion on Polyoxyethylene(20)Sorbitan Mono-Oleate(Polysorbate80) Reports of the SCF 34th Series 1993
- 7-6) Food and Drug Administration, HHS. Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption; Polysorbate 60. Federal Register: October 28, 1999 Vol.64, No.208 [Rules and Regulations] pp.57974-57976
- 7-7) Office Memorandum U.S. January, 28 1960, From Division of Pharmacology .To Mr Alan T. Spiher

2)安全性評価とADIの試算

(1)評価上の問題点

① 一般的事項

ポリソルベート20, 60, 65および80の安全性評価に用いられた資料の中には1970年以前の報告が多く、毒性試験などの方法についても現状とは異なる面がみられたが、反復投与毒性試験, 発がん性試験などの重要項目に関しては新しい報告が加えられているので、ADIの設定は可能と判断した。なお入手した毒性試験, 体内動態試験を含む全資料を総合して、評価対象となった4物質の間に、体内動態及び有害影響について本質的な相違がみられないことから、JECFA, SCFおよびFDAと同様に4物質についてグループADIを設定することが適切と考えた。

② 発がん性試験結果の解釈

ポリソルベート類については発がん性に関連する多くの実験データが報告されているが、

JECFA, SCF および米国 FDA はこれらのデータがいずれもヒトに対する安全性の懸念にはならないと評価している。これらの評価を含めて検討した結果、下記の点を踏まえて慎重な協議を重ね JECFA 等における評価の妥当性を確認した。

- a) ポリソルベート類は複数の遺伝毒性試験において陰性の結果がえられている。
- b) ポリソルベート類の長期にわたる反復皮下注射によって注射局所に肉腫が発生したとの報告があるが、局所刺激性が発現する濃度での反応であり、食品添加物としての使用におけるヒトへの発がんリスクを示唆する知見ではない(JECFA 1966)。
- c) 強力な発がん物質で前処置した動物に刺激性をしめす濃度のポリソルベート類を長期間にわたり反復投与すると腫瘍(皮膚)の発生率が増加するとの知見が知られているが、いずれも食品添加物としての使用条件における発がんリスクを示唆するものではない。
- d) ポリソルベート類を強力な既知発がん物質と同時に経口投与したラットの試験において、ポリソルベート併用群での腺胃腫瘍の発生が発がん物質単独投与群より高率であったとの知見がある。しかし、このような投与条件は動物実験に限られ、現状の日常生活においては遭遇しえない特殊な条件であり、従ってこのデータは、ポリソルベート類のヒトに対する発がんリスクを示唆する知見ではないと判断される。
- e) ポリソルベート80の2%および5%添加飼料による雌雄F344ラットを用いた2年間の混餌試験において、5%群の主として雄動物に副腎髄質の褐色細胞腫の発生率が増加したと報告されているが(NTP 1992)、この現象は盲腸の拡張およびカルシウム吸収の増加と共に、難吸収性の物質の大量長期投与に伴い雄ラットに発現する特異的な反応であり、ヒトに対する発がんリスクを示唆する知見ではない。

③ ADI 設定のエンドポイント

毒性に関連する全資料を通じて、下痢の発現がポリソルベート類の経口投与に伴う主要な有害影響と判断され、JECFA, SCF, FDA はいずれもこの影響についての用量相関データに基づいて ADI を設定している。同じ資料を根拠に、類似の方針に基づいて評価しているにもかかわらず、算出された ADI の値は前述の通り JECFA, FDA(0-25mg/kg/day)と SCF(0-10 mg/kg/day)で異なっている。この相違は、ラットの5%群においてみられた下痢の毒性学的意義の解釈の違いによるものである。

なお、ポリソルベート類の大量経口投与による下痢の原因として、難吸収性のポリオールの影響および消化管粘膜に対するポリソルベートの局所刺激が考えられている(FDA)。

(2) ADI の試算

ポリソルベート類についての原著論文、JECFA 等における評価資料を慎重に評価した結果、1992年に NTP が報告したF344ラットによるポリソルベート80の2年間の混餌試験を評価の基盤試験に選び、この試験の5%添加飼料群(2500mg/kg/day に相当)に下痢が認められなかったとの知見を ADI 設定の根拠データとする事が適切と判断した。

以上の考察に基づきポリソルベート類の長期経口投与によるラットにおける無毒性量を2500 mg/kg とし、この値に安全係数100を適用し、ポリソルベート類のグループ ADI として0-25 mg/kg/day の値を算定した。

使用基準案

○ 欧米でも認められている範囲の使用基準案

対象食品案	使用基準案 (g/kg)	US	EU
ミルク又はクリーム代替品 (ココナッツミルク等)	4	4	5
(アイスクリーム・アイスミ ルク・プディング・ヨーグル ト)	1	1	3
ショートニング	10	10	10
冷凍菓子	1	1	3
ケーキ・ケーキミックス	3	4.6or5	3
ドレッシング (マヨネーズを含む)	3	3	5

○ 要請に基づく使用基準案

即席麺調味料	4.6		
--------	-----	--	--