

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

- 6-2-14) 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)
- 6-2-15) Kimura, T., Furuta, H., Matsumoto, Y., Yoshida, A. Ameliorating Effect of Dietary Fiber on Toxicities of Chemicals Added to a Diet in the Rat J. Nutr, 110(3) 513-521 1980
- 6-2-16) 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
- 6-2-17) Waldstein S.S. et al. (1954). Am.J. dig. Dis.21,181. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-18) Preston E.III et al. (1953). J.Nutr.1,539. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-19) Jeans P.C. & Stearns G. (1970&1971). Unpublished date. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-20) Krantz J.C.Jr (1947). Unpublished Reports(cited in JECFA,1974)
- 6-2-21) Janowitz H.D. et al.(1953). Gastroenterology 24,510. (Cited in toxicity profile polysorbate 65. TNO BIBRA international Ltd, 1990)
- 6-2-22) Oser, B.L., Oser, M. Nutritional Studies on Rats on Diets Containing High Levels of Partial Ester Emulsifiers I General Plan and Procedures ; Growth and Food Utilization J. Nutr, Vol .60, 367-390, 1956
- 6-2-23) Oser, B.L., Oser, M. Nutritional Studies on Rats on Diets Containing High Levels of Partial Ester Emulsifiers III Clinical and Metabolic Observations J. Nutr, Vol .61, 149-166, 1957
- 6-2-24) Oser, B.L., Oser, M. Nutritional Studies on Rats on Diets Containing High Levels of Partial Ester Emulsifiers II Reproduction and Lactation J. Nutr, Vol .60, 489-505, 1956
- 6-2-25) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Polysorbate 80 in F344/N Rats and B6C3F1 Mice(Feed Studies) NTP 報告年1992年
- 6-2-26) Nityannand S. & Kapoor N.K. (1979). Indian J.med. Res.69,664. (Cited in toxicity profile polysorbate 80. TNO BIBRA international Ltd, 1992)
- 6-2-27) Chusid, E., Diamond, J. Accidental Massive Overdose of Monitan in an Infant J.Pediat.,46,222,1955
- 6-2-28) Janowitz J.D. et al.(1953). Gastroenterology 24,510. (Cited in toxicity profile polysorbate 80. TNO BIBRA international Ltd, 1992)
- 6-2-29) JECFA Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents WHO Food Additives Series, 1974, No.5
- 6-2-30) Kimura T. & Yoshida A. (1982). Nutr. Rep. Int. 26, 271. (Cited in TOXICITY PROFILE

polysorbate 60 TNO BIBRA International Ltd 1989)

6-2-31) Ohsumi T. (1979). Nihon Univ. J. Med. 21(1),61-78 (Cited in 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))

3) 変異原性

(1) まとめ

ポリソルベート20、60、65および80のうち、ポリソルベート60および80については現在においても評価が可能な水準の実験データが報告されている。ポリソルベート20については実験などの詳細な記載は入手できなかったが、結果は明確に示されている。ポリソルベート65については、Bibra; Toxicity Profile,1990を引用しても現在まで報告が見つからなかったため、新たに試験を実施して安全性を評価した(国立医薬品食品衛生研究所委託研究:食品薬品安全センター秦野研究所報告)。

これまでの試験成績では、一部ポリソルベート60については rec assay (DNA 修復試験)で、65及び80についてはほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で、それぞれ弱い陽性結果が認められたが、概して陰性の結果が多く、rec assay に関しては陽性結果が再現できなかった(Kawachi et al., 1981; Morita et al., 1981)点、in vitro での染色体異常誘発性に関しては十分高用量まで試験した in vivo の小核試験で陰性であった点を考慮すると、ポリソルベート20、60、65および80の遺伝毒性は、生体にとって特段問題となるものではないものと考えられる。

(2) 個別データ

① ポリソルベート20

2つの報告がBIBRA(British Industrial Biological Research Association)の総説に引用されているが、原著は入手できなかった。その一つは Procter & Gamble の非出版データ(1979)で、*Salmonella typhimurium* 系の2つの細菌を用いた Ames test (遺伝子突然変異検索法)の結果では、ラット肝臓の代謝活性化系(S9 mix)存在の有無に関係なく変異原性は認められていない。また、抄録からの引用で詳細は明らかでない(Coopinger et al., 1981)が、ほ乳類培養細胞を用いた試験において代謝活性化系の存否にかかわらず変異原性は認めていない。

② ポリソルベート60

DNA 修復試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、等が行われている。DNA 修復試験としては、*Bacillus subtilis*を用いた rec assay が行われているが、Kada et al.は復帰変異陽性である(1980)のに対し、Kawachi et al. (1981)およびNorita et al. (1981)は陰性であったと、相反する結果が報告されている。Ames 試験では、S9 mixを用いる代謝活性化系の存在下および非存在下において、*Salmonella typhimurium* TA98 および TA100 の2菌株を用いた試験が3回行われており、いずれも陰性であった(Inoue et al., 1980; Kawachi et al., 1981; Morita et al., 1981)。その他、染色体異

常誘発性を含め多くの試験が実施されているが、すべて陰性の成績であり、これらを総合的に考慮すると、ポリソルベート60の変異原性は問題ないものと考えられる。

③ ポリソルベート65

ポリソルベート65の変異原性に関する報告が見つからなかったため、新たに細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験およびげっ歯類を用いる小核試験を実施して評価した。細菌を用いる復帰突然変異試験は標準的な5菌株(TA100, TA1535, TA98, TA1537, および大腸菌 WP2uvrA)を用い、限界用量5000 μ g/plateまで検討したが、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。染色体異常誘発性に関してはチャイニーズハムスター細胞株(CHL/TU)を用い、細胞毒性が認められる用量まで試験した結果、代謝活性化系非存在下の短時間処理群において、強い細胞毒性が認められた用量でのみ弱い構造異常の誘発が認められたが、代謝活性化系非存在下の長時間連続処理群および代謝活性化系存在下の短時間処理群では構造異常の誘発は認められなかった。また、代謝活性化系非存在下の、短時間処理ならびに長時間連続処理群において染色体の数的異常の弱い誘発が認められた。一方、代謝活性化系の存在下においては限界用量である5000 μ g/mLまで検討した結果、統計学的な有意差は認められたものの、非存在下での陽性と比較してかなり弱まっていることが示された。また、マウスを用いる小核試験において、限界用量である2000mg/kgを24時間間隔で2回強制経口投与し、24時間後に小核誘発性を検討したが、結果は陰性であった。ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で認められた染色体異常誘発性は強いものではなく、代謝活性化系の導入により減弱される点、限界用量まで検討したげっ歯類を用いる小核試験で陰性であった点を考慮すると、ポリソルベート65の染色体異常誘発性は生体にとって特段問題となるものではないと考えられる。

④ ポリソルベート80

DNA損傷修復に関しては*Bacillus subtilis*を用いたrec assayが行われており、陰性結果が報告されている(Kawachi et al., 1981)。また、*Escherichia coli*を用いたrec assayが行われているが、結果は陰性であった(Sugimura et al., 1976; BIBRA90引用)。

Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535 および TA1537 株を用いた復帰突然変異試験では、S9 mixによる代謝活性化系の存否にかかわらず、すべて陰性の結果が得られている(Kawachi et al., 1981; Morita et al., 1981; Mortelmans et al., 1986)。ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験に関しては代謝活性化系の存否にかかわらず陰性との報告がある(Ishidate et al., 1977; Kawachi et al., 1981)。一方、数的異常である倍数体がわずかに増加したとの報告もある(Sofuni, 1998)。げっ歯類を用いる小核試験2つの試験が実施されており(Jenssen et al., 1980; Scott & Topham, 1982)、いずれも陰性の結果であった。さらに、哺乳類の生殖細胞に対する影響を見る優性致死試験も行われているが、結果は陰性であり、問題となる点は見あたらなかった(Anderson et al., 1977)。ほ乳類培養細胞を用

いる染色体異常試験で認められた染色体の数的異常誘発性は非常に弱いものである点、代謝活性化系の存否にかかわらず陰性であるとの報告(Ishidate et al., 1977; Kawachi et al., 1981)もみられる点、げっ歯類を用いる小核試験で陰性であった点及び哺乳類の生殖細胞に対する染色体異常誘発性をみる優勢致死試験も陰性である点を考慮すると、ポリソルベート80の染色体異常誘発性は生体にとって特段問題となるものではないと考えられる。

以上を総合的に評価すると、ポリソルベート80の変異原性に関しては問題ないものと考えられる。

参考文献

- 6-3-1)TOXICITY PROFILE polysorbate 65 TNO BIBRA International Ltd 1989
- 6-3-2)TOXICITY PROFILE polysorbate 20 TNO BIBRA International Ltd 1990
- 6-3-3)Kada, T., Hirano, K., Shirasu, Y. Screening of Environmental Chemical Mutagens by the Rec-Assay System with Bacillus Subtilis. 149-373, BIBRA
- 6-3-4)Kawachi, T., Yahagi, T., Kada, T., Tazima, Y., Ishidate, M., Sasaki, M., Sugiyama, T. Cooperative Programme on Short-Term Assays for Carcinogenicity in Japan. IARC Sci. Pub.27, 323-330, 1981 BIBRA
- 6-3-5)森田和良, 石垣美津子, 安部隆 化粧品関連物質の突然変異原性 J. Soc. Cosmet. Chem. Japan. Vol.15, No.3 243-253, 1981
- 6-3-6)Inoue, K., Sunakawa, T., Takayama, S. Studies of in Vitro Cell Transformation and Mutagenicity by Surfactants and Other Compounds. Fd Cosmet. Toxicol. Vol, 18, 289-296, 1980
- 6-3-7)Ishidate, M., Odashima, S. Chromosome Tests with 134 Compounds on Chinese Hamster Cells in Vitro-a Screening for Chemical Carcinogens. Mutation Research, 48, 337-353, 1977
- 6-3-8)Long, S.D., Warren, A.J., Little, J.B. Effect of Nonoxynol-9, a Detergent with Spermicidal Activity, on Malignant Transformation in Vitro Carcinogenesis, Vol.3 No.5, 553-557, 1982
- 6-3-9)Toxicology and Carcinogenesis Studies of Polysorbate80 in F344/N Rats and B6C3F1 Mice(Feed Studies) NTP 報告年 1992 年
- 6-3-10)Jenssen, G., Ramel, C. The Micronucleus Test as Part of a Short-Term Mutagenicity Test Program For the Prediction of Carcinogenicity Evaluated by 143 Agents Tested. Mutation Research, 75, 191-203, 1980
- 6-3-11)Scott, K., Topham, J.C. Assay of 4CMB, 4HMB and BC by the Micronucleus Test-Subcutaneous Administration. Mutation Research, 100, 365-371, 1982
- 6-3-12)Anderson, D., Mcgregor, D.B., Purchase, I.F.H., Hodge, M.C.E., Cuthbert, J.A. Dominant-Lethal Test Results with Known Mutagens in Two Laboratories. Mutation Research, 43, 231-246, 1977
- 6-3-13)TOXICITY PROFILE polysorbate 80 TNO BIBRA International Ltd

- 6-3-14) 国立医薬品食品衛生研究所委託研究: 食品薬品安全センター秦野研究所報告 Tween65
の細菌を用いる復帰突然変異試験
- 6-3-15) 国立医薬品食品衛生研究所委託研究: 食品薬品安全センター秦野研究所報告 Tween65
のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験
- 6-3-16) 国立医薬品食品衛生研究所委託研究: 食品薬品安全センター秦野研究所報告 Tween65
のマウスを用いる小核試験
- 6-3-17) 染色体異常試験データ集 (改訂 1998 年版) 監修 祖父尼俊雄

4) 発がん性

(1) まとめ

ポリソルベート60, 65および80については、ラットおよびマウスを用いた混餌による2年間の経口投与試験が実施され、いずれも発がん性は陰性との結論が得られている。これらの中1950年代に実施された試験では投与量、動物数など方法について技術上の問題はあるが、陰性結果は明確に示されている。一方、ポリソルベート80については現状の指針に準じた方法でF344ラットおよびB6C3F1マウスを用いNTPが2年間の経口投与試験を実施している。NTPによる新しい試験では綿密な検討と評価が得られているので、この報告を中心とするポリソルベート類の発がん性の評価には支障はないと判断される。なお、1950年代に実施された試験が高濃度添加飼料により行われていることから、その試験での陰性結果はポリソルベート類について発がん性を否定する有用なデータとなっている。

以上の動物試験結果ならびに変異原性の試験成績を総合すると、ポリソルベート類は遺伝子障害による発がん性を示さないと評価される。

この評価は、JECFA(食品添加物に関するFAO/WHO合同専門委員会)、SCF(欧州連合食品科学委員会)あるいは米国FDAなど専門家の委員会におけるポリソルベートの発がん性評価でもすべて裏付けられている。

一方、ポリソルベート類については、長期皮膚塗布による少数の良性腫瘍の発生、また長期間の反復皮下注射より局所に線維肉腫の発生がみられているが、これらは局所刺激性に起因する反応と解釈される。ちなみに蒸留水や高張糖液の皮下注射による線維肉腫等の発生は既知の事実であり、その主因として注射液の浸透圧その他の物理学的作用などによる影響が考えられている。なお、これらの試験は食品添加物としてのヒトでの摂取経路とは異なる適用経路によるものなので、データをそのままヒトへ外挿することは適当でないと判断される。

げっ歯類動物を用いた長期実験では、高率な自然発生腫瘍が観察されるのが普通である。ポリソルベート80についてのNTPの実験においても乳腺腫瘍、副腎髄質の褐色細胞腫等の発生がみられ、特に副腎髄質褐色細胞腫は雄投与群に高率に発生している。これら自然発生腫瘍の発生促進は当該物質の発がん性についての直接的なデータとはみなされないし、ことにヒトでは通常認められない形式のものであることがJECFA第46回報告書でも指摘されている。

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ヵ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ヵ月間経口投与試験(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, 1989; 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と、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)。