

## 【引用文献】

- 2-1) 第14改正 日本薬局方解説書 廣川書店 D-1081 (2001)
- 2-2) Summary of evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).
- 2-3) 21CFR §172.515, §172.836, §172.838, §172.840.
- 2-4) European parliament and council directive No 95/2/EC 20th Feb.1995.
- 5-2) JECFA Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series, (5), (1974).
- 5-3) Nelson MF, Poulas TA, Gongwer LE, Kirschman JC. Preparations of carbon-14labeled polyoxyethylene(20) sorbitan monolaurate and their metabolic fate in rats. *J. Food Sci.* (1966) 31: 253-258.
- 5-4) Treon JF, Gongwer LE, Nelson MF, Kirschman JC. Chemistry, physics, and application of surface active substances. *Gordon and Breach* (1967) III: 381. (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)
- 5-5) Oser BL, Oser M. Nutritional studies on rats on diets containing high level of partial ester emulsifiers. III. Clinical and metabolic observations. *J. Nutr.* (1957) 62: 149-166.
- 5-6) Wick AN, Joseph L. The fate of ingested polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate in rats. *Food Res.* (1956) 21: 250-253.
- 5-7) Culvert PJ, Wilcox CS, Jones CM, Rose RS. Intermediary metabolism of certain polyoxyethylene derivatives in man. I. Recovery of the polyoxyethylene moiety from urine and feces following ingestion of polyoxyethylene(20) and sorbitan monooleate and of polyoxyethylene(40) monostearate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1951) 103: 377-381.
- 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 CD, Lowe A. *J. Clin. Invest.* (1948). 27: 226. (Cited in toxicity profile polysorbate 20. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-1-6) Krantz JC, Carr CJ, Bird JG, Cook S. Sugar alcohols-XX Pharmacodynamic studies of polyoxyalkylene derivatives of hexitol anhydride partial fatty acid esters. *J. Pharmac. exp. Ther.* (1948) 93: 188-195.
- 6-1-7) Steigmann F, Goldberg EM, Schoolman HM. *Am. J. dig. Dis.* (1953) 20: 380. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-8) Krantz JC Jr. et al. Unpublished Report WER-124-88 to the Atlas Chemical Co. (1943) (Cited in JECFA, 1974).

- 6-2-9) Eagle E, Poling CE. The oral toxicity and pathology of polyoxyethylene derivatives in rats and hamsters. *Food Res.* (1956) 21: 348-361.
- 6-2-10) Ewing KL, Tauber OE. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1965) 7: 320. (Cited in toxicity profile polysorbate 20. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-11) King RFGJ. et al. *Clin. Sci.* (1979) 56: 273. (Cited in toxicity profile polysorbate 20. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-12) Johnson LA, Scott RB, Newman LH. Tween 20 and fecal fat in premature infants. *Am. J. Dis. Child.* (1950) 80: 545-550.
- 6-2-13) Chow BF, Burnett JM, Ling CT, Barrows L. Effect of basal diets on the response of rats to certain dietary non-ionic surface-active agents. *J. Nutr.* (1953) 49: 563-577.
- 6-2-14) Fitzhugh OG, Bourke AR, Nelson AA, Frawley JP. Chronic oral toxicities of four stearic acid emulsifiers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1959) 1: 315-331.
- 6-2-16) Brush MK, McCoy JR, Rosenthal HL, Stauber LA, Allison JB. 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.* (1957) 62: 601-619.
- 6-2-17) Waldstein SS. et al. *Am. J. Dig. Dis.* (1954) 21: 181. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-18) Preston E. et al. *J. Nutr.* (1953) 1: 539. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-19) Jeans PC, Stearns G. Unpublished data (1970&1971). (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-2-20) Krantz JC Jr. Unpublished reports (1947). (Cited in JECFA,1974)
- 6-2-21) Janowitz HD. et al. *Gastroenterology* (1953) 24: 510. (Cited in toxicity profile polysorbate 65. TNO BIBRA international Ltd, 1990)
- 6-2-22) Oser BL, 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.* (1956) 60: 367-390.
- 6-2-24) Oser BL, Oser M. Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers II. Reproduction and lactation. *J. Nutr.* (1956) 60: 489-505.
- 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 NK. *Indian J. Med. Res.* (1979) 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.* (1955) 46: 222.
- 6-2-28) Janowitz HD. et al. *Gastroenterology* (1953) 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. *Nutr. Rep. Int.* (1982) 26: 271. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA International Ltd, 1989)
- 6-3-1) Sugimura T. et al. Fundamentals in cancer prevention. Ed. Magee PN. et al. University of Tokyo (1976) p.191. (Cited in toxicity profile polysorbate 80. TNO BIBRA international Ltd, 1992)
- 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.* (1981) 27: 323-330.
- 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.* (1981) 15: 243-253.
- 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.* (1980) 18: 289-296.
- 6-3-7) Ishidate M, Odashima S. Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro-a screening for chemical carcinogens. *Mut. Res.* (1977) 48: 337-353.
- 6-3-10) Janssen 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. *Mut. Res.* (1980) 75: 191-203
- 6-3-11) Scott K, Topham JC. Assay of 4CMB, 4HMB and BC by the micronucleus test-subcutaneous administration. *Mut. Res.* (1982) 100: 365-371.
- 6-3-12) Anderson D, McGregor DB, Purchase IFH, Hodge MCE, Cuthbert JA. Dominant-lethal test results with known mutagens in two laboratories. *Mut. Res.* (1977) 43: 231-246.
- 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
- 6-4-1) Poling CE, Eagle E, Rice EE. Effects of feeding polyoxyethylene preparations to rats and hamsters. *Food Res.* (1956) 21: 337-347.
- 6-4-2) Harris RS, Sherman H, Jetter WW. Nutritional and pathological effects of sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylene monolaurate, and polyoxyethylene monostearate when fed to rats. *Arch. Biochem. Biophys.* (1951) 34: 249-258.
- 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.* (1956) 115.

- 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* (1974) 65: 371-373.
- 6-4-5) Oser BL, Oser M. Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers IV. Mortality and post-mortem pathology. *J. Nutr.* (1957) 61: 235-252.
- 6-4-8) Della Porta et al. *J. Natn. Cancer Inst.* (1960) 25: 607. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA International Ltd, 1989)
- 6-4-9) Setala. *Acta. Path. Microbiol. Scand.* (1956) 39 (supp.115): 1.  
Setala et al. *Acta. Path. Microbiol.* (1962) 155: 27. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA International Ltd, 1989)
- 6-4-10) Shubik et al. *Acta. Un. Int. Cancer.* (1959) 15: 232. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA International Ltd, 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* (1973) 64: 211-218.
- 6-4-13) Wong TW, Danute MD, Juras S, Wissler W. Effect of concurrent feeding of Tween 80 on the carcinogenicity of orally administered 3-Mmthylcholanthrene. *J. Natl. Cancer Inst.* (1959) 22: 363-399.
- 6-4-14) Grasso P et al. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1971) 9: 463.  
Farrell RL. The effects of Tween 80 on respiratory oncogenesis by benzo-(a)-pyrene: Instilled intratracheally in Syrian hamstars. *Vet. Pathol.* (1974) 11: 449.  
Bock FB, Tso TC. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* (1974) 15. 64. (Cited in toxicity profile polysorbate 80. TNO BIBRA international Ltd, 1992)
- 6-5-5) NTP Study: TER91010 Developmental toxicology of polyoxyethylene sorbitan monolaurate in Sprague-Dawley CD rats.
- 6-5-8) Ema M, Itami T, Kawasaki H, Kanoh S. Teratology study of TWEEN60 in rats. *Drug Chem. Toxicol.* (1988) 11: 249-260.
- 6-5-9) Merkle J, Schulz V, Gelbke HP. An embryotoxicity study of the fungicide tridemorph and its commercial formulation Calixin. *Teratology* (1984) 29: 259-269.
- 6-5-10) Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* (1987) 7: 29-48.
- 6-5-11) Krantz JC Jr, Culver PJ, Carr CJ, Jones CM. Sugar alcohols-XXVIII. Toxicologic, pharmacodynamic and clinical observations on TWEEN 80. *Bull. Md. Univ. Sch. Med.* (1951) 36: 48-56.
- 6-5-12) Brubaker CN, Taylor DH, Bull RJ. Effect of TWEEN 80 on exploratory behavior and locomotor activity in rats. *Life Sci.* (1982) 30: 1965-1971.
- 6-5-13) Kavlock RJ, Short RD Jr, Chernoff N. Further evaluation of an In vivo teratology screen. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* (1987) 7: 7-16.

- 6-5-14) NTP Study: TER91009 Developmental toxicology of polyoxyethylene sorbitan monooleate in Sprague-Dawley CD rats.
- 6-6-4) Schwartz L. Unpublished Studies (1970-71). (Cited in CIR, 1984 and Treon 1963) (Cited in toxicity profile polysorbate 65. TNO BIBRA International Ltd, 1990)
- 6-6-5) Mezei M et al. *J. Pharm. Sci.* (1966) 55: 584. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-6-6) Guillot JP et al. *J. Soc. Cosmet. Chem.* (1977) 28: 377. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-6-7) Groveman HD et al. *Arch. Intern. Med.* (1985) 145: 1454. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 6-6-11) Fischer AA. Contact Dermatitis, 3<sup>rd</sup> Edition. Lea & Febiger, Philadelphia. (1986) .
- 6-6-12) Meneghini CL, Rantuccio F, Lomuto M. Additives, vehicles and active drugs of topical medicaments as cause of delayed-type allergic dermatitis. *Dermatologica* (1971) 143: 137-147.
- 6-7-3) Maibach H, Conant M. *Contact Dermatitis* (1977) 3: 350. (Cited in toxicity profile polysorbate 60. TNO BIBRA international Ltd, 1989)
- 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.
- 6-7-14) Hannuksela M, Kousa M, Pirila V. Contact sensitivity to emulsifiers. *Contact Dermatitis* (1976) 2: 201-204.
- 6-7-15) Fisherman FW, Cohen GN, *Ann. Allergy* (1974) 32: 307. (Cited in toxicity profile polysorbate 80. TNO BIBRA international Ltd, 1992)
- 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

ポリソルベート 20 安全性試験結果

試験種別	投与期間	投与方法	動物種・動物数/群	投与量又は濃度	試験結果	文献 No
単回	単回	経口	小児 2 名	約 4.4 g	明確な有害影響はみられなかった。	6-1-5
	単回	皮内注	ヒト 6 名	5% 溶液	局所への影響は生理的食塩水と同等であった。	6-1-6
反復投与	8 週間	混餌	幼若ラット	3、5%	両投与群に軽度な下痢と成長抑制がみられた。	6-2-8
	22 ヶ月間	混餌	マウス 雄 10 匹	5、10% (約 7.5、15 g/kg 体重/日)	10% 群に軽度の下痢がみられた。	6-2-10
	10 週間	混餌	ハムスター	5% (約 5,000 mg/kg 体重/日)	著明な下痢と体重増加抑制がみられた。	5-2、6-2-9
	17 ヶ月間	経口	サル 4 匹	1 g/日 (約 50 mg/kg 体重/日)	有害影響はみられなかった。	6-2-6
	20 日間	筋注、静注、皮下注	サル 4 匹	275 mg/kg 体重/日 (5% 水溶液として)	肝及び腎に病理組織学的な変化はみられなかった。	6-2-6
	1 週間	経口	成人 5 名	2 g/回、3 回/日 (約 100 mg/kg 体重/日)	有害影響はみられなかった。	6-2-11
	13-53 日間	経口	未熟児 13 名、乳児 2 名	0.12~1.0 g/回、4 回/日 (未熟児：250~2,000 mg/kg 体重/日)	有害影響はみられなかった。	6-2-12
発がん性	21 週間	混餌	ラット雄 10 匹	25%	腫瘍の発生は認められなかった。	6-4-1
	59 日間	混餌	ラット 14 匹	25%	腫瘍の発生は認められなかった。	6-4-2
	9 週間	混餌	ハムスター 10 匹	5、10、15%	腫瘍の発生は認められなかった。	6-4-1
	68 日間	混餌	ハムスター 36 匹	5%	腫瘍の発生は認められなかった。	6-4-2
	30 日間	経皮	マウス	0.18 mol、1 回/日、6 日/週	腫瘍の発生は認められなかった。	6-4-3
	30 日間	経皮	マウス	0.18 mol、2 回/日、6 日/週	腫瘍の発生は認められなかった。	6-4-3
	24 週間	経皮	マウス	希釈溶液、1 回/日、6 回/週	腫瘍の発生は認められなかった。	6-4-3
	52 週間	経皮	マウス	100% 溶液 (約 3 mg/kg 体重/日)、1 回/日、6 日/週	36 週目に 1 個の良性皮膚腫瘍の発生が認められた。	6-4-3
	26 週間	経口 (飲水中)	ラット雄	0.4% (約 100 mg/kg 体重/日) + 50 ppm MNNG <sup>*1</sup>	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が高くなり、胃肉腫の発生を認めた。	6-4-4
		皮膚塗布	マウス	0.3~3% 0.2 ml (DMBA <sup>*2</sup> 0.125 mg 経皮投与後)	弱い皮膚腫瘍発生増強作用が認められた。	6-4-3
	1 年間	皮膚塗布	マウス	原液(DMBA <sup>*2</sup> 経皮投与後)	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。	6-4-3
生殖発生	妊娠 6-15 日	経口	ラット各群 24-25 匹	500、5,000 mg/kg 体重/日	5,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられた。	6-5-5
感作性		マキシメーション法	モルモット		中程度ないし強度の陽性結果が示された。	6-7-1

\*1 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

\*2 7,12-dimethylbenz[a]anthracene

ポリソルベート 60 安全性試験結果

試験種類	投与期間	投与方法	動物種・動物数群	投与量又は濃度	試験結果	文献No
変異原性	Rec-assay	ソルビトール酸	<i>Bacillus subtilis</i> (M45 Rec)	100 µg/disk	陰性の結果が得られた。	6-3-3
	Rec-assay	ソルビトール酸 +NaNO <sub>2</sub>	<i>Bacillus subtilis</i> (M45 Rec)	100 µg/disk	陽性の結果が得られた。	6-3-3
	Rec-assay		<i>Bacillus subtilis</i>		陰性の結果が得られた (代謝活性化なし)。	6-3-4 6-3-5
	Ames試験		TA98、TA100		S9mixの有無に関わらず、陰性であった。	6-3-4, 5,6
	染色体異常		チャイニーズハムスター細胞		陰性の結果が得られた (代謝活性化なし)。	6-3-4
	姉妹染色分体				陰性の結果が得られた (代謝活性化なし)。	6-3-4
単回	単回	経口	患者6名	20g/ヒト	毒性症状はなく、胃酸の量の僅かな低下がみられた。	6-1-7
反復投与	13週間	混餌	ラット	1, 2, 5% (500, 1,000, 2,500 mg/kg 体重/日)	5%投与群で下痢と盲腸の拡張、1%及び2%投与群に盲腸の拡張がみられた。	BIBRA 1981
	3-12ヶ月間	混餌	マウス	2.5% (3.8 g/kg 体重/日)、5、10%	有害影響はみられなかった。	6-2-16
	12-13ヶ月間	混餌	ハムスター	1%、5% (4 g/kg 体重/日)	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。	6-2-16
	1年間	混餌	イヌ	5, 10%	下痢などの有害影響はみられなかった。	6-2-16
	28日間	経口	患者34名、健康人10名	6g/日	有害影響はみられなかった。	6-2-17
		経口	小児4名	1g/日、13-34回	有害影響はみられなかった。	6-2-18
	5ヶ月間	経口	幼児9名	0.2g/日	有害影響はみられなかった。	6-2-19
発がん性	2年間	混餌	ラット雌20匹、雄12匹	5、10、20%	がんの誘発は認められなかった。	6-4-5
	2年間	混餌	ラット雌雄各24匹	2、5、10、25%	がんの誘発は認められなかった。	6-2-16
	1年間	混餌	イヌ	10%	発がん性は認められなかった。	6-2-16
	13ヶ月間	混餌	ハムスター雄	1、5%	発がん性は認められなかった。	6-2-16
	4ヶ月間	混餌	マウス10-12匹	2.5、5、10%	発がん性は認められなかった。	6-2-16
	30週以上	皮膚塗布	マウス	原液、2 or 6 回/週	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。	6-4-8, 9, 10
	36週間	経口 (飲水中)	ラット雄	0.4%+100 ppm MNNG <sup>*1</sup>	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及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。	6-4-11
	26週間	経口 (飲水中)	ラット雄	0.4%+50 ppm MNNG <sup>*1</sup>	腺胃に低分化腺がん 1/9 例を含む腺がんの発生増加と肉腫の発生を認めた。	6-4-4

試験種別	投与期間	投与方法	動物種・動物数群	投与量又は濃度	試験結果	文献No
生殖発生	妊娠 7-14日	混餌	ラット 10-12匹	0.1、1、10% (99、960、7,693 mg/kg 体重/日)	1%投与群で胎児の吸収率及び死亡率に統計学的に有意な増加が認められた。	6-5-8
	妊娠 1-19又は 7-15日	経口	ラット 22-26匹	1滴 (約 150 mg/kg 体重/日)	同腹児数、生存胎児数、胎児体重に影響は認められなかった。	6-5-9
	妊娠 6-13日	経口	マウス	5.2 g/kg 体重/日	母出生後 3 日以降の新生児体重に増加抑制が認められた。	6-5-10
局所刺激性	30日間	皮膚塗布	ウサギ	5、10%水溶液	5%溶液で中等度の刺激性がみられ、10%溶液で皮膚の壊死がみられた。	6-6-5
	60日間	皮膚塗布	ウサギ	15%水溶液、原液	15%水溶液を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。	6-6-6
		皮膚塗布	マウス	原液	局所に炎症性変化がみられた。	6-1-2
	16週間	頭皮塗布	男性 68名	25%水溶液 10滴/回、2回/日	1例に軽度の発赤がみられた。	6-6-7
感作性		前額皮膚塗布	ヒト	ポリカバート 60を基剤としたクリーム又は単独	20分後に塗布部位に蕁麻疹が生じた。	6-7-3

\*1 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine



ポリソルベート 65 安全性試験結果

試験種類	投与期間	投与方法	動物種・動物数群	投与量又は濃度	試験結果	文献No
変異原性	復帰突然変異		TA100、TA1535、TA98、TA1537、WP2uvrA	～5,000 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。	6-3-14
	染色体異常		チャイニーズハムスター細胞株 (CHL/IU)	～5,000 µg/plate	代謝活性化系非存在下の短時間処理群で、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。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で、染色体の数的異常の弱い誘発が認められた。代謝活性化系の存在下では、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。	6-3-15
	小核試験	経口	マウス	2,000 mg/kg、24時間間隔で2回	結果は陰性であった。	6-3-16
反復投与	2年間	混餌	ラット	2% (約 1 g/kg 体重/日)	有害影響はなかった。	6-2-20
	2年間(多世代)	混餌	ラット	5%	成長と生存率に影響はなく、血液検査、尿検査、及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。	5-5, 6-2-22, 24
	13日間	経口	男性8名、女性4名	9 g/日 (0.15 g/kg 体重/日)	消化器障害の症状はみられなかった。	6-2-21
発がん性	2年間	混餌	ラット雄12匹、雌20匹	5、10、20%	発がん性は認められなかった。	6-4-5
生殖発生	3世代 (F0 : 12週間)	混餌	ラット雄12匹、雌20匹	5、10、20% (約 2.5、5.0、10 g/kg 体重/日)	3世代新生児の4日間生存数がわずかに減少した。10、20%群ではすべての世代において新生児の4日間生存数はより顕著に減少した。20%群で親動物の死亡が増加し、全ての世代で新生児の4日間生存率とそれ以後の生存率が減少した。	6-2-24
局所刺激性	30日間	皮膚塗布	マウス	30%水溶液、6日/週	局所の炎症と表皮の過形成がみられた。	6-1-3
	48時間	皮膚塗布 (閉鎖系)	ヒト	原液	刺激性はみられなかった。	6-6-13
	72時間	皮膚塗布	健康人50名	60%水性懸濁液、7日間隔2回	刺激性がみられなかった。	6-6-4

ポリソルベート 80 安全性試験結果

試験種類	投与期間	投与方法	動物種・動物数/群	投与量又は濃度	試験結果	文献 No
変異原性	Rec-assay		<i>Bacillus subtilis</i>		陰性の結果が得られた (代謝活性化なし)。	6-3-4
	Rec-assay		<i>E. coli</i>		陰性の結果が得られた。	6-3-1
	復帰突然変異試験		TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537		S9mix の有無にかかわらず、すべて陰性であった。	6-3-4, 5
	染色体異常試験		ほ乳類培養細胞		代謝活性化系の存否にかかわらず陰性であった。	6-3-4, 7
	小核試験		げっ歯類		陰性の結果が得られた。	6-3-10, 11
	優性致死試験		ほ乳類生殖細胞		陰性の結果が得られた。	6-3-12
単回	経口	ラット	22 g/kg 体重	異常症状の発現はなく、肝、腎の障害もなかった。	6-5-11	
反復投与	2年間	混餌	ラット	5、10、20%	10%投与群の雌で下痢がみられた。	5-5, 6-2-22, 24
	13週間	混餌	ラット	0.31、0.62、1.25、2.5、5.0%	異常症状はみられず、諸器官に肉眼的及び組織学的な変化はみられなかった。	6-2-25
	2年間	混餌	ラット	2.5、5%	臨床症状、生存率及び成長について投与の影響はみられなかった。	6-2-25
	3ヶ月間	経口	ラット	1、2、3%溶液 1.5 ml	心、肝、腎に変性病変がみられた。	6-2-26
	2日間	経口	乳児	20 g/kg 体重/日	軽度な下痢がみられた。	6-2-27
	13日間	経口	健常人 12 名	9 g/日 (0.15 g/kg 体重/日)	消化管症状はみられなかった。	6-2-28
	1-4年間	経口	患者 46 名	4.5-6 g/日	血液像、血圧、腎機能及び肝機能に影響がみられなかった。	6-2-29
発がん性	2年間	混餌	ラット	5、10、20%	対照群を含め雌ラットの乳腺に偶発腫瘍として線維腺腫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。	6-4-5
	2年間	混餌	ラット 雌雄各 50 匹	25,000、50,000 ppm	それぞれ約半数のラットが生存し、50,000 ppm 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。	6-2-25
	2年間	混餌	マウス 雌雄各 50 匹	25,000、50,000 ppm	約 50~60%の動物が生存し、雌雄マウスの 50,000 ppm 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。	6-2-25
	10週間	混餌	マウス	100 mg/匹/日	腫瘍の発生を認めなかった。	6-4-13
	52週間	皮膚塗布	マウス 50 匹	原液 80 mg/回、6 回/週	1 匹に良性皮膚腫瘍の発生をみた。	6-4-3
	40週間	皮下注	ラット 20 匹	6%水溶液 2 ml、3 回/週	11 匹に注射部位に繊維肉腫が形成された。	6-4-14
	生涯	気管内注入	ハムスター 50 匹	5%水溶液 0.2 ml、1 回/週	腫瘍の発生を認めなかった。	6-4-14
	10週間	混餌	マウス雄	100 mg/匹/日 + 0.6 mg/匹/日 MC <sup>*1</sup>	肺腫瘍の発生が MC 単独投与群 44.4%、複合投与群では 74.1%であった。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%に増加したほか、発生総腫瘍数の増加と原発腫瘍の多発例の増加を認めた。	6-4-13

試験種類	投与期間	投与方法	動物種・動物数群	投与量又は濃度	試験結果	文献No
	26週間	経口 (飲水中)	ラット雄	0.4% + 50 ppm MNNG <sup>*2</sup>	MNNG 単独投与群と比較して腺胃の腺がん発生率の増加、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。	6-4-4
		皮膚塗布	マウス	原液 (DMBA <sup>*3</sup> 経皮投与後)	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。	6-4-14
生殖発生	3世代 (F0 : 12週間)	混餌	ラット雄 12匹、雌 20匹	5、10、20% (約 2.5、5、10 g/kg 体重/日)	ラットの受精能と出生後4日間の新生児生存率にわずかな減少が観察された。	6-5-6
	3世代	混餌	ラット	2% (約 1 g/kg 体重/日)	受精能と成長に影響は認められなかった。	6-5-11
	妊娠14日間前～授乳期間	経口 (飲水中)	ラット	1.35 g/L (約 85 mg/kg 体重/日)	新生児の探索行動と身体活動が促進された。	6-5-12
	妊娠 8-12日	経口	マウス 30匹	2.5 g/kg 体重/日	新生児数、同腹児と新生児の重量に有意な影響は認められなかった。	6-5-13
	妊娠 6-15日	経口	ラット 25匹	500、5,000 mg/kg 体重/日	投与群の体重、子宮重量、母動物あたりの黄体数、着床数及び着床前胚損失率、胎児の成長、発達に对照群との間に明らかな差はみられなかった。	6-5-14
局所刺激性	10日間又は1ヶ月間	皮膚塗布	ウサギ	5%水溶液	1ヶ月間連日適用で、中等度の刺激性がみられたが、10日間連日適用でははっきりした刺激性はみられなかった。	6-6-5
	48時間	皮膚塗布 (閉鎖系)	ヒト	5%水溶液	軽度の刺激性がみられる例があった。	6-6-11
	48時間	皮膚塗布 (閉鎖系)	健常人 50名	原液	刺激性はみられなかった。	6-6-12
		点眼	ヒト	~20%水溶液	刺激性はみられなかった。	6-1-4
感作性	48時間	閉鎖パッチ	接触皮膚炎が疑われる患者 737名	10%鉍物油溶液	4例に陽性反応がみられた。	6-7-11
		パッチテスト	湿疹患者	5、10、100%	原液により 330例中3例、10%鉍物油溶液により 590例中1例、5%ポリソルベート 80+5%ポリソルベート 40の鉍物油溶液により 1,206例中2例に陽性反応がみられた。	6-6-2, 6-7-12, 14
		経口	患者 21名、健常人 19名	5g	慢性鼻炎、鼻粘膜ポリプ及び喘息患者では、鼻の症状の悪化がみられたが、健常人では反応はみられなかった。	6-7-15

\*1 3-methylcholanthrene

\*2 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

\*3 7,12-dimethylbenz[a]anthracene