

( 案 )

## 添加物評価書

# ポリソルベート類

( ポリソルベート 20, 60, 65, 80 )

2 0 0 7 年 5 月

食品安全委員会 添加物専門調査会

## 目次

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯.....                                                                             | 1  |
| ○ 食品安全委員会委員名簿.....                                                                       | 1  |
| ○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....                                                             | 1  |
| ○ ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65 及びポリソルベ<br>ート 80 を添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果..... | 2  |
| 【 要 約 】 .....                                                                            | 2  |
| 1 はじめに .....                                                                             | 3  |
| 2 背景等 .....                                                                              | 3  |
| 3 添加物指定の概要 .....                                                                         | 3  |
| 4 名称等 .....                                                                              | 3  |
| ポリソルベート 20 .....                                                                         | 4  |
| ポリソルベート 60 .....                                                                         | 4  |
| ポリソルベート 80 .....                                                                         | 4  |
| ポリソルベート 65 .....                                                                         | 5  |
| 5 安全性 .....                                                                              | 5  |
| ( 1 ) 体内動態 ( 吸収、分布、代謝、排泄、分解 ) .....                                                      | 5  |
| ( 2 ) 毒性 .....                                                                           | 6  |
| 急性毒性.....                                                                                | 6  |
| 反復投与毒性.....                                                                              | 6  |
| 遺伝毒性.....                                                                                | 8  |
| 発がん性.....                                                                                | 9  |
| その他の発がん性(既知発がん物質との複合投与) .....                                                            | 10 |
| 生殖発生毒性.....                                                                              | 11 |
| 局所刺激性.....                                                                               | 12 |
| 感作性.....                                                                                 | 13 |
| 6 国際機関等における評価 .....                                                                      | 14 |
| ( 1 ) JECFA における評価.....                                                                  | 14 |
| ( 2 ) 欧州食品科学委員会 ( SCF ) における評価.....                                                      | 14 |
| ( 3 ) 米国食品医薬品局 ( FDA ) における評価.....                                                       | 14 |
| ( 4 ) 国際がん研究機関 ( IARC ) における評価.....                                                      | 15 |
| 7 一日摂取量の推計等 .....                                                                        | 15 |
| 8 評価結果 .....                                                                             | 15 |
| 【引用文献】 .....                                                                             | 17 |
| 【ポリソルベート 20 安全性試験結果】.....                                                                | 23 |
| 【ポリソルベート 60 安全性試験結果】.....                                                                | 24 |
| 【ポリソルベート 65 安全性試験結果】.....                                                                | 26 |
| 【ポリソルベート 80 安全性試験結果】.....                                                                | 27 |

## 審議の経緯

|             |                                         |
|-------------|-----------------------------------------|
| 平成15年10月8日  | 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受 |
| 平成15年10月16日 | 第15回食品安全委員会(要請事項説明)                     |
| 平成15年10月29日 | 第1回添加物専門調査会                             |
| 平成16年4月27日  | 第8回添加物専門調査会                             |
| 平成16年7月28日  | 第11回添加物専門調査会                            |
| 平成16年9月8日   | 第12回添加物専門調査会                            |
| 平成18年4月13日  | 第31回添加物専門調査会                            |
| 平成19年3月23日  | 第42回添加物専門調査会                            |
| 平成19年4月12日  | 第186回食品安全委員会(報告)                        |

平成17年4月12日から5月11日 国民からの意見聴取

平成19年5月29日 第44回添加物専門調査会

## 食品安全委員会委員

平成18年6月30日まで

|               |       |
|---------------|-------|
| 寺田 雅昭 (委員長)   | 中村 靖彦 |
| 寺尾 允男 (委員長代理) | 本間 清一 |
| 小泉 直子         | 見上 彪  |
| 坂本 元子         |       |

平成18年12月20日まで

|              |       |
|--------------|-------|
| 寺田 雅昭 (委員長)  | 野村 一正 |
| 見上 彪 (委員長代理) | 畑江 敬子 |
| 小泉 直子        | 本間 清一 |
| 長尾 拓         |       |

平成18年12月21日から

|                |                |
|----------------|----------------|
| 見上 彪 (委員長)     | 畑江 敬子          |
| 小泉 直子 (委員長代理*) | 廣瀬 雅雄**        |
| 長尾 拓           | 本間 清一          |
| 野村 一正          | * 平成19年2月1日から  |
|                | ** 平成19年4月1日から |

## 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

平成15年9月25日から平成17年9月30日まで

|             |       |
|-------------|-------|
| 福島 昭治 (座長)  | 大野 泰雄 |
| 山添 康 (座長代理) | 西川 秋佳 |
| 井上 和秀       | 林 真   |
| 今井田 克己      | 三森 国敏 |
| 江馬 眞        | 吉池 信男 |

平成17年10月1日から

|             |         |
|-------------|---------|
| 福島 昭治 (座長)  | 久保田 紀久枝 |
| 山添 康 (座長代理) | 中島 恵美   |
| 石塚 真由美      | 西川 秋佳   |
| 井上 和秀       | 林 真     |
| 今井田 克己      | 三森 国敏   |
| 江馬 眞        | 吉池 信男   |
| 大野 泰雄       |         |

## 参考人(農薬専門調査会)

納屋 聖人

# ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65 及びポリソルベート 80 を添加物として定めることに係る 食品健康影響評価に関する審議結果

## 【 要 約 】

乳化剤である「ポリソルベート 20」、「同 60」、「同 65」及び「同 80」（CAS 番号：9005-64-5、9005-67-8、9005-71-4 なし、9005-65-6）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。評価に供した試験成績は、反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性等である。

今回評価を行った 4 物質間に、体内動態及び有害影響について本質的な相違はみられないことから、これらをグループとして評価した。

試験結果から、遺伝毒性、発がん性は認められなかった。反復投与毒性試験では、主な症状として下痢が認められた。Brubaker らの 1 投与量によるラット神経発生毒性試験において、児動物の行動の変化が認められていることから、児の行動への影響を確認するための追加試験が行われ、7.5 vol%投与群で母体毒性が認められ、児動物に体重増加抑制及び条件回避反応試験で低回避率等が認められた。1 %以下の投与群では母動物及び次世代（F1）に対する影響は認められなかった。

以上のことから、ポリソルベート類の無毒性量（NOAEL）は、ラットを用いたポリソルベート 60 の 13 週間混餌投与試験において 5%投与群にみられた下痢を根拠に 1,000 mg/kg 体重/日と考えられることから、安全係数を 100 とし、ポリソルベート類（ポリソルベート 20、同 60、同 65 及び同 80）の一日摂取許容量（ADI）をグループとして 10 mg/kg 体重/日と設定した。

## 1 はじめに

ポリソルベートは、ソルビタン脂肪酸エステル（非イオン性界面活性剤）にエチレンオキシドを反応させて作り出されたもので<sup>1)</sup>、現在、米国、EUをはじめとする諸外国で、乳化、分散化、可溶化剤としてパン、ケーキミックス、サラダドレッシング、ショートニングオイル、チョコレート等に広く利用されている<sup>2), 3)</sup>。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、1973 年の第 17 回会合において、ポリソルベート 20、同 60、同 65、同 80 のほか同 40（今回の指定検討の対象外）はグループ化合物として ADI 0～25 mg/kg 体重/日が設定され<sup>4)</sup>、コーデックスにおいてポリソルベートの使用基準案が提案されている<sup>5)</sup>。

米国では、ポリソルベートは 1960 年代初頭より食品添加物として認可され、ポリソルベート 60、同 65 及び同 80 について、使用対象食品、使用最高濃度、成分規格等が定められており、ポリソルベート 20、同 60 及び同 80 は合成香料及び同助剤として使用できる<sup>4)</sup>。EU では、食品添加物指令（1995 年）で、ポリソルベート 20、同 40、同 60、同 65 及び同 80 が認可され、使用基準が設定されている。

## 2 背景等

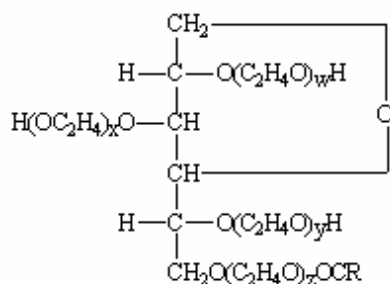
厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物 46 品目について、指定に向けた検討を開始する方針を示しており、これに該当するポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65 及びポリソルベート 80（以下「ポリソルベート類」という）について、食品安全基本法に基づき食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである（平成 15 年 10 月 8 日、関係書類を接受）。

## 3 添加物指定の概要

今般、ポリソルベート類について、ミルク又はクリーム代替品、ドレッシング等への使用に関する基準を定め、JECFA の規格等を参考に規格を定めた上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

## 4 名称等

ポリソルベート類は親水性の乳化剤で、ポリソルベート類の中で同 20 は同 60、同 80 に比べて親水性がより強く、同 65 は他に比べて親油性が相対的に強い。



RCO-は、ポリソルベート 20 では主としてラウリン酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO-}$  であり、他の脂肪酸も含む。ポリソルベート 60 では、主としてステアリン酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO-}$  であり、パルミチン酸を初め、他の脂肪酸を含む。ポリソルベート 80 では、主としてオレイン酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO-}$  であり、他の脂肪酸も含む。

図 1 ポリソルベート 20、60 及び 80 ( $w + x + y + z = \text{約 } 20$ )

#### ポリソルベート 20

英名：Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monolaurate、Polysorbate 20

別名：モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (Tween 20)

CAS 番号：9005-64-5

化学式等： $w + x + y + z = 20$ 、脂肪酸がラウリン酸として  $\text{C}_{58}\text{H}_{114}\text{O}_{26}$

分子量 1227.72

ソルビトール及び無水ソルビトールの水酸基の一部を主としてラウリン酸でエステル化し、エチレンオキシド約 20 分子を縮合させたもの(脂肪酸が主としてラウリン酸でソルビタン 1 モルに対し 1 モル結合しているもの)。

オキシエチレン ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ) 70.0 ~ 74.0%を含む。

#### ポリソルベート 60

英名：Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monostearate、Polysorbate 60

別名：モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (Tween 60)

CAS 番号：9005-67-8

化学式等： $w + x + y + z = 20$ 、脂肪酸がステアリン酸として  $\text{C}_{64}\text{H}_{126}\text{O}_{26}$

分子量 1311.90

ソルビトール及び無水ソルビトールの水酸基の一部を主としてステアリン酸でエステル化し、エチレンオキシド約 20 分子を縮合させたもの(脂肪酸が主としてステアリン酸でソルビタン 1 モルに対し 1 モル結合しているもの)。

オキシエチレン ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ) 65.0 ~ 69.5%を含む。

#### ポリソルベート 80

英名：Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monooleate、Polysorbate 80

別名：オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (Tween 80)

CAS 番号：9005-65-6

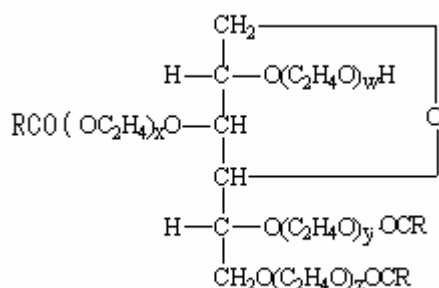
化学式等： $w + x + y + z = 20$ 、脂肪酸がオレイン酸として  $\text{C}_{64}\text{H}_{124}\text{O}_{26}$

分子量 1309.68

ソルビトール及び無水ソルビトールの水酸基の一部を主としてオレイン酸でエ

エステル化し、エチレンオキシド約 20 分子を縮合させたもの（脂肪酸が主としてオレイン酸で、ソルビタン 1 モルに対し 1 モル結合しているもの）。

オキシエチレン（ $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ）65.0～69.5%を含む。



RCO-は主としてステアリン酸であり、パルミチン酸をはじめ、他の脂肪酸を含む。

図2 ポリソルベート 65  
( $w + x + y + z = \text{約 } 20$ )

### ポリソルベート 65

英名：Polyoxyethylene (20) Sorbitan Tristearate、Polysorbate 65

別名：トリストアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（Tween 65）

CAS 番号：9005-71-4 なし

化学式等： $w + x + y + z = 20$ 、脂肪酸がステアリン酸として  $\text{C}_{100}\text{H}_{194}\text{O}_{26}$

分子量 1842

ソルビトール及び無水ソルビトールの水酸基の一部を主としてステアリン酸でエステル化し、エチレンオキシド約 20 分子を縮合させたもの（脂肪酸が主としてステアリン酸でソルビタン 1 モルに対し 3 モル結合しているもの）。

オキシエチレン（ $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ）46.0～50.0%を含む。

## 5 安全性

### (1) 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄、分解）

ラットへの経口投与では、消化管内で胆汁液中リパーゼでポリソルベート類のエステル結合部位が加水分解され、遊離した脂肪酸は消化管より吸収された後、酸化され、主として呼気中に炭酸ガスとして排泄される。この動態は、通常の脂肪酸代謝と同様と推察されている<sup>5), 6)</sup>。ポリソルベート類の消化管内での加水分解率は、ポリソルベート 80（100%）、同 60（98%）、同 65（84%）である<sup>7)</sup>。加水分解により生成した polyoxyethylene sorbitan 構造部分の消化管からの吸収は極めて低く、ポリソルベート 20 では約 87%が、同 80 では約 91%がそのまま糞中に排泄され、尿中にはそれぞれ 8.5%及び 2.1%が排泄される<sup>6)</sup>。Polyoxyethylene sorbitan 構造部分の胸腺リンパへの移行はみられていない<sup>8)</sup>。投与後 24 時間では、解離した脂肪酸部分と polyoxyethylene sorbitan 構造部分の体内への残留はともに極めて少ない<sup>9)</sup>。

脂肪酸（ラウリル酸）を  $^{14}\text{C}$  で標識したポリソルベート 20 のラットへの経口投与後 24 時間の放射能分布は、呼気炭酸ガス（80%）、屍体（12%）、糞及び消化管内内容物（4%）、尿（2.5%）、肝（1.2%）であり、polyoxyethylene 基を  $^{14}\text{C}$  で標識したポリソルベート 20 経口投与後 24 時間の放射能分布は、糞（90%）、尿（8%）

で、肝、屍体、呼気炭酸ガスでは検出されなかった<sup>5), 9)</sup>。

ラットでは、ポリソルベートの体内動態に雌雄差は認められていない<sup>5)</sup>。

ヒトでのポリソルベート 20 の経口摂取では、投与物質の 90%以上は、糞中に polyoxyethylene sorbitan 構造を保持した代謝物として排泄され、それらの代謝物の尿中への排泄は 2～3%であった<sup>10)</sup>。

被験者に、カプセルでポリソルベート ~~6040~~ (4.5 g/日又は 6 g/日、12 日間(54 g 又は 72 g)) 及びポリソルベート ~~8020~~ (4.5 g/日、12 日間(54 g)) を投与し、投与後 6 日間尿及び糞への排泄を調べたところ、総回収率はそれぞれ 92.7～99.2%及び 96.2～102.2%で、尿には polyoxyethylene 構造保有量としてそれぞれ 2.3～3.1%及び 3.9～5.8%が、糞にはそれぞれ 90.2～96.6%及び 90.4～98.3%が排泄された<sup>10)</sup>。

## (2) 毒性

### 急性毒性

ポリソルベート類の単回経口投与による毒性は極めて低く、ポリソルベート 80 を 22 g/kg 体重投与したラットで異常症状の発現はなく、肝、腎の障害もなかった<sup>11)</sup>。一方、ポリソルベートを静脈内あるいは腹腔内に投与した試験では、眼瞼下垂(マウス)、持続的な血圧低下(イヌ)、筋強直(ラット)、嘔吐(イヌ)などの症状が発現した<sup>11)～14)</sup>。

ポリソルベート類の単回投与によるヒトへの影響について、約 4.4 g のポリソルベート 20 を 2 名の小児に経口摂取させたが、明確な有害影響はなく<sup>15)</sup>、5% ポリソルベート 20 溶液を 6 名に皮内注射したが局所への影響は生理的食塩水と同等であった<sup>16)</sup>。20 g のポリソルベート 60 を 6 名の患者に経口摂取させたところ、毒性症状はなく、胃酸の量の僅かな低下がみられた<sup>17)</sup>。

### 反復投与毒性

幼若ラットへのポリソルベート 20 の 8 週間混餌投与(3%及び 5%)では、両投与群に軽度な下痢と成長抑制がみられた<sup>18)</sup>。ハムスターへのポリソルベート 20 の 28～39 週間混餌投与(5%(約 5,000 mg/kg 体重/日))では、著明な下痢と体重増加抑制がみられた<sup>19)</sup>。マウスへのポリソルベート 20 の 22 ヶ月間混餌投与(5%及び 10%(約 7.5 及び 15 g/kg 体重/日))では 10%投与群に軽度の下痢がみられた<sup>20)</sup>。1 日 1 g のポリソルベート 20 をサル 4 匹に 17 ヶ月間経口投与(約 50 mg/kg 体重/日)したところ、有害影響はみられず、275 mg/kg 体重/日のポリソルベート 20 を 20 日間サル 4 匹に筋肉内、静脈内あるいは皮下注射したところ、肝及び腎に病理組織学的な変化はみられなかった<sup>16)</sup>。

雌雄ラットにポリソルベート 60 を 13 週間混餌投与(1%、2%及び 5%(500、1,000 及び 2,500 mg/kg 体重/日相当))したところ、5%投与群で下痢と盲腸の拡張、1%及び 2%投与群で盲腸の拡張がみられた<sup>21)</sup>。ラット(各群雌雄各 12 匹)にポリソルベート 60 を 2 年間混餌投与(2、5、10 及び 25%)したところ、10%

及び 25%投与群で著明な下痢、25%投与群でわずか( slight ) ~ 中程度( moderate )、10%投与群でより軽度の盲腸の拡張、25%投与群で肝臓に非常にわずかな疑わしい脂肪の変化がみられた<sup>22)</sup>。5%ポリソルベート 60 添加飼料によるラットでの下痢の発現は他の実験でもみられており<sup>23)</sup>、基礎飼料によって症状の発現が異なり、下痢はカゼイン食で起こり、大豆食では起こらないと報告されている<sup>23)</sup>。ポリソルベート 60 による下痢の発現は飼料中の繊維量を増加させると抑制されたとの報告もある<sup>24)</sup>。マウスへのポリソルベート 60 の 3 ~ 12 ヶ月間混餌投与試験( 2.5% ( 3.8 g/kg 体重/日 )、5%及び 10% ) で有害影響はみられていない<sup>25)</sup>。ハムスターへのポリソルベート 60 の 12 ~ 13 ヶ月間混餌投与( 1%及び 5%( 4 g/kg 体重/日 ) ) で、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が、1%投与群では有害影響はみられていない<sup>25)</sup>。イヌではポリソルベート 60 の 1 年間混餌投与( 5%及び 10% ) で下痢などの有害影響はみられていない<sup>25)</sup>。

ラットへのポリソルベート 65 の 2 年間混餌投与試験( 2%( 約 1 g/kg 体重/日 ) ) で有害影響はなかった<sup>26)</sup>。5%ポリソルベート 65 添加飼料 2 年間ラット多世代試験で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でも異常はみられず、雄の 12 例中 1 例に軽度の下痢がみられた<sup>7), 27), 28)</sup>。

ラットへのポリソルベート 80 の 2 年間混餌投与試験( 5%、10%及び 20% ) では 10%投与群の雌で下痢がみられた<sup>7), 27), 28)</sup>。雌雄 F344 ラットへのポリソルベート 80 の 13 週間混餌投与試験( 0.31%、0.62%、1.25%、2.5%及び 5.0% ) では、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。同様の 13 週間試験が雌雄 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<sup>29)</sup>。雌雄 F344 ラット及び B6C3F1 マウスへのポリソルベート 80 の 2 年間混餌投与試験( 2.5%及び 5.0% ) が実施されているが、両動物種ともに臨床症状、生存率及び成長について投与の影響はみられていない<sup>29)</sup>。ラットに 1%、2%及び 3%のポリソルベート 80 溶液 1.5 ml の連日 3 ヶ月間強制経口投与で、心、肝、腎に変性病変がみられたと報告されている<sup>30)29)</sup>が、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。

5 人の成人に 2 g のポリソルベート 20 を含有した食事を 1 日 3 回 1 週間摂取( 約 100 mg/kg 体重/日 ) させたが有害影響はみられていないとの報告があり<sup>31)30)</sup>、13 人の未熟児と 2 人の乳児に 0.12 ~ 1.0 g のポリソルベート 20( 医薬品添加剤として使用 ) を 1 日 4 回投与( 未熟児 : 250 ~ 2,000 mg/kg 体重/日 ) したところ有害影響はみられなかったとの報告がある<sup>32)31)</sup>。

34 例の患者と 10 例の健常人の 6 g のポリソルベート 60 の 28 日間摂取で有害影響がみられなかったとの報告<sup>33)32)</sup>があり、小児 4 名へのポリソルベート 60 の 1 日 1 g 13 ~ 34 回経口投与<sup>34)33)</sup>及び幼児 9 名への 1 日 0.2 g の 5 ヶ月間経口投与( 9 名中 3 名には更に 0.4 g を 1 ~ 2 ヶ月経口投与 )<sup>35)34)</sup>で、有害影響がみられなかったとの報告もある。

男性 8 名及び女性 4 名（ボランティア）のポリソルベート 65 の 1 日 9 g（0.15 g/kg 体重/日に相当）連日 13 日間経口摂取で、消化器障害の症状はみられていない<sup>36)35)</sup>。

20 g/kg 体重/日のポリソルベート 80 の 2 日間摂取で生後 4 ヶ月の乳児に軽度の下痢がみられた<sup>37)36)</sup>。健康ボランティア 12 例の 1 日量 9 g のポリソルベート 80（0.15 g/kg 体重/日）の 13 日間摂取では消化管症状はみられなかった<sup>38)37)</sup>。46 例の患者への 1 日量 4.5～6 g のポリソルベート 80 の 1～4 年間経口投与で、血液像、血圧、腎機能及び肝機能に影響がみられなかったとの報告もある<sup>39)38)</sup>。

## 遺伝毒性

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いが、変異原性は認められていないとする総説がある。

ポリソルベート 60 について、DNA 修復試験として、*Bacillus subtilis* を用いた rec-assay が行われており、Kada et al の報告<sup>40)39)</sup>では復帰突然変異が陽性であるが、Kawachi et al<sup>41)40)</sup>及び Morita et al<sup>42)41)</sup>の報告では陰性である。Ames 試験では、*S. typhimurium* TA98 及び TA100 の 2 菌株を用いた試験が 3 回行われており、S9mix の有無に関わらず、陰性であった<sup>41)40)～43)42)</sup>。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、すべて陰性であった<sup>40)</sup>。

ポリソルベート 65 について、細菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *E. coli* WP2uvrA）を用いた復帰突然変異試験では、限界用量 5,000 µg/plate まで代謝活性化系の有無に関わらず陰性であった<sup>44)43)</sup>。染色体異常誘発性に関し、チャイニーズハムスター細胞株（CHL/IU）で、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及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、短時間処理並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 5,000 µg/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<sup>45)44)</sup>。また、マウスを用いる小核試験において、限界用量である 2,000 mg/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<sup>46)45)</sup>。

ポリソルベート 80 について、DNA 損傷修復に関して *Bacillus subtilis* を用いた rec-assay は陰性であった<sup>41)40)</sup>。また、*E. coli* を用いた rec-assay の結果は陰性であった<sup>47)46)</sup>。*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株を用いた復帰突然変異試験では、S9mix の有無に関わらず、すべて陰性であった<sup>41)40)、42)41)</sup>。ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験に関しても代謝活性化系の存否に関わらず陰性であった<sup>41)40)、48)47)</sup>。また、げっ歯類を用いる小核試験が 2 試験実施さ

れており、いずれも陰性であった<sup>49)48), 50)49)</sup>。ほ乳類の生殖細胞に対する影響をみる優性致死試験も行われており、結果は陰性であった<sup>51)50)</sup>。

## 発がん性

ポリソルベート 20 の発がん性をみた試験報告は少なく、経口投与試験は 1956 年の論文で、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く、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。

ハムスター各 10 匹 (雄 6 匹、雌 4 匹) へのポリソルベート 20 の 9 週間混餌投与試験 (5%、10%及び 15%) 並びにラット雄 10 匹への 25%混餌 21 週間投与試験で、腫瘍の発生は認められていない<sup>52)51)</sup>。ハムスター 36 匹への 5%混餌 68 日間投与及びラット 14 匹への 25%混餌 59 日間投与で腫瘍の発生を認めていない<sup>53)52)</sup>。マウスへの 0.18 mol 濃度での 1 日 1 回、週 6 日、30 日間及び 1 日 2 回、週 6 日、30 日間経皮投与、又は希釈溶液の 1 日 1 回、週 6 日、24 週間経皮投与試験では、いずれも腫瘍の発生は認められていない。一方、100%溶液 (約 3 mg/kg 体重/日) の 1 日 1 回、週 6 日、52 週間経皮投与試験では、36 週目に 1 個の良性皮膚腫瘍の発生が認められている<sup>54)53)</sup>。

ポリソルベート 60 についても、現在の発がん試験の基準を満たした試験は少ない。

各群雌 20 匹、雄 12 匹の Wistar ラットへのポリソルベート 60 の 2 年間混餌投与 (5%、10%及び 20%)<sup>55)54)</sup> 及び Osborne-Mendel 系雌雄ラット各 24 匹へのポリソルベート 60 の 2 年間混餌投与試験 (2%、5%、10%及び 25%)<sup>25)22)</sup> 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。1 群 12 匹の雄ハムスターへの 13 ヶ月間混餌投与 (1%及び 5%)、1 群 10~12 匹の雌雄マウスへの 4 ヶ月間混餌投与試験 (2.5、5 及び 10%) 及びイヌ (ビーグル) への 1 年間混餌投与 (10%) においても発がん性は認められなかった<sup>25)</sup>。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<sup>56)55)~ 58)57)</sup>。

Wistar 系ラット雄 12 匹、雌 20 匹へのポリソルベート 65 の 2 年間混餌投与試験 (5%、10%及び 20%) では発がん性は認められなかった<sup>55)54)</sup>。

雌雄ラットへのポリソルベート 80 の 2 年間混餌投与発がん性試験 (5%、10%及び 20%) では、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<sup>55)54)</sup>。F344/N ラット雌雄各 50 匹へのポリソルベート 80 の 2 年間混餌投与発がん性試験 (25,000 及び 50,000 ppm) では、それぞれ約半数のラットが生存し、50,000 ppm 飼料雄群において副腎髄質褐色細胞腫の発生率が増えたが、Fisher exact test では有意なものではなく、他の器官の腫瘍発生には実験群と対照群の間に差はみられなかった。B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹へのポリソルベート 80 の 2 年間混餌投与発がん

性試験（25,000 及び 50,000 ppm）で、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<sup>29)</sup>。また、G57BL マウスにポリソルベート 80 含有実験食により 100 mg/匹/日を 10 週間投与し、その後 8 週間基礎食を、その後市販飼料により 51 週まで飼育した実験では、腫瘍の発生を認めていない<sup>59)58)</sup>。ポリソルベート 80 原液 80 mg のマウス 50 匹への週 6 回、52 週間皮膚塗布試験では、1 匹に良性皮膚腫瘍の発生をみた<sup>54)53)</sup>。ラット 20 匹への 6%ポリソルベート 80 水溶液 2 ml の週 3 回 40 週間皮下注射試験で、11 匹に注射部位に線維肉腫が形成された<sup>60)59)</sup>。シリアンハムスター50 匹に 5%ポリソルベート 80 水溶液 0.2 ml を週 1 回生涯にわたり気管内注入した試験では腫瘍の発生を認めていない<sup>60)59)</sup>。

#### その他の発がん性(既知発がん物質との複合投与)

雄 Wistar ラットの飲水に 50 ppm の N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)と 0.4%のポリソルベート 20(約 100 mg/kg 体重/日に相当)を加えて 26 週間経口摂取させた試験で、MNNG 単独投与と比較してラットの腺胃の腺がん発生頻度が高くなったほか、胃肉腫の発生を認めた<sup>64)60)</sup>。ICR 及び Swiss マウスに 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) 0.125 mg 経皮投与後ポリソルベート 20 の 0.3～3%溶液 0.2 ml を反復皮膚塗布した試験では、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<sup>54)53)</sup>。

雄 Wistar ラットに 0.4%ポリソルベート 60 及び MNNG 100 ppm 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<sup>62)61)</sup>。また、雄 Wistar ラットに 50 ppm MNNG と 0.4%ポリソルベート 60 を含む水を 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 例を含む腺がんの発生増加と肉腫の発生を認めている<sup>64)60)</sup>。

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報告があるが、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みることを主眼としたものである。

雄 C57BL マウスに 0.6 mg/匹/日の 3-methylcholanthrene (MC) と 100 mg のポリソルベート 80 を 10 週間投与後、引き続き 8 週間基礎飼料で飼育し、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、肺腫瘍の発生は MC 単独投与群 44.4%、複合投与群では 74.1%であった。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ている<sup>59)58)</sup>。雄 Wistar ラットに 50 ppm MNNG 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、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ていない<sup>64)60)</sup>。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<sup>60)59)</sup>。

発がん抑制の報告としては、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 と減少した<sup>60)59)</sup>。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。SJL/LJ マウスに週 1 回ポリソルベート 80 と抗がん剤 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%に抑えた報告もある<sup>29)</sup>。

## 生殖発生毒性

1 群 24～25 匹の妊娠ラットにポリソルベート 20 を 6～15 日経口投与(500 及び 5,000 mg/kg 体重/日)したところ、5,000 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制がみられた。両投与群とも子宮重量に変化はみられず、また、母動物あたりの黄体数、着床数及び着床前胚死亡率においても対照群との間に差は認められず、胎児の成長、発達に対照群との間に明らかな差はみられなかった<sup>63)62)</sup>。

1 群 10～12 匹の雌ラットにポリソルベート 60 を妊娠 7～14 日混餌投与(0.1%、1%及び 10%(99、960 及び 7,693 mg/kg 体重/日))したところ、1%投与群で胚/胎児死亡率に統計学的に有意な増加が認められたが、0.1%及び 10%投与群では認められず、また各投与群において吸収胚数、死亡胎児数、生存胎児数、胎児の性差、胎児体重に差は認められず、胎児の形態異常に投与群と対照群との間に差はみられなかった<sup>64)63)</sup>。1 群 22～26 匹の雌性 Wistar あるいは SD 系ラットに妊娠 1～19 日あるいは 7～15 日の期間ポリソルベート 60 を強制経口投与した試験(1 滴(約 150 mg/kg 体重/日))では、生存胎児数、胎児体重に影響は認められなかった<sup>65)64)</sup>。妊娠 6～13 日のマウスへのポリソルベート 60 の強制経口投与試験(5.2 g/kg 体重/日)で、母動物の生存率、生存児数、新生児の出生時体重に影響はみられなかったが、出生後 3 日以降の新生児体重に増加抑制が認められた<sup>66)65)</sup>。

1 群 12 匹の雄及び 20 匹の雌ラットにポリソルベート 65 を 3 世代混餌投与(5%、10%及び 20%、F0 世代では雌雄のラットに各濃度の飼料を 12 週間混餌投与した後交配)したところ、5%(約 2.5 g/kg 体重/日)投与群で、受胎能、生存胎児数、出産率、新生児の生存率に 2 世代では影響はみられなかったが、3 世代では新生児の 4 日間生存数がわずかに減少した。10%及び 20%投与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、観察者はこの結果を母動物の

衰弱によるものと考察している。20%投与群で、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。他のパラメーターでもわずかに変化がみられたが、投与に起因する影響か否かは明らかではない<sup>28)</sup>。

1群12匹の雄及び20匹の雌ラットにポリソルベート80を3世代にわたり混餌投与(5%、10%及び20%(約2.5、5及び10 g/kg 体重/日))した。なお、F0世代においては雌雄のラットに各濃度の飼料を12週間混餌投与した後交配した。20%投与群ではラットの受胎能と出生後4日間の新生児生存率にわずかな減少が観察された。生存率の減少に関して観察者は母動物の衰弱によるものであろうと考察している。しかし、5%及び10%投与群では明らかな生殖機能への影響は認められていない<sup>28)</sup>。ラットにポリソルベート80を混餌投与した3世代試験(2%(約1 g/kg 体重/日))では受胎能と成長に影響は認められなかった<sup>67)66)</sup>。雌ラットに妊娠前14日間、交配期間中、妊娠中及び授乳21日間並びに雄ラットに交配前5日間ポリソルベート80(1.35 g/L(約100 mg/kg 体重/日))を飲水投与した Brubaker らの試験では、離乳前の雄児の運動量の増加が観察された<sup>69)67)</sup>。1群25匹の妊娠ラットにポリソルベート80を6~15日間強制経口投与(500及び5,000 mg/kg 体重/日)したところ、投与群の体重増加は対照群との間に差を認めなかった。また、母動物あたりの黄体数、着床数及び着床前胚死亡率において対照群との間に差は認められなかった。さらに、胎児の形態学的発生、生存、成長についても対照群との間に明らかな差はみられなかった<sup>69)68)</sup>。30匹の雌マウスへのポリソルベート80の妊娠8~12日強制経口投与(2.5 g/kg 体重/日)で、新生児数、新生児の平均体重に有意な影響は認められなかった。この投与量は予備試験で母動物にわずかに毒性を引き起こす用量であったと記載されている<sup>70)69)</sup>。

上述の Brubaker らの試験結果を検討するために、ラット(22匹)の妊娠0日から分娩後21日まで母動物にポリソルベート80を飲水投与(0、0.018、0.13、1.0及び7.5 vol%液(0、38、265、2,013、18,126 mg/kg 体重/日))し、妊娠/授乳期の雌動物及び出生児に及ぼす影響を検索した。その結果、7.5 vol%投与群では、軟便、体重増加抑制及び摂餌量の減少などの母体毒性が認められ、一部の母動物に哺育不良が観察された。1.0 vol%以下の投与群では、母体毒性は認められなかった。また、次世代(F<sub>1</sub>)に及ぼす影響として、7.5 vol%投与群に低出産児数、体重増加抑制及び23~27日齢における条件回避反応試験の低回避率が認められた。次世代(F<sub>1</sub>)の生存、発育分化、反射反応、自発運動量、感覚機能、剖検、器官重量及び神経組織病理学的検査において、投与の影響は認められなかった。以上の結果から、ポリソルベート80の母動物及び次世代(F<sub>1</sub>)に対する無毒性量は、いずれも飲水中濃度1.0 vol%(2,013 mg/kg 体重/日)と考えられる<sup>71)70)</sup>。

局所刺激性

家兔にポリソルベート 60 の 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<sup>72)71)</sup>。別の家兔の試験<sup>73)72)</sup>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。マウス皮膚では、ポリソルベート 60 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<sup>13)</sup>。

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<sup>14)</sup>。

家兔の皮膚にポリソルベート 80 の 5%水溶液を 1 ヶ月間連日適用した試験で、中等度の刺激性がみられたが、5%水溶液の 10 日間連日適用でははっきりした刺激性はみられていない<sup>72)71)</sup>。

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<sup>74)73)</sup>。

ポリソルベート 65 原液を閉鎖系で 48 時間適用した試験で、ヒトの皮膚に刺激性はみられていない<sup>14)</sup>。また、60%の水性懸濁液を健常人 50 例に 72 時間適用を 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<sup>75)74)</sup>。

ポリソルベート 80 の 5%水溶液の 48 時間の閉鎖系適用でヒトの皮膚に軽度の刺激性がみられる例があったとの報告がある<sup>76)75)</sup>。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<sup>80)11)</sup>。ヒトの眼粘膜に対する影響については、水溶液 (pH5 ~ 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<sup>11)</sup>。

## 感作性

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<sup>78)76)</sup>。なお、この報告によるとポリソルベート 60 及びクリームは背部及び腕の皮膚に対しては影響を示さなかった。

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 鉍物油溶液を閉鎖パッチにより 48 時間適用したところ、4 例に陽性反応がみられ、内 3 例はポリソルベート 40 にも陽性反応を示した<sup>79)77)</sup>。湿疹患者を対象としたパッチテストでは、ポリソルベート 80 原液により 330 例中 3 例<sup>80)78)</sup>、10%ポリソルベート 80 の鉍物油溶液により 590 例中 1 例<sup>77)75)</sup>、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<sup>81)79)</sup>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、鼻粘膜ポリープ及び喘息の患者 21 例に 5 g のポリソルベート 80 を経口投与したところ、鼻の症状の悪化がみられたとの報告がある。この調査では、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<sup>82)80)</sup>。

モルモットを用いた試験は、総説に引用されているのみで、未発表の知見であ

るが、マクシミゼーション法により、ポリソルベート 20 について中等度ないし強度の陽性結果<sup>12)</sup>、ポリソルベート 65 について陰性の結果<sup>14)</sup>が示されている<sup>12)</sup>。

## 6 国際機関等における評価

### (1) JECFA における評価

JECFA は第 17 回会議 (1973) においてポリソルベート 20、同 40、同 60、同 65 及び同 80 を評価している<sup>9)</sup>。JECFA はポリソルベート類の混餌投与による慢性毒性試験で 5%投与群 (2,500 mg/kg 体重/日に相当) に有害影響がみられないとの判断に基づき、2,500 mg/kg 体重/日を無毒性量とし、安全係数 100 を適用してポリソルベートのグループ ADI を 0~25mg/kg 体重/日と設定している。

### (2) 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価

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の評価を実施している<sup>83)81)</sup>。SCF は JECFA と同様に下痢の発現を ADI 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 5%投与群での軽度の下痢を考慮に入れ、0~25 mg/kg 体重/日の値をポリソルベートの暫定グループ 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た。1983 年に SCF はポリソルベート 60 の 1%、2%及び 5% (500、1,000 及び 2,500 mg/kg 体重/日相当) 添加飼料によるラット 13 週間経口投与試験<sup>21)</sup>に基づき再評価を行い、5%投与群で下痢が認められていることから、ポリソルベート類のグループ ADI として 0~10 mg/kg 体重/日を設定している。その後 SCF は米国の NTP 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)<sup>29)</sup>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<sup>84)82)</sup>。

### (3) 米国食品医薬品局 (FDA) における評価

FDA はポリソルベートのグループ ADI として 1,500 mg/ヒト/日 (0~25 mg/kg 体重/日) を設定している<sup>85)83)</sup>。FDA も反復投与毒性試験での下痢に関する無影響量を 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) に比べてハムスターの方が感受性が高い (5.0%添加飼料で著明な下痢の発現、1%添加飼料で影響なし) 点を強調している<sup>86)84)</sup>。ポリソルベート自身について、ヒトに対する発がんリスクはないと評価している。1999 年のポリソルベート 60 の再評価では、未反応の 1,4-ジオキサン及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<sup>く</sup>い (1,4-ジオキサン 19 ng/ヒト/日以下、エチレンオキシド 7.7 ng/ヒト/日以下)、この暴露量から算定されるヒトへの生涯リスク (それぞれ  $6.7 \times 10^{-10}$ 、 $1.5 \times 10^{-8}$ ) ことから、添加物として適切に使用される限り、ヒトに対する悪影響発がんリスクはないと結論づけている<sup>85)83)</sup>。なお、ポリソルベート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及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。

#### (4) 国際がん研究機関 (IARC) における評価

不純物である 1,4 - ジオキサン及びエチレンオキシドの評価を行っている。

1994 年、1,4 - ジオキサンは、ヒトに発がん性を示す証拠はないが、実験動物には十分な証拠があることから、「グループ 2B (ヒトに対して発がん性を示す可能性がある)」と評価している<sup>85)</sup>。

1999 年、エチレンオキシドは、ヒトに発がん性を示す証拠は限定的であるが、実験動物には十分な証拠があることから、「グループ 1 (ヒトに対して発がん性がある)」と評価している<sup>86)</sup>。

#### 7 一日摂取量の推計等

欧米諸国において、食品への使用量から推定されるポリソルベート類の 1 人当たりの一日摂取量は、12 ~ 111 mg/ヒト/日と推定される。

わが国においては、添加物として指定された後に、マーケットバスケット調査等により摂取量を精密に把握するべきと思われるが、現時点で、欧米諸国の推定摂取量を超え、ヒトの健康に影響を与えるほど摂取されるとは考えられない。

表：ポリソルベート (Tween) の市場推定 (2002 年)

|                       | EU (ton) <sup>1</sup> | 米国 (ton) <sup>2</sup> |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ポリソルベート 20 (Tween 20) | 10-20                 | 10-20                 |
| ポリソルベート 65 (Tween 65) | 10-20                 | 10-20                 |
| ポリソルベート 60 (Tween 60) | 1500-2500             | 4000-7000             |
| ポリソルベート 80 (Tween 80) | 200-400               | 2500-5000             |

出典：Quest International (オランダのポリソルベートメーカー) 情報

- 1 人口 377 百万人として、1 人一日当たり消費量 12 - 21 mg/ヒト/日
- 2 人口 298 百万人として、1 人一日当たり消費量 60 - 111 mg/ヒト/日

#### 8 評価結果

今回評価を行った 4 物質 (ポリソルベート 20、同 60、同 65 及び同 80) 間に、体内動態及び有害影響について本質的な相違はみられず、グループとして評価し ADI を設定することが適切と考えた。

反復投与毒性試験では、主な症状として下痢が認められた。通常、難吸収性物質を大量投与した際に認められる下痢は、物理的な要因が推定されることから毒性影響と評価しない。しかしながら、ポリソルベート類については、難吸収性ポリオールによる物理的な要因に併せて消化管粘膜に対する局所刺激による吸収率への影響が疑われることから、安全サイドに立った考え方により、下痢を毒性影響と評価した。

ポリソルベート 65 及び 80 について、*in vitro* 染色体異常試験で一部陽性結果が報告されているが、発現頻度が低く、かつ、*in vivo* の骨髓小核試験では陰性の結果が得られていることから、ポリソルベート類の遺伝毒性は、生体にとって特段問題となるものではないと考えられる。

ラットを用いたポリソルベート 80 の 2 年間混餌試験において、主として雄に副腎髄質の褐色細胞腫の発生率の増加傾向が報告されている<sup>29)</sup>が、カルシウム吸収の増加と共に、難吸収性の物質の大量投与に伴い雄ラットに発現する反応であり、類縁化合物といえるソルビトールやアルコール等の高用量暴露でも雄ラット副腎髄質に同様の影響が現れることが知られており、ヒトに対する発がんリスクを示唆する知見ではないと考えられる。

強力な発がん物質 MNNG（飲水中 50 ppm 及び 100 ppm）とポリソルベート 60 の同時投与で胃腺がんの発生増加と肉腫の発生及び発がんの増強と悪性度の亢進が報告されているが、試験の規模が小さいこと、*in vivo* 遺伝毒性試験成績が陰性であること等から、ADI の設定においてこれらの試験結果を考慮する必要はないと判断した。

Brubaker らの 1 投与量によるラット神経発生毒性試験において、児動物の行動変化が認められていることから、児の行動への影響を確認するための追加試験が行われ、7.5 vol%投与群で母体毒性が認められ、児動物に体重増加抑制及び条件回避反応試験の低回避率等が認められた。

下痢を毒性影響と評価する場合、各試験の NOAEL の最小値は、ハムスターを用いたポリソルベート 60 の 12～13 ヶ月間混餌投与試験の 1 % (約 800 mg/kg 体重/日) となる。しかしながら、JECFA では、この試験成績は古いデータであり、試験手法の問題もあること、この他に信頼性のおける長期のデータがあることなどから、ADI 設定の根拠にしないと評価しており、食品安全委員会としても同様に評価した。従って、ポリソルベート類の NOAEL の最小値は、ラットを用いたポリソルベート 60 の 13 週間混餌投与試験でみられた下痢を根拠として 1,000 mg/kg 体重/日と考えられる。13 週間反復投与試験のように投与期間の短い試験成績を根拠に一日摂取許容量 (ADI) を設定する際には、通常的安全係数 100 に追加の不確実係数を適応するのが一般的である。しかしながら、ポリソルベート類については 2 年間反復投与毒性試験など複数の長期試験の成績もあり、これらを全て評価した上で、13 週間反復投与試験の NOAEL が最も低いと判断したものであるから、安全係数は通常の 100 を適用することとした。

上記を踏まえ、ポリソルベート類（ポリソルベート 20、同 60、同 65 及び同 80）の ADI は、グループとして 10 mg/kg 体重/日と評価した。上記の評価を踏まえ、ポリソルベート類の NOAEL は、ラットを用いたポリソルベート 60 の 13 週間混餌投与試験において 5%投与群にみられた下痢を根拠として 1,000 mg/kg 体重/日と考えられる。したがって、これを安全係数 100 で除し、ポリソルベート類（ポリソルベ

~~ート 20、同 60、同 65 及び同 80 )の一日摂取許容量(ADI)をグループとして10 mg/kg 体重/日と評価した。<sup>74)</sup>~~

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| グループ ADI         | 10 mg/kg 体重/日            |
| ( ADI 設定根拠資料 )   | ポリソルベート 60 の 13 週間混餌投与試験 |
| ( 動物種 )          | ラット                      |
| ( 投与方法 )         | 混餌投与                     |
| ( NOAEL 設定根拠所見 ) | 下痢                       |
| ( NOAEL )        | 1,000 mg/kg 体重/日         |
| ( 安全係数 )         | 100                      |

#### 【引用文献】

- 1) 第 14 改正 日本薬局方解説書 廣川書店 D-1081 (2001)
- ~~2) Summary of evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).~~
- ~~23) 21CFR §172.515, §172.836, §172.838, §172.840.~~
- ~~34) European parliament and council directive No 95/2/EC 20th Feb.1995.~~
- ~~4) Summary of evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).~~
- 5) 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.
- 6) 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)
- 7) 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.
- 8) Wick AN, Joseph L. The fate of ingested polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate in rats. *Food Res.* (1956) 21: 250-253.
- 9) JECFA Toxycological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series, (5), (1974).
- 10) 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.

- 11) TOXICITY PROFILE polysorbate 80 TNO BIBRA International Ltd 1992.
- 12) TOXICITY PROFILE polysorbate 20 TNO BIBRA International Ltd 1989.
- 13) TOXICITY PROFILE polysorbate 60 TNO BIBRA International Ltd 1989.
- 14) TOXICITY PROFILE polysorbate 65 TNO BIBRA International Ltd 1990.
- 15) May CD, Lowe A. *J. Clin. Invest.* (1948). 27: 226. (Cited in 12)
- 16) 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.
- 17) Steigmann F, Goldberg EM, Schoolman HM. *Am. J. dig. Dis.* (1953) 20: 380. (Cited in 13)
- 18) Krantz JC Jr. et al. Unpublished Report WER-124-88 to the Atlas Chemical Co. (1943) (Cited in 9).
- 19) Eagle E, Poling CE. The oral toxicity and pathology of polyoxyethylene derivatives in rats and hamsters. *Food Res.* (1956) 21: 348-361.
- 20) Ewing KL, Tauber OE. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1965) 7: 320. (Cited in 12)
- 21) BIBRA, 1983 A review of the status of the polysorbates prepared for the ad hoc Polysorbate Group, April 1983. (非公表)
- 22) Fitzhugh OG, Bourke AR, Nelson AA, Frawley JP. Chronic oral toxicities of four stearic acid emulsifiers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1959) 1: 315-331.
- 23) 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.
- 24) Kimura T, Yoshida A. *Nutr. Rep. Int.* (1982) 26: 271. (Cited in 13)
- 25) 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.
- 26) Krantz JC Jr. Unpublished reports (1947). (Cited in 9)
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Toxicology and carcinogenesis studies of polysorbate 80 in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies) NTP 報告年 1992 年
- ~~30) Nityanand S, Kapoor NK. *Indian J. Med. Res.* (1979) 69: 664. (Cited in 11)~~
- ~~3130) King RFGJ. et al. *Clin. Sci.* (1979) 56: 273. (Cited in 12)~~
- ~~3231) Johnson LA, Scott RB, Newman LH. Tween 20 and fecal fat in premature infants. *Am. J. Dis. Child.* (1950) 80: 545-550.~~
- ~~3332) Waldstein SS. et al. *Am. J. Dig. Dis.* (1954) 21: 181. (Cited in 13)~~

- [3433](#)) Preston E. et al. *J. Nutr.* (1953) 1: 539. (Cited in 13)
- [3534](#)) Jeans PC, Stearns G. Unpublished data (1970&1971). (Cited in 13)
- [3635](#)) Janowitz HD. et al. *Gastroenterology* (1953) 24: 510. (Cited in 14)
- [3736](#)) Chusid E, Diamond J. Accidental massive overdose of monitan in an infant. *J. Pediat.* (1955) 46: 222.
- [3837](#)) Janowitz HD. et al. *Gastroenterology* (1953) 24: 510. (Cited in 11)
- [3938](#)) JECFA Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series (1974) No.5
- [4039](#)) Kada T, Hirano K, Shirasu Y. Screening of environmental chemical mutagens by the Rec-assay system with *Bacillus Subtilis*. 149-373, BIBRA
- [4140](#)) 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.
- [4241](#)) 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.
- [4342](#)) 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.
- [4443](#)) 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
- [4544](#)) 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
- [4645](#)) 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
- [4746](#)) Sugimura T. et al. Fundamentals in cancer prevention. Ed. Magee PN. et al. University of Tokyo (1976) p.191. (Cited in 11)
- [4847](#)) 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.
- [4948](#)) 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. *Mut. Res.* (1980) 75: 191-203
- [5049](#)) Scott K, Topham JC. Assay of 4CMB, 4HMB and BC by the micronucleus test-subcutaneous administration. *Mut. Res.* (1982) 100: 365-371.
- [5150](#)) 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.
- [5251](#)) Poling CE, Eagle E, Rice EE. Effects of feeding polyoxyethylene preparations to rats

and hamsters. *Food Res.* (1956) 21: 337-347.

[5352](#)) 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.

[5453](#)) Setala H, Setala K. Tumor promoting and co-carcinogenic effects of some non-ionic lipophilic-hydrophilic agents. *Acta. Path. Microbiol. Scand Suppl.* (1956) 115.

[5554](#)) 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.

[5655](#)) Della Porta et al. *J. Natn. Cancer Inst.* (1960) 25: 607. (Cited in 13)

[5756](#)) Setala. *Acta. Path. Microbiol. Scand.* (1956) 39 (supp.115): 1.

Setala et al. *Acta. Path. Microbiol.* (1962) 155: 27. ([Cited in 13](#))

[5857](#)) [Shubik et al.](#) *Acta. Un. Int. Cancer.* (1959) 15: 232. (Cited in 13)

[5958](#)) 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.

[6059](#)) 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 11)

[6160](#)) 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.

[6261](#)) 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.

[6362](#)) NTP Study: TER91010 Developmental toxicology of polyoxyethylene sorbitan monolaurate in Sprague-Dawley CD rats.

[6463](#)) Ema M, Itami T, Kawasaki H, Kanoh S. Teratology study of TWEEN60 in rats. *Drug Chem. Toxicol.* (1988) 11: 249-260.

[6564](#)) Merkle J, Schulz V, Gelbke HP. An embryotoxicity study of the fungicide tridemorph and its commercial formulation Calixin. *Teratology* (1984) 29: 259-269.

[6665](#)) 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.

[6766](#)) 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.

- ~~6867~~) Brubaker CM, Taylor DH, Bull RJ. Effect of TWEEN 80 on exploratory behavior and locomotor activity in rats. *Life Sci.* (1982) 30: 1965-1971.
- ~~6968~~) NTP Study: TER91009 Developmental toxicology of polyoxyethylene sorbitan monooleate in Sprague-Dawley CD rats.
- ~~7069~~) Kavlock RJ, Short RD Jr, Chernoff N. Further evaluation of an In vivo teratology screen. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* (1987) 7: 7-16.
- ~~7170~~) 国立医薬品食品衛生研究所委託研究：株式会社イナリサーチ Polysorbate 80 のラットにおける混水経口投与による発生神経毒性試験（試験番号 EM04295）最終報告書 2007 年
- ~~7271~~) Mezei M et al. *J. Pharm. Sci.* (1966) 55: 584. (Cited in 11)
- ~~7372~~) Guillot JP et al. *J. Soc. Cosmet. Chem.* (1977) 28: 377. (Cited in 13)
- ~~7473~~) Groveman HD et al. *Arch. Intern. Med.* (1985) 145: 1454. (Cited in 13)
- ~~7574~~) Schwartz L. Unpublished Studies (1970-71). (Cited in CIR, 1984 and Treon 1963) (Cited in 14)
- ~~76) Fischer AA. Contact Dermatitis, 3<sup>rd</sup> Edition. Lea & Febiger, Philadelphia. (1986).~~
- ~~7775~~) 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.
- ~~7876~~) Maibach H, Conant M. *Contact Dermatitis* (1977) 3: 350. (Cited in 13)
- ~~7977~~) Tosti A, Guerra L, Morelli R, Bardazzi F. Prevalence and sources of sensitization to emulsifiers: a clinical study. *Contact Dermatitis* (1990) 23: 68-72.
- ~~8078~~) Blondeel A., Oleffe J, Achten G. Contact allergy in 330 dermatological patients. *Contact Dermatitis* (1978) 4: 270-276.
- ~~8179~~) Hannuksela M, Kousa M, Pirila V. Contact sensitivity to emulsifiers. *Contact Dermatitis* (1976) 2: 201-204.
- ~~8280~~) Fisherman FW, Cohen GN, *Ann. Allergy* (1974) 32: 307. (Cited in 11)
- ~~8381~~) Evaluation of polysorbate 20, 40, 60, 65, 80. Report of SCF 15th Series.
- ~~8482~~) SCF Opinion on polyoxyethylene(20)sorbitan mono-oleate (polysorbate80). Reports of the SCF 34th Series (1993).
- ~~8583~~) 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.
- ~~8684~~) Office Memorandum U.S. January, 28 1960, From Division of Pharmacology .To Mr Alan T. Spiher
- 85) Re-Evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. WHO IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71 (1999).
- 86) Some Industrial Chemicals. WHO IARC Monographs on the Evaluation of

Carcinogenic Risks to Humans. Volume 60 (1994).

- 87) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).

ポリソルベート 20 安全性試験結果

| 試験<br>種類         | 投与<br>期間   | 投与<br>方法  | 動物種・<br>動物数/群   | 投与量又は<br>濃度                                         | 試験結果                                           | 文献<br>No         |
|------------------|------------|-----------|-----------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|
| 単<br>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。                               | 15               |
|                  | 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。                          | 16               |
| 反<br>復<br>投<br>与 | 8 週間       | 混餌        | 幼若ラット           | 3、5% (3,000、5,000 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup> )         | 両投与群に軽度な下痢と成長抑制がみられた。                          | 18               |
|                  | 28-39 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。                             | 19               |
|                  | 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。                               | 20               |
|                  | 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。                                  | 16               |
|                  | 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。                        | 16               |
|                  | 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。                                  | <del>34</del> 30 |
|                  | 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。                                  | <del>32</del> 31 |
| 発<br>がん<br>性     | 21 週間      | 混餌        | ラット雄 10 匹       | 25% (12.5 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                  | 腫瘍の発生は認められなかった。                                | <del>52</del> 51 |
|                  | 59 日間      | 混餌        | ラット 14 匹        | 25% (12.5 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                  | 腫瘍の発生は認められなかった。                                | <del>53</del> 52 |
|                  | 9 週間       | 混餌        | ハムスター 10 匹      | 5、10、15% (4、8、12 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )           | 腫瘍の発生は認められなかった。                                | <del>52</del> 51 |
|                  | 68 日間      | 混餌        | ハムスター 36 匹      | 5% (4 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                      | 腫瘍の発生は認められなかった。                                | <del>53</del> 52 |
|                  | 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。                                | <del>54</del> 53 |
|                  | 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。                                | <del>54</del> 53 |
|                  | 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。                                | <del>54</del> 53 |
|                  | 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。                    | <del>54</del> 53 |
|                  | 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>*2</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。 | <del>64</del> 60 |
|                  |            | 皮膚塗布      | マウス             | 0.3 ~ 3% 0.2 ml (DMBA <sup>*3</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。                            | <del>54</del> 53 |
|                  | 1 年間       | 皮膚塗布      | マウス             | 原液(DMBA <sup>*3</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。            | <del>54</del> 53 |
| 生殖<br>発生         | 妊 娠 6-15 日 | 経口        | ラット 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。               | <del>63</del> 62 |
| 感作<br>性          |            | マクミゼーション法 | モルモット           |                                                     | 中程度ないし強度の陽性結果が示された。                            | 12               |

\*1 JECFA “ Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food ”<sup>87)</sup>に基づく事務局換算。

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

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

ポリソルベート 60 安全性試験結果

| 試験<br>種類                   | 投与<br>期間   | 投与<br>方法                   | 動物種・<br>動物数群                          | 投与量又は<br>濃度                                                                   | 試験結果                                                                                                      | 文献<br>No                                                                 |
|----------------------------|------------|----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 遺<br>伝<br>毒<br>性           | Rec-assay  | リビノ酸                       | <i>Bacillus subtilis</i><br>(M45 Rec) | 100 µg/disk                                                                   | 陰性の結果が得られた。                                                                                               | <a href="#">4039</a>                                                     |
|                            | Rec-assay  | リビノ酸<br>+NaNO <sub>2</sub> | <i>Bacillus subtilis</i><br>(M45 Rec) | 100 µg/disk                                                                   | 陽性の結果が得られた。                                                                                               | <a href="#">4039</a>                                                     |
|                            | Rec-assay  |                            | <i>Bacillus subtilis</i>              |                                                                               | 陰性の結果が得られた（代謝活性化なし）。                                                                                      | <a href="#">4140</a><br><a href="#">4241</a>                             |
|                            | Ames<br>試験 |                            | TA98、TA100                            |                                                                               | S9mix の有無に関わらず、陰性であった。                                                                                    | <a href="#">4140</a> 、<br><a href="#">4241</a> 、<br><a href="#">4342</a> |
|                            | 染色体異常      |                            | チャイニーズ<br>ハムスター細胞                     |                                                                               | 陰性の結果が得られた（代謝活性化なし）。                                                                                      | <a href="#">4140</a>                                                     |
|                            | 姉妹染色分体     |                            |                                       |                                                                               | 陰性の結果が得られた（代謝活性化なし）。                                                                                      | <a href="#">4140</a>                                                     |
| 急性                         | 単回         | 経口                         | 患者 6 名                                | 20 g/ヒト                                                                       | 毒性症状はなく、胃酸の量の僅かな低下がみられた。                                                                                  | 17                                                                       |
| 反<br>復<br>投<br>与<br>毒<br>性 | 13 週間      | 混餌                         | ラット                                   | 1、2、5%( 500、<br>1,000、2,500<br>mg/kg 体重/<br>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。                                                                      | 21                                                                       |
|                            | 2 年間       | 混餌                         | ラット雌雄各<br>12 匹                        | 2、5、10、25%<br>( 1,000、<br>2,500、5,000、<br>12,500 mg/kg<br>体重/日 <sup>1</sup> ) | 10%及び25%群で著明な下痢、25%群でわず<br>か(slight)～中程度(moderate) 10%群でよ<br>り軽度の盲腸の拡張、25%群で肝臓に非常に<br>わずかな疑わしい脂肪の変化がみられた。 | 22                                                                       |
|                            | 3-12 ヶ月間   | 混餌                         | マウス                                   | 2.5、5、10%<br>( 3.75、7.5、<br>15 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                       | 有害影響はみられなかった。                                                                                             | 25                                                                       |
|                            | 12-13 ヶ月間  | 混餌                         | ハムスター                                 | 1%、5% (0.8、<br>4 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                                     | 5%群で慢性の下痢と脱水によると思われる<br>腎変化(間質性腎炎)と死亡率の増加がみ<br>られた。                                                       | 25                                                                       |
|                            | 1 年間       | 混餌                         | イヌ                                    | 5、10% (1,250、<br>2,500 mg/kg 体<br>重/日 <sup>1</sup> )                          | 下痢などの有害影響はみられなかった。                                                                                        | 25                                                                       |
|                            | 28 日間      | 経口                         | 患者 34 名、健<br>常人 10 名                  | 6 g/日                                                                         | 有害影響はみられなかった。                                                                                             | <a href="#">3332</a>                                                     |
|                            |            | 経口                         | 小児 4 名                                | 1 g/日、13-34<br>回                                                              | 有害影響はみられなかった。                                                                                             | <a href="#">3433</a>                                                     |
|                            | 5 ヶ月間      | 経口                         | 幼児 9 名                                | 0.2 g/日                                                                       | 有害影響はみられなかった。                                                                                             | <a href="#">3534</a>                                                     |
| 発<br>がん<br>性               | 2 年間       | 混餌                         | ラット雌 20<br>匹、雄 12 匹                   | 5、10、20%<br>( 2.5、5、10<br>g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                            | がんの誘発は認められなかった。                                                                                           | <a href="#">5554</a>                                                     |
|                            | 2 年間       | 混餌                         | ラット雌雄各<br>24 匹                        | 2、5、10、25%<br>( 1、2.5、5、<br>12.5 g/kg 体重/<br>日 <sup>1</sup> )                 | がんの誘発は認められなかった。                                                                                           | <a href="#">2522</a>                                                     |
|                            | 13 ヶ月間     | 混餌                         | ハムスター雄<br>12 匹                        | 1、5% (0.8、4<br>g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                                       | 発がん性は認められなかった。                                                                                            | 25                                                                       |

| 試験<br>種類     | 投与<br>期間          | 投与<br>方法 | 動物種・<br>動物数/群 | 投与量又は<br>濃度                                             | 試験結果                                                                                             | 文献<br>No                                                   |
|--------------|-------------------|----------|---------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 発がん性<br>(続き) | 4ヶ月間              | 混餌       | マウス 10-12匹    | 2.5、5、10%<br>(3.75、7.5、<br>15 g/kg 体重/日 <sup>1)</sup> ) | 発がん性は認められなかった。                                                                                   | 25                                                         |
|              | 1年間               | 混餌       | イヌ            | 10% (2.5 g/kg<br>体重/日 <sup>1)</sup> )                   | 発がん性は認められなかった。                                                                                   | 25                                                         |
|              | 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。                                        | <del>56</del> 55,<br><del>57</del> 56,5<br><del>85</del> 7 |
|              | 36週間              | 経口(飲水中)  | ラット雄          | 0.4% + 100 ppm MNNG <sup>*2</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。 | 61 <del>2</del>                                            |
|              | 26週間              | 経口(飲水中)  | ラット雄          | 0.4% + 50 ppm MNNG <sup>*2</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。                                                            | 60 <del>4</del>                                            |
| 生殖発生         | 妊娠 7-14 日         | 混餌       | ラット 10-12匹    | 0.1、1、10%<br>(99、960、<br>7,693 mg/kg 体重/日)              | 1%投与群で胚 / 胎児死亡率に統計学的に有意な増加が認められた。                                                                | 63 <del>4</del>                                            |
|              | 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)                                  | 生存胎児数、胎児体重に影響は認められなかった。                                                                          | 64 <del>5</del>                                            |
|              | 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。                                                                     | 65 <del>6</del>                                            |
| 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。                                                               | 71 <del>2</del>                                            |
|              | 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。                                                           | 72 <del>3</del>                                            |
|              |                   | 皮膚塗布     | マウス           | 原液                                                      | 局所に炎症性変化がみられた。                                                                                   | 13                                                         |
|              | 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。                                                                                  | 73 <del>4</del>                                            |
| 感作性          |                   | 前額皮膚塗布   | ヒト            | ポリリハート 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。                                                                              | 76 <del>8</del>                                            |

\*1 JECFA “ Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food ”<sup>87)</sup>に基づく事務局換算。

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

ポリソルベート 65 安全性試験結果

| 試験<br>種類                   | 投与<br>期間           | 投与<br>方法  | 動物種・<br>動物数/群                                | 投与量又は<br>濃度                                        | 試験結果                                                                                                                                                               | 文献<br>No     |
|----------------------------|--------------------|-----------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 遺<br>伝<br>毒<br>性           | 復帰突然変異             |           | TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537、<br>WP2uvrA | ～ 5,000<br>μg/plate                                | 代謝活性化系の有無に関わらず陰性であった。                                                                                                                                              | 434          |
|                            | 染色体異常              |           | チャイニーズハムスター細胞株（CHL/IU）                       | ～ 5,000<br>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並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。 | 445          |
|                            | 小核試験               | 経口        | マウス                                          | 2,000 mg/kg、24<br>時間間隔で 2<br>回                     | 陰性であった。                                                                                                                                                            | 456          |
| 反<br>復<br>投<br>与<br>毒<br>性 | 2 年間               | 混餌        | ラット                                          | 2%（約 1 g/kg<br>体重/日）                               | 有害影響はなかった。                                                                                                                                                         | 26           |
|                            | 2 年間（多世代）          | 混餌        | ラット                                          | 5%（2,500<br>mg/kg 体重/日 <sup>1</sup> ）              | 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。                                                                                              | 7, 27,<br>28 |
|                            | 13 日間              | 経口        | 男性 8 名、女性<br>4 名                             | 9 g/日（0.15<br>g/kg 体重/日）                           | 消化器障害の症状はみられなかった。                                                                                                                                                  | 356          |
| 発がん性                       | 2 年間               | 混餌        | ラット雄 12 匹、<br>雌 20 匹                         | 5、10、20%（2.5、<br>5、10 g/kg 体重<br>/日 <sup>1</sup> ） | 発がん性は認められなかった。                                                                                                                                                     | 545          |
| 生殖発生                       | 3 世代<br>（F0：12 週間） | 混餌        | ラット雄 12 匹、<br>雌 20 匹                         | 5、10、20%（約<br>2.5、5.0、10 g/kg<br>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。                                              | 28           |
| 局<br>所<br>刺<br>激<br>性      | 30 日間              | 皮膚塗布      | マウス                                          | 30%水溶液、6<br>日/週                                    | 局所の炎症と表皮の過形成がみられた。                                                                                                                                                 | 14           |
|                            | 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。                                                                                                                                                       | 4914         |
|                            | 72 時間              | 皮膚塗布      | 健常人 50 名                                     | 60%水性懸濁液、7 日間隔 2<br>回                              | 刺激性がみられなかった。                                                                                                                                                       | 745          |

\*1 JECFA “Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food”<sup>87)</sup>に基づく事務局換算。

ポリソルベート 80 安全性試験結果

| 試験<br>種類         | 投与<br>期間  | 投与<br>方法 | 動物種・<br>動物数/群               | 投与量又は<br>濃度                                                                  | 試験結果                                                                       | 文献<br>No  |
|------------------|-----------|----------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 遺<br>伝<br>毒<br>性 | Rec-assay |          | <i>Bacillus subtilis</i>    |                                                                              | 陰性の結果が得られた（代謝活性化なし）。                                                       | 404       |
|                  | Rec-assay |          | <i>E. coli</i>              |                                                                              | 陰性の結果が得られた。                                                                | 467       |
|                  | 復帰突然変異試験  |          | TA98, TA100, TA1535, TA1537 |                                                                              | S9mix の有無に関わらず、すべて陰性であった。                                                  | 404, 412  |
|                  | 染色体異常試験   |          | ほ乳類培養細胞                     |                                                                              | 代謝活性化系の存否に関わらず陰性であった。                                                      | 404, 478  |
|                  | 小核試験      |          | げっ歯類                        |                                                                              | 陰性の結果が得られた。                                                                | 489, 5049 |
|                  | 優性致死試験    |          | ほ乳類生殖細胞                     |                                                                              | 陰性の結果が得られた。                                                                | 5450      |
| 急性               | 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。                                                    | 11        |
| 反<br>復<br>投<br>与 | 2 年間      | 混餌       | ラット                         | 5、10、20%<br>(2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                    | 10%投与群の雌で下痢がみられた。                                                          | 7、27、28   |
|                  | 13 週間     | 混餌       | ラット/マウス                     | 0.31、0.62、1.25、2.5、5.0% (155、~ 2,500 / 465 ~ 7,500 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup> ) | 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。                                        | 29        |
|                  | 2 年間      | 混餌       | ラット/マウス                     | 2.5、5% (1,250、2,500 / 3,750、7,500 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                  | 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。                                             | 29        |
|                  | 2 日間      | 経口       | 乳児                          | 20 g/kg 体重/日                                                                 | 軽度な下痢がみられた。                                                                | 367       |
|                  | 13 日間     | 経口       | 健康人 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。                                                             | 378       |
|                  | 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。                                                | 389       |
| 発<br>がん<br>性     | 2 年間      | 混餌       | ラット                         | 5、10、20%<br>(2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                    | 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。                   | 545       |
|                  | 2 年間      | 混餌       | ラット<br>雌雄各 50 匹             | 25,000、50,000 ppm<br>(1,250、2,500 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                  | 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が、有意ではなかった。       | 29        |
|                  | 2 年間      | 混餌       | マウス<br>雌雄各 50 匹             | 25,000、50,000 ppm<br>(3,750、7,500 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                  | 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。 | 29        |
|                  | 10 週間     | 混餌       | マウス                         | 100 mg/匹/日<br>(5,000 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup> )                               | 腫瘍の発生を認めなかった。                                                              | 589       |
|                  | 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。                                                          | 534       |
|                  | 40 週間     | 皮下注      | ラット 20 匹                    | 6%水溶液 2 ml、3 回/週                                                             | 11 匹に注射部位に線維肉腫が形成された。                                                      | 5960      |
|                  | 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。                                                              | 5960      |

| 試験<br>種類     | 投与<br>期間                           | 投与<br>方法    | 動物種・<br>動物数/群      | 投与量又は<br>濃度                                                       | 試験結果                                                                                                                                                | 文献<br>No                                                   |
|--------------|------------------------------------|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 発がん性<br>(続き) | 10 週間                              | 混餌          | マウス雄               | 100 mg/匹/日 + 0.6 mg/匹/日 MC <sup>*4</sup>                          | 肺腫瘍の発生は 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。                              | <del>58</del> 59                                           |
|              | 26 週間                              | 経口<br>(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。                                                                                        | <del>60</del> 1                                            |
|              |                                    | 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。                                                                                                                      | <del>59</del> 60                                           |
| 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)                                   | ラットの受胎能と出生後 4 日間の新生児生存率にわずかな減少が観察された。                                                                                                               | 28                                                         |
|              | 3 世代                               | 混餌          | ラット                | 2% (約 1 g/kg 体重/日)                                                | 受胎能と成長に影響は認められなかった。                                                                                                                                 | <del>66</del> 7                                            |
|              | 雌：妊娠 14 日間前～授乳 21 日間<br>雄：交配前 5 日間 | 経口<br>(飲水中) | ラット                | 1.35 g/L (約 100 mg/kg 体重/日)                                       | 新生児の探索行動と運動量の増加が観察された。                                                                                                                              | <del>67</del> 8                                            |
|              | 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、母動物あたりの黄体数、着床数、着床前胚死亡率、胎児の生存、成長及び形態学的発生に対照群との間に明らかな差はみられなかった。                                                                                | <del>68</del> 9                                            |
|              | 妊娠 8-12 日                          | 経口          | マウス 30 匹           | 2.5 g/kg 体重/日                                                     | 新生児数、新生児の平均体重に有意な影響は認められなかった。                                                                                                                       | <del>69</del> 70                                           |
|              | 妊娠 0～分娩後 21 日                      | 経口          | ラット 22 匹           | 0、0.018、0.13、1.0、7.5 vol% 液<br>(0、38、265、2,013、18,126 mg/kg 体重/日) | 母動物：7.5 vol% 投与群で、軟便、体重増加抑制及び摂餌量の減少などの母体毒性が認められ、一部の母動物に哺育不良が観察された。<br>次世代 (F <sub>1</sub> )：7.5 vol% 投与群に体重増加抑制及び 23～27 日齢における条件回避反応試験の低回避率等が認められた。 | <del>70</del> 1                                            |
| 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。                                                                                              | <del>71</del> 2                                            |
|              | 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。                                                                                                                                        | <del>77</del> 75                                           |
|              |                                    | 点眼          | ヒト                 | ～20% 水溶液                                                          | 刺激性はみられなかった。                                                                                                                                        | 11                                                         |
| 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% 鉱物油溶液                                                         | 4 例に陽性反応がみられた。                                                                                                                                      | <del>79</del> 77                                           |
|              |                                    | パッチテスト      | 湿疹患者               | 5、10、100%                                                         | 原液により 330 例中 3 例、10% ポリソルベート 80 の鉱物油溶液により 590 例中 1 例、5% ポリソルベート 80 + 5% ポリソルベート 40 の鉱物油溶液により 1,206 例中 2 例に陽性反応がみられた。                                | <del>80</del> 78,<br><del>84</del> 79,<br><del>75</del> 88 |
|              |                                    | 経口          | 患者 21 名、健常人 19 名   | 5 g                                                               | 慢性鼻炎、鼻粘膜 <sup>*</sup> リーフ及び喘息患者では、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。                                                                                    | <del>80</del> 2                                            |

\*1 JECFA “Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food”<sup>87)</sup>に基づく事務局換算。

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

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

\*4 3-methylcholanthrene