

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⁹⁾。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⁸¹⁾。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²¹⁾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)²⁹⁾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⁸²⁾。

(3) 米国食品医薬品庁 (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⁸³⁾。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⁸⁴⁾。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く (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 6.7×10^{-10} 、 1.5×10^{-8}) 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はないと結論づけている⁸³⁾。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⁸⁵⁾。

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⁸⁶⁾。

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) ※1	米国 (ton) ※2
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* の骨髄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²⁹⁾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。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。

ポリソルベート類に含有される不純物については、米国での推定摂取量及びそれに基づき算出した生涯リスクから、わが国の推定摂取量に基づく生涯リスクを導いたところ、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされている 100 万分の 1 のレベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられる。但し、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである。

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、この他に信頼性に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 2%（1,000 mg/kg 体重/日相当）となる。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 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。

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) 21CFR §172.515, §172.836, §172.838, §172.840.
- 3) 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 Toxicological 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) King RFGJ. et al. *Clin. Sci.* (1979) 56: 273. (Cited in 12)
- 31) Johnson LA, Scott RB, Newman LH. Tween 20 and fecal fat in premature infants. *Am. J. Dis. Child.* (1950) 80: 545-550.
- 32) Waldstein SS. et al. *Am. J. Dig. Dis.* (1954) 21: 181. (Cited in 13)
- 33) Preston E. et al. *J. Nutr.* (1953) 1: 539. (Cited in 13)
- 34) Jeans PC, Stearns G. Unpublished data (1970&1971). (Cited in 13)
- 35) Janowitz HD. et al. *Gastroenterology* (1953) 24: 510. (Cited in 14)
- 36) Chusid E, Diamond J. Accidental massive overdose of monitan in an infant. *J. Pediat.* (1955) 46: 222.
- 37) Janowitz HD. et al. *Gastroenterology* (1953) 24: 510. (Cited in 11)

- 38) JECFA Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series (1974) No.5
- 39) Kada T, Hirano K, Shirasu Y. Screening of environmental chemical mutagens by the Rec-assay system with *Bacillus Subtilis*. 149-373, BIBRA
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) Sugimura T. et al. Fundamentals in cancer prevention. Ed. Magee PN. et al. University of Tokyo (1976) p.191. (Cited in 11)
- 47) 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.
- 48) 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
- 49) Scott K, Topham JC. Assay of 4CMB, 4HMB and BC by the micronucleus test-subcutaneous administration. *Mut. Res.* (1982) 100: 365-371.
- 50) 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.
- 51) Poling CE, Eagle E, Rice EE. Effects of feeding polyoxyethylene preparations to rats and hamsters. *Food Res.* (1956) 21: 337-347.
- 52) 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.
- 53) Setala H, Setala K. Tumor promoting and co-carcinogenic effects of some non-ionic lipophilic-hydrophilic agents. *Acta. Path. Microbiol. Scand Suppl.* (1956) 115.

- 54) 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.
- 55) Della Porta et al. *J. Natn. Cancer Inst.* (1960) 25: 607. (Cited in 13)
- 56) Setala. *Acta. Path. Microbiol. Scand.* (1956) 39 (supp.115): 1.
Setala et al. *Acta. Path. Microbiol.* (1962) 155: 27. (Cited in 13)
- 57) Shubik et al. *Acta. Un. Int. Cancer.* (1959) 15: 232. (Cited in 13)
- 58) 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.
- 59) 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 hamsters. *Vet. Pathol.* (1974) 11: 449.
Bock FB, Tso TC. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* (1974) 15. 64. (Cited in 11)
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) NTP Study: TER91010 Developmental toxicology of polyoxyethylene sorbitan monolaurate in Spraque-Dawley CD rats.
- 63) Ema M, Itami T, Kawasaki H, Kanoh S. Teratology study of TWEEN60 in rats. *Drug Chem. Toxicol.* (1988) 11: 249-260.
- 64) Merkle J, Schulz V, Gelbke HP. An embryotoxicity study of the fungicide tridemorph and its commercial formulation Calixin. *Teratology* (1984) 29: 259-269.
- 65) 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.
- 66) 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.
- 67) Brubaker CM, Taylor DH, Bull RJ. Effect of TWEEN 80 on exploratory behavior and locomotor activity in rats. *Life Sci.* (1982) 30: 1965-1971.
- 68) NTP Study: TER91009 Developmental toxicology of polyoxyethylene sorbitan monooleate in Spraque-Dawley CD rats.
- 69) Kavlock RJ, Short RD Jr, Chernoff N. Further evaluation of an In vivo teratology screen. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* (1987) 7: 7-16.
- 70) 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

- 71) Mezei M et al. *J. Pharm. Sci.* (1966) 55: 584. (Cited in 11)
- 72) Guillot JP et al. *J. Soc. Cosmet. Chem.* (1977) 28: 377. (Cited in 13)
- 73) Groveman HD et al. *Arch. Intern. Med.* (1985) 145: 1454. (Cited in 13)
- 74) Schwartz L. Unpublished Studies (1970-71). (Cited in CIR, 1984 and Treon 1963) (Cited in 14)
- 75) 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.
- 76) Maibach H, Conant M. *Contact Dermatitis* (1977) 3: 350. (Cited in 13)
- 77) Tosti A, Guerra L, Morelli R, Bardazzi F. Prevalence and sources of sensitization to emulsifiers: a clinical study. *Contact Dermatitis* (1990) 23: 68-72.
- 78) Blondeel A., Oleffe J, Achten G. Contact allergy in 330 dermatological patients. *Contact Dermatitis* (1978) 4: 270-276.
- 79) Hannuksela M, Kousa M, Pirila V. Contact sensitivity to emulsifiers. *Contact Dermatitis* (1976) 2: 201-204.
- 80) Fisherman FW, Cohen GN, *Ann. Allergy* (1974) 32: 307. (Cited in 11)
- 81) Evaluation of polysorbate 20, 40, 60, 65, 80. Report of SCF 15th Series.
- 82) SCF Opinion on polyoxyethylene(20)sorbitan mono-oleate (polysorbate80). Reports of the SCF 34th Series (1993).
- 83) 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.
- 84) 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
単回	単回	経口	小児2名	約4.4g	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
反復投与	8週間	混餌	幼若ラット	3、5% (3,000、5,000 mg/kg 体重/日 ^{*1})	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	1g/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	2g/回、3回/日 (約100 mg/kg 体重/日)	有害影響はみられなかった。	30
	13-53日間	経口	未熟児13名、乳児2名	0.12~1.0g/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。	31
発がん性	21週間	混餌	ラット雄10匹	25% (12.5 g/kg 体重/日 ^{*1})	腫瘍の発生は認められなかった。	51
	59日間	混餌	ラット14匹	25% (12.5 g/kg 体重/日 ^{*1})	腫瘍の発生は認められなかった。	52
	9週間	混餌	ハムスター10匹	5、10、15% (4、8、12 g/kg 体重/日 ^{*1})	腫瘍の発生は認められなかった。	51
	68日間	混餌	ハムスター36匹	5% (4 g/kg 体重/日 ^{*1})	腫瘍の発生は認められなかった。	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。	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。	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。	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。	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 ^{*2}	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。	60
		皮膚塗布	マウス	0.3 ~ 3% 0.2 ml (DMBA ^{*3} 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。	53
1年間	皮膚塗布	マウス	原液(DMBA ^{*3} 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。	53	
生殖発生	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。	62
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。	12

*1 JECFA “Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food”⁸⁷⁾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
遺伝毒性	Rec-assay	ソルビン酸	<i>Bacillus subtilis</i> (M45 Rec)	100 µg/disk	陰性の結果が得られた。	39
	Rec-assay	ソルビン酸 + NaNO ₂	<i>Bacillus subtilis</i> (M45 Rec)	100 µg/disk	陽性の結果が得られた。	39
	Rec-assay		<i>Bacillus subtilis</i>		陰性の結果が得られた (代謝活性化なし)。	40 41
	Ames試験		TA98、TA100		S9mixの有無に関わらず、陰性であった。	40, 41, 42
	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)。	40
	姉妹染色分体				陰性の結果が得られた (代謝活性化なし)。	40
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
反復投与毒性	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。	21
	2年間	混餌	ラット雌雄各12匹	2、5、10、25% (1,000、2,500、5,000、12,500 mg/kg 体重/日 ^{※1})	10%及び25%群で著明な下痢、25%群でわずかな (slight) ~ 中程度 (moderate)、10%群でより軽度の盲腸の拡張、25%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。	22
	3-12ヶ月間	混餌	マウス	2.5、5、10% (3.75、7.5、15 g/kg 体重/日 ^{※1})	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、4 g/kg 体重/日 ^{※1})	5%群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。	25
	1年間	混餌	イヌ	5、10% (1,250、2,500 mg/kg 体重/日 ^{※1})	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、健康人10名	6 g/日	有害影響はみられなかった。	32
		経口	小児4名	1 g/日、13-34回	有害影響はみられなかった。	33
	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。	34
発がん性	2年間	混餌	ラット雌20匹、雄12匹	5、10、20% (2.5、5、10 g/kg 体重/日 ^{※1})	がんの誘発は認められなかった。	54
	2年間	混餌	ラット雌雄各24匹	2、5、10、25% (1、2.5、5、12.5 g/kg 体重/日 ^{※1})	がんの誘発は認められなかった。	22
	13ヶ月間	混餌	ハムスター雄12匹	1、5% (0.8、4 g/kg 体重/日 ^{※1})	発がん性は認められなかった。	25

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
発がん性(続き)	4ヶ月間	混餌	マウス 10-12匹	2.5、5、10% (3.75、7.5、15 g/kg 体重/日 ^{*1})	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 体重/日 ^{*1})	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。	55, 56,57
	36週間	経口(飲水中)	ラット雄	0.4% + 100 ppm MNNG ^{*2}	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
	26週間	経口(飲水中)	ラット雄	0.4%+50 ppm MNNG ^{*2}	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
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%投与群で胚/胎児死亡率に統計学的に有意な増加が認められた。	63
	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
	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
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
	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
		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
感作性		前額皮膚塗布	ヒト	ポリソルベート 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

*1 JECFA “Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food”⁸⁷⁾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
遺伝毒性	復帰突然変異		TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA	～ 5,000 µg/plate	代謝活性化系の有無に関わらず陰性であった。	43
	染色体異常		チャイニーズハムスター細胞株 (CHL/U)	～ 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。	44
	小核試験	経口	マウス	2,000 mg/kg、24時間間隔で2回	陰性であった。	45
反復投与毒性	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。	26
	2年間 (多世代)	混餌	ラット	5% (2,500 mg/kg 体重/日 [*])	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, 28
	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。	35
発がん性	2年間	混餌	ラット雄12匹、雌20匹	5、10、20% (2.5、5、10 g/kg 体重/日 [*])	発がん性は認められなかった。	54
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。	28
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。	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。	14
	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。	74

*1 JECFA "Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food"⁸⁷⁾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
遺伝毒性	Rec-assay		<i>Bacillus subtilis</i>		陰性の結果が得られた (代謝活性化なし)。	40
	Rec-assay		<i>E. coli</i>		陰性の結果が得られた。	46
	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。	40, 41
	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。	40, 47
	小核試験		げっ歯類		陰性の結果が得られた。	48, 49
	優性致死試験		ほ乳類生殖細胞		陰性の結果が得られた。	50
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
反復投与	2年間	混餌	ラット	5、10、20% (2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重/日 ^{*)})	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 ^{*)})	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 ^{*)})	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。	36
	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。	37
	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。	38
発がん性	2年間	混餌	ラット	5、10、20% (2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重/日 ^{*)})	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。	54
	2年間	混餌	ラット 雌雄各 50匹	25,000、50,000 ppm (1,250、2,500 mg/kg 体重/日 ^{*)})	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 雌雄各 50匹	25,000、50,000 ppm (3,750、7,500 mg/kg 体重/日 ^{*)})	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 (5,000 mg/kg 体重/日 ^{*)})	腫瘍の発生を認めなかった。	58
	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。	53
	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。	59
	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。	59

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
発がん性 (続き)	10 週間	混餌	マウス雄	100 mg/匹/日+0.6 mg/匹/日 MC ^{*4}	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。	58
	26 週間	経口 (飲水中)	ラット雄	0.4% + 50 ppm MNNG ^{*2}	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。	60
		皮膚塗布	マウス	原液(DMBA ^{*3} 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。	59
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。	66
	雌:妊娠 14 日間前~授乳 21 日間 雄:交配前 5 日間	経口 (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。	67
	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对照群との間に明らかな差はみられなかった。	68
	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。	69
	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 (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。 次世代 (F ₁): 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。	70
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。	71
	48 時間	皮膚塗布 (閉鎖系)	健康人50名	原液	刺激性はみられなかった。	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%鉍物油溶液	4 例に陽性反応がみられた。	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。	78, 79,75
		経口	患者 21 名、健康人 19 名	5 g	慢性鼻炎、鼻粘膜ホーブ及び喘息患者では、鼻の症状の悪化がみられたが、健康人では反応はみられなかった。	80

*1 JECFA "Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food" ⁸⁷⁾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

**ポリソルベート類の食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成19年4月12日～平成19年5月11日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	ポリソルベートの不純物のリスク評価を、貴委員会が主体的に実施すべきであると考えます。	ご指摘の不純物の考え方について、第44回添加物専門調査会において再度確認し、評価書の修正を行うこととしました。