

ポリソルベート20 安全性試験結果

試験種別	投与期間	投与方法	動物種・動物数/群	投与量又は濃度	試験結果	文献No
単回	単回	経口	小児2名	約4.4g	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-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	硝酸	<i>Bacillus subtilis</i> (M45 Rec)	100 µg/disk	陰性の結果が得られた。	39
	Rec-assay	硝酸+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 ^{*)})	10%及び25%群で著明な下痢、25%群でわずか (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 ^{*)})	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 ^{*)})	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 ^{*)})	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 ^{*)})	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 ^{*)})	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 ^{*)})	発がん性は認められなかった。	25

試験種別	投与期間	投与方法	動物種・動物数/群	投与量又は濃度	試験結果	文献No
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/IU)	～ 5,000 μg/plate	代謝活性化系非存在下の短時間処理群で、強い細胞毒性が認められた用量でのみ弱い構造異常の誘発が認められた。代謝活性化系非存在下の短時間処理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※ 1)	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※1)	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”³⁷⁾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 ^{※1})	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 ^{※1})	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 ^{※1})	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 ^{※1})	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 ^{※1})	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 ^{※1})	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 ^{※1})	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

試験種別	投与期間	投与方法	動物種・動物数/群	投与量又は濃度	試験結果	文献No
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対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	5g	慢性鼻炎、鼻粘膜がリープ及び喘息患者では、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。