



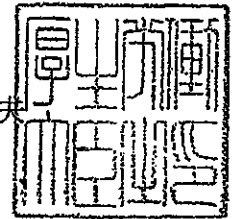
厚生労働省発食安第0621001号

平成 19 年 6 月 21 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

ポリソルベート20、同60、同65、同80の
食品添加物としての指定の可否について

平成 19 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 19 年 6 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0621001 号をもって厚生労働大臣から諮問されたポリソルベート 20、同 60、同 65、同 80 の食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

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 の食品添加物の指定に関する添加物部会報告書

1. 品目名

ポリソルベート 20

英名 : Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monolaurate、Polysorbate 20

その他の名称 : 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]

ポリソルベート 60

英名 : Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monostearate、Polysorbate 60

その他の名称 : 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]

ポリソルベート 65

英名 : Polyoxyethylene (20) Sorbitan Tristearate、Polysorbate 65

その他の名称 : トリステ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]

ポリソルベート 80

英名 : Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monooleate、Polysorbate 80

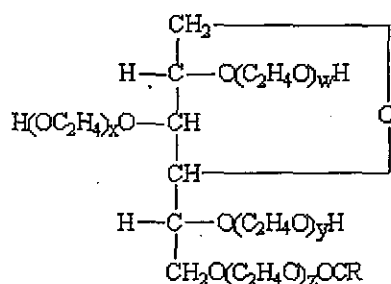
その他の名称 : オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、Tween 80

[CAS 番号 : 9005-65-6]

2. 構造式、分子式及び分子量

ポリソルベート類は、ソルビタン脂肪酸エステルにエチレンオキシドが約 20 分子縮合したものである。

(1) ポリソルベート 20、60 及び 80 の構造式



$$w + x + y + z = \text{約 } 20$$

RCO-は、

ポリソルベート 20 では主としてラウリン酸 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$)。

ポリソルベート 60 では主としてステアリン酸 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$)

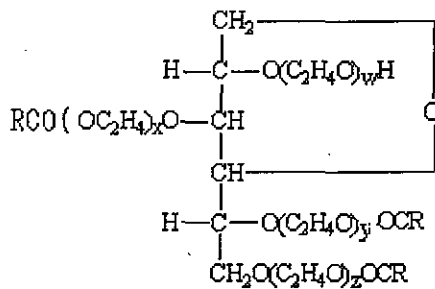
及びパルミチン酸 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$)。

ポリソルベート 80 では主としてオレイン酸

($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$)。

ただし、その他の脂肪酸も含む。

(2) ポリソルベート 65 の構造式



$$w + x + y + z = \text{約 } 20$$

RCO-は主としてステアリン酸 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$)
 及びパルミチン酸 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$)。
 ただし、他の脂肪酸を含む。

(参考) エチレンオキシドが 20 分子縮合し、() 内の脂肪酸のみで構成されたとした場合の分子量を参考として示す。

- ポリソルベート 20 : 1227.72 (ラウリン酸)
- ポリソルベート 60 : 1311.90 (ステアリン酸)
- ポリソルベート 80 : 1309.68 (オレイン酸)
- ポリソルベート 65 : 1842 (ステアリン酸)

3. 用途

乳化剤等

4. 概要及び諸外国での使用状況

ポリソルベート類は、ソルビトールと脂肪酸をアルカリ触媒下で加熱反応させることによって生成するソルビタン脂肪酸エステルに、エチレンオキシドを縮合反応させることによって得られるソルビタン脂肪酸エステルのポリオキシエチレンエーテルである。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。ポリソルベート類は親水性の乳化剤であり、特に、ポリソルベート 20 は他に比べて親水性が高く、逆にポリソルベート 65 は他に比べて親油性が高いといった特徴を利用して使い分けされている。

米国では、ポリソルベート類は 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、使用基準を定めた上で、その使用が認められており、ポリソルベート 20、同 60 及び同 80 は合成香料及び同助剤のリストに記載され、溶解補助剤として使用できる。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。

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 40、同 60、同 65、同 80 はグループ化合物として ADI 0~25 mg/kg 体重/日が設定されている。また、国際食品規格 (CODEX) においてポリソルベート類の使用基準が検討されている。

5. 食品添加物としての有効性

(1) 乳化剤としての特性

乳化剤は一つの分子に親水基と親油基を持つ物質で、水と油の間、水と空気の間などに配列することによって、乳化を容易にし、また安定化させる。乳化には、水の中に油滴がある O/W 型と油の中に水滴がある W/O 型があるが、ポリソルベート類は親水性が強く、親水基と

親油基のバランスの指標である HLB¹⁾が 10 - 17 の O/W 型の乳化剤である。既存の乳化剤の多くは親油性が高い低 HLB 若しくは中 HLB である。シヨ糖脂肪酸エステルとグリセリン脂肪酸エステルは、それぞれエステル化度やグリセリンの重合度、脂肪酸の種類を変えることによって広い範囲の HLB の乳化剤を作ることができるが、ポリソルベート程高い HLB を得ることは難しいとされている。ポリソルベート類やその他の乳化剤の HLB について以下の表にまとめる。²⁾

名 称	HLB
ポリソルベート類	10 - 17*
脂肪酸モノグリセリド	3 - 4
シヨ糖脂肪酸エステル	3 - 15
ソルビタン脂肪酸エステル	2 - 8
プロピレングリコール脂肪酸エステル	3 - 4
植物レシチン	-

* ポリソルベート 20: 16.7; ポリソルベート 60: 14.9;
 ポリソルベート 65: 10.5; ポリソルベート 80: 15.0

(2) O/W 系での乳化力試験

大豆油 50g、水道水 450g の配合に乳化剤を添加しないものを対照区とし、ポリソルベート 60 やグリセリン脂肪酸エステルなど表に掲げる乳化剤を 5g ずつ大豆油又は水道水に添加したものを試験区とした。大豆油、水、乳化剤（試験区）を T.K ホモミキサーで、60°C、10,000rpm、5 分間乳化し、次いで、乳化試験管に移し、室温に放置して、経時的に油層の分離量を測定した。その結果、ポリソルベート 60 を用いた試験区では 24 時間後の油の浮上は見られなかった。しかし、グリセリン脂肪酸エステルやレシチンではゲル状になり均一乳化できなかったほか、ソルビタン脂肪酸エステルやプロピレングリコール脂肪酸エステルでは、24 時間後に油が 100% 浮上した。シヨ糖脂肪酸エステルについては、24 時間後に油滴が存在し、乳化力としては不十分であった。²⁾

乳化剤	油層の分離量				添加方法	HLB
	0.5h	1h	2h	24h		
なし	100%	100%	100%	100%	-	-
ポリソルベート 60	0%	0%	0%	0%	大豆油に添加	14.9
グリセリン脂肪酸エステル	ゲル化	ゲル化	ゲル化	ゲル化	大豆油に添加	3.8
シヨ糖脂肪酸エステル	0%	0%	0%	0% ¹⁾	水に添加	11
ソルビタン脂肪酸エステル	100%	100%	100%	100%	大豆油に添加	4.7
プロピレングリコール脂肪酸エステル	10%	40%	60%	100%	大豆油に添加	3.4
レシチン	ゲル化	ゲル化	ゲル化	ゲル化	大豆油に添加	-

1) 表面に油滴が浮上

- 1) HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) : 油と水への親和性の程度を表わすもの。0 から 20 までの値を取り、0 に近いほど親油性が高く 20 に近いほど親水性が高くなる。
- 2) ポリオキシエチレン (20) ソルビタン脂肪酸エステルについての成績 花王株式会社 動物用飼料添加物要請書 昭和 57 年 11 月

6. 食品安全委員会における評価結果（案）について

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 15 年 10 月 8 日厚生労働省発食安第 1008003 号により食品安全委員会あて意見を求めたポリソルベート 20、同 60、同 65 及び同 80 に係る食品健康影響評価については、平成 15 年 10 月 29 日、平成 16 年 4 月 27 日、平成 16 年 7 月 28 日、平成 16 年 9 月 8 日、平成 18 年 4 月 13 日、平成 19 年 3 月 23 日及び平成 19 年 5 月 29 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 19 年 6 月 7 日付けで通知されている。

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 週間混餌投与試験でみられた下痢を根拠に 2%（1,000 mg/kg 体重/日相当）となることから、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。

なお、その詳細は下記の通りである。

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るべきである。

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。

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

7. 摂取量の推計

海外における使用量

上記の食品安全委員会の評価結果によると以下の通りである。

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. 新規指定について

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 を食品衛生法第 10 条に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次の通り使用基準及び成分規格を定めることが適当である。

(1) 使用基準について

1) 設定方針

国際的に汎用されている食品添加物として検討を進めている品目であり、今般、コーデックス基準 (General Standard for Food Additives) の策定が大幅に進む状況であるため、国際基準であるコーデックス基準 (ステップ 8 として採択及び基準検討中を含む。) を勘案しつつ以下のように整理した。

- ①コーデックス基準の食品、当該食品での最高使用濃度を、原則、採用する。
- ②コーデックス基準であって、米国又は EU において使用が認められている食品を使用対象食品とする。

コーデックス、米国及び EU における使用基準とわが国における使用基準案の比較を別紙 1 にまとめた。なお、食品分類 07.2 の高級ベーカリーの最高使用濃度は、コーデックスにおいて検討中であること、高級ベーカリー由来の推定摂取量は、最高使用濃度をコーデックス基準案 (5g/kg) とした場合、成人 32.1、小児 33.6 mg/㎏/日となり、その量が多いことから EU の基準 3g/kg を採用した。また、パンについては米国で使用基準が定められているものの、コーデックス基準が検討中であること、パン由来の推定摂取量は成人 114、小児 91mg/㎏/日 (最高使用濃度を 3g/kg とした場合) となり、その量が大きいため今回の使用対象食品とはしない。

2) 摂取量の推定

使用基準案に基づく最大摂取量は以下により推定した。

- ①食品分類毎の一日摂取量は、平成 17 年度食品添加物一日摂取量調査の報告書 (以下、「平成 17 年度報告」という。) に基づいた。
- ②平成 17 年度報告における食品分類とコーデックス基準での食品分類の対応を整理し、各食品分類の食品摂取量を推定した。
- ③最大摂取量は以下の計算方法により推定した。

$$\text{最大推定摂取量} = \sum (\text{食品分類毎の食品摂取量}) \times (\text{食品分類での最大使用濃度})$$

最大摂取量の推定

	成人	小児 (1~6 歳)
加糖ヨーグルト	23.7	33.6
洋生菓子	17.8	25.7
焼菓子	19.2	20.1
ココア及びチョコレート製品 (チョコレートドリンク及びフラワーペーストを含む。)	11.4	19.7
ソース類	21.6	12.4
アイスクリーム類	5.86	11.8

マヨネーズ、ドレッシング	9.60	6.63
ショートニング	5.50	4.95
スープ	13.2	3.86
ミックスパウダー（焼菓子及び洋生菓子の製造に用いるものに限る。）	0.615	3.12
野菜・海藻の漬物	8.75	0.850
あめ類	0.532	0.850
チューインガム	0.230	0.815
氷菓	0.230	0.760
乳脂肪代替食品	3.16	0.653
菓자에用いる糖を主成分とする装飾品	1.59	0.420
即席麺の添付調味料	1.02	0.275
野菜・海藻の缶詰及び瓶詰め	0.114	0.0850
非熟成チーズ	0.0167	0.0186
カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品	125	—
その他の食品	20.1	10.6
最大推定摂取量 (ADI 比)	289(0.578)	157(0.993)

単位 mg/ト/日

なお、①この推定は使用基準に含まれる加工食品全てにポリソルベート類が最高使用濃度で使用されるとする過大な見積もりであること、②使用基準案での対象食品の範囲は米国、EU での対象食品の範囲に留まることから、実際の摂取量は米国、EU での一日摂取量 12～111mg/ト/日を超える可能性は小さいこと、を踏まえるとポリソルベート類が ADI を超えて摂取される可能性は低いと考える。

3) 使用基準 (案)

ポリソルベート 20 の使用量は、ポリソルベート 80 として、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品にあってはその 1kg につき 25g 以下、ココア及びチョコレート製品、ショートニング、即席麺の添付調味料、ソース類、チューインガム並びに乳脂肪代替食品にあってはその 1kg につき 5.0g 以下、アイスクリーム類、菓子の製造に用いる装飾品（糖を主成分とするものに限る。）、加糖ヨーグルト、ドレッシング、マヨネーズ、ミックスパウダー（焼菓子及び洋生菓子の製造に用いるものに限る。）、焼菓子（洋菓子に限る。）及び洋生菓子にあってはその 1kg につき 3.0g 以下、あめ類、スープ、フラワーペースト（ココア及びチョコレートを主要原料とし、これに砂糖、油脂、粉乳、卵、小麦粉等を加え、加熱殺菌してペースト状とし、パン又は菓자에充てん又は塗布して食用に供するものに限る。）及び氷菓にあってはその 1kg につき 1.0g 以下、海藻の漬物、チョコレートドリンク及び野菜の漬物にあってはその 1kg につき 0.50g 以下、非熟成チーズにあってはその 1kg につき 0.080g 以下、海藻の缶詰及び瓶詰並びに野菜の缶詰及び瓶詰にあってはその 1kg につき 0.030g 以下、その他

の食品にあつてはその1kgにつき0.020g以下でなければならない。ただし、ポリソルベート60、ポリソルベート65若しくはポリソルベート80の1種以上と併用する場合にあっては、それぞれの使用量の和がポリソルベート80として基準値以下でなければならない。また、低カロリー食品としての特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。

カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品：菓子類は含まない。

非熟成チーズ：マスカルポーネ、モッツアレラなど熟成過程を経ずに製造されるチーズ。

チョコレートドリンク：チョコレート類を原料として製造したもので、そのまま、又は希釈して飲用に供するもの。

菓子の製造に用いる装飾品（糖を主成分とするものに限る。）：菓子や果物などにかける砂糖衣のことで、アイシングやコーティングとして用いられるものである。

焼菓子（洋菓子に限る。）：いわゆる長崎カステラは含むものの、饅頭、煎餅のような和菓子や菓子パンは含まない。

スープ：肉、魚介、野菜などのだしを土台にした汁物であつて、主に飲用に供する食品であり、粉末やペースト状にしたものもこれに含まれる。スープには、コンソメやボルシチなどが該当するが、和風の汁物やパスタソースなどは含まない。

ソース類：果実ソースやチーズソースなどのほか、ケチャップも含む。ただし、菓子などに用いるいわゆるフルーツソースのようなものは含まない。

加糖ヨーグルト：糖類を加えたヨーグルトのことであり、飲用に供するヨーグルトドリンクは含まない。

ポリソルベート60、65及び80についても、同様の使用基準とする。

（2）成分規格について

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の成分規格をそれぞれ別紙2、5、8、11のとおり設定することが適当である。（設定根拠はそれぞれ別紙3、6、9、12、各成分規格（案）とそれぞれ対応する国際規格等との比較は別紙4、7、10、13のとおり。）

コーデックス、米国、EUと日本の比較

食 品	GSFA	GSFA検討段階	米 国 1)				欧州連合 2)		日 本	
	最高使用濃度 (mg/kg)		Polysorbate 60 食品、最高使用濃度	Polysorbate 80 食品、最高使用濃度	Polysorbate 65 食品、最高使用濃度	Polysorbate 20 食品、最高使用濃度	食 品	最高使用濃度 (g/kg)	対象食品案	最大使用濃度(g/kg)
01.3.2 Beverage whiteners [飲料ホワイトナー]	4,000	採択	milk or cream substitute in beverage coffee 0.4%						乳脂肪代替食品	5.0
01.4.4 Cream analogues [クリーム類似品]飲料ホワイトナー以外の植物油と水のエマルジョン、植物油脂肪のホイップクリーム等	5,000	採択	milk or cream substitute in beverage coffee 0.4%		milk or cream substitute in beverage coffee 0.4%		Milk and cream analogues	5	乳脂肪代替食品	5.0
01.5.2 Milk and cream powder analogues [粉乳及び粉末クリーム類似製品]飲料ホワイトナー以外の油脂と水のエマルジョン及び乾燥物、模倣乾燥クリームミックス、スキムミルクと粉末植物油の混合物	4,000	採択	milk or cream substitute in beverage coffee 0.4%		milk or cream substitute in beverage coffee 0.4%		Milk and cream analogues	5	乳脂肪代替食品	5.0
01.6.1 Unripened cheese [未熟成チーズ]	80	検討中		cottage cheese, lowfat cottage cheese 0.008%					非熟成チーズ	0.080
01.7 Dairy-based desserts (e.g., ice cream, ice milk, pudding, fruit or flavoured yoghurt) [乳性デザート類(例えば、アイスクリーム、アイスマルク、プディング、フルーツ又は着香ヨーグルト)ゼリーで固めた牛乳、チョコレートムース等も含まれる]	3,000	採択		ice cream, ice milk, fruit sherbet, nonstandardized frozen desserts 0.1%	ice cream, ice milk, fruit sherbet, nonstandardized frozen desserts 0.1%				アイスクリーム類 加糖ヨーグルト 洋生菓子	3.0
02.1.2 Vegetable oils and fats [植物油及び脂肪]	5,000	採択		shortening or oil 1%; whipped edible oil topping (2.3) 0.4%; shortening 1% (nonstandardized baked goods, baking mixes, icings, fillings, toppings, frying of foods向け)	whipped edible oil topping (2.3) 0.4;		Fat emulsions for baking purpose		ショートニング	5.0

02.1.3 Lard, tallow, fish oil, and other animal fats	5,000	採択									
02.2.1.3 Blends of butter and margarine	5,000	採択									
02.2.2 Emulsions containing less than 80% fat	5,000	採択									
02.3 Fat emulsions mainly of type oil-in-water, including mixed and/or flavoured products based on fat emulsions	5,000	採択									
02.4 Fat-based desserts excluding dairy-based dessert products of food category 01.7	3,000	採択									
03.0 Edible ices, incl.sherbet and sorbet [シャーベット及びsobetを含め食用氷]	1,000	採択					Edible ices	1	氷菓		1.0
04.1.2.8 Fruit preparations, including pulp, purees, fruit toppings and coconut milk	1,000	検討中									
04.1.2.9 Fruit-based desserts, incl. fruit-flavoured water-based desserts [果実の香りを付けた水を主成分とするデザートを含め、果実を主成分とするデザート]	3,000	採択		nonstandardized frozen desserts 0.1%	nonstandardized frozen desserts 0.1%		Desserts	3	洋生菓子		3.0
04.2.2.3 Vegetables(incl.mushrooms & fungi, roots & tubers, pulses & legumes [(incl.soybeans)], & aloe vera) & seaweeds in vinegar, oil, or brine [酢、油、塩漬、醤油漬した野菜(マッシュルーム、キノコ類、根茎及び塊茎、豆類[大豆を含む]、及びアロエベラを含む)及び海藻類]	500	検討中		pickled and pickle products 500 mg/kg					野菜及び海藻の漬物		0.50
04.2.2.3 Vegetables(incl.mushrooms & fungi, roots & tubers, pulses & legumes [(incl.soybeans)], & aloe vera) & seaweeds in vinegar, oil, or brine [缶詰又は瓶詰め(殺菌した)野菜(マッシュルーム、キノコ類、根茎及び塊茎、豆類[大豆を含む]、及びアロエベラを含む)及び海藻類]	30	検討中		canned spiced green beans (dill oil) 30 ppm					野菜・海藻の缶詰及び瓶詰め		0.030

04.2.2.6 Vegetable (incl.mushrooms & fungi, roots & tubers, pulses & legumes [(incl. soybeans)], & aloe vera), seaweed, other than 04.2.2.5 & nut and seed pulps and prep.(e.g., vegetable desserts etc.) [4.2.2.5(野菜のピューレ、ピーナッツバター等)以外の野菜(マッシュルーム、キノコ類、根茎及び塊茎、豆類[大豆を含む]、及びアロエベラを含む)、海藻類及びナッツ・種実果肉の調製品(例えば野菜起源のデザート、ソース、甘味漬野菜)。あんが含まれる。]	3,000	採択								
05.1.2 Cocoa mixes (syrops) [ココアミックス(シロップ)]酵素分解したもの	500	採択	chocolate flavored syrups 0.05%						チョコレートドリンク	0.50
05.1.3 Cocoa-based spreads, incl. Fillings [フィリングを含めココアを主成分とするスプレッド]	1,000	採択	cacao products 0.5%						フラワーベースト(ココア及びチョコレート)を主要原料とし、これに砂糖、油脂、粉乳、卵、小麦粉等を加え、加熱殺菌してペースト状とし、パンまたは菓子に充てんまたは塗布して食用に供するものに限る。]	1.0
05.1.4 Cocoa and chocolate prods [ココア及びチョコレート製品]	5,000	採択	standardized cacao products 0.5%						ココア及びチョコレート製品	5.0
05.1.5 Imitation chocolate, chocolate substitute products	5,000	採択								

05.2 Confectionery incl hard & soft candy, nougat, etc other than 05.1, 05.3, 05.4, [硬質及び軟質のキャンディ、ヌガー等を含め、05.1(ココア及びチョコレート製品)、05.3(ガム)及び05.4(トッピング)以外の菓子]	1,000	採択	artificially sweetened gelatin desserts and their mixes 0.5% (dry weight base); sugar-based gelatin desserts mixes (natural & artificial colors 製剤経由) 0.5%; artificially sweetened gelatin dessert mixes(natural & artificial colors 製剤経由) 3.6%	gelatin desserts and their mixes 0.082% (dry weight base)					あめ類	1.0
05.3 Chewing gum [チューインガム]	5,000	採択					chewing gum	5	チューインガム	5.0
05.4 Decorations (e.g., for fine bakery wares), toppings (non-fruit) and sweet sauces [飾り付け、たとえば高級ベーカリー製品用の、トッピング(非果実系)及びスイートソース]	3,000	採択	nonstandardized confectionery coatings 0.5%; cake icing and cake fillings 0.32%; sugar-type confectionery coatings 0.2%		cake icing and cake fillings 0.32%				菓子に用いる糖を主成分とする菓子に用いる装飾品	3.0
06.4.2 Dried pastas and noodles and like products [乾燥パスタ及びめん類、及び類似製品]	5,000	検討中								
06.4.3 Pre-cooked pastas and noodles and like products	5,000	検討中								
06.5 Cereals and starch based desserts (e.g., rice pudding, tapioca pudding) [穀類及びでん粉を主成分とするデザート(たとえば、米のプディング、タピオカプディング)]	3,000	採択		nonstandardized frozen desserts 0.1%	nonstandardized frozen desserts 0.1%		Desserts	3	洋生菓子	3.0
06.6 Batters (e.g., for breading or batters for fish or poultry)	5,000	採択								

07.1.1 Breads and rolls [パン及びロールパン]	3,000	検討中	yeast-leavend bakery products 0.5%							
07.1.2 Crackers, excluding sweet crackers [甘味クラッカー以外のクラッカー] イースト不使用	5,000	検討中	yeast-leavend bakery products						焼菓子(洋菓子に限る。)	3.0
07.1.3 Other ordinary bakery products (e.g., bagles, pita, English muffins) [他の通常のベーカリー製品(たとえば、ペーグル、ピタ、イングリッシュマフィン)イースト不使用]	10,000	検討中	yeast-leavend bakery products 0.5%							
07.1.4 Breads-type products, incl. bread stuffing and bread crumbs [ブレッドスタッフィング(ロースターキーなどの詰め物)及びパン小片(クルトン)を含む、パン製品]	5,000	検討中	yeast-leavend bakery products 0.5%							
07.1.5 Steamed bread and buns [蒸しパン及びブドウパン]	5,000	検討中								
07.1.6 Mixes for bread and ordinary bakery wares [パン及びベーカリー製品ミックス]	5,000	検討中	yeast-leavend bakery products 0.5%							
07.2 Fine bakery wares (sweet, salty, savoury) and mixes [高級ベーカリー製品(甘い、塩味、セーボリー), ミックス]	5,000	検討中	cake (7.2.1) and cake mixes (7.2.3) 0.46%; yeast-leavend bakery products 0.5%	cake (7.2.1) and cake mixes (7.2.3) 0.32%		Fine bakery wares	3	焼菓子(洋菓子に限る。), 洋生菓子、ミックスパウダー(焼菓子及び洋生菓子の製造に用いるものに限る。)	3.0	
08.2 Processed meat, poultry and game products in whole pieces or [枝肉又はカット肉の加工食肉、食鳥肉及び猟獣鳥肉製品]	5,000	採択								
08.3 Processed comminuted meat, poultry, and game prods. [加工した、細断食肉、食鳥肉、及び猟獣鳥肉製品]	5,000	採択								

8.4 Edible casings (e.g., sausage casings) [可食ケーシング(たとえば、ソーセージのケーシング)]	1,500	採択								
10.4 Egg-based desserts(e.g., custard) [卵を主成分とするデザート(例、カスタード)]	3,000	採択	sugar-based pudding mixes 0.5%						洋生菓子	3.0
12.1 Salt [食塩]	10	採択		coarse crystal sodium chloride 10ppm					その他の食品	0.020
12.2.1 Herb and spices [ハーブ及び香辛料]	2,000	検討中								
12.2.2 Seasonings (incl. salt substitutes), & condiments (e.g.,seasoning for instant noodles) [(食塩代替品を含む)調味料、及び薬味料(例、即席麺用調味料)]	5,000	採択							即席麺の添付調味料 (韓国からの要請)	5.0
12.5 Soups and broths [スープ及びブロス]	1,000	採択					Soup	1	スープ	1.0
12.6.1 Emulsified sauces (e.g.,mayonnaise, salad dressing) [乳化ソース類(例、マヨネーズ、サラダドレッシング)]	3,000	採択	dressing 0.3%				Emulsified sauces	5	マヨネーズ ドレッシング	3.0
12.6.2 Non-emulsified sauces (e.g.,ketchup, cheese sauce, cream sauce, brown gravy) [乳化していないソース(例、ケチャップ、チーズソース、クリームソース、褐色グレービー)]	5,000	採択		barbecue sauce (natural and artificial color 経由) 0.005%					ソース類	5.0
12.6.3 Mixes for sauces and gravies [ソース及びグレービーのミックス]	5,000	採択								

12.6.4 Clear sauces (例、魚醤)	5,000	採択								
12.7 Salads (e.g., macaroni salad, potato salad) and sandwich spreads (excl. cocoa- and nut-based spreads) [サラダ(たとえば、マカロニサラダ、ポテトサラダ)、及びサンドイッチスプレッド(04.2.2.5若しくは05.1.3のカカオ、ナッツを主原料とするスプレッドを除く)]	2,000	採択								
12.9.5 Protein prods [たん白質製品]	4,000	採択								
13.3 Dietetic foods intended for special medical purposes (excluding products of food category 13.1) [特定の治療目的の規定食品] 13.3.1は、13.3としてまとめて採択された。	1,000	採択								
13.4 Dietetic formulae for slimming purposes and weight reduction [痩身及び減量目的の配合食品]	1,000	採択					Dietetic foods for weight control	1	低カロリー食品に関する特別用途表示の許可または承認を受けた食品	
13.6 Food supplements [栄養補助食品]	25,000	採択		vitamin-mineral preparation 175-475mg/recommended daily dose					カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品	25
14.1.4 Water-based flavoured drinks, including "sport," "energy," or "electrolyte" drinks and particulated drinks	500	採択								

14.2.6 Distilled spiritous beverage [蒸留酒]追加され、採択された食品分類	120	採択								
14.2.7 Aromatized alcoholic beverages (e.g., beer, wine, & spiritous cooler-type beverages, low alcoholic refreshers) [香り付けしたアルコール飲料(例、ビール、ワイン、蒸留したクーラー酒、低アルコールリフレッシュャー)]	120	採択								
16.0 Composite foods—foods that could not be placed in categories 01-15 [複合食品—食品分類01-15に分類されないもの]	1,000	検討中								

- 1) polysorbate 60, 80, 65、及び sorbitan monostearate 組合せ使用時は合計量として単独使用時の最高使用濃度が適用される
2) polysorbate 60, 80, 65、20組合せ使用時の使用濃度は合計量として単独使用時の最高使用濃度が適用される

(別紙2)

ポリソルベート 20
Polysorbate 20
Polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate

[9005-64-5]

定 義 本品は、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、酸化エチレン約 20 分子を縮合させたものである。

含 量 本品は、オキシエチレン基 (-OCH₂CH₂=44.05) 70.0~74.0%を含む。

性 状 本品は無〜だいたい黄色の油状の液体で、わずかに特異なおいがある。

確認試験 (1) 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

- (2) 本品 0.10g を量り、フラスコに入れ、水酸化ナトリウム・メタノール溶液(1→50)2ml を加え、還流冷却器を付け、水浴中で 30 分間加熱する。還流冷却器から三フッ化ホウ素・メタノール試液 2ml を加え、30 分間加熱する。次に還流冷却器からヘプタン 4.0ml を加えて 5 分間加熱する。冷後、飽和塩化ナトリウム溶液 10ml を加えて約 15 秒間振り混ぜ、飽和塩化ナトリウム溶液を加え、上層をフラスコの口まで上昇させる。上層 2ml をとり、水 2ml で 3 回洗った後、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水したものを検液とする。別に、ラウリン酸メチル 0.05g、パルミチン酸メチル 0.05g、ステアリン酸メチル 0.08g 及びオレイン酸メチル 0.10g を量り、ヘプタンを加えて 50ml とし、比較液とする。検液及び比較液をそれぞれ 1μl ずつ量り、次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行うとき、主としてラウリン酸メチルに対応するピークを認める。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.25mm、長さ 30m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 0.5 μm の厚さで被覆したもの。

カラム温度 80℃から毎分 10℃で昇温し、220℃に到達後、40 分保持する。

注入口温度 250℃

検出器温度 250℃

注入方式 スプリット (50 : 1)

キャリアーガス 窒素又はヘリウム

流量 ラウリン酸メチルのピークが約 10 分後に現れ、ステアリン酸メチルとオレイン酸メチルが分離するように調整する。

純度試験 (1) けん化価 40~55 (2.0g, 香料試験法)

(2) 酸価 2.0 以下 (香料試験法)

(3) 水酸基価 96~108 (油脂類試験法)

(4) 鉛 Pb として 2.0 μg/g 以下 (5.0 g, 第 1 法)

(5) ヒ素 As₂O₃ として 4.0 μg/g 以下 (0.50 g, 第 3 法, 装置 B)

(6) 酸化エチレン 1.0 μg/g 以下, ジオキサン 10 μg/g 以下

本品約 1g を専用バイアル瓶に精密に量り、水 1ml を正確に加え、検液とする。別に、ポリソルベート用酸化エチレン・テトラヒドロフラン試液 2.5ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。さらに、この 1ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とし、酸化エチレン標準原液とする。また、ジオキサン約 1g を精密に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 1ml を正確に量り、水を加え

て正確に 200 ml とし、ジオキサン標準原液とする。酸化エチレン標準原液 5ml 及びジオキサン標準原液 10ml を正確に量り、水を加えて正確に 50ml とし、標準液とする。本品約 1 g を専用バイアル瓶に精密に量り、標準液 1 ml を正確に加え、比較液とする。検液及び比較液を密栓し、加温しながら均一となるまでかくはんし、次の条件でヘッドスペースガスクロマトグラフィーを行う。検液の酸化エチレン及びジオキサンのピーク面積 A_{Te} 及び A_{Td} 並びに比較液の酸化エチレン及びジオキサンのピーク面積 A_{Re} 及び A_{Rd} を測定し、次式により試料中の酸化エチレン及びジオキサンの量を求める。

$$\text{酸化エチレンの量} = \frac{A_{Te} \times C_e}{(A_{Re} \times W_T) - (A_{Te} \times W_R)} \quad (\mu\text{g/g})$$

ただし、 W_T : 検液中の試料採取量(g)
 W_R : 比較液中の試料採取量(g)
 C_e : 比較液に添加された酸化エチレンの量(μg)

$$\text{ジオキサンの量} = \frac{A_{Td} \times C_d}{(A_{Rd} \times W_T) - (A_{Td} \times W_R)} \quad (\mu\text{g/g})$$

ただし、 W_T : 検液中の試料採取量(g)
 W_R : 比較液中の試料採取量(g)
 C_d : 比較液に添加されたジオキサンの量(μg)

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.25mm、長さ 60 m のガラス又は石英製の細管に、ガスクロマトグラフィー用 25%-ジフェニル-75%-ジメチルポリシロキサンを 1.4 μm の厚さで被覆したもの。

カラム温度 40°C で 10 分間保持し、その後毎分 10°C で昇温し、100°C に到達後、10 分間保持する。次に毎分 20°C で 230°C まで昇温する。

注入口温度 150°C 付近の一定温度

検出器温度 250°C 付近の一定温度

注入方式 スプリット (20:1)

キャリアーガス ヘリウム又は窒素

流量 ジオキサンのピークが約 22 分後に現れるように調節する。

ヘッドスペースサンプラーの操作条件

バイアル内平衡温度 70 °C

バイアル内平衡時間 45 分

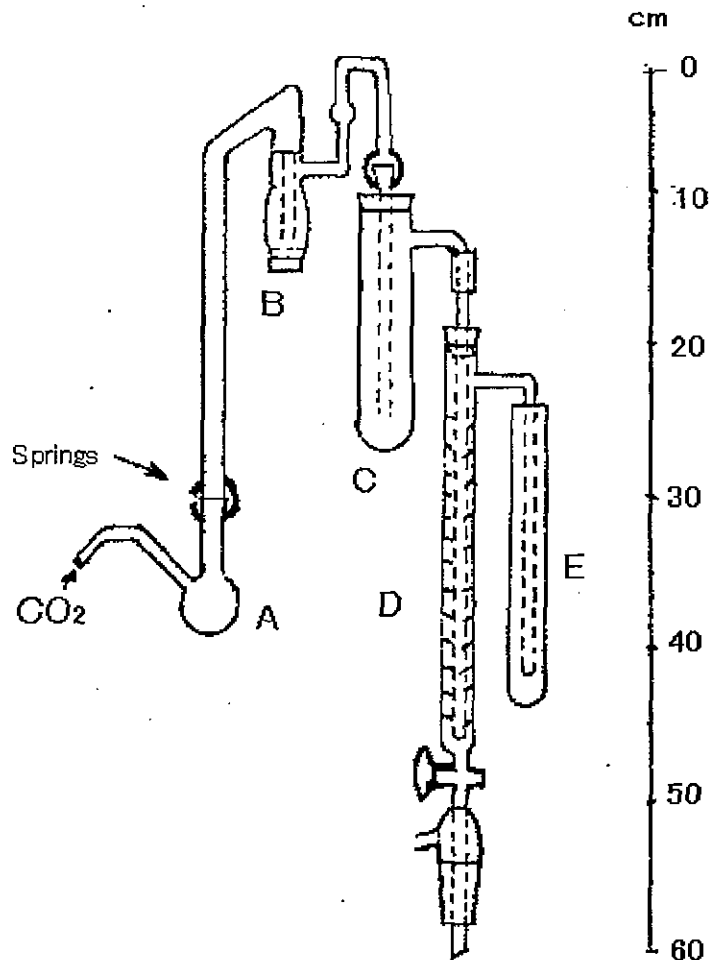
注入ライン温度 80 °C

注入量 1.0ml

カラム選定 標準液 1.0ml を専用バイアル瓶に量り、用時調製した 2mg/L アセトアルデヒド水溶液 0.10ml を加える。密栓し、加温しながら均一となるまでかくはんし、上記の条件で試験するとき、アセトアルデヒド、酸化エチレン、ジオキサンの順に溶出し、それぞれのピークが完全に分離するものを用いる。

水分 3.0%以下 (1g, 逆滴定)
 強熱残分 0.25%以下 (5g, 800°C, 15分)
 定量法 (1)装置 概略は、次の図による。

- A: 側管付反応フラスコ (直径 28 mm, 12/18 のすり合わせ。二酸化炭素導入管の内径 1 mm。)
- B: 冷却捕集管 (冷却管の内径 9 mm, 捕集管への導入部の内径 2 mm。吸収管 C への接続部は 7/15 のすり合わせで内径 2 mm の管。)
- C: 吸収管 (内径 14 mm)
- D: 吸収管 (内管の外径 8 mm, 蛇管の底部の開口 2 mm, 蛇管は 1.75 mm 23 段, 1 段 8.5 mm。外管の内径約 12.5 mm で, 蛇管の最上段の部分から 7 cm 上に側管付。側管の内径 3.5 mm で底部の開口は 2 mm。活栓はシリコーングリースを塗っておく。)
- E: 最終吸収管



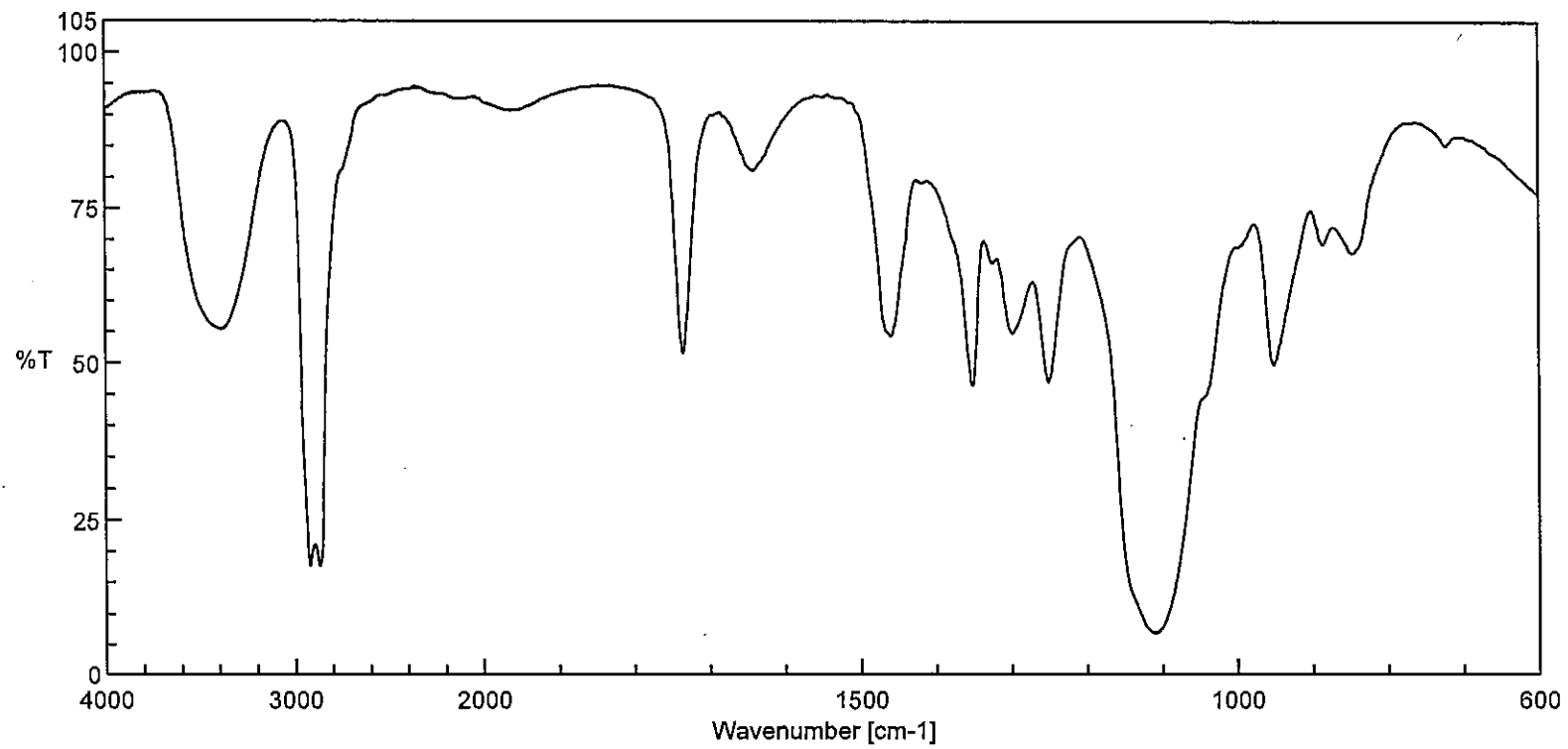
(2) 操作法 冷却捕集管 B に赤リン 0.06g を水 100 ml に懸濁したものを満たし, 吸収管 C に硝酸銀・エタノール試液 10 ml, 吸収管 D にオキシエチレン測定用臭素・臭化カリウム試液 15 ml, 吸収管 E にヨウ化カリウム溶液 (1 → 10) 10 ml をそれぞれ

れ正確に入れる。試料約 0.065g を精密に量り、反応フラスコ A に入れ、ヨウ化水素酸 10 ml と沸騰石を加え、反応フラスコ A を冷却捕集管 B に接続し、二酸化炭素をほぼ 1 秒間に泡が一つ出る速度で装置内に流す。反応フラスコ A を油浴中でゆっくりと 140～150℃ に加熱し、この温度で 40 分以上反応させる。冷却捕集管 B 内のくもりが消え、吸収管 C の上清がほとんど完全に澄明になるまで加熱する。反応終了 5 分前に吸収管 C を水浴中で 50～60℃ に加温し、溶存するオレフィン完全に留去する。分解反応終了後、吸収管 D、C を注意してこの順にはずし、その後、二酸化炭素の供給を止め、反応フラスコ A を油浴からはずす。吸収管 D の下の接続部を、あらかじめ水 150 ml とヨウ化カリウム溶液 (1 → 10) 10 ml を入れた 500 ml のヨウ素瓶に接続する。吸収管 E をはずし、吸収管 D の側管を水で洗い、洗液を吸収管 E に合わせる。吸収管 D の内溶液をヨウ素瓶に注ぎ、吸収管 D の内管及び蛇管を水で洗う。吸収管 E の内容をヨウ素瓶に加え、吸収管 E を水で洗いヨウ素瓶に合わせ、密栓して 5 分間放置する。希硫酸 5 ml を加え、直ちに 0.05 mol/L チオ硫酸ナトリウムで滴定する (指示薬 デンプン試液 2 ml)。別に空試験を行い補正する。吸収管 C の内容をフラスコに移し、吸収管 C を水で洗い、水を加えて 150 ml とし、加熱沸騰させる。冷後、0.05 mol/L チオシアン酸アンモニウム溶液で滴定する (指示薬 オキシエチレン測定用硫酸アンモニウム鉄(III)試液 3 ml)。別に空試験を行い補正する。次式により、試料中のオキシエチレン含量を計算する。

$$\text{オキシエチレンの含量} = \frac{(B-S) \times 0.05 \times 2.203}{W} + \frac{(B'-S') \times 0.05 \times 4.405}{W} (\%)$$

- ただし、B : 空試験における 0.05 mol/L チオ硫酸ナトリウム酸溶液の消費量 (ml)
 S : 本試験における 0.05 mol/L チオ硫酸ナトリウム酸溶液の消費量 (ml)
 B' : 空試験における 0.05 mol/L チオシアン酸アンモニウム溶液の消費量 (ml)
 S' : 本試験における 0.05 mol/L チオシアン酸アンモニウム溶液の消費量 (ml)
 W : 試料採取量 (g)

ポリソルベート20



一般試験法

核磁気共鳴スペクトル測定法

核磁気共鳴（以下「NMR」という。）スペクトル測定法は、静磁場に置かれた物質の構成原子核がその核に特有の周波数のラジオ波に共鳴して低エネルギーの核スピン状態から高エネルギーの核スピン状態に遷移することによってラジオ波を吸収する現象を利用したスペクトル測定法であり、得られる化学シフト、スピンスピン結合定数、シグナル面積強度、緩和時間のパラメーターを利用し、確認試験、純度試験、定量法等に用いる。なお、測定対象とする核は主に ^1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{31}P などである。

本試験法における化学シフト（ δ ）は、次の通りとする。

$$\delta = \frac{\nu_S - \nu_R}{\nu_R} + \delta_R$$

ν_S ：試料核の共鳴周波数

ν_R ：基準核の共鳴周波数

δ_R ：基準核の化学シフト（0でない場合）

化学シフトは、通例、基準物質（基準核）のシグナルの位置を0としたppm単位で表す。

装 置

NMRスペクトルの測定は次のいずれかの装置による。

- (1) パルスフーリエ変換NMR (FT-NMR) スペクトル測定装置
概略は、図1による。

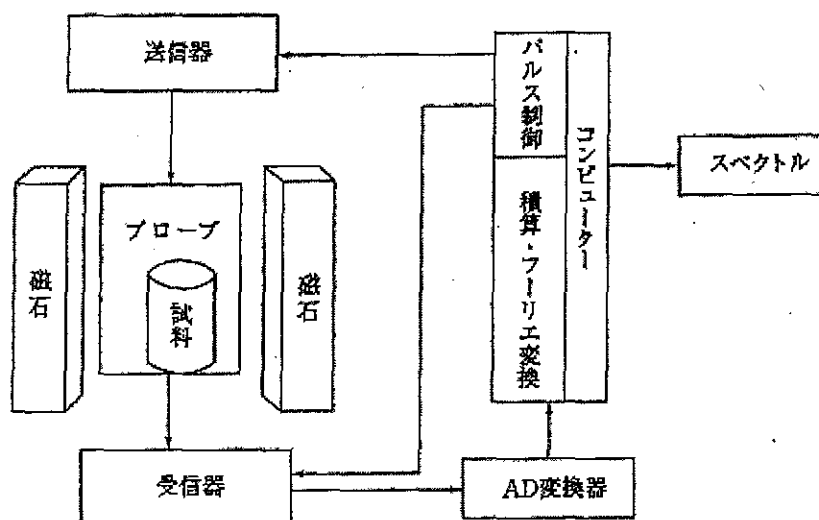


図1

- (2) 連続波NMR (CW-NMR) スペクトル測定装置
概略は図2による。

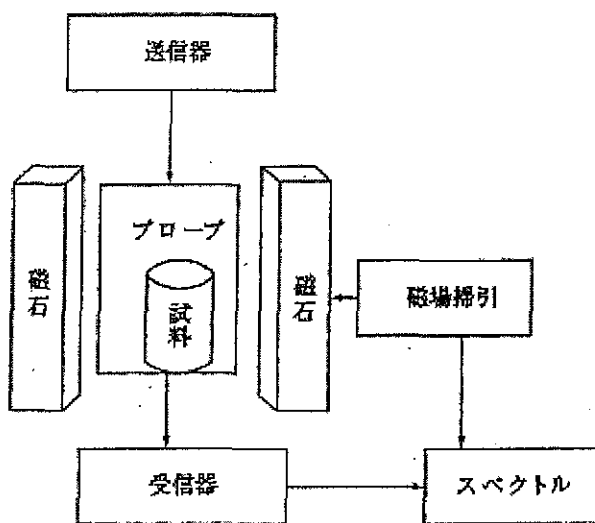


図2

操作法

検液の調製は、別に規定する方法による。装置の感度及び分解能をエチルベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン又はアセトアルデヒドのNMR 測定用重水素化溶媒溶液などを用いて至適条件に調整した後、通例、次の方法でスペクトルを測定する。

(1) 試料を溶媒に溶かし、少量の基準物質を加え、その溶液をNMR 試料管に注入する内部基準法、又は基準物質の溶液を封入した細管を検液とともにNMR 試料管に入れる外部基準法のいずれかの方法で用意した試料管をNMR プローブに設置して測定する。検液は完全に均一な溶液であることが望ましい。特に、固形の異物の混入があると良いスペクトルが得られない。測定溶媒としては、通例NMR 測定用重水素化溶媒を用いる。溶媒の選択に当たっては、(i) 試料のシグナルと重なるシグナルを示さないこと、(ii) 試料をよく溶かすこと、(iii) 試料と反応しないことなどを考慮する必要がある。更に、溶媒の種類、溶液の濃度、重水素イオン濃度などにより化学シフトが変化することがあり、また、試料溶液の粘度が高い場合には分解能が低下するので注意する。

(2) 基準物質としては、NMR測定用試薬を用いる。通例、 ^1H 、 ^{13}C いずれも測定溶媒として有機溶媒を用いた場合はテトラメチルシラン (TMS) を、重水を用いた場合は3-トリメチルシリルプロパンスルホン酸ナトリウム (DSS) 又は3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 (TSP) を用いる。その他の核では、 ^{15}N はニトロメタン、 ^{19}F はトリクロロフルオロメタン、 ^{31}P はリン酸などを用いる。また、基準物質を入れずに、重水素化溶媒中の残留プロトンや測定溶媒の ^{13}C の化学シフトを用いることもできる。

また、基準物質のシグナル位置が 0 とできない場合は、その基準物質のあらかじめ定められている化学シフトを用いて補正する。

試薬・試液

オキシエチレン測定用臭素・臭化カリウム試液 臭素・臭化カリウム試液、オキシエチレン測定用を見よ。

オキシエチレン測定用硫酸アンモニウム鉄(III)試液 硫酸アンモニウム鉄(III)試液、

オキシエチレン測定用を見よ。

オレイン酸メチル $C_{19}H_{36}O_2$ 本品は無または微黄色の液体。

屈折率 $n_D^{20} = 1.452$

比重 0.88

核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム 重水素化クロロホルム, 核磁気共鳴スペクトル測定用を見よ。

酸化エチレン・テトラヒドロフラン試液, ポリソルベート用 本品は, 無色透明の液体である。揮発性が高いため, 開封後速やかに操作する。

含量 本品は, 1,000ml 中酸化エチレン(C_2H_4O)約 44.05g を含む (1mol/L)。

定量法 外径 2mm のガラス管に, ドライアイスを入れたメタノールで冷却した本品を入れ, フッ素樹脂製のシールテープで密封する。ドライアイスを入れたメタノールで冷却しておいた核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルムを外形 5mm の NMR 管に入れ, 更に本品を入れたガラス管を入れてふたをし, 密閉する。直ちに 1H 核磁気共鳴スペクトルを測定する。本品のシグナル面積強度 (2.85ppm 付近) のを 1 としたときのテトラヒドロフランのシグナル面積強度 (3.95ppm 付近) を A とする。次式により, 酸化エチレンの含量を求める。

$$\text{酸化エチレン (C}_2\text{H}_4\text{O) の含量} = \frac{11.01}{12.24 + 20.26 \times A} \times 1,000 \text{ (g/L)}$$

重水素化クロロホルム, 核磁気共鳴スペクトル測定用 $CDCl_3$ 核磁気共鳴スペクトル測定用に製造したもの。

臭素・臭化カリウム試液, オキシエチレン測定用 臭素 1 ml を, 臭化カリウム 5g で飽和した酢酸 300 ml に加える。用時調製する。

硝酸銀・エタノール試液 硝酸銀 15 g を水 50 ml に溶かし, エタノール 400 ml を加えて混合し, 硝酸数滴を加え, 褐色瓶に保存する。

ステアリン酸メチル $C_{19}H_{38}O_2$ 本品は白または黄色の結晶状の塊。

融点 38°C 付近

パルミチン酸メチル $C_{17}H_{34}O_2$ 本品は白または黄色の結晶状の塊。

屈折率 $n_D^{20} = 1.451$

融点 30°C 付近

ポリソルベート用酸化エチレン・テトラヒドロフラン試液 酸化エチレン・テトラヒドロフラン試液, ポリソルベート用を見よ。

ラウリン酸メチル $C_{13}H_{26}O_2$ 本品は無または黄色の液体。

屈折率 $n_D^{20} = 1.431$

比重 0.87

融点 5°C付近

硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液, オキシエチレン測定用 硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)12水和物 8 g を水に溶かし, 100 ml とする。

成分規格案の設定根拠 (ポリソルベート20)

主に、JECFA 規格及び FCC 規格を参考とし、EU の食品添加物規格、医薬品添加物規格(2003)、NF(National Formulary 24)及び EP(5.0)規格も参考に成分規格案を設定した。

性状 JECFA では「lemon to amber coloured oily liquid」、FCC では「yellow to amber colored liquid」、医薬品添加物規格では「微黄色～黄色の液」としている。純度の高い脂肪酸を使用すると、ほぼ無色のものが得られる事実及び第 15 改正日本薬局方ではポリソルベート 80 の「Amber」をだいたい黄色と記載していることから、無～だいたい黄色とした。

確認試験

- (1)JECFA, EU では、IR で partial fatty acid of polyoxyethylated polyol の特徴を示すとしているが、EP では、5.0 より、参照スペクトルが採用されており、参照スペクトルとの比較を確認試験として用いることが可能と考えられる。本規格案では、より簡便に確認が可能な参照スペクトルを採用した。
- (2)ポリソルベート間の区別を明らかにするため、EP に採用されているガスクロマトグラフィーを用いた構成脂肪酸の確認試験を準用した。

純度試験

- (1)けん化価 JECFA 及び FCC 等では、けん化価は 40～50 である。一方、医薬品添加物規格は 43～55 である。純度の高いラウリン酸を使うほど、50 を超える可能性があるため、規格を 40～55 とした。
- (2)酸価 JECFA 及び FCC では、酸価は 2 以下である。医薬品添加物規格は 4.0 以下であるが、製品の試験結果からも問題が無いと思われたので、有効数字を他の食品添加物の成分規格に合わせ、2.0 以下とした。
- (3)水酸基価 日本の医薬品添加物規格では、規格化されていないが、他の規格ではすべて同一の規格値が設定されており、それを採用した。
- (4)鉛 JECFA 及び FCC での規格値は、Pb として 2 mg/kg 以下である。本規格案では国際的な規格値を採用し「Pb として 2.0µg/g 以下」とした。
- (5)ヒ素 JECFA 及び FCC では、設定されていないが、医薬品添加物規格では As₂O₃ として 2 µg/g、EU では 3 µg/g (As) であることから、規格値は As₂O₃ として 4.0 µg/g とした。
- (6)酸化エチレン及びジオキサンの残留限度 ポリソルベートは酸化エチレンを原料とし、反応時にジオキサン(酸化エチレンが 2 分子で環状になった構造)が副生すると考えられる。JECFA では、ポリソルベート 20 及び 80 について、ジオキサンの残留

試験は設定していないが、ポリソルベート 60 及び 65 には設定していること、FCC では 4 種のポリソルベートに設定していることから、ジオキサンの残留限度試験を採用した。さらに、EU 及び EP では、ジオキサンとともに、酸化エチレンの残留試験を設定しており、JECFA では、酸化エチレンの限度値を設定していないが、ジオキサンと酸化エチレンの同時分析が可能な方法を用いていることから、酸化エチレンの残留試験を採用することとした。試験方法は、簡便で、完成度が高い EP 法を採用した。ただし、ピークの分離が不十分であったため、カラム及び昇温条件を変更した。規格値については、EU では酸化エチレン 0.2mg/kg 以下、ジオキサン 5mg/kg 以下であるが、試験法を採用した EP では酸化エチレン 1mg/kg 以下、ジオキサン 10mg/kg 以下であること、また、JECFA 及び FCC ではジオキサン 10mg/kg 以下としていることから、酸化エチレン 1.0 μ g/g 以下、ジオキサン 10 μ g/g 以下を採用した。

水分 JECFA の規格値は 3%、FCC の規格値は 3.0% 以下であり、本規格では「3.0% 以下」とした。

強熱残分 JECFA 及び FCC の規格値は 0.25% 以下であり、試料 5g、温度 800°C、加熱時間 15 分としている。本規格では、国際的な規格値を採用し、「0.25% 以下(5g, 800°C, 15 分)」とした。

定量法 JECFA, FCC, EU で規格設定されており、JECFA, FCC 法を採用した。

JECFA, FCC 等では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

確認試験

赤外吸収スペクトル及びガスクロマトグラフィーを用いた脂肪酸の確認試験を採用したため、他の確認試験（溶解性、チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルトによる呈色反応、臭素試液による不飽和の確認、水酸化ナトリウムと塩酸を用いた脂肪酸の定性試験、構成脂肪酸重量及び構成脂肪酸の酸価）は採用しなかった。

純度試験

JECFA 及び FCC に倣い、鉛試験を設定したため、重金属試験は採用せず、1 つの規格でしか設定されていない過酸化価試験、pH 試験等についても採用しなかった。

ポリソルベート20	規格案	JECFA	FGC	EU	医薬品添加物規格	NF	EP 5.0
性状	本品は無～だいだい黄色の油状の液体で、わずかに特異なおいがある。	lemon to amber colored, 油状の液体(25°C)。かすかに特異なおいがある。	yellow to amber colored, 液体水、アルコール、酢酸エチル、メタノール、ジオキサンに溶解、鉱物油およびミネラルスピリットには不溶	lemon to amber colored, 油状の液体(25°C)。かすかに特異なおいがある。	微黄色～黄色の液で、わずかに特異なおいがある。水、メタノール、エタノール(95)と混和し、ジエチルエーテルに溶けにくい。	-	yellow to brownish-yellow, 油状の液体、透明又は僅かに乳白光を發する液体。水、エタノール、酢酸エチル、メタノールに溶けやすく、脂肪油又は液体パラフィンに溶けにくい。
確認試験							
赤外吸収スペクトル	参照スペクトル	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル特有の吸収が見られる。	-	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル特有の吸収が見られる。	-	-	参照スペクトルとの比較
脂肪酸組成	ラウリン酸	-	-	-	-	-	lauric acid 40～60%他
溶解性	設定しない	水、エタノール、メタノール、酢酸エチル、ジオキサンに溶解。石油エーテル、鉱物油に不溶。	-	水、エタノール、メタノール、酢酸エチル、ジオキサンに溶解。石油エーテル、鉱物油に不溶。	-	-	-
チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルトによる呈色反応	設定しない	青色を呈する	-	-	-	-	青色を呈する (チオシアン酸カリウム・硝酸コバルトの呈色反応)
脂肪酸の定性試験	設定しない	強い乳白光を發する	強い乳白光を發する	-	油分を分離する	強い乳白光を發する	-
不飽和度(臭素試液)	設定しない	-	-	-	試液の色は消えない	試液の色は消えない	-
脂肪酸(量, 酸価)	設定しない	約16g, - (ポリオール約81g)	15～17g, 250～275	-	- , 260～275	-	-
純度試験等							
けん化価	40～55(2.0g, 香料試験法)	40～50	40～50	40～50	43～55	40～50	40～50
酸価	2.0以下(香料試験法)	2以下	2以下	2以下	4.0以下	2.2	2.0以下
水酸基価	96～108(油脂類試験法)	96～108	96～108	96～108	-	96～108	96～108
鉛	2.0 μg/g以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下	5mg/kg以下	-	-	-
ヒ素	4.0 μg/g以下 (As ₂ O ₃ として)	-	-	3mg/kg以下	2ppm以下 (As ₂ O ₃ として)	-	-
遊離酸化エチレン	1.0 μg/g以下	-	-	0.2mg/kg以下	-	Organic volatile impurities	1ppm以下
ジオキサン	10 μg/g以下	-	10mg/kg以下	5mg/kg以下	-	Organic volatile impurities	10ppm以下
水分	3.0%以下	3%以下	3.0%以下	3%以下	3.0%以下	3.0%以下	3.0%以下
強熱残分	0.25%以下(5g, 800°C, 15分)	0.25%以下(5g, 800°C, 15分)	0.25%以下(5g, 800°C, 15分)	-	0.25%以下(1g, 600°C, 30分)	0.25%以下(1～2g, 600°C, 恒量)	-
過酸化物質	設定しない	-	-	-	-	-	10.0以下
粘度	設定しない	-	-	-	350～550mm ² /s	-	約400mPa·s (25°C)(性状)
比重	設定しない	-	-	-	d ₂₀ ²⁰ 1.090～1.130	-	約1.10(性状)
pH	設定しない	-	-	-	4.0～7.0(1.0+20)	-	-
重金属	設定しない	-	-	10mg/kg以下	20ppm以下	0.001%以下	10ppm以下
カドミウム	設定しない	-	-	1mg/kg以下	-	-	-
水銀	設定しない	-	-	1mg/kg以下	-	-	-
エチレングリコール	設定しない	-	-	0.25%	-	-	-
灰分	設定しない	-	-	-	-	-	0.25%以下(2g, 600°C, 恒量)
含量 (E.O.付加量%)	70.0～74.0	70.0～74.0	70.0～74.0	70以上	-	-	-

ポリソルベート 60
Polysorbate 60
Polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate

[9005-67-8]

定 義 本品は、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とパルミチン酸でエステル化し、酸化エチレン約 20 分子を縮合させたものである。

含 量 本品はオキシエチレン基 (-OCH₂CH₂=44.05) 65.0~69.5%を含む。

性 状 本品は無~だいたい色の油状の液体又は半ゲル状の物質であり、わずかに特異なおいがある。

確認試験 (1) 本品を、必要があれば加温して溶かし、赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 「ポリソルベート 20」の確認試験(2)を準用する。ただし、主としてステアリン酸メチル及びパルミチン酸メチルに対応するピークを認める。

純度試験 (1) けん化価 45~55 (2.0g, 香料試験法)

(2) 酸価 2.0 以下 (香料試験法)

(3) 水酸基価 81~96 (油脂類試験法)

(4) 鉛 Pb として 2.0 μg/g 以下 (5.0 g, 第 1 法)

(5) ヒ素 As₂O₃ として 4.0 μg/g 以下 (0.50 g, 第 3 法, 装置 B)

(6) 酸化エチレン 1.0 μg/g 以下, ジオキサン 10 μg/g 以下

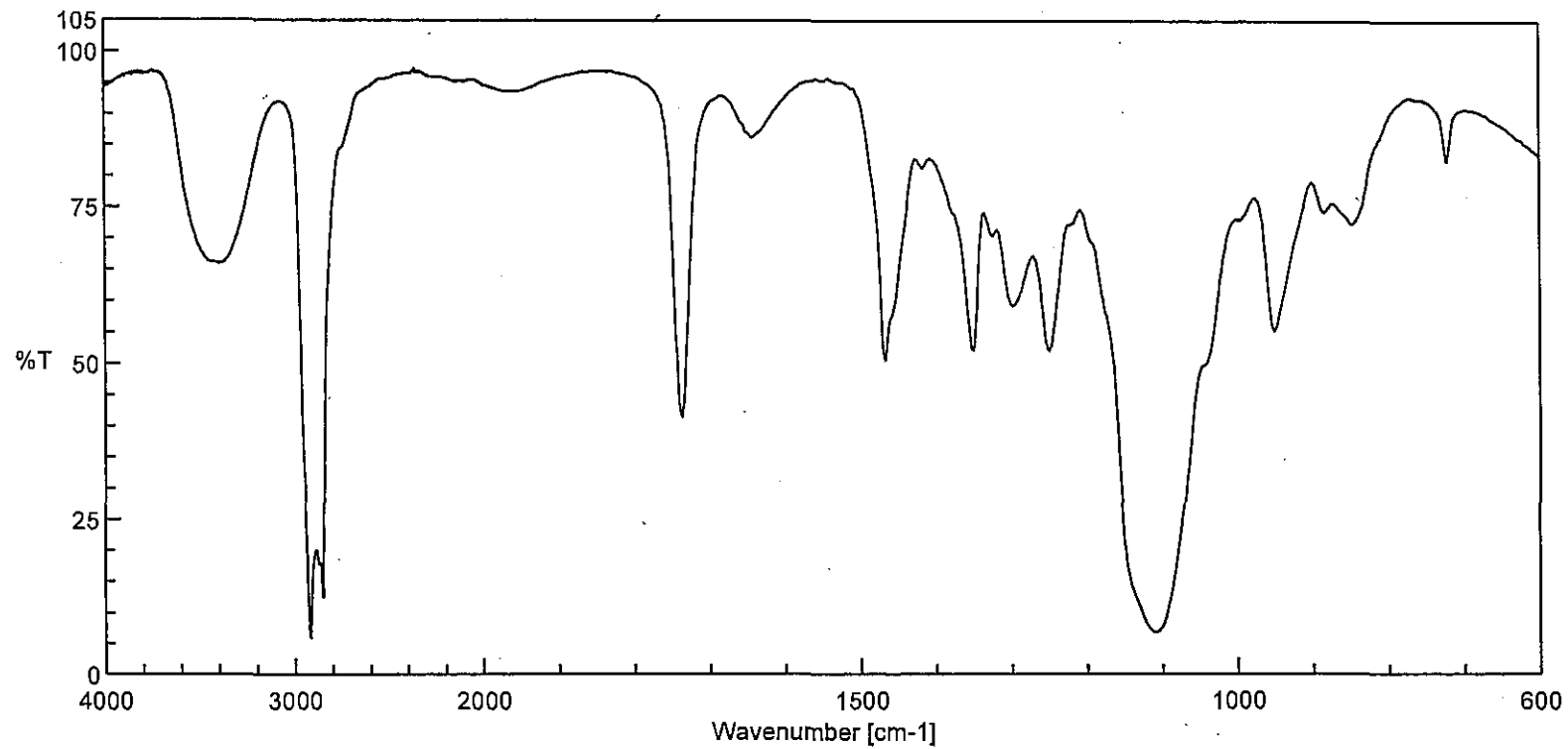
「ポリソルベート 20」の純度試験(6)を準用する。

水 分 3.0%以下 (1g 逆滴定)

強熱残分 0.25%以下 (5g, 800°C, 15 分)

定 量 法 試料約 0.065g を精密に量り、以下「ポリソルベート 20」の定量法を準用する。

ポリソルベート60



成分規格案の設定根拠 (ポリソルベート60)

成分規格(案)は、JECFA及びFCCの規格を中心に、EUの食品添加物規格、医薬品添加物規格(2003)、NF、EP(5.0)の規格を参考に設定した。

JECFAでは、ステアリン酸エステル、FCCはステアリン酸とパルミチン酸のエステルとしている。5試料を分析した結果、いずれの試料もステアリン酸とパルミチン酸を含み、パルミチン酸の比率が高い試料もあったことから、本規格の定義では、「主としてステアリン酸とパルミチン酸でエステル化し・・・」とした。

性状 JECFAでは「lemon to orange coloured oily liquid or semi-gel at 25°」、FCCでは「yellow to orange colored, oily liquid or semigel」、医薬品添加物規格では、「淡黄色～黄色で粘性の液、又は軟膏様の物質」としている。また、純度の高い脂肪酸を使用すると、ほぼ無色のものが得られる事実から、「無～だいたい色の油状の液体、又は半ゲル状の物質」という記載とした。

確認試験 「ポリソルベート20」と同様。

純度試験

- (1)けん化価 JECFAでは、けん化価は41～52であり、FCC、EU、NF及びEPでは45～55である。一方、医薬品添加物規格では43～53である。5ロットの実測値はすべて50を超えていることから、規格を45～55とした。
- (2)酸価 JECFA及びFCC等では、酸価は2.0(又は2)以下(NFは2.2以下)である。製品の試験結果からも問題が無いと思われたので、2.0以下とした。
- (3)水酸基価 日本の医薬品添加物規格では、規格化されていない。JECFAでは90～107であるが、その他の海外の規格値はすべて81～96であるためこの値を採用した。
- (4)鉛、(5)ヒ素、(6)酸化エチレン及びジオキサンの残留限度、水分、強熱残分、定量法については、ポリソルベート20と同様。

JECFA、FCC等では設定されているが、本規格では採用しなかった項目
ポリソルベート20と同様。

ポリソルベート60	規格案	JECFA	FCG	EU	医薬品添加物規格	NF	EP 5.0
性状	無～だいたい色の油状の液体, 又は半ゲル状の物質であり, わずかに特異なおおいがある。	lemon to orange coloured, 油状の液体または半ゲル状(25°C). かすかに特有のおおいがある。	yellow to orange colored, 油状の液体または半ゲル状の水, アルコール, 酢酸エチル, メタノール, ジオキサンに溶解, 鉱物油および植物油には不溶	lemon to orange coloured, 油状の液体または半ゲル状(25°C). かすかに特有のおおいがある。	淡黄色～黄色で粘性の液, 又は軟膏のような物質で, わずかに特異なおおいがある。メタノール, エタノール, アセトン, 又はクロロホルムに極めて溶けやすく, 石油エーテルにはほとんど溶けない。水に澄明又はわずかに混濁して溶ける。本品の水溶液(1→20)のpHは5.5～7.7である。	-	yellowish-brown, ゲル状の物質, 25°C以上になると液体となる。水, エタノール, 酢酸エチル, メタノールに溶けやすく, 植物油又は液体パラフィンに溶けにくい。
確認試験							
赤外吸収スペクトル	参照スペクトル	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル特有の吸収が見られる。	-	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル特有の吸収が見られる。	-	-	参照スペクトルとの比較
脂肪酸組成	ステアリン酸及びパルミチン酸	-	-	-	-	-	stearic acid 40～60%他
溶解性	設定しない	水, 酢酸エチル, アニリン, トルエンに溶解。鉱物油, 植物油に不溶	-	水, 酢酸エチル, トルエンに溶解。鉱物油, 植物油に不溶。	-	-	-
チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルトによる呈色反応	設定しない	青色を呈する	-	-	青色を呈する	-	青色を呈する (チオシアン酸カリウム・硝酸コバルトの呈色反応)
不飽和度(臭素試液)	設定しない	-	-	-	-	試液の赤色は消えない	-
脂肪酸の定性試験	設定しない	強い乳白光を発する	強い乳白光を発する	-	白色の固体を析出する	強い乳白光を発する	-
ゲル化	設定しない	ゲル状となる	ゲル状となる	-	ゲル状となる	ゲル状となる	-
脂肪酸(量, 酸価)	設定しない	約25g, - (ポリオール約77g)	21.5～26.0g, 200～212	-	-	-	-
純度試験等							
けん化価	45～55(2.0g, 香料試験法)	41～52	45～55	45～55	43～53	45～55	45～55
酸価	2.0以下	2以下	2以下	2以下	2以下	2.2	2.0以下
水酸基価	81～96	90～107	81～96	81～96	-	81～96	81～96
鉛	2.0 μg/g	2mg/kg	2mg/kg	5mg/kg	-	-	-
ヒ素	4.0 μg/g以下 (As ₂ O ₃ として)	-	-	3mg/kg以下	2ppm以下 (As ₂ O ₃ として)	-	-
遊離酸化エチレン	1.0 μg/g以下	-	-	0.2mg/kg以下	-	Organic volatile impurities	1ppm以下
ジオキサン	10 μg/g以下	10mg/kg以下	10mg/kg以下	5mg/kg以下	-	Organic volatile impurities	10ppm以下
水分	3.0%以下	3%以下	3.0%以下	3%以下	3.0%以下	3.0%以下	3.0%以下
強熱残分	0.25%以下(5g, 800°C, 15分)	0.25%以下(5g, 800°C, 15分)	0.25%以下(5g, 800°C, 15分)	-	0.15%以下(2g, 800°C, 30分)	0.25%以下(1～2g, 800°C, 恒量)	-
過酸化物質	設定しない	-	-	-	-	-	10.0以下
ヨウ素価	設定しない	-	-	-	5.0以下	-	-
粘度	設定しない	-	-	-	170～320mm ² /s	-	約400mPa·s(30°C)(性状)
比重	設定しない	-	-	-	d ₂₀ ⁴⁰ 1.040～1.100	-	約1.10(性状)
重金属	設定しない	-	-	10mg/kg以下	20ppm以下	0.001%以下	10ppm以下
カドミウム	設定しない	-	-	1mg/kg	-	-	-
水銀	設定しない	-	-	1mg/kg	-	-	-
エチレングリコール	設定しない	-	-	0.25%以下	-	-	0.25%
灰分	設定しない	-	-	-	-	-	0.25%以下(2g, 600°C, 恒量)
含量 (E.O.付加量%)	65.0～69.5	65.0～69.5	65.0～69.5	65%以上	-	-	-

ポリソルベート 65
Polysorbate 65
Polyoxyerhylene (20) sorbitan tristearate

[9005-71-4]

定 義 本品は、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とパルミチン酸でエステル化し、酸化エチレン約 20 分子を縮合させたものである。

含 量 本品はオキシエチレン基 (-OCH₂CH₂=44.05) 46.0~50.0%を含む。

性 状 本品は白~黄褐色の固体で、わずかに特異なおいがある。

確認試験 (1) 本品を加温して溶かし、赤外吸収スペクトル測定法中の薄膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 「ポリソルベート 20」の確認試験(2)を準用する。ただし、主としてステアリン酸メチル及びパルミチン酸メチルに対応するピークを認める。

純度試験 (1) 凝固点 29~33℃

(2) けん化価 88~98 (2.0g, 香料試験法)

(3) 酸価 2.0 以下 (香料試験法)

(4) 水酸基価 40~60 (油脂類試験法)

(5) 鉛 Pb として 2.0 μg/g 以下 (5.0 g, 第 1 法)

(6) ヒ素 As₂O₃ として 4.0 μg/g 以下 (0.50 g, 第 3 法, 装置 B)

(7) 酸化エチレン 1.0 μg/g 以下, ジオキサン 10 μg/g 以下

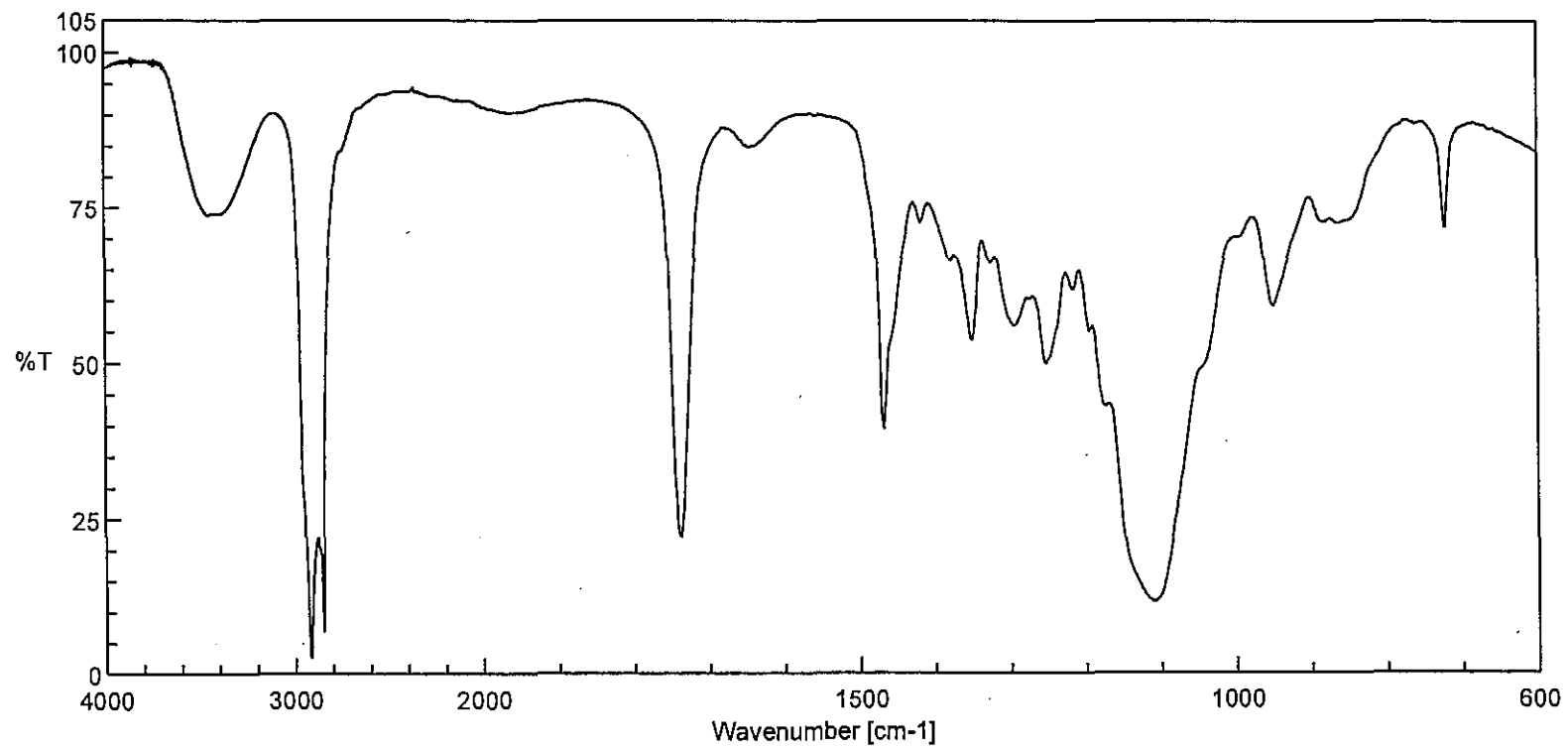
「ポリソルベート 20」の純度試験(6)を準用する。

水 分 3.0%以下 (1g, 逆滴定)

強熱残分 0.25%以下 (5g, 800℃, 15 分)

定 量 法 試料約 0.09g を精密に量り、以下「ポリソルベート 20」の定量法を準用する。

ポリソルベート65



成分規格案の設定根拠 (ポリソルベート65)

成分規格(案)は、JECFA及びFCCの規格を中心に、EUの食品添加物規格、医薬品添加物規格(2003)の規格を参考に設定した。

JECFA規格ではステアリン酸エステル、FCCはステアリン酸とパルミチン酸のエステルとしている。試料を分析した結果、ステアリン酸とパルミチン酸を含んでいたことから、本規格の定義では、「主としてステアリン酸とパルミチン酸でエステル化し・・・」とした。

性状 JECFAでは「Tan coloured waxy solid at 25°」, FCCでは「tan, waxy solid」, 医薬品添加物規格では、「淡黄色～黄色で粘性の軟膏様又はろう様の物質」としている。また、純度の高い脂肪酸を使用すると、ほぼ無色のものが得られる事実から、「無～黄褐色の固体」という記載とした。

確認試験 「ポリソルベート20」と同様。

純度試験

(1)凝固点 JECFAで凝固点の規定があり、採用した。

(2)けん化価 JECFA, FCC, EUでは88～98であることから、規格を88～98とした。

(3)酸価 JECFA及びFCC等では、酸価は2.0(又は2)以下である。製品の試験結果からも問題が無いと思われたので、2.0以下とした。

(4)水酸基価 日本の医薬品添加物規格では、規格化されていない。FCCでは44～60であるが、JECFA及びEUでは40～60であることから、規格値は40～60とした。

(5)鉛, (6)ヒ素, (7)酸化エチレン及びジオキサンの残留限度, 水分, 定量法については、ポリソルベート20と同様。

強熱残分 JECFAとFCCの規格値, 加熱条件は同じであるが、試料採取量については、JECFAでは2gであるのに対し、FCCでは5gと異なっている。他のポリソルベート類との整合性を考慮し、本規格は「0.25%以下(5g, 800℃, 15分)」とした。

JECFA, FCCでは設定されているが、本規格では採用しなかった項目

ポリソルベート20と同様。

ポリソルベート65	規格案	JECFA	FCC	EU	医薬品添加物規格	NF	EP
性状	本品は白～黄褐色の固体で、わずかに特異なおいがある。	tan coloured, ろう状固体(25°C)。かすかに特異なおいがある。	tan, ろう状固体。鉱物油、植物油、ミネラルスプリット、アセトン、エーテル、メタノール、ジオキサンに溶け、水とは分離する	tan coloured, ろう状固体(25°C)。かすかに特異なおいがある。	淡黄色～黄色で粘性の軟膏よう又はろうようの物質で、わずかに特異なおいあり、味はやや苦く、温感がある。 メタノール、エタノール、アセトン、又はクロロホルムに溶けやすく、水にはほとんど溶けない。	モノグラフなし	モノグラフなし
確認試験							
赤外吸収スペクトル	参照スペクトル	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル特有の吸収が見られる。	-	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル特有の吸収が見られる。	-	モノグラフなし	モノグラフなし
脂肪酸組成	ステアリン酸及びハルミチン酸	-	-	-	-	モノグラフなし	モノグラフなし
溶解性	設定しない	鉱物油、植物油、石油エーテル、アセトン、ジエチルエーテル、ジオキサン、メタノール溶解。水には分散する	-	鉱物油、植物油、石油エーテル、アセトン、エーテル、エタノール、メタノールに溶ける	-	モノグラフなし	モノグラフなし
チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルトによる呈色反応	設定しない	青色を呈する	-	-	青色を呈する	モノグラフなし	モノグラフなし
脂肪酸の定性試験	設定しない	強い乳発光を発する	強い乳発光を発する	-	白色の固体を析出する	モノグラフなし	モノグラフなし
脂肪酸(量、酸価)	設定しない	約43g、- (ポリオール約56g)	42~44g, 200~212	-	-	モノグラフなし	モノグラフなし
純度試験等							
凝固点	29~33°C	29~33°C(確認試験)	-	29~33°C	-	モノグラフなし	モノグラフなし
けん化価	88~98	88~98	88~98	88~98	85~95	モノグラフなし	モノグラフなし
酸価	2.0以下	2以下	2以下	2以下	2以下	モノグラフなし	モノグラフなし
水酸基価	40~60	40~60	44~60	40~60	-	モノグラフなし	モノグラフなし
鉛	2.0 μg/g	2mg/kg	2mg/kg	5mg/kg	-	モノグラフなし	モノグラフなし
ヒ素	4.0 μg/g以下(As ₂ O ₃ として)	-	-	3mg/kg以下	2ppm以下(As ₂ O ₃ として)	モノグラフなし	モノグラフなし
遊離酸化エチレン	1.0 μg/g以下	-	-	0.2mg/kg以下	-	モノグラフなし	モノグラフなし
ジオキサン	10 μg/g以下	10mg/kg以下	10mg/kg以下	5mg/kg以下	-	モノグラフなし	モノグラフなし
水分	3.0%以下	3%以下	3.0%以下	3%以下	3.0%以下	モノグラフなし	モノグラフなし
強熱残分	0.25%以下(5g,800°C,15分)	0.25%以下(2g,800°C,15分)	0.25%以下(5g,800°C,15分)	-	0.25%以下(2g,800°C,30分)	モノグラフなし	モノグラフなし
粘度	設定しない	-	-	-	150~250mm ² /s	モノグラフなし	モノグラフなし
比重	設定しない	-	-	-	d ₂₀ ⁴⁰ 0.970~1.030	モノグラフなし	モノグラフなし
ヨウ素価	設定しない	-	-	-	5.0以下	モノグラフなし	モノグラフなし
重金属	設定しない	-	-	-	20ppm以下	モノグラフなし	モノグラフなし
カドミウム	設定しない	-	-	1mg/kg	-	モノグラフなし	モノグラフなし
水銀	設定しない	-	-	1mg/kg	-	モノグラフなし	モノグラフなし
エチレングリコール	設定しない	-	-	0.25%以下	-	モノグラフなし	モノグラフなし
含量 (E.O.付加量%)	46.0~50.0	46.0~50.0	46.0~50.0	46%以上	-	モノグラフなし	モノグラフなし

ポリソルベート 80
Polysorbate 80
Polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate

[9005-65-6]

定 義 本品は、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ステル化し、酸化エチレン約 20 分子を縮合させたものである。

含 量 本品は、オキシエチレン基 (-OCH₂CH₂=44.05) 65.0~69.5%を含む。

性 状 本品は無~だいたい黄色の油状の液体で、わずかに特異なにおいがある。

確認試験 (1) 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 「ポリソルベート 20」の確認試験(2)を準用する。ただし、主としてオレイン酸メチルに対応するピークを認める。

純度試験 (1) けん化価 45~55 (2.0g, 香料試験法)

(2) 酸価 2.0 以下 (香料試験法)

(3) 水酸基価 65~80 (油脂類試験法)

(4) 鉛 Pb として 2.0 μg/g 以下 (5.0 g, 第 1 法)

(5) ヒ素 As₂O₃として 4.0 μg/g 以下 (0.50 g, 第 3 法, 装置 B)

(6) 酸化エチレン 1.0 μg/g 以下, ジオキサン 10 μg/g 以下

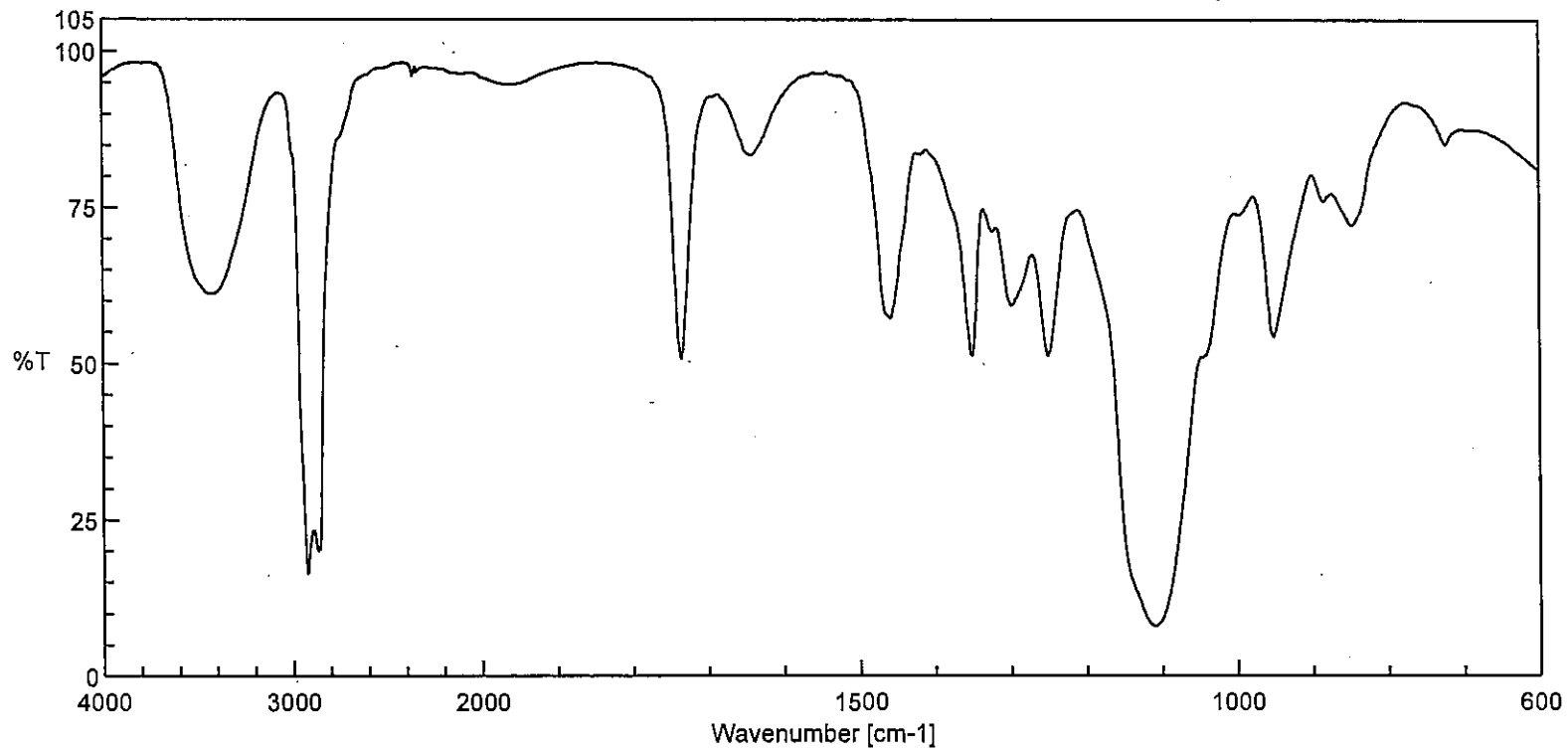
「ポリソルベート 20」の純度試験(6)を準用する。

水 分 3.0%以下 (1g, 逆滴定)

強熱残分 0.25%以下 (5g, 800℃, 15 分)

定 量 法 試料約 0.065g を精密に量り、以下「ポリソルベート 20」の定量法を準用する。

ポリソルベート80



成分規格案の設定根拠 (ポリソルベート80)

成分規格(案)は、JECFA及びFCCの規格を中心に、EUの食品添加物規格、第15改正日本薬局方、NF、EP(5.4)の規格を参考に設定した。

性状 JECFAでは「*lemon to amber coloured oily liquid at 25°*」、FCCでは「*yellow to orange colored, oily liquid*」、日本薬局方では、「無色～だいたい黄色の粘稠性のある液」としている。また、純度の高い脂肪酸を使用すると、ほぼ無色のものが得られる事実から、「無～だいたい黄色の油状の液体」という記載とした。

確認試験 「ポリソルベート20」と同様。

純度試験

- (1)けん化価 JECFA及びFCC等では、けん化価は45～55であることから、45～55とした。
- (2)酸価 JECFA及びFCC等では、酸価は2.0(又は2)以下(NFは2.2以下)である。製品の試験結果からも問題が無いと思われたので、2.0以下とした。
- (3)水酸基価 日本薬局方では、規格化されていないが、海外の規格値はすべて同じであり、そのまま採用した。
- (4)鉛については、ポリソルベート20と同様。
- (5)ヒ素 JECFA及びFCCでは、設定されていないが、日本薬局方では As_2O_3 として $2\mu g/g$ 、EUでは $3\mu g/g$ (As)であることから、規格値は As_2O_3 として $4.0\mu g/g$ とした。
- (6)酸化エチレン及びジオキサンの残留限度、水分、強熱残分、定量法については、ポリソルベート20と同様。

JECFA、FCCでは設定されているが、本規格では採用しなかった項目

ポリソルベート20と同様。

ポリソルベート80	規格案	JECFA	FCC	EU	第15改正日本薬局方	NF	EP 5.4
性状	本品は無～だいたい黄色の油状の液体で、わずかに特異なおいがある	lemon to amber coloured, 油状の液体(25°C)。かすかに特有のにおいがある。	yellow to orange colored, 油状の液体。水によく溶け、ほとんど無色の液体となる。 アルコール、調製油、酢酸エチル、トルエンに溶け、鉱物油には不溶	lemon to amber coloured, 油状の液体(25°C)。かすかに特有のにおいがある。	無色～だいたい黄色の粘稠性のある液で、わずかに特異なおいがあり、味はやや苦く、温感がある。 メタノール、エタノール、温エタノール、ピリジン、又はクロロホルムと混和する。水に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。本品の水溶液(1→20)のpHは、5.5～7.5	-	yellowish or brownish-yellow, 油状の液体、透明又は僅かに乳白光を発する液体。 水、無水エタノール、酢酸エチル、メタノールに溶けやすく、脂肪油又は液体パラフィンに溶けにくい。
確認試験							
赤外吸収スペクトル	参照スペクトル	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル特有の吸収が見られる。	-	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル特有の吸収が見られる。	-	-	参照スペクトルとの比較
脂肪酸組成	オレイン酸	-	-	-	-	-	oleic acid 58%以上他
溶解性	設定しない	水、エタノール、メタノール、酢酸エチル、トルエンに溶解。鉱物油、石油エーテルに不溶。	-	水、エタノール、メタノール、酢酸エチル、トルエンに溶解。鉱物油、石油エーテルに不溶。	-	-	-
チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルトによる呈色反応	設定しない	青色を呈する	-	-	青色を呈する	-	青色を呈する (チオシアン酸カリウム・硝酸コバルトの呈色反応)
不飽和度(臭素試液)	設定しない	試液の色は消失する	試液の色は消失する	-	試液の色は消失する	試液の色は消失する	-
脂肪酸の定性試験	設定しない	強い乳白光を発する。	強い乳白光を発する	-	白濁する	強い乳白光を発する	-
ゲル化	設定しない	ゲル状となる	ゲル状となる	-	ゲル状となる	ゲル状となる	-
脂肪酸(量, 酸価, ヨウ素価)	設定しない	約23g, - (ポリオール約75g)	22~24g, 193~206, -	-	-	-	-
純度試験等							
けん化価	45~55(2.0g, 香料試験法)	45~55	45~55	45~55	45~55	45~55	45~55
酸価	2.0以下(香料試験法)	2以下	2以下	2以下	2.0以下	2.2	2.0以下
水酸基価	65~80(油脂類試験法)	65~80	65~80	65~80	-	65~80	65~80
鉛	2.0 μg/g	2mg/kg以下	2mg/kg	5mg/kg	-	-	-
ヒ素	4.0 μg/g以下(As ₂ O ₃ として)	-	-	3mg/kg以下	2ppm以下(As ₂ O ₃ として)	-	-
遊離酸化エチレン	1.0 μg/g以下	-	-	0.2mg/kg以下	-	Organic volatile impurities	1ppm以下
ジオキサン	10 μg/g以下	-	10mg/kg以下	5mg/kg以下	-	Organic volatile impurities	10ppm以下
水分	3.0%以下	3%以下	3.0%以下	3%以下	3.0%以下	3.0%以下	3.0%以下
強熱残分	0.25%以下(5g, 800°C, 15分)	0.25%以下(5g, 800°C, 15分)	0.25%以下(5g, 800°C, 15分)	-	0.1%以下(2g, 600°C, 30分)	0.25%以下(1~2g, 800°C, 恒量)	-
過酸化物質	設定しない	-	-	-	-	-	10.0以下
ヨウ素価	設定しない	-	-	-	19~24	-	-
粘度	設定しない	-	-	-	345~445mm ² /s	300~500mm ² /s	約400mPa·s(25°C)(性状)
比重	設定しない	-	-	-	d ₂₀ ²⁰ 1.065~1.095	1.06~1.09	約1.10(性状)
重金属	設定しない	-	-	-	20ppm以下	0.001%以下	10ppm以下
カドミウム	設定しない	-	-	1mg/kg	-	-	-
水銀	設定しない	-	-	1mg/kg	-	-	-
エチレンジグリコール	設定しない	-	-	0.25%以下	-	-	-
灰分	設定しない	-	-	-	-	-	0.25%以下(2g, 600°C, 恒量)
含量 (E.O.付加量%)	65.0~69.5	65.0~69.5	65.0~69.5	65%以上	-	-	-

答申（案）

ポリソルベート 20、同 60、同 65、同 80 については、食品添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。

なお、指定に当たっては、以下のとおり使用基準及び成分規格を設定することが適当である。

使用基準

部会報告書 8. 新規指定について 3)使用基準（案）(p.11)に記載のとおり。

(参考)

食品	最大使用量 (ポリソルベート 80 として)
カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品	25g/kg
ココア及びチョコレート製品	5.0g/kg
ショートニング	
即席麺の添付調味料	
ソース類	
チューインガム	
乳脂肪代替食品	
アイスクリーム類	3.0g/kg
菓子の製造に用いる装飾品（糖を主成分とするものに限る。）	
加糖ヨーグルト	
ドレッシング	
マヨネーズ	
ミックスパウダー（焼菓子及び洋生菓子の製造に用いるものに限る。）	
焼菓子（洋菓みに限る。）	
洋生菓子	1.0g/kg
あめ類	

スープ	
フラワーペースト（ココア及びチョコレートを主要原料とし、これに砂糖、油脂、粉乳、卵、小麦粉等を加え、加熱殺菌してペースト状とし、パン又は菓子に充てん又は塗布して食用に供するものに限る。）	1.0g/kg
氷菓	
海藻の漬物	
チョコレートドリンク	0.50g/kg
野菜の漬物	
非熟成チーズ	0.080g/kg
海藻の缶詰及び瓶詰	0.030g/kg
野菜の缶詰及び瓶詰	
その他の食品	0.020g/kg

ただし、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65 若しくはポリソルベート 80 の 1 種以上と併用する場合にあつては、それぞれの使用量の和がポリソルベート 80 として基準値以下でなければならない。また、低カロリー食品としての特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。

ポリソルベート 60、同 65 及び同 80 についても、同様の使用基準とする。

成分規格

部会報告書 別紙 2 (p.21)、5 (p.33)、8 (p.37)、11 (p.41)に記載のとおり。

(参考)

これまでの経緯

平成15年10月8日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成15年10月16日	第15回食品安全委員会(依頼事項説明)
平成15年10月29日	第1回食品安全委員会添加物専門調査会
平成16年4月27日	第8回食品安全委員会添加物専門調査会
平成16年7月28日	第11回食品安全委員会添加物専門調査会
平成16年9月8日	第12回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年4月13日	第31回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年3月23日	第42回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年4月12日	第186回食品安全委員会(報告)
～平成19年5月11日	食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成19年5月29日	第44回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年6月7日	第193回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会より食品健康影響評価結果が通知
平成19年6月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成19年7月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成19年8月9日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

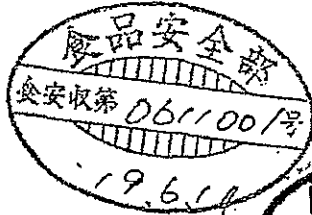
石田 裕美	女子栄養大学教授
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○ 長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部・本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○：部会長)



資料 1-1-3

府食第 573 号
平成 19 年 6 月 7 日

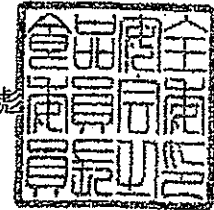


厚生労働大臣

柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会

委員長 見上 殿



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 10 月 8 日付け厚生労働省発食安第 1008003 号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められたポリソルベート 20、同 60、同 65 及び同 80 に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

ポリソルベート 20、同 60、同 65 及び同 80 の一日摂取許容量をグループとして 10 mg/kg 体重/日と設定する。

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)

2007年6月

食品安全委員会

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 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
① ポリソルベート 20.....	4
② ポリソルベート 60.....	4
③ ポリソルベート 80.....	4
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
①急性毒性.....	6
②反復投与毒性.....	6
③遺伝毒性.....	8
④発がん性.....	9
⑤その他の発がん性(既知発がん物質との複合投与).....	10
⑥生殖発生毒性.....	11
⑦局所刺激性.....	12
⑧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) 米国食品医薬品庁(FDA) における評価.....	14
(4) 国際がん研究機関(IARC) における評価.....	14
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】.....	22
【ポリソルベート 60 安全性試験結果】.....	23
【ポリソルベート 65 安全性試験結果】.....	25
【ポリソルベート 80 安全性試験結果】.....	26

〈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19年4月12日から5月11日

国民からの意見・情報聴取

平成19年5月29日

第44回添加物専門調査会

平成19年6月5日

添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

平成19年6月7日

第193回食品安全委員会(報告)

(同日付け厚生労働大臣に通知)

〈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、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。

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。

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 週間混餌投与試験でみられた下痢を根拠に 2% (1,000 mg/kg 体重/日相当) となることから、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¹⁾、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^{2), 3)}。

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⁴⁾、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。

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⁴⁾。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

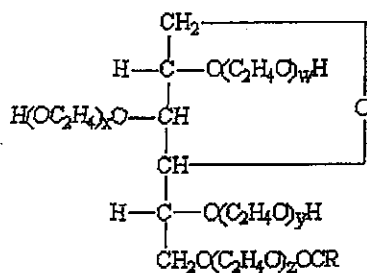
厚生労働省は、平成14年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物46品目について、指定に向けた検討を開始する方針を示しており、これに該当するポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート65及びポリソルベート80（以下「ポリソルベート類」という）について、食品安全基本法に基づき食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである（平成15年10月8日、関係書類を接受）。

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 ($w+x+y+z = \text{約} 20$)

① 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 (OCH_2CH_2) 70.0~74.0%を含む。

② 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 (OCH_2CH_2) 65.0~69.5%を含む。

③ 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

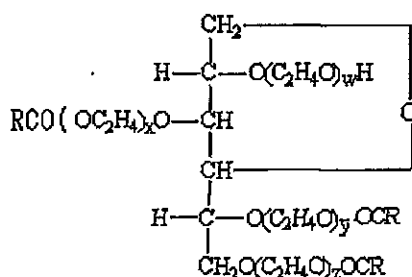
化学式等 : $w+x+y+z=20$ 、脂肪酸がオレイン酸として $\text{C}_{64}\text{H}_{124}\text{O}_{26}$

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

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 (OCH₂CH₂) 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 = 約 20)

④ ポリソルベート 65

英名 : Polyoxyethylene (20) Sorbitan Tristearate、Polysorbate 65

別名 : トリステ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

化学式等 : w + x + y + z = 20、脂肪酸がステアリン酸として C₁₀₀H₁₉₄O₂₆

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 (OCH₂CH₂) 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^{5), 6)}。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⁷⁾。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⁶⁾。Polyoxyethylene sorbitan 構造部分の胸腺リンパへの移行はみられていない⁸⁾。投与後 24 時間では、解離した脂肪部分と polyoxyethylene sorbitan 構造部分の体内への残留はともに極めて少ない⁹⁾。

脂肪酸 (ラウリル酸) を ¹⁴C 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%)、糞及び消化管内容物 (4%)、尿 (2.5%)、肝 (1.2%) であり、polyoxyethylene 基を ¹⁴C 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^{5), 9)}。

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⁵⁾。

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¹⁰⁾。

被験者に、カプセルでポリソルベート 40 (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 20 (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¹⁰⁾。

(2) 毒性

①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¹¹⁾。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^{11)~14)}。

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¹⁵⁾、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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

②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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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²⁰⁾。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¹⁶⁾。

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²¹⁾。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²²⁾。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²³⁾、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²³⁾。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²⁴⁾。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²⁵⁾。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²⁵⁾。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²⁵⁾。

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²⁶⁾。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^{7), 27), 28)}。

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^{7), 27), 28)}。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²⁹⁾。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²⁹⁾。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²⁹⁾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2g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³⁰⁾、13人の未熟児と2人の乳児に0.12~1.0g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³¹⁾。

34例の患者と10例の健常人の6g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³²⁾があり、小児4名へのポリソルベート 60 の1日1g 13~34回経口投与³³⁾及び幼児9名への1日0.2gの5ヶ月間経口投与 (9名中3名には更に0.4gを1~2ヶ月経口投与)³⁴⁾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³⁵⁾。

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³⁶⁾。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³⁷⁾。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³⁸⁾。

③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³⁹⁾では復帰突然変異が陽性であるが、Kawachi et al⁴⁰⁾及び Morita et al⁴¹⁾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^{40)~42)}。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⁴⁰⁾。

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⁴³⁾。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/TU) 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⁴⁴⁾。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⁴⁵⁾。

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⁴⁰⁾。また、*E. coli* を用いた rec-assay の結果は陰性であった⁴⁶⁾。*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^{40),41)}。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^{40),47)}。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^{48), 49)}。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⁵⁰⁾。

④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⁵¹⁾。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⁵²⁾。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⁵³⁾。

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%)⁵⁴⁾ 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%)²²⁾ 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 カ月間混餌投与 (1% 及び 5%)、1 群 10~12 匹の雌雄マウスへの 4 カ月間混餌投与試験 (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²⁵⁾。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^{55)~57)}。

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⁵⁴⁾。

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⁵⁴⁾。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²⁹⁾。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⁵⁸⁾。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⁵³⁾。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⁵⁹⁾。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⁵⁹⁾。

⑤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⁶⁰⁾。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⁵³⁾。

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⁶¹⁾。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⁶⁰⁾。

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⁵⁸⁾。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⁶⁰⁾。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⁵⁹⁾。

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⁵⁹⁾。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/J 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²⁹⁾。

⑥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⁶²⁾。

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⁶³⁾。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⁶⁴⁾。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⁶⁵⁾。

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²⁸⁾。

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²⁸⁾。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⁶⁶⁾。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⁶⁷⁾。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⁶⁸⁾。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⁶⁹⁾。

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 (F₁) 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 (F₁) 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 (F₁) に対する無毒量は、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⁷⁰⁾。

⑦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⁷¹⁾。別の家兔の試験⁷²⁾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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

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⁷¹⁾。

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⁷³⁾。

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¹⁴⁾。また、60%の水懸濁液を健常人 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⁷⁴⁾。

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⁷⁵⁾。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¹¹⁾。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¹¹⁾。

⑧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⁷⁶⁾。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⁷⁷⁾。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⁷⁸⁾、10%ポリソルベート 80 の鉍物油溶液により 590 例中 1 例⁷⁵⁾、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⁷⁹⁾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⁸⁰⁾。

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¹²⁾、ポリソルベート 65 について陰性の結果¹⁴⁾が示されている。

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、兎動物の行動変化が認められていることから、兎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、兎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 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、通常の安全係数 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。

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) Janssen G, Ramel C. The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. *Mut. Res.* (1980) 75: 191-203
- 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) Setälä H, Setälä 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 hamstars. *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 VI, 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. Pham. 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 題名	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		マクシメーション法	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	ソルビトール酸	<i>Bacillus subtilis</i> (M45 Rec)	100 µg/disk	陰性の結果が得られた。	39
	Rec-assay	ソルビトール酸 + 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	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お退縮した。	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	ボリルベート 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	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、WP2 ^{uvrA}	～ 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" 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
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 (0:12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%鉱物油溶液	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。	78, 79, 75
		経口	患者 21 名、健康人 19 名	5 g	慢性鼻炎、鼻粘膜ポ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。