

平成16年度食品添加物安全性確認費

調査研究報告書

既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究

平成17年7月

主任研究者

井上 達

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター長

研究協力者

江馬 真

国立医薬品食品衛生研所総合評価研究室長

菅野 純

国立医薬品食品衛生研所毒性部長

川西 徹

国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長

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

西川 秋佳

国立医薬品食品衛生研究所病理部第一室長

林 真

国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部長

広瀬 雅雄

国立医薬品食品衛生研究所病理部長

米谷 民雄

国立医薬品食品衛生研究所食品部長

目次

A. 研究要旨	1 頁
B. 研究目的	1 頁
C. 研究方法	2 頁
D. 研究結果	2 頁
E. 考察	2 頁
F. 結論	3 頁

別添

アグロバクテリウムスクシノグリカン	4 頁
アマシードガム	5 頁
アロエベラ抽出物	6 頁
魚鱗箔	7 頁
サンダラック樹脂	9 頁
スフィンゴ脂質	11 頁
パフィア抽出物	12 頁
ヒキオコシ抽出物	13 頁
ヒメマツタケ抽出物	15 頁
ベタイン	17 頁
ベニバナ赤色素	19 頁
メバロン酸	21 頁
モリン	23 頁
ログウッド色素	25 頁

A. 研究要旨

平成 8 年度厚生科学研究報告書「既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」(主任研究者 林裕造)(以下、「林班報告書」という。)においては、国際的な評価結果、欧米での許認可状況、安全性試験成績結果等から、既存添加物の基本的な安全性について検討した結果、489 品目のうち 139 品目については、今後安全性試験の実施も含めその安全性について検討することが必要であると報告されている。

今回は、林班報告書において、更に検討する必要があるとされた 139 品目のうち、平成 11 年度「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」(主任研究者 黒川雄二)(以下、「黒川班報告書」という。)において報告された 14 品目及び平成 15 年度「既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究」(主任研究者 井上達)(以下、「井上班報告書」という。)において報告された 17 品目を除く、108 品目を対象に、新たに安全性試験成績の収集できた品目について検討を行った。

本報告書においては、アグロバクテリウムスクシノグリカン、アマシードガム、アロエベラ抽出物、魚鱗箔、サンダラック樹脂、スフィンゴ脂質、パフィア抽出物、ヒキオコシ抽出物、ヒメマツタケ抽出物、ベタイン、ベニバナ赤色素、メバロン酸、モリン及びログウッド色素の 14 品目についての検討結果をまとめて収載している。

検討した 14 品目については、90 日間以上の反復投与試験及び変異原性試験の成績入手することができた。試験成績より個々の既存添加物について基本的な安全性を評価することができた。結論としては、現時点で直ちにヒトへの健康影響を示唆するような試験結果は認められず、新たな安全性試験を早急に実施する必要はないものと考えられた。

B. 研究目的 :

平成 7 年 5 月の食品衛生法改正により、食品添加物の指定制の範囲が従来の化学的合成品から天然香料等を除くすべての添加物に拡大された。本改正に伴い従来から販売・製造・使用等がなされてきた化学的合成品以外の添加物(天然香料等を除く。以下「天然添加物」という。)については、経過措置として、その範囲を既存添加物名簿として確定した上で、引き続き、販売・製造・輸入等を認めることがされた。

しかしながら、これら既存添加物名簿に掲げられた天然添加物については、従来から指定されている添加物と異なり、各品目毎に安全性のチェックがなされているものではなく、国会等において、その安全性の確認が求められているところである。

平成 8 年度には林班報告書により、既存添加物 489 品目について、国際的な評価結果、欧米での許認可状況及び安全性試験成績結果等から、既存添加物の基本

的な安全性について検討がなされ、林班報告書として公表された。この報告書では、「489 品目のうち、159 品目については既に国際的な評価がなされており基本的な安全性は確認されている。さらに 41 品目については入手した試験成績の評価により、また 150 品目についてはその基原、製法、本質からみて、いずれも現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものと考えられた。」と報告されており、残る 139 品目についてさらに検討が必要であるとされている。

平成 11 年度には黒川班報告書により、「林班報告書により安全性の確認が必要とされた 139 品目のうち、14 品目の既存添加物について、現時点で直ちにヒトへの健康影響を示唆するような試験結果は認められず、新たな安全性試験を早急に実施する必要はないものと考えられた。」と報告されている。更に、平成 15 年度の井上班報告書により、「安全性の見直しを行った 17 品目については、現時点において、これら 17 品目において直ちにヒトへの健康影響を示唆するような試験結果は認められなかった。」と報告されている。

本調査は、平成 8 年度林班報告書で安全性について検討することが必要とされている 139 品目から、平成 11 年度黒川班報告書で安全性の見直しの終了した 14 品目及び平成 15 年度井上班報告書で安全性の見直しの終了した 17 品目を除く、残る 108 品目を対象として、国内外の試験成績を収集し、その試験成績の評価を行うことにより、天然添加物の基本的な安全性を検討することを目的とした。

C. 研究方法

林班報告書において安全性の確認が必要とされた既存添加物 139 品目のうち、黒川班報告書で安全性の見直しの終了した 14 品目及び平成 15 年度井上班報告書で安全性の見直しの終了した 17 品目を除く、残る 108 品目を対象として、90 日間以上の反復投与試験成績及び変異原性試験成績の双方の資料を入手し得た 14 品目について、品目毎に安全性試験成績の評価を行った。

D. 研究結果

本調査において、安全性の見直しを行った 14 品目については、現時点において、これら 14 品目において直ちにヒトへの健康影響を示唆するような試験結果は認められなかった（その概要は別添のとおりである）。

E. 考察

林班報告書において、安全性の確認を必要とされた既存添加物のうち、見直しの済んでいない 108 品目を対象に、安全性試験成績の収集を行い、少なくとも 90 日間以上の反復投与試験成績及び変異原性試験成績の双方が入手できた 14 品目について、試験成績を評価したところ、いずれの品目についても、現時点において、直ちにヒトへの健康影響を示唆するような試験結果は認められなかった。従

って、評価を行った 14 品目については、新たな安全性試験を早急に実施する必要はないものと考えられた。

厚生労働省は、平成 16 年 7 月、アカネ色素の発がん性に関する食品安全委員会及び薬事・食品衛生審議会の評価を踏まえ、同色素を既存添加物名簿から消除し、その使用を禁止した。また、平成 16 年 12 月、使用実態のない既存添加物として 38 品目（安全性を確認する必要があるとされている添加物は 25 品目）を消除したところである。

現時点において、既存添加物の見直し作業は着実に進行していると考えられるが、今後とも既存添加物の使用実態の調査を行い、情報の必要な品目から効率的に見直しを進めていく必要があると考える。なお、具体的な安全性の見直し状況については添付する参考資料を参照ありたい。

F. 結論

本調査により、基本的な安全性が確認されていると考えられた新たなものは、試験成績の収集による 14 品目であった。これらの品目についてはいずれも現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものと考えられた。

アグロバクテリウムスクシノグリカン

1. 食品添加物名

アグロバクテリウムスクシノグリカン（アグロバクテリウムの培養液から得られた、スクシノグリカンを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

細菌 (*Agrobacterium tumefaciens*) の培養液より、分離して得られた多糖類である。主成分はスクシノグリカンである。

3. 主な用途

増粘安定剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344 ラットに被験物質 0.5、1.5、5% の濃度で飼料に混入し、90 日間反復投与試験を行った。その結果、動物の死亡は認められず、一般状態、摂餌量及び体重に有意な変化は認められなかった。

血液学的、血液生化学的検査ならびに病理学的に本添加物の摂取に基づく有意な影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤の無毒性量は雌雄とも 5% (3.64g/kg) と考えられる。¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA/pKM101) を用いた復帰突然変異試験は、5000μg/plate まで試験されており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL/IU) を用いて、5.0mg/mL (生理的限界濃度) まで染色体異常試験を行った結果、いずれの処理条件下においても染色体異常の誘発は認められなかった。³⁾

マウス (ICR 系雄) の骨髄を用いた小核試験は、限界用量である 2000mg/kg×2 まで試験されており、いずれの用量においても小核の誘発は認められなかった。⁴⁾

(引用文献)

1. 原田昌興：神奈川県立がんセンター臨床研究所
2. 本間正充：厚生科学研究費補助金、国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部
- 3 及び 4. 田中憲穂：厚生科学研究費補助金、財団法人食品薬品安全センター

アマシードガム

1. 食品添加物名

アマシードガム（アマの種子から得られた、多糖類を主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

アマ科アマ (*Linum usitatissimum LINNE*) の種子の胚乳部分より、室温時～温時水又は含水アルコールで抽出して得られたものである。主成分は多糖類である。

3. 主な用途

増粘安定剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344系ラットに被験物質 100、300、1000mg/kg の用量で強制経口投与し、90日間反復投与試験を行った。その結果、動物の死亡は認められず、一般状態、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、肉眼的及び病理組織学的検査のいずれの検査においても、被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。

体重では、雌雄とも 1000mg/kg 群で軽度な増加抑制がみられた。

以上の結果より本剤の無毒性量は雌雄とも 300mg/kg と考えられる。

¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA/pKM101) を用いた復帰突然変異試験は、5mg/plateまで試験されており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL/IU) を用いて、最高用量 5mg/mL までの染色体異常試験を行った結果、短時間処理法、連続処理法のいずれにおいても染色体異常の誘発は認められなかった。³⁾

マウス (ddy 系雄、7 週齢) の末梢血を用いた小核試験は、オリーブ油にけん渦したアマシードガム 2000mg/kg (10ml/kg) ×2 まで試験されており、いずれの用量においても小核の誘発は認められない。⁴⁾

以上から、アマシードガムには遺伝毒性はないと判断した。

(引用文献)

1. 小野宏：平成 15 年度既存添加物の安全性に関する試験、財団法人食品薬品安全センター
2. 児嶋昭徳：平成 13 年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、名古屋市衛生研究所
3. 望月信彦：平成 13 年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、財団法人食品農医薬品安全性評価センター
4. 本間正充：厚生科学研究費補助金、国立医薬品食品衛生研究所

アロエベラ抽出物

1. 食品添加物名

アロエベラ抽出物（アロエの葉から得られた、多糖類を主成分とするもの）

2. 基原、製法、本質

ユリ科アロエ (*Aloe vera LINNE*) の葉より、搾汁して得られたものである。主成分は多糖類である。

3. 主な用途

増粘安定剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344系ラットに被験物質 100、300、1000mg/kg の用量で強制経口投与し、90日間反復投与試験を行った。その結果、体重、摂餌量、眼科学的検査では変化は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び器官重量では、一部の検査項目に有意差が認められたが、背景データ、用量依存性、あるいは病理組織学的検査から、偶発的あるいは毒性学的に意義の乏しい変化と考えられた。剖検では 1000mg 群の雄 1 例に精巣の矮小化及び軟化と精細管の萎縮像が観察されたが、自然発生病変と判断された。

以上の結果より本剤の無毒性量は雌雄とも 1000mg/kg と考えられる¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA/pKm101) を用いた復帰突然変異試験は、5mg/plate まで試験されており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。²⁾

哺乳類培養細胞(CHL/IU)を用いて、最高用量 5mg/ml までの染色体異常試験を行った結果、代謝活性化の有無に係わらず陰性であった。³⁾

マウス (ICR 系雄) の骨髄を用いた小核試験は、限界用量である 2000mg/kg まで試験されており、いずれの用量においても小核の誘発は認められなかった。⁴⁾

（引用文献）

1. 小野宏：平成 15 年度既存添加物の安全性に関する試験、財団法人食品薬品安全センター
2. 松島泰次郎：平成 11 年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、日本バイオアッセイ研究センター
3. 及び 4. 岩本毅：平成 11 年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、財団法人残留農薬研究所

魚鱗箔

1. 食品添加物名

魚鱗箔（タチウオ、ニシン、イワシ等の鱗の微細鱗を採集し精製したものである。主成分はグアニンである。）

2. 基原、製法、本質

イワシ科マイワシ (*Sardinops melanosticta* TEMMINCK et SCHLEGEL)、タチウオ科タチウオ (*Trichiurus lepturus* LINNE) 又はニシン科ニシン (*Clupea pallasi* CUVIER et VALENCIENNES) の魚体の上皮部を取り、室温時水又は弱アルカリ性水溶液で洗浄後、室温時エタノールで抽出して得られたものである。主色素は不明であるが、グアニンを含む。白色～淡黄灰色を呈する。

3. 主な用途

着色料

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344 系ラットに被験物質 100、300、1000mg/kg の用量で経口強制投与し、90 日間反復投与試験を行った。その結果、動物の死亡は認められず、摂餌量及び体重に変化は認められなかった。

血液学的検査では、雌の 300mg/kg 群において、平均赤血球血色素量の増加が認められたが、軽微であり、1000mg/kg 群では認められないことから、被験物質に起因するものではないと判断した。

血液生化学的検査では、被験物質に由来する変化は認められなかった。

臓器重量は、雄の 1000mg/kg 群において、脳及び脾臓の絶対重量の高値が、雌の 300mg/kg 群で甲状腺の絶対重量の低値が、雌の 300mg/kg 群及び 1000mg/kg 群で甲状腺の相対重量の低値が認められた。これらは病理組織学的な変化等を伴わないことから、被験物質に由来するものではないと判断した。

病理組織学的検査では、被験物質に由来する変化は認められなかった。

以上の結果より本剤の無毒性量は雌雄とも 1000mg/kg と考えられる¹⁾

(2) 遺伝otoxic性試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験は、25mg/plate まで試験されており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL/IU) を用いて、1%CMC けん濁液として、最高用量 5mg/mL まで添加し、染色体異常試験を行った結果、24 時間及び 48 時間の連続処理において、10%未満の構造異常が認められ、擬陽性と報告している。³⁾

マウス (ddy 系雄、8 週齢) の骨髄を用いた小核試験は、1%トラガント溶液のけん濁液を最高用量 2000mg/kg/day×2 まで経口投与しており、多染性赤血球比 (PCE) に減少傾向が認められたが、小核を有する多染性赤血球の占める割合には有意な増加はなく、陰性と判断した。⁴⁾

以上から、魚鱗箔には遺伝otoxic性はないと判断される。

(引用文献)

1. 小野宏：平成 15 年度既存添加物の安全性に関する試験、財団法人食品薬品安全センター
2. 宮部正樹：平成 9 年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、名古屋市衛生研究所
3. 祖父尼俊雄：平成 9 年食品添加物安全再評価等の試験、国立衛生試験所変異遺伝部
4. 岸美智子：平成 9 年度食品添加物安全性再評価等の試験結果、神奈川県衛生研究所

サンダラック樹脂

1. 食品添加物名

サンダラック樹脂（サンダラックの分泌液から得られた、サンダラコピマール酸を主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

ヒノキ科サンダラック (*Tetraclinis articulata* (VAHL.) MAST.) の分泌液より、室温時エタノールで抽出し、ろ液からエタノールを留去して得られたオレオレジンから得られたものである。主構成成分はサンダラコピマール酸である。

3. 主な用途

ガムベース

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344 ラットに被験物質 0.2、1.0、5.0%の濃度で飼料に混入し、90 日間反復投与試験を行った。その結果、動物の死亡は認められず、一般状態及び摂餌量にも被験物質に起因する変化は認められなかった。

血液学的検査において、5.0%群の雌雄で Ht 値の減少、雄の MCHC の増加、血液生化学的検査において、5.0%群の雄で BUN の増加、TG の減少、1.0%群の雄で ALT の減少が認められたが、いずれも毒性学的には意義の乏しいものと判断された。

臓器重量では、主要臓器の絶対重量に群間差は認められない。相対重量では、雄の 1.0%、5.0%群及び雌の 5.0%群で肝臓の有意な増加が認められた。また、病理組織学的検査で、雄の 5.0%群の 2 例に軽微な小葉中心性の肝細胞肥大（有意差はない）が認められており、このことが肝臓の相対重量の増加に関与している可能性がある。

病理学的検査では、軽微な小葉中心性の肝細胞肥大の所見を含め、発生頻度及び程度に有意差は認められない。

無毒性量は雄で 0.2% (123.6mg/kg/day)、雌で 1% (686.6mg/kg/day) であると考えられる。¹⁾

(2) 遺伝otoxic性試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA/pKM101) を用いた復帰突然変異試験は、5000µg/plate まで試験されており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL/IU) を用いて染色体異常試験を行った結果、いずれの処理条件下においても染色体異常の誘発は認められなかった。しかしながら、析出が観察される高用量においては倍数体が誘発されている。³⁾

マウス (ICR 系雄、8 週齢) の骨髄を用いた小核試験は、限界用量である 2000mg/kg×2 回まで試験されており、いずれの用量においても小核の誘発は認められなかった。⁴⁾

従って、*in vitro* で観察された染色体異常誘発性は、十分高用量まで検討されたげっ歯類を用いる小核試験で確認できなかったことから、生体にとって特段問題となるものとは考えられない。

(引用文献)

1. 関田清司：厚生労働科学研究費補助金、国立医薬品食品衛生研究所毒性部
4. 中嶋圓：厚生科学研究費補助金、財団法人食品農医薬品安全性評価センター
3. 松元郷六：厚生労働科学研究費補助金、財団法人残留農薬研究所
4. 宮川誠：株式会社三菱化学安全性科学研究所

スフィンゴ脂質

1. 食品添加物名

スフィンゴ脂質（ウシの脳又は米ぬかから得られた、スフィンゴシン誘導体を主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

ウシ科ウシ(*Bos taurus LINNE*)の脳、イネ科イネ(*Oryza sativa LINNE*)の種子又は小麦 (*Triticum aestivum LINNE*) の胚芽から得られた米ぬかより、室温時～温時エタノール、含水エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、ヘキサン又は酢酸エチルで抽出したものより得られたものである。主成分はスフィンゴシン誘導体である。

3. 主な用途

乳化剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

Wistar Hannover(GALAS)系ラットに被験物質 60、250、1000mg/kg を強制投与し、90 日間反復投与試験を行った。その結果、動物の死亡は認められず、一般状態、体重増加量、血液学的及び血清生化学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査において、被験物質に起因する変化は認められなかった。

無毒性量は雌雄で 1000mg/kg であると考えられる。¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA/pKM101) を用いた復帰突然変異試験は、5000µg/plate まで試験されており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL/IU) を用いて、最高用量 5000µg/mL の染色体異常試験を行った結果、いずれの処理条件下においても染色体異常の誘発は認められなかった。³⁾

マウス (ICR 系雄) の骨髄を用いた小核試験は、限界用量である 2000mg/kg×2 まで試験されており、いずれの用量においても小核の誘発は認められなかった。⁴⁾

(引用文献)

1. 三森国敏：厚生労働科学研究費補助金、東京農工大学農学部獣医学科教授
2. 松島泰次郎：平成 12 年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、日本バイオアッセイ研究センター
3. 望月信彦：平成 12 年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、財団法人食品農医薬品安全性評価センター
4. 岩本毅：財団法人残留農薬研究所

パフィア抽出物

1. 食品添加物名

パフィア抽出物（パフィアの根から得られた、エクジステロイド及びサポニンを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

ヒュ科パフィア (*Pfaffia iresinoides* SPRENGEL) の根より、微温時含水エタノールで抽出したものより得られたものである。主成分はエクジステロイド及びサポニン等である。

3. 主な用途

製造用剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344 系ラットに被験物質 100、300、1000mg/kg の用量で強制経口投与し、90 日間反復投与試験を行った。その結果、動物の死亡は認められず、一般状態、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、肉眼的及び病理組織学的検査のいずれの検査においても、被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。

なお、いくつかの検査項目において、散発的な変化が認められているが用量的な相関もないこと等から、毒性学的な意義はなく、被験物質に起因する変化ではないと判断された。

以上の結果より本剤の無毒性量は雌雄とも 1000mg/kg と考えられる¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA/pKM101) を用いた復帰突然変異試験は、5mg/plate まで試験されており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL/IU) を用いて、最高用量 5mg/mL までの染色体異常試験を行ったところ、代謝活性化の有無に係わらず、全ての用量において染色体異常の誘発は認められなかった。³⁾

マウス (ddy 系雄) の骨髄を用いた小核試験は、限界用量である 2000mg/kg×2 まで試験されており、いずれの用量においても小核の誘発は認められなかった。⁴⁾

(引用文献)

1. 小川宏：平成 15 年度既存添加物の安全性に関する試験、財団法人食品薬品安全センター
2. 松島泰次郎：平成 14 年度食品添加物安全性評価等の試験検査、日本バイオアッセイ研究センター
3. 岩本毅：平成 14 年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、財団法人残留農薬研究所
4. 佐藤修二：平成 14 年度食品添加物安全性再評価等の試験結果、神奈川県衛生研究所