

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22年3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

菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所毒性部長

河村 葉子

国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長

長尾 美奈子

慶應義塾大学薬学部客員教授

西川 秋佳

国立医薬品食品衛生研究所病理部長

能美 健彦

国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部長

広瀬 明彦

国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室長

目次

A. 研究要旨	1 頁
B. 研究目的	2 頁
C. 研究方法	3 頁
D. 研究結果	3 頁
E. 考察	4 頁
F. 結論	4 頁

別添

コーパル樹脂	5 頁
ゴマ油不けん化物	7 頁
ニユウコウ	9 頁
ばい煎ダイズ抽出物	11 頁
モモ樹脂	13 頁
ルチン酵素分解物	15 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、今後、新たな毒性試験の実施も含め、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。

本研究では、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、以下に掲げるすでに安全性の見直しが行われたものや既存添加物名簿から削除されたものを除く 28 品目のうち、新たに安全性試験成績の収集できたコーパル樹脂、ゴマ油不けん化物、ニュウコウ、ばい煎ダイズ抽出物、モモ樹脂、ルチン酵素分解物の 6 品目について検討を行った。

- ・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 13 品目
- ・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、「平成 15 年度井上班報告書」という。))において報告された 16 品目
- ・平成 16 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、「平成 16 年度井上班報告書」という。))において報告された 14 品目
- ・平成 18 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、「平成 18 年度井上班報告書」という。))において報告された 7 品目
- ・平成 19 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、「平成 19 年度井上班報告書」という。))において報告された 8 品目
- ・平成 20 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、「平成 20 年度井上班報告書」という。))において報告された 7 品目
- ・これまでに既存添加物名簿から削除された品目(このうち安全性を確認する必要があるとされた添加物は 46 品目含まれていた)

検討した 6 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等の成績を入手し、これらの試験成績より、それら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。その結果、結論としては評価した 6 品目については、添加物として現在使用されている範囲では、直ちにヒトの健康に対して有害

性影響を及ぼすような毒性はないと考えられた。

B. 研究目的：

平成7年5月の食品衛生法改正によって、食品添加物の指定範囲が、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に掲載して確定させた上で、引き続き、販売・製造・輸入等を認めることとされた。

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。

これを受けて、平成8年度に公表された林班報告書では、既存添加物489品目について、国際的な評価結果や欧米での許認可状況及び安全性試験成績結果等の情報を用いて、基本的な安全性について検討がなされ、「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が確認されている。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品目についてはさらに検討が必要であるとされている。平成11年度に公表された黒川班報告書では、「林班報告書により安全性の確認が必要とされた139品目の内、14品目の既存添加物については、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が認められず、新たな安全性試験を早急に実施する必要がないものと考えられた。」(この内の1品目は、流通実態がないため、既存添加物名簿から削除された。)と報告されている。さらに、平成15年度に公表された井上班報告書では「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、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。」(なお、この内の1品目については、念のため、追加試験を実施している。)と報告されている。また、平成16年度、平成18年度、平成19年度及び平成20年度に公表された井上班報告書では、それぞれ14品目、7品目、8品目及び7品目について、添加物として現在使用されている範囲において直ちにヒトの健康に対して有害性影響を及ぼすような毒性はないと考えられる旨報告されている。

本研究は、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指摘された天然添加物139品目から、これまでに安全性の見直しが終了した品目及び既に既存添加物名簿から削除された品目を除く、28品目のうち、国内外の試験成績が収集できた6品目について、その試験成績の評価を行うことにより、それら

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

本研究は、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、これまでに安全性の見直しが終了した品目及び既に既存添加物名簿から消除された品目を除く 28 品目の中で、90 日間以上の反復投与試験及び変異原性試験等の必要な成績を入手し得た 6 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

本研究で安全性の見直しを行った 6 品目についてのそれぞれの試験成績の概要は別添のとおりである。

ニューコウ及びモモ樹脂については、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。なお、ニューコウは添加物としての使用実態が確認できないことから、消除予定添加物として 3 回目の消除手続きが進められている。

コーパル樹脂については、90 日間反復投与試験で肝臓の重量増加が認められたことを踏まえて実施された 1 年間反復投与試験で、肝腫瘍等への移行を示唆する所見は認められなかった。これらの試験成績から総合的に評価すると、添加物として使用される範囲においてヒトの健康に対して有害影響を及ぼすような毒性はないと考えられた。なお、コーパル樹脂は添加物としての使用実態が確認できないことから、現在、消除予定添加物として 3 回目の消除手続きが進められている。

ゴマ油不けん化物については、遺伝毒性試験の成績を踏まえて実施されたトランスジェニックマウス及びヒト培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験で、遺伝子突然変異の誘発は認められなかった。これらの試験成績から総合的に評価すると、添加物として使用される範囲においてヒトの健康に対して有害影響を及ぼすような毒性はないと考えられた。

ばい煎ダイズ抽出物については、遺伝毒性試験の成績を踏まえて実施された 1 年間反復投与で、遺伝毒性に基づく毒性所見は認められなかった。これらの試験成績から総合的に評価すると、添加物として使用される範囲においてヒトの健康に対して有害影響を及ぼすような毒性はないと考えられた。

ルチン酵素分解物については、90 日間反復投与試験で貧血が認められたことを踏まえて実施された 1 年間反復投与試験で、造血器系への毒性を示唆する所見は認められなかった。これらの試験成績から総合的に評価すると、添加物として使用される範囲においてヒトの健康に対して有害影響を及ぼすような毒性はないと考えられた。

E. 考察

本研究では、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であり見直しの済んでいない28品目のうち、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6品目について、それらの試験成績を評価したところ、いずれの品目についても、添加物として現在使用されている範囲において直ちにヒトの健康に対して有害性影響を及ぼすような毒性はないと考えられた。

なお、厚生労働省は、使用実態のない既存添加物について、平成16年12月及び平成19年9月に続いて、現在、3回目の消除手続きを進めている。

このように、既存添加物の見直し作業は、現時点までに着実に進行しているが、今後ともさらに使用実態の調査等を行い、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。

F. 結論

本研究は、新たに6品目の天然添加物について、基本的な安全性が確認されることを示した。これらについては、いずれも現段階においてさらなる安全性の検討を早急に行う必要がないものと考えられた。

コーパル樹脂

1. 食品添加物名

コーパル樹脂（コーパルの分泌液から得られた、アガテンジカルボン酸を主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

ナンヨウスギ科アガティス・ロランティフォリア（*Agathis loranthifolia* SALISB.）の幹の分泌液より、低沸点部分を蒸留により除去した後、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ものである。主構成成分はアガテンジカルボン酸である。

3. 主な用途

ガムベース

4. 安全性試験成績の概要

(1) 90日間反復投与試験

F344 ラットの雌雄を用い、0.625、1.25、2.5、5%の濃度で飼料に混入し、90日間反復投与試験を実施した。その結果、動物の死亡は認められず、一般状態、体重及び摂餌量に変化は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、散発的な検査項目で有意差が認められたが、用量相関性が認められない点などから毒性学的意義は乏しいと考えられた。

臓器重量では、雄の全投与群及び雌の1.25%以上の投与群で肝臓の絶対重量及び相対重量の増加、雌の5%投与群において腎臓の絶対重量の減少が認められたが、肝臓及び腎臓に病理組織学的な変化は認められなかった。その他、脳、脾臓、精巣、心臓、卵巣の重量に影響が認められたが、病理組織学的な変化を伴っていない。¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

細菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2urA/pKM101）を用いた復帰突然変異原性試験は、試験した用量範囲内において、代謝活性化の有無に関わらず、いずれも陰性であった。²⁾

哺乳類培養細胞（CHL）を用いた染色体異常試験は、代謝活性化系の有無に係わらず構造的及び数的染色体異常を示さないと考えられた。³⁾

マウスを用いた小核試験では、いずれの用量においても小核誘発性は認められなかった。⁴⁾

以上の結果から、遺伝毒性は示さないものと結論された。

(3) 1年間反復投与毒性試験

F334系ラットを用いた混餌（0.2、1.0、5.0%）投与による1年間反復投与毒性試験では、動物の死亡及び被験物質投与に関連する一般状態、体重及び摂餌量の変化は認められなかった。

血液学的検査では、5.0%群の雌雄で血小板数の高値、Hb、Ht、MCV及びMCHの低値、APTTの延長、雄でMCHCの低値及びPTの延長が認められ、貧血傾向が示唆された。

血液生化学的検査では、0.2%以上の群の雄でCaの高値、雌でTPの高値が、1.0%以上の群の雌雄でT-Cho及びAlbの高値、雄でTPの高値及びTGの低値、雌でCaの高値が、5.0%群の雌雄でBUNの高値、Clの低値、雄でT-Bilの高値及びALPの低値、雌で γ -GPTの高値及び血糖の低値が認められた。さらに、蛋白分画において、5.0%群の雌雄で β -グロブリン比率の高値が、雌で α_1 -及び α_2 -グロブリン比率の高値、アルブミン比率、 γ -グロブリン比率及びA/G比の低値が認められた。なお、0.2%以上の群で認められたCa、K、TP及びAlbの高値、Cl及びALPの低値については、病理組織学的に対応する変化が認められないことから、毒性影響とは考えられなかった。また、1.0%以上の群で認められたTGの低値、Caの高値、蛋白分画での変化等は、関連する病理組織学的変化等が認められないことから、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

器官重量では、雄の1.0%以上の群で肝臓の絶対/相対重量及び精巣上体の絶対重量の増加が、5.0%群で心臓の絶対重量の減少、腎臓及び精巣の絶対/相対重量及び精巣上体及び精囊の相対重量の増加が認められた。雌の0.2%以上の群で肝臓の相対重量の増加、1.0%以上の群で肝臓の絶対重量の増加、5.0%群で副腎の絶対/相対重量の減少が認められた。また、剖検では、5.0%群の雌雄で肝臓の暗褐色化及び肥大、腎臓の暗褐色化が認められた。なお、器官重量のうち、精巣上体、心臓、腎臓、精巣、精囊、副腎の変化については、組織学的な変化を伴っていないことから、被験物質投与による変化ではないと判断した。また、0.2%群の雌の肝相対重量の変化については、肝障害に関連する指標の異常が認められなかったことから、毒性影響とはとらえなかった。

病理組織学的検査では、5.0%群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び腎尿細管の褐色色素沈着の増加、雄で腎臓の好塩基性尿細管及び硝子滴の増加、雌で肝細胞内褐色色素及び腺胃の胃底腺部粘膜壊死が認められた。また、肝臓及び腎臓の褐色色素は、特殊染色により、リポフスチンの沈着によるものであることが確認された。

以上から、無毒性量は雌雄で0.2%（雄：96 mg/kg/day、雌：122 mg/kg/day）であると考えられた。⁵⁾

(引用文献)

1. 田中卓二：厚生労働科学研究費補助金、金沢医科大学病理学第一講座
2. 松島泰次郎：平成13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. 岩本毅：平成13年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、財団法人残留農薬研究所
4. 安心院祥三：厚生労働科学補助金、財団法人化学物質評価研究機構
5. 白石啓二：平成16年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等、財団法人化学物質評価研究機構

ゴマ油不けん化物

1. 食品添加物名

ゴマ油不けん化物（ゴマの種子から得られたセサモリンを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

ゴマ科ゴマ (*Sesamum indicum* LINNE) の種子又は種子の搾油槽より、エタノールで抽出して得られたものである。主成分はセサモリンである。

3. 主な用途

酸化防止剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 90日間反復投与試験

F344/DuCrj系ラットに、強制経口（100、300、1000 mg/kg 体重）投与による90日間反復投与試験を行った。その結果、いずれの群の動物においても死亡は認められず、一般状態、体重推移及び摂餌量に異常はみられず、尿検査、眼科的検査、血液学検査及び病理組織学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。

血液生化学検査では、1000 mg/kg 群の雄で総コレステロール濃度及びA/G比の増大が、雌で γ -GTP活性の上昇が認められた。器官重量では、雌雄の1000 mg/kg 群で肝臓の絶対及び相対重量に増加が認められた。肝相対重量は300 mg/kg 群の雌でも増加したが、血液生化学的および病理組織学的に変化が認められないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

以上から、無毒性量は雌雄で300 mg/kg/日であると結論される。¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

細菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2*uvrA*) を用いた復帰突然変異試験は、TA98株及びTA1537株でS9 mix存在下用量依存性を伴った復帰変異コロニー数の増加が認められ、また同TA100株で陰性対照の2倍は超えないものの1.5倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められた。以上から、遺伝子突然変異（フレームシフト型）誘発性は陽性と判定された。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験は、短時間処理でS9 mixの有無に係わらず染色体構造異常の用量依存的誘発が認められたことから陽性と判定された。³⁾

マウス (BDF₁系、雄) を用いた小核試験は、限界用量である2000 mg/kg×2まで試験されており、小核の出現頻度は、いずれの用量においても陰性対照群と比較して有意な増加が認められなかったことから陰性と判断された。⁴⁾

トランスジェニックマウス (Big Blue[®]) を用いて、被験物質を500、1000 mg/kgの用量で28日間反復強制経口投与し、遺伝子突然変異試験を行った。その結果、いずれの用量においても肝臓及び腎臓での遺伝子突然変異の誘発は認められなかった。⁵⁾

ヒト培養細胞 (TK6) を用いた遺伝子突然変異試験は、S9 mix 非存在下で最高処理濃度 0.070 mg/ml まで、S9 mix 存在下で最高処理濃度 0.095 mg/ml まで試験されており、4 時間処理ならびに 24 時間処理とも突然変異率の有意な増加は認められなかった。⁶⁾

以上の結果から、復帰突然変異試験及び染色体異常試験で陽性の結果が得られているものの、*in vivo* 小核試験、トランスジェニックマウス及びヒト培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験の結果を考慮すると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

(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) 食品薬品安全センター 秦野研究所
2. 望月信彦：平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について (ゴマ油不けん化物の細菌を用いる復帰突然変異試験)、(財) 食品農医薬品安全性評価センター
3. 望月信彦：平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について (ゴマ油不けん化物のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験)、(財) 食品農医薬品安全性評価センター
4. 望月信彦：平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について (ゴマ油不けん化物のマウスを用いる小核試験)、(財) 食品農医薬品安全性評価センター
5. 望月信彦：平成 19 年度既存添加物の安全性に関する試験 (トランスジェニックマウスを用いるゴマ油不けん化物の遺伝子突然変異試験)、(財) 食品農医薬品安全性評価センター
6. 小島幸一：平成平成 19 年度既存添加物の安全性に関する試験 (ヒト培養細胞遺伝子突然変異試験)、(財) 食品安全安全センター

ニューコウ

1. 食品添加物名

ニューコウ（ニューコウの分泌液から得られた、 α -ボスウェリン酸及び β -ボスウェリン酸を主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

カンラン科ニューコウ (*Boswellia frereana* BIRDW.) の分泌液より分離して得られたオレオレジン、熱時エタノールで抽出し、エタノールを留去して得られたものである。主構成成分は、 α 、 β -ボスウェリン酸である。

3. 主な用途

ガムベース

4. 安全性試験成績の概要

(1) 90日間反復投与試験

SD系ラットに、混餌（0.2%、0.5%、1%）投与による90日間反復投与試験を行った。その結果、いずれの群の動物においても死亡は認められず、一般状態、眼科的検査及び尿検査において、被験物質に関連する変化はみられなかったが、1%群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。

血液学的検査では、0.5%以上の群の雄でPLTの高値、PT及びAPTTの延長が、雌でAPTTの延長が認められた。

血液生化学検査では、0.5%以上の群の雌雄でT-Choの高値、雄で γ -GTPの高値、雌でグロブリン分画 α_2 の高値、1%群の雄でAST、ALT、Ca、グロブリン分画 α_2 及び β の高値が、雌で γ -GTPの高値、グロブリン分画 γ の低値が認められた。

器官重量では、0.5%以上の群の雌雄で肝臓の相対重量の高値が、1%群の雌で脳、甲状腺、副腎及び子宮の相対重量の高値が認められた。

病理組織学的検査では、1%群の雌雄で副腎の球状体細胞の肥大及び肝臓の小葉辺縁帯肝細胞の空胞化が、雄で肝細胞の多核化及び尿細管上皮細胞内の軽微な好酸性小体が認められた。また、0.5%以上の群の雌で近位尿細管上皮細胞の軽微な空胞化が認められたが、他に器質的変化が認められないことから病理学的意義は低いと考えられた。

以上から、無毒性量は雌雄で0.2%（雄：113 mg/kg/日、雌：124 mg/kg/日）と推定された。¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

細菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA）を用いた復帰突然変異試験は、5000 μ g/プレートまで試験されており、S9 mix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、最高処理濃度2500 μ g/ml（短時間処理法、+S9 mix）、1250 μ g/ml（短時間処理法、-S9 mix）、625 μ g/ml（連続処理法、24時間処理）、313 μ g/ml（連続処理法、48時間処理）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) を用いた小核試験は、1000 mg/kg×2 まで試験されており、小核の出現頻度は、いずれの用量においても陰性対照群と比較して有意な増加が認められなかったことから陰性と判断された。⁴⁾

以上から、遺伝毒性は示さないものと結論された。

(引用文献)

1. 村田望：平成19年度既存添加物の安全性に関する試験 (ニューコウのラットを用いた90日間反復混餌投与毒性試験)、(株)ボゾリサーチセンター
2. 小熊義宏：平成19年度既存添加物の安全性に関する試験 (ニューコウの細菌を用いる復帰突然変異試験)、(株)ボゾリサーチセンター
3. 園明：平成19年度既存添加物の安全性に関する試験 (ニューコウのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験)、(株)ボゾリサーチセンター
4. 寺本昭二：平成19年度既存添加物の安全性に関する試験 (小核試験 (ニューコウ))、(財)残留農薬研究所

ばい煎ダイズ抽出物

1. 食品添加物名

ばい煎ダイズ抽出物（ダイズの種子から得られた、マルトールを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

ダイズの種子を脱脂し、ばい煎したものより、熱時水で抽出後、温時エタノールでタンパク質を除去して得られたものであり、成分としてマルトールを含む。

3. 主な用途

製造用剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 90日間反復投与試験

Wistar Hannover GALAS ラットを用いた飲水（1.25、2.5、5%）投与による13週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、体重、摂餌量及び飲水量において被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査において、雄5%投与群でWBC数の減少が認められているが、病理組織学的検査より造血系への異常は認められていないことから、被験物質に起因したものとは判断されなかった。

血清生化学的検査において、雄5%投与群でALBの低下が認められているが、変動幅はわずかであり、毒性学的意義はないと判断された。

臓器重量測定において、下垂体、甲状腺、腎臓及び肝臓重量の変化が認められたが、組織学的な変化もなく、偶発的な変化であると考えられた。

以上から、無毒性量は5%（雄3.41 g/kg/day および雌5.40 g/kg/day）と考えられた。¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

細菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA）を用いた復帰突然変異試験は、5000 μ g/プレートまで試験され、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、最高処理濃度5 mg/mLで染色体異常試験を行った結果、短時間処理法では代謝活性化の有無に係わらず陰性であった。しかし、連続処理において最高用量とした5 mg/mlでは、染色体の構造異常が認められた。また、哺乳類培養細胞（CHL/IU）を用いた代謝活性化系非存在下で実施したin vitro小核試験においては、全ての投与群において小核が観察された。陽性反応は全て5 mg/mLの最高用量においてのみ観察されるが、その誘発頻度が高いこと、及びその陽性反応に再現性があることから、変異原性を有するものと結論づけられた。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2000 mg/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⁾

以上の結果から、染色体異常試験で陽性の結果が得られているものの、十分高用量まで試験された *in vivo* 小核試験で陰性であることなど考慮すると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

(3) 1年間反復投与毒性試験

F334系ラットを用いた飲水(0.63、1.25、2.5、5%)投与による1年間反復投与毒性試験では、動物の死亡及び一般状態の変化は認められず、尿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、摂餌量及び摂水量では、2.5%以上の群の雌及び5%群の雄で体重増加抑制が、2.5%以上の群の雌雄で摂餌量の低下傾向が、雌で摂水量の低下傾向が認められた。

血液学的検査では、5%群の雄でHt及びMCVの増加、MCHCの低下が認められた。また、血液生化学的検査では、2.5%以上の群の雄でNaの増加が、5%群の雄でALP、BUN及びKの低下、雌でTP、Alb及びT-Choの低下、 γ -GPT及びCaの増加が認められた。しかしこれらの値の変動はごく軽度であり、他に関連する病理所見などの変化も認められなかったことから毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

臓器重量では、2.5%以上の群の雌で子宮の絶対重量の低下、脳の相対重量の増加が、5%群の雄で脳の絶対/相対重量の増加、肝臓の絶対重量の低下、腎臓の相対重量の増加、雌で肝臓の絶対重量の低下、脳、腎臓及び卵巣の相対重量の増加が認められた。しかしこれらの値の変動範囲はごく軽度であり、病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

病理組織学的検査では、被験物質投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

以上から、無毒性量は雄で2.5%(2.17 g/kg/day)、雌で1.25%(1.32 g/kg/day)であると考えられた。⁵⁾

なお、トランスジェニックマウス(*Rev1* ホモマウス)を用いた1年間反復投与毒性試験の報告があるが、これについては、本試験が特殊な遺伝子改変マウスでの試験であることから、無毒性量設定の対象としなかった。

(引用文献)

1. 三森国敏：平成13年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、東京農工大学農学部
2. 一花次夫：平成16年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について、(株)化合物安全性研究所
3. 林真：平成11年度食品添加物安全性再評価等の試験、国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部
4. 蜂谷紀之：平成11年度食品添加物安全性再評価試験、秋田大学医学部
5. 神谷研二：厚生労働科学研究費補助金「既存添加物の発がん性等に関する安全性評価研究—モデル動物の開発とばい煎大豆抽出物の発がん性等の検索—」、広島大学原爆放射線医科学研究所

モモ樹脂

1. 食品添加物名

モモ樹脂 (モモの分泌液から得られた、多糖類を主成分とするものをいう。)

2. 基原、製法、本質

バラ科モモ (*Prunus persica* BATSCH) の幹枝の樹脂成分を、分離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) 90日間反復投与試験

F344系ラットに、混餌 (0.5%、1.5%、5.0%) 投与による90日間反復投与試験を行った。その結果、いずれの群の動物においても死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科的検査、尿検査及び血液学的検査においても被験物質に起因すると考えられる毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、5%群の雄でBUNの高値が認められたが、病理組織学的検査において異常が認められなかったこと等を踏まえると、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

器官重量では、5.0%群の雄で精巣の相対重量の高値が認められたが、病理組織学的検査において異常が認められなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えた。

病理組織学的検査では、その他の器官・組織においても被験物質投与による明らかな影響は認められなかった。

以上から、無毒性量は雌雄で5.0% (雄: 2920 mg/kg/日、雌: 3465 mg/kg/日) と判断された。¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

細菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2*uvrA*) を用いた復帰突然変異試験は、5000 μ g/プレートまで試験されており、S9 mix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、最高処理濃度 5000 μ g/ml 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 (BDF₁系、雄) の骨髄を用いた小核試験は、限界用量である 2000 mg/kg \times 2 まで試験されており、小核の出現頻度はいずれの用量においても陰性対照群と比較して有意な増加が認められなかったことから陰性と判断した。⁴⁾

以上の結果から、生体にとって遺伝毒性は示さないものと結論された。

(引用文献)

1. 玉野静光：平成19年度既存添加物の安全性に関する研究（モモ樹脂90日反復投与毒性試験）、（株）DIMS 医科学研究所
2. 山内久実：平成19年度既存添加物の安全性に関する研究（モモ樹脂の細菌を用いる復帰突然変異試験）、（株）ボゾリサーチセンター
3. 園明：平成19年度既存添加物の安全性に関する研究（モモ樹脂のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験）、（株）ボゾリサーチセンター
4. 望月信彦：平成19年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について（マウスを用いるモモ樹脂の小核試験）、（財）食品農医薬品安全性評価センター

ルチン酵素分解物

1. 食品添加物名

ルチン酵素分解物（「ルチン（抽出物）」から得られた、イソクエルシトリンを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

「ルチン（抽出物）」を、酵素（ナリンジナーゼ、ヘスペリジナーゼ又はラムノシダーゼ）処理した後、精製して得られたものである。主成分はイソクエルシトリンである。

3. 主な用途

酸化防止剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 90日間反復投与試験

Wistar ラットを用い、被験物質濃度を 0.2、1.0、5.0% となるように調製し、混餌投与にて 90 日間反復経口投与試験を実施した。その結果、雄の 5.0% 群でルチン酵素分解物によると考えられる体重の増加抑制、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値及びトリグリセライドの減少が認められたが、雌においては被験物質の投与に起因する明らかな毒性影響は認められなかった。従って、無毒性量は雄で 1.0% (539 mg/kg/日)、雌で 5.0% (3,227 mg/kg/日) と推察される。¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

細菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) を用いた復帰突然変異原性試験は、TA98 及び TA1537 に対し、代謝活性化の有無にかかわらず、溶媒対照の 2 倍以上の His⁺復帰コロニーを誘発し、濃度依存性及び再現性が認められたことから陽性と判断された。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験は、短時間処理法ならびに連続処理法ともルチン酵素分解物の投与に起因する染色体異常の明確な誘発は認められなかった。³⁾

マウスの骨髄を用いた小核試験では、いずれの用量においても小核誘発性はないと結論された。⁴⁾

以上の結果から、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られているが、十分高用量まで試験された *in vivo* の小核試験では陰性であることなどを総合的に評価すると、本物質が生体にとって特に問題となるような遺伝毒性を発現することはないものと考えられる。

(3) 1年間反復投与毒性試験

Wistar Hannover ラットを用いた混餌 (0.04、0.2、1、5%) 投与による 1 年間反復投与毒性試験では、被験物質投与との関連を示唆する動物の死亡、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量の変化は認められなかった。体重の変化は認められなかったが、摂餌量は 5% 群の雄で高値を示した。

一般状態では、5% 群の雌雄で着色尿が認められ、尿検査では、1% 群及び 5% 群の雌雄で濃色尿が、5% 群の雌雄でカルシウム 1 日排泄量の高値が、雄で尿中カルシウ

ム濃度の高値が、また 1%群の雄で尿中カリウム及び塩素濃度の高値が、1%以上の群の雄でそれらの 1 日排泄量の高値が認められた。

剖検では、1%群の雄及び 5%群の雌雄で被験物質の沈着を示唆する大腿骨表面の黄色化が認められた。

病理組織学的検査では、5%群の雄で腎盂の鉍質沈着が認められ、鉍質沈着と関連する変化と考えられる腎盂の炎症性細胞残屑、炎症性細胞浸潤及び移行上皮過形成の増加傾向が認められた。

以上から、無毒性量は雌雄の 5%群に認められたカルシウム一日排泄量の増加、雄の 5%群の尿中カルシウム濃度の高値、並びに腎盂における鉍物沈着を毒性所見と考え、雌雄で 1% (雄：634 mg/kg/day、雌：788 mg/kg/day) と判断された。⁵⁾

(引用文献)

1. 広瀬雅雄：ルチン酵素分解物の Wistar ラットにおける 90 日反復投与毒性試験、平成 11 年度食品添加物規格基準設定等試験検査
2. 宮部正樹：平成 10 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 10 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：平成 10 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
5. 三森国敏：厚生労働科学研究費補助金「既存添加物の発がん性等に関する研究—ルチン酵素分解物のラットにおける 52 週間混餌投与試験—」、東京農工大学

既存添加物の安全性見直しの状況(平成22年5月現在)

既存添加物名簿収載品目数		418
1. 安全性評価済みの品目		272
	平成8年度厚生科学研究(※1)(※2)	39
	平成11年度既存添加物の安全性評価に関する調査研究(※3)	13
	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(※2)	16
	平成16年度既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究	14
	平成18年度既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究	7
	平成19年度既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究	8
	平成20年度既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究	7
	平成21年度既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究	6
	国際的な評価が終了しているもの(JECFA、FDA等)	162
2. 安全性情報を収集している品目		22
	国立医薬品食品衛生研究所の専門家からなる検討会において整理検討中のもの	11
	反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の実施中のもの(※2)	5
	反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の結果から、慢性毒性試験/発がん性試験等の追加試験を実施しているもの(※2)	6
3. 基原、製法、本質等からみて安全と考えられ、早急に検討を行う必要はない品目		124

既存添加物名簿から削除された品目数		71
	流通実態が無く削除された品目(※3)	70
	安全性に問題があるとされ削除された品目(※1)	1

※1:「アカネ色素」はその後の情報に基づき追加試験を実施し、安全性に問題があるとされ既存添加物名簿から削除された。

※2:1品目については、念のため、追加試験を実施。

※3:「氷核菌細胞質液」は流通実態がなく既存添加物名簿から削除された。

