

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23年3月

主任研究者

西川 秋佳 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
今井 俊夫 国立がん研究センター研究所実験動物管理室
長尾 美奈子 慶應義塾大学薬学部共同研究員
關野 祐子 国立医薬品食品衛生研究所薬理部長
小川 久美子 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

クワ抽出物	5 頁
プロポリス抽出物	7 頁
シヨン色素	9 頁
ホコッシ抽出物	11 頁
モンタンロウ	13 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消除されたものを除く22品目のうち、新たに安全性試験成績の収集できたクロ抽出物、プロポリス抽出物、シコン色素、ホコッシ抽出物、モンタンロウの5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
- ・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」(主任研究者 井上達)(以下、「平成21年度井上班報告書」という。)において報告された6品目
- ・これまでに既存添加物名簿から消除された品目(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5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5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、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、平成20年度及び平成21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、7品目及び6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、22品目のうち、国内外の試験成績が収集できた5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削除された品目を除く22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5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5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。

クワ抽出物及びシコン色素については、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。

プロポリス抽出物については、26週間及び52週間の反復投与試験で血清TGの減少等が認められたものの、発がん性試験で毒性を示唆する所見は認められず発がん性はないと判断された。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。

ホコッシン抽出物については、90日間反復投与毒性試験で生殖器の重量減少等が認められたことを踏まえて実施されたハーシュバーガー試験、子宮肥大反応試験及び1年間反復投与毒性/発がん性併合試験で生殖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。

モンタンロウについては、90日間反復投与毒性試験で肝障害等が認められたことを踏まえて実施された1年間反復投与毒性/発がん性併合試験で発がん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22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5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5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。

クワ抽出物(159)

1. 食品添加物名

クワ抽出物（クワの根茎の皮から得られた、スチルベン誘導体及びフラボノイドを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

クワ科クワ (*Morus bombycis* KOIDZ.) の根茎の皮より、水、温時エタノール、又は室温時～微温時アセトンで抽出して得られたものである。主成分はフラボノイド及びスチルベン誘導体等である。

3. 主な用途

製造用剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 90日間反復投与試験

Cr1/CD(SD)ラットを用いた混餌(0、6400、16000、40000ppm)投与による90日間反復投与毒性試験を行った。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、詳細な状態観察、機能検査、摂餌量、眼科的検査、尿検査、剖検所見、臓器重量及び病理組織学的所見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。

体重では、40000 ppm群の雌で投与50日以降で継続的な低値傾向が認められた。

血液学的検査では、40000 ppm群の雄でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。また、被験物質投与群の雌で網赤血球数の低値が認められたが貧血等の傾向は認められておらず、40000 ppm群の雄で分葉核球比率の有意な低値が認められたが白血球数等に変化が認められていないことから、いずれも毒性学的な意義はないと判断した。

血液生化学的検査では、雌の6400ppm以上の群でAST及びALTの高値が、16000ppm以上の群で γ -GTPの高値が、40000ppm群でTGの低値が認められたが、AST及びALTの変化には用量依存性はなく、肝臓の器官重量や病理組織学的所見に変化はなく、また雄には同様な変化が認められていないことから、いずれも毒性学的な意義はないと判断した。

以上から、無毒性量は雌雄で16000 ppm(雄:1105.9 mg/kg/日、雌:1248.9 mg/kg/日)と判断した。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250 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(ICR系、雄)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、遺伝毒性は示さないものと結論した。

(引用文献)

1. 一花次夫：平成19年度既存添加物の安全性に関する試験、(株)化合物安全性研究所
2. 山内久実：平成19年度既存添加物の安全性に関する試験、(株)ボゾリサーチセンター
3. 園明：クワ抽出物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、(財)残留農薬研究所

プロポリス抽出物(376)

1. 食品添加物名

プロポリス抽出物（ミツバチの巣から得られた、フラボノイドを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

ミツバチ科ミツバチ (*Apis spp.*) の巣より、エタノールで抽出して得られたものである。主成分はフラボノイドである。

3. 主な用途

酸化防止剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344 系ラットを用いた混餌での 0.1、0.5 及び 2.5 % (被験物質はブラジル産プロポリスを原材料として製造されたもの：粉末化剤として可用性澱粉 50% 添加) 投与による 26 週間及び 52 週間の反復投与試験を行った。対照群には、可用性澱粉のみを 2.5% 添加した餌を供した。また、無処置対照群 (可用性澱粉無し) を設けた。その結果、いずれの群の動物においても被験物質に関連する死亡は認められず、一般状態、血液学的検査及び病理組織学的検査においても、被験物質に関連する変化は認められなかったが、2.5% 群において体重の増加抑制の傾向がみられ、26 週の雄で有意な抑制が認められた。

血液生化学的検査では、26 週の 2.5% 群の雄、52 週の 0.1% 以上の群の雄及び 2.5% 群の雌で TG の有意な減少が認められた。さらに 52 週の雄では、0.5% 以上で PL の減少と 2.5% で TCho の有意な減少が認められた。これらの脂質系検査値の減少はいずれも用量依存的であった。また 26 週の 2.5% 群の雄および 52 週の 2.5% 群の雌雄の TG の減少は無処置対照群よりも有意に低く、無処置対照群値の 50-60% 程度となる著しい減少であった。これらの影響は、体重増加抑制との関連性が示唆されるものの、病理組織学的検査において関連する所見が認められておらず、毒性学的意義は明らかではないが、2.5% 群での TG 低下は有害影響である可能性を否定できないと考えられた。

器官重量では、26 週において 2.5% 群の雄で脳、肝臓、精巣及び副腎の相対重量の高値、雌で肝臓の相対重量の高値、脾臓の相対重量の低値が認められた。52 週において 2.5% 群の雄で脳、腎臓及び精巣の相対重量の高値、雌で脳及び腎臓の相対重量の高値、0.5% 以上の群の雌で肝臓の相対重量の高値が認められたが、病理組織学的検査ではいずれの臓器にも検体投与による影響は認められなかった。

以上から、2.5% 群の雌雄での有意かつ高度な血清 TG の減少等を根拠に無毒性量は雄雌とも 0.5% (雄：236.9 mg/kg/日、雌：287.9 mg/kg/日) と判断した⁴⁾

(2) 遺伝毒性試験

細菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA/pKM101) を用いた復帰突然変異試験は、TA98 株 (+S9mix) 及び TA1537 株 (+S9mix) で溶媒対照の 2 倍以上の His⁺ 復帰コロニーを誘発し、用量依存性も示した (0.0125、0.125 mg/plate)。また、再現性も認められたため陽性と判断した。¹⁾

ほ乳類培養細胞 (CHL/TU) を用いる染色体異常試験は、S9mix の有無に関わらず用量依存性 (144、294 μ g/ml) に染色体異常の誘発が認められた。その強さは中等度であった (D₂₀ 0.104 mg/ml; TR 218)。²⁾

マウス (ICR、SPF、雄、各用量 3 匹) に水溶液として、500、1000、2000 mg/kg で 2 回強制経口投与し、骨髄の小核試験を行った。小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な増加は認められず、用量依存性も認められなかったことから、陰性と判断した。³⁾

以上の結果から、*in vitro* では遺伝毒性を示すものの、*in vivo* 骨髄小核試験及び発がん性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無いものと考えられる。

(3) 発がん性試験

Wistar Hannover ラットを用いた混餌での 0.5、2.5 % (被験物質はブラジル産プロポリスを原材料として製造されたもの) 投与による 2 年間発がん性試験では、被験物質の投与に関連する一般状態への影響は認められなかったが、0.5 % 群の雄及び 2.5 % 群の雌の生存率が対照群に比べ有意に高かった。2.5 % 群の雌雄で体重の増加抑制が認められたが、被験物質の高濃度含有する飼料での長期飼育による栄養学的な不足の結果である可能性が考えられた。臓器重量では、各投与群とも対照群との間で有意な差は認められなかった。病理組織学的検査では、被験物質の投与に関連した非腫瘍性及び腫瘍性変化の増加は認められず、2.5 % 群の雌雄で lymphoma/leukemia の発生率の有意な減少が、0.5 % 群の雄及び 2.5 % 群の雌で下垂体腫瘍の発生率の有意な減少が認められた。なお、雌の投与群で甲状腺 C 細胞腺腫の発生が有意に増加したが、既存の背景データにおいて C 細胞腺腫が 10% 程度に発生している報告があり、今回の試験では対照群の雌に発生が観察されなかったために、有意差が出たものと考えられた。

以上から、プロポリス抽出物には発がん性はないと判断された。⁵⁾

(引用文献)

1. 兒嶋昭徳：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
2. 望月信彦：食品添加物規格基準作成等の試験検査、(財)食品農医薬品安全性評価センター
3. 岩本毅：食品添加物安全性再評価等の試験結果、(財)残留農薬研究所
4. 菅野純：F344 ラットによるプロポリスの 1 年間反復投与毒性試験法による長期投与効果、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毒性部
5. 鰐淵英機：平成 17 年度厚生労働省科学研究補助金、天然添加物の発がん性等に関する研究

シコン色素(211)

1. 食品添加物名

シコン色素 (ムラサキの根から得られた、シコニンを主成分とするものをいう。)

2. 基原、製法、本質

ムラサキ科ムラサキ (*Lithospermum erythrorhizon* SIEBOLD et ZUCCARINI) の根より、室温時エタノールで抽出して得られたものである。主色素はシコニンである。赤色～赤紫色を呈する。

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、混餌(0.02、0.06、0.17、0.5%)投与による90日間反復投与試験を行った。その結果、動物の死亡及び被験物質投与に関連する一般状態、摂餌量、血液学的検査の変化は認められなかった。0.17%以上の群の雌及び0.5%群の雄で体重の増加抑制が認められた。

血液生化学的検査では、0.5%群の雌雄でPの増加が、0.06%以上の群の雌でKの増加が認められたが、いずれも軽度な変化であり、明確な用量相関性も認められず、毒性学的意義も低いと考えられた。

器官重量では、雄では5.0%群の肺、心臓及び脾臓の絶対重量の減少、脳、肝臓、腎臓及び精巣の相対重量の増加が、雌では0.17%以上の群で脳、心臓、脾臓及び腎臓の相対重量、0.5%群で胸腺、肺及び肝臓の相対重量の増加が認められが、腎臓以外の変化はいずれも軽度であり、明確な用量相関性も認められなかった。

解剖時の肉眼所見で、0.17%以上の群の雌雄で腎臓の黒色化が認められ、腎臓の病理組織学的検査では、0.17%以上の群の雌及び0.5%群の雄で皮質部近位尿細管上皮細胞質内に黄褐色顆粒の沈着が認められ、シュモール反応陽性を示した。また、0.17%以上の群の雄で好酸性小体が、0.5%群の雄で再生尿細管が認められた。好酸性小体は雄で特異性の高い病変であり、毒性学的意義は低いと考えられた。

以上から、無毒性量は雄で0.17%(96.0 mg/kg/day)、雌で0.06%(34.4 mg/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 µg/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8.00 µg/ml(短時間処理法、+S9 mix)、2.00 µg/ml(短時間処理法:-S9 mix)で染色体異常試験を行った結果、短時間処理法のS9 mix存在下では陰性であったが、S9 mix非存在下で

は、最高用量とした 2.00 μ g/ml で染色体の構造異常が認められた (D20 値 0.0037 mg/ml、TR 値 5000)。なお、染色体数的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 \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、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える。

(引用文献)

1. 西川秋佳：平成 19 年度食品添加物規格基準設定等試験 (シコン色素の F344 ラットにおける 90 日反復投与毒性試験)、国立医薬品食品衛生研究所
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 (シコン色素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 (シコン色素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研究 (小核試験 (シコン色素))、(財)残留農薬研究所

ホコッシ抽出物(411)

1. 食品添加物名

ホコッシ抽出物（ホコッシの種子から得られた、バクチオールを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

マメ科ホコッシ (Psoralea corylifolia O.KZE.) の種子より、エタノールで抽出して得られたものである。主成分はバクチオールである。

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 ラットを用い、検体濃度を 0.38、0.75、1.5、3.0% となるように調整し、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 0.75% 以上及び雌の 0.38% 以上の投与群における体重増加抑制、血清学的検査において雌の 1.5% 以上の群及び雄の 3.0% 群での γ -GPT の上昇、雄の精巣及び雌の卵巣の臓器絶対・相対重量の減少、1.5% 群以上の群で雄の精巣及び雌の卵巣の病理組織学的検査で異常が認められた。

無毒性量は、雄で 0.38% (53 mg/kg/日) と推定されるが、雌は判定できなかった。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、代謝活性化の有無に係わらず、His⁺復帰コロニーを誘発しなかったことから、陰性と判断した。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、構造的染色体異常を誘発した。³⁾

マウスを用いた小核試験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、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) ハーシュバーガー試験

精巣を摘出した Sprague-Dawley 系ラットを用いて、アンドロゲン作用を調べるために、被験物質を 100、300、1000 mg/kg/day の用量で皮下又は経口投与した。また、抗アンドロゲン作用を調べるために、テストステロンプロピオネイトを 0.4 mg/kg/day の用量で皮下投与し、同時に被験物質を 100、300、1000 mg/kg/day の用量で皮下又は経口投与した。いずれ

の試験においても、投与は10日間反復して行い、最終投与の約24時間後に屠殺、器官重量の測定を行った。

その結果、皮下投与では、いずれの投与群においても動物の死亡は認められなかったが、1000 mg/kg 群で投与部位の痂皮が、1000 mg/kg 群（抗アンドロゲン作用試験）で体重増加抑制が、300 mg/kg 群摂餌量（抗アンドロゲン作用試験）の低下が認められた。器官重量では、肝臓の相対重量の増加が300 mg/kg 以上の群（アンドロゲン作用試験）で認められたが、アンドロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用を示唆する有意な変化は認められなかった。

経口投与では、いずれの投与群においても動物の死亡は認められず、体重及び摂餌量についても変化は認められなかった。一般状態では、300 mg/kg 以上の群で投与直後に流涎が認められた。器官重量では、測定したいずれの器官においてもアンドロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用を示唆する有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、ホコッシ抽出物は皮下及び経口投与により、生体内でアンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用を示さないものと判断された。

5)

(4) 子宮肥大反応試験

卵巣を摘出した Sprague-Dawley 系ラットを用いて、エストロゲン作用を調べるために、被験物質を30、100、300、1000 mg/kg/day の用量で皮下又は経口投与した。また、抗エストロゲン作用を調べるために、エチニルエストラジオールを0.6 μ g/kg/day の用量で皮下投与し、同時に被験物質を30、100、300、1000 mg/kg/day の用量で皮下又は経口投与した。いずれの試験においても、投与は7日間反復して行い、最終投与の約24時間後に屠殺、子宮重量の測定を行った。

その結果、皮下及び経口投与では、いずれの投与群においても動物の死亡は認められず、一般状態についても変化は認められなかったが、1000 mg/kg/day 群（エストロゲン作用試験）で体重増加抑制が認められた。エストロゲン作用を確認した300 mg/kg/day 以上の群で子宮重量の増加が認められたが、いずれの投与群においても抗エストロゲン作用を示唆する有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、ホコッシ抽出物は皮下及び経口投与により、生体内で弱いエストロゲン作用を示す可能性があるかと判断された。⁵⁾

(5) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験

Wistar Hannover ラットを用いた混餌（0.04、0.2、1.0、1.5%）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異常は認められなかった。体重及び摂餌量では、1%以上の群の雄及び0.2%以上の群の雌で体重増加抑制が、1%以上の群の雌雄で平均摂餌量の低下が認められた。血液学的検査では、0.04%群の雌雄で白血球数の増加が、1%群の雌

でリンパ球(%)の増加が認められた。また、血液生化学的検査では、1%以上の群の雌雄でTGの低下が、1.5%群の雌雄でGOTの低下が認められたが、これらの値の変動範囲はごく軽度であり、他の関連するパラメーターにも変化が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、いくつかの臓器で変化が認められたが被験物質投与による低体重に起因するものと考えられた。精巣及び卵巣の重量にも変化は認められず、精巣の萎縮も確認されなかった。病理組織学的検査では、被験物質に起因すると考えられる特異的な変化は認められず、精巣及び卵巣の器質的な変化も認められなかった。なお、F344ラットの90日間反復投与試験で観察された精巣及び卵巣の変化はWistar Hannover系ラットでは確認できず、F344ラットでの精巣と卵巣への障害は系統差によるものと考えられた。無毒性量は、体重抑制を指標に、雄で0.2% (76.27 mg/kg/day)、雌で0.04% (19.20 mg/kg/day) と推定された。

Wistar Hannoverラットを用いた混餌(0.04、0.2、1%)投与による2年間発がん性試験では、被験物質の投与に関連する死亡、一般状態及び尿検査値への影響は認められなかった。1%群の雄及び0.2%以上の群の雌で摂餌量の低下とそれに伴う体重の増加抑制が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査では、いくつかの検査項目で有意な変化を認めたが、これらの変化は軽微で用量相関性がないことから被験物質による影響とは推定できなかった。血中ホルモンの測定では、甲状腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモン(T₃、T₄)、エストラジオール及びプロゲステロンでは異常は認められず、1%群の雄でテストステロン値に軽度の増加が認められたが、値にばらつきが多いこと等から被験物質の影響と断定することはできなかった。臓器重量では、いくつかの臓器で絶対重量の減少が認められたが、相対重量の変化を踏まえると、これらは体重減少に伴う変化と推定された。病理組織学的検査では、1%群の雄で下垂体腫瘍の増加が認められたが、その他の投与群では発生率に有意な増加や用量依存性は認められなかった。⁶⁾

(引用文献)

1. 広瀬雅雄：平成10年度食品添加物規格基準作成等試験検査、国立医薬品食品衛生研究所
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. 栗田年代：平成9年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、財団法人残留農薬研究所
4. 栗田年代：平成9年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、財団法人残留農薬研究所

5. 太田亮：平成15年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等、財団法人食品薬品安全センター秦野研究所
6. 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研究—ホコッシ抽出物のラットによる1年間反復投与毒性／発がん性併合試験—

モンタンロウ(453)

1. 食品添加物名

モンタンロウ (褐炭又はリグナイトから得られた、脂肪酸とテトラコシルトリアコンタニルアルコール又は脂肪酸とヘキサコシルトリアコンタニルアルコールのエステルを主成分とするものをいう。)

2. 基原、製法、本質

褐炭またはリグナイトより、有機溶剤で抽出したものより得られたものである。主成分は C_{20} ~ C_{30} の脂肪酸とテトラコシルトリアコンタニルアルコール又はヘキサコシルトリアコンタニルアルコールのエステルである。

3. 主な用途

ガムベース、光沢剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344系ラットに検体0.56、1.67、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、一般状態及び摂餌量に変化は認められなかった。

血液学的検査において、雌雄とも赤血球系の項目で減少及び増加が、白血球数は増加した。血液生化学的検査において、雌雄とも多くの項目で被験物質投与による影響が認められ、特にAST、ALTなどでは対照群の5倍程度の高値を示し、強い肝障害を示す結果となった。多くの臓器、特に肝、脾、肺では雌雄とも全ての投与群で臓器重量の増加が実重量及び相対重量とも認められた。病理組織学的検査では、雌雄とも肝に多発性、びまん性の肉芽腫様炎症像が高度に認められ、肝細胞の壊死を伴っていた。肺ではびまん性にリンパ球浸潤を伴う微小な結節性病変が認められ、肺重量の増加の原因と考えられた。腸間膜リンパ節には用量依存的に小肉芽腫の発生が認められた。

無毒性量は設定できず。³⁾

(2) 遺伝毒性試験

細菌(TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2uvrA/pKM101)を用いた復帰突然変異試験は、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。¹⁾

哺乳類培養細胞(CHL/IU)を用いて染色体異常試験を行った。その結果、染色体異常の誘発は認められなかった。²⁾

マウスの骨髄を用いた小核試験は、いずれの用量においても小核誘発率を有意に増加させる投与群は認められなかった。²⁾

以上の結果から、本物質には遺伝毒性はないと考えられる。

(3) 1年間反復投与毒性/発がん性併合試験

F344系ラットを用いた混餌(0.005、0.05、0.5%)投与による1年間反復投与毒性試験では、被験物質の投与に関連する死亡及び一般状態への影響は認められなかった。また、眼科学検査、尿検査、血液学検査、器官重量、剖検及び病

理学的検査においても、被験物質の投与に関連する変化は認められなかった。血液生化学的検査では、雌で AIP 活性の低下及び尿素窒素の低値が認められたがいずれも増加ではなく減少であること、グルコースの低値が認められたがごく軽微な変化であり肝臓の病理学的検査で変化が認められなかったことから、いずれも毒性学的意義の低い変化と考えられた。

以上から、無毒性量は 0.5 % (雄 : 301.8 mg/kg/day、雌 : 349.1 mg/kg/day) と推定される。⁴⁾

F344 系ラットを用いた混餌 (0.005、0.05、0.5 %) 投与による 2 年間発がん性試験では、被験物質の投与に関連する死亡及び一般状態への影響は認められなかった。体重及び摂餌量では、各被験物質投与群の雌雄で高値が認められた。投与期間終了時の血液学的検査で変化は認められなかった。病理学的検査では、被験物質の投与に関連した腫瘍病変及び非腫瘍病変の発生は認められなかった。

(引用文献)

1. 宮川誠 : 厚生科学研究費補助金、㈱三菱化学安全化学研究所
2. 中嶋圓 : 厚生科学研究補助金、財団法人食品農医薬品安全性評価センター
3. 今井田克己 : 厚生労働科学研究費補助金、香川医科大学腫瘍病理学
4. 岡崎和志 : 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査、㈱ボゾリサーチセンター
5. 棚元憲一 : 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査、国立医薬品衛生研究所 食品添加物部

既存添加物の安全性見直しの状況(平成23年5月11現在)

既存添加物名簿収載品目数	365
--------------	-----

1. 安全性評価済みの品目	277
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
平成22年度既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究	5
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	17
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	6
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	124
流通実態が無く削除された品目(※3)	123
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。

