

コウジ酸を含有する医薬部外品について

1. コウジ酸を含有する医薬部外品の概要について
2. コウジ酸を含有する医薬部外品における検討の経緯
3. コウジ酸含有医薬部外品の安全性に関する検討会の結果について

(参考1)

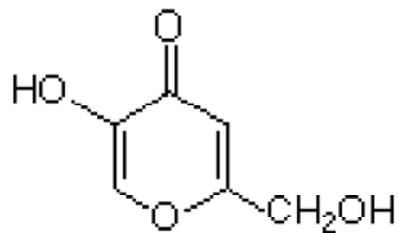
平成15年3月7日付厚生労働省医薬食品課長通知「コウジ酸を含有する医薬部外品等に関する安全対策について（医薬安発第0307006号）」

(参考2)

コウジ酸含有医薬部外品の安全性に関する検討会資料等（平成17年7月28日）

1. コウジ酸を含有する医薬部外品の概要について

- 承認年月： 昭和63年4月
- 有効成分及び配合割合： コウジ酸 0.1～1.0%
- 原体製造企業： 三省製薬株式会社
- 効能又は効果： 日やけによるしみ・そばかすを防ぐ 等
- 用法及び用量： 少量を顔面に塗擦する。少量を肌に塗布する。
- コウジ酸の構造式：



化学名：5-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4-pyrone

2. 医薬部外品における検討

平成14年12月19日

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告書(抜粋)

食品添加物としてのコウジ酸は、

- (1) マウスで肝細胞腫瘍の発生が認められ、ラットでも肝発がん性の可能性が示唆され、かつ、遺伝毒性については試験結果が錯綜し、明確ではないが、遺伝毒性を有する可能性は低いながらも否定できないこと、
- (2) 食品添加物としてのコウジ酸は、味噌、しょう油等のように製造に当たり麹菌を用いることに由来するものではなく、意図的に添加するものであること、
- (3) 食品添加物としてのコウジ酸は、国内において現在使用されていないと報告されており、輸入食品についても届け出をみるとほとんど使用されておらず、食品添加物として使用する必要性は低いと考えられること、などから、食品添加物としてのコウジ酸については、今後とも使用しないように必要な措置を講じることが望ましいと考える。

平成15年1月30日

コウジ酸の安全性に関する検討会

- ・コウジ酸を含有する医薬部外品の安全性について検討。

平成15年3月7日

第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会

- ・コウジ酸を含有する医薬部外品の安全性について検討。
- ・厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「コウジ酸を含有する医薬部外品等に関する安全対策について（医薬安発第0307006号）」（以下、単に「課長通知」という。）を発出。

平成15年6月3日

コウジ酸含有医薬部外品の安全性に関する検討会

- ・追加試験の計画について検討

平成17年7月28日

コウジ酸含有医薬部外品の安全性に関する検討会

- ・コウジ酸を含有する医薬部外品の安全性について検討。

3. コウジ酸含有医薬部外品の安全性に関する検討会の検討結果

(1) コウジ酸含有医薬部外品の安全性に関する検討会について

平成15年3月7日の平成14年度第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会の審議を踏まえた課長通知において指示した追加試験について、平成15年6月3日の「コウジ酸含有医薬部外品の安全性に関する検討会」において当該追加試験の計画について検討した。

当該追加試験の主たる試験結果がまとまり、平成17年7月28日の「コウジ酸含有医薬部外品の安全性に関する検討会」において、コウジ酸を含有する医薬部外品の安全性について検討し、その安全性に関する考え方を(2)のとおりまとめた。

(2) コウジ酸含有医薬部外品の安全性について

① 遺伝毒性について

in vitro 試験では枯草菌 DNA 傷害性、サルモネラ菌突然変異原性、染色体異常誘発性、小核誘発性が一部の試験でみられ、光遺伝毒性も認められた。しかし、その活性は弱く、高用量でのみ認められた。

in vivo 試験では、肝臓を用いた小核試験においてはマウスで陽性であったが、ラットでは陰性、骨髄及び末梢血を用いた小核試験ではラットで陽性の報告があるが、マウスでは陰性の結果であった。また、認められた陽性結果は、いずれも高用量で認められるものであった。トランスジェニックマウスを用いた28日間混餌投与による導入遺伝子突然変異試験で、DNA 酸化的傷害の指標が上昇したとの報告があるが、同一個体から採取した肝細胞における遺伝子突然変異誘発性は認められていない。皮膚への影響については、3%コウジ酸の皮膚塗布によるマウス皮膚小核試験では、光照射の有無に関わらず陰性であった。また、コウジ酸の DNA 付加体形成試験では、マウス及びラットともに肝臓において DNA 付加体の形成は、試験された条件下においては認められていない。

② 発がん性について

発がん性については、マウスの20ヶ月反復投与試験において、甲状腺・下垂体ホルモンのネガティブフィードバックを介したと考えられる甲状腺腫瘍のほか、肝腫瘍の増加が認められている。また、雄ラットの55週間反復投与試験において、甲状腺腫瘍とともに、肝細胞障害及び前が

ん病変の増加が認められた。マウスにおいても、ラットにおいても肝臓への影響は高い用量（1～3%混餌投与）でみられた知見である。

今回報告された混餌投与によるラット肝イニシエーション試験では、高用量2%において弱いイニシエーション作用を示唆する結果が認められたが、試験デザイン等の問題も指摘され、コウジ酸の肝イニシエーション作用を明確に証明するものではないと考えられる。また、今回報告されたマウス中期2段階発がん試験で、肝イニシエーション活性は認められず、3%コウジ酸を含むクリームをマウス背中に塗布して行った皮膚2段階発がん試験では、イニシエーション活性もプロモーション活性も認められなかった。

③ 経皮吸収等について

コウジ酸を1%含むクリームを健常人の女性6名の顔面に一日500mg塗布したヒト経皮吸収試験では、血漿中濃度（定量限界1ng/mL）は塗布後3～6時間で最高値を示し、6名の被験者で最高血漿中濃度の平均値は1.54ng/mLであり、コウジ酸の皮膚から体内（血中）への吸収はほとんどないものと考えられる。

また、ヒトにおける10年以上の使用経験から影響はないものと考えられ、これまで健康被害の報告もない。

④ まとめ

以上から、コウジ酸を含有する医薬部外品について、

ア ヒトがコウジ酸を含有する医薬部外品を通常使用する条件下において、マウス及びラットにおいて高用量で認められた発がん性のリスクは現実的には極めて小さいと考えられること

イ 通常の使用条件下において、コウジ酸が生体にとって特段問題となるような遺伝毒性を示す可能性は少ないと考えられること

ウ コウジ酸の皮膚から体内への吸収はほとんどないこと、これまで特段問題となるような健康被害の報告もないこと

などから、医薬部外品として適正に使用される場合にあっては、安全性に特段の懸念はないものと考えられる。

なお、課長通知により指示した8つの追加試験のうち、これまでに5試験の結果が提出されているが、本検討会としては、これまでに提出された資料から、上記のとおり特段の懸念はないと考えるので、現段階において、残余の試験の実施については、必要はないものとする。

(参考1)

医薬安発第0307006号
平成15年3月7日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局安全対策課長

コウジ酸を含有する医薬部外品等に関する安全対策について

平成15年3月7日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会において、コウジ酸を含有する医薬部外品等の安全対策について審議を行った結果は、別紙のとおりである。ついては、速やかに、貴管下関係業者に対して、下記の事項について指導方よろしく願います。

また、コウジ酸を含有する医薬部外品について、貴管下関係業者における品目名を把握するため、別紙様式により、FAXにて当課あて報告をお願いします。なお、該当品目がない場合には、その旨報告されたい。

記

追加試験結果が出るまでの間、コウジ酸を含有する医薬部外品及び化粧品の製造・輸入を見合わせる事。

(基本的考え方)

- (1) 医薬部外品及び化粧品（以下「医薬部外品等」という。）は、疾病の治療等を目的として有効性と安全性を勘案して使用する医薬品とは異なるものであり、リスク・ベネフィットに基づく評価を行うことは適当ではない。
- (2) 現段階において得られている科学的知見からは、コウジ酸の肝臓における発がんメカニズムは明らかでないものの、遺伝毒性による可能性が否定できず、また、動物実験において発がん性が示唆されている。
- (3) 一方で、
 - ・ 昭和63年の承認以降、コウジ酸を含有する医薬部外品等の使用による肝臓がん等の健康被害が発生した症例報告はなく、
 - ・ これまでに得られている科学的知見の多くからは、医薬部外品等としての用法・用量の範囲で使用する限りにおいて、発がん性および遺伝毒性が発現するという明らかな科学的根拠はなく、また、発がん性及び遺伝毒性の発現を否定するだけの科学的根拠もない、という状況である。
- (4) このような状況において、コウジ酸を含有する医薬部外品等について、現時点では直ちに安全性に問題があるとは考えられないが、追加試験が実施され、コウジ酸と発がん性及び遺伝毒性との関係について明らかになるまでの間、新たな製造・輸入をしないことにより万が一のリスクを少なくする必要がある。

(当面講ずべき安全確保措置)

- (1) コウジ酸を含有する医薬部外品等の製造・輸入業者は、以下の措置を講ずること。
 - ① コウジ酸による肝臓での発がんメカニズム等を明らかにするため、追加試験を実施すること（別紙参照）。
 - ② 追加試験の結果が出るまでの間、コウジ酸を含有する医薬部外品等の新たな製造・輸入を見合わせること。
- (2) 厚生労働省は以下の措置を講ずること。
 - ① 関係業界団体等に対して今回の措置について周知を図るとともに、消費者に対して関連する情報提供を徹底するため、インターネット等を通じて積極的な

広報に努めること。

(厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp>)

- ② 現在コウジ酸を含有する医薬部外品の承認を有する製造業者等が、コウジ酸と同様の効能又は効果を有するとして承認されている成分への切り替えを行う場合に限り、承認審査上、優先的な手続きを考慮すること。

(追加試験一覧)

- ① ラットを用いた肝臓での発がんイニシエーション試験（経口投与）
- ② 肝発がんプロモーション作用のメカニズム試験
- ③ ラットを用いた混餌投与による発がん性試験
- ④ ラットにおける代謝試験（代謝物の特定）
- ⑤ ³²Pポストラベル法による肝臓および皮膚におけるDNA付加体形成試験（光の影響の有無も含めた検討）（経皮及び経口投与）
- ⑥ ヒトでの経皮吸収試験
- ⑦ 光遺伝毒性試験
- ⑧ げっ歯類を用いた皮膚腫瘍に関するイニシエーション・プロモーション試験（経皮投与）

厚生労働省医薬局安全対策課 あて

FAX：03-3508-4364

平成 年 月 日

(都道府県庁担当部署名)

(担当者氏名・連絡先)

コウジ酸を含有する医薬部外品について

品目名	製造・輸入業者名
〇〇クリーム	〇〇株式会社
・・・	・・・
・・・	・・・

(参考2)

コウジ酸含有医薬部外品の安全性に関する検討会委員

西條 長宏 国立がんセンター東病院副院長

白井 智之 名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学教授

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安全性生物試験研究センター
病理部第一室長

林 眞 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
変異遺伝部長

広瀬 雅雄 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病理部長

溝口 昌子 聖マリアンナ医科大学名誉教授

三森 国敏 東京農工大学農学部教授

○ 座長

オブザーバー

松本 和則 国際医療福祉大学教授

配付資料一覧

議事次第

参加委員一覧

資料 No 1 コウジ酸の使用等に関する経緯

資料 No 2 コウジ酸を含有する医薬部外品等の安全対策について（通知）

資料 No 3 コウジ酸の安全性に関する追加試験の実施状況

参考資料 1 Lack of liver initiating activity of kojic acid in mice

参考資料 2 厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）分担研究報告書

- ・ DNA 付加体生成に関する検討
- ・ 既存添加物等における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究
－光遺伝毒性に関する検討－
- ・ －DNA 付加体形成に関する検討－
- ・ －In vivo 遺伝毒性試験の検討－
- ・ －最近を用いたコウジ酸の変異原性試験と変異スペクトル解析－
- ・ －In vitro DNA 損傷性に関する検討－
- ・ －DNA の酸化的損傷に関する研究－
- ・ －ほ乳類培養細胞を用いた遺伝毒性誘発性に関する検討－

参考資料 3 コウジ酸の F344 雄ラットにおける 55 週間混餌投与による慢性毒性試験

参考資料 企業からの試験報告書

- ・ 試験 1 コウジ酸のラット中期肝発がんイニシエーション試験
- ・ 試験 3－1 コウジ酸のラットを用いた 3 ヶ月間混餌投与毒性試験
（がん原性試験の用量設定試験）
- ・ 試験 5－1 コウジ酸のラット肝臓に対する DNA 付加体形成試験
- ・ 試験 6 コウジ酸のヒト経皮吸収試験
- ・ 試験 7 コウジ酸の光遺伝性試験（3 試験）
- ・ 試験 8 コウジ酸のマウス中期皮膚発がん性試験
- ・ その他試験 1 *Kojic acid* COMET ASSAY IN VIVO IN RAT
LIVER, STOMACH and COLON

コウジ酸の安全性に関する追加試験のまとめ

試験名	方法	結果	備考
試験1. ラットを用いた肝臓での発がんイニシエーション試験（経口投与）	6週齢のF344系雄ラットを用い、コウジ酸の肝臓に対するイニシエーション作用の有無をGST-P陽性細胞巢を指標とした中期肝発がん性試験法により定量的に検討した。	コウジ酸は2.0%の濃度でイニシエーション期間中に投与し、プロモーター処置を行うとGST-P陽性細胞巢の発生をわずかに増加させ、肝発がんに対して弱いイニシエーション作用が示唆されたが、1.0%以下の濃度ではそのような作用を示さないものと考えられた。	
試験2. 肝発がんプロモーション作用のメカニズム試験			実施未定
試験3. ラットを用いた混餌投与による発がん性試験			
1) 用量設定試験	F344/DuCrj系ラットの雌雄各群10匹（7群）に、コウジ酸を飼料中濃度0、0.75、1.5および3.0%で3ヶ月間投与し、反復投与による毒性を検索した。	被験物質を飼料中濃度3.0%でラットの雌雄に3ヶ月間投与すると、体重の顕著な低値（約35～40%の低下）、甲状腺の腫大、甲状腺重量の高値、甲状腺における濾胞細胞のびまん性過形成および濾胞細胞腺腫等の変化を認めた。飼料中濃度0.75%においても、甲状腺に毒性学的な変化を認めたことより、無毒性量（NOEL）は雌雄とも0.75%未満の量であると推察された。ラットは飼料中濃度3.0%で2年間の投与に耐えられないと考えられ、発がん性試験における最高濃度は、1.5%が妥当であると結論した。	
2) 本試験			実施未定
試験4. ラットにおける代謝試験（代謝物の特定）			試験済み
試験5. ³² Pポストラベル法による肝臓および皮膚におけるDNA付加体形成試験（光の影響の有無も含めた検討）（経皮および経口投与）			
1) 肝臓におけるDNA付加体形成試験	コウジ酸を経口投与したときに、肝臓においてDNAと付加体を形成するか否かをF344/DuCrj雄ラットを用いて、 ³² P-post-labeling法にて検討した。2.0%および0.5%のコウジ酸を7日間または28日間混餌投与した。陽性対照物質として2-アセチルアミノフルオレン（2-AAF）を用いた。	2-AAFでは明瞭なDNA付加体を検出したが、コウジ酸投与群ではDNA付加体は検出されなかった。したがって、ラットに対してコウジ酸を経口投与しても、肝臓においてDNA付加体を形成しないと結論した。	
2) 皮膚におけるDNA付加体形成試験			試験中
試験6. ヒトでの経皮吸収試験	コウジ酸1.0%配合クリーム500mg（コウジ酸量として5mg）を健康女性6名の顔面に塗布し、0、0.5、1、1.5、3、6、12及び24時間後に採血して、血漿中のコウジ酸濃度を測定した。	・薬物動態 全被験者において、いずれかの採血時期で血漿中にコウジ酸が検出された。しかしながらその血漿中濃度は、いずれも定量限界（1 ng/mL）をわずかに上回る程度であった。また、Cmaxは平均1.54 ng/mL、AUC _{0-24h} は平均19.4hr・ng/mLで、ヒトにおけるコウジ酸の経皮血中移行性は非常に低いと考えられた。	

試験名	方法	結果	備考
試験7. 光遺伝毒性試験			
1) 細菌を用いる光復帰突然変異試験	検定菌として、 <i>Salmonella typhimurium</i> TA102、TA98 および <i>Escherichia coli</i> WP2/pKM101 を用い、プレート法により、光非照射条件および光照射条件で試験を行った。	コウジ酸は、用いた試験系において弱いながらも光変異原性を有するもの（陽性）と判定した。	
2) チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる光染色体異常試験	コウジ酸の光遺伝毒性作用を調べるため、光照射による CHL/IU細胞（チャイニーズ・ハムスター、肺由来）を用いる染色体異常試験を実施した。 細胞増殖抑制試験として、CHL/IU細胞をコウジ酸で60分間前処理した後、非照射条件下および光照射条件下で50分間処理し、培地交換後22時間培養した。	コウジ酸は、非照射条件下でCHL/IU細胞に染色体異常を誘発しないが、光照射条件下では高濃度処理により染色体異常を誘発すると結論した。	
3) マウスを用いる光皮膚小核試験	コウジ酸の皮膚における光遺伝毒性の有無を評価するために、HR-1雄マウスを用いて光非照射条件および光照射条件で皮膚小核試験を実施した。 コウジ酸1.0%配合クリームおよびコウジ酸3.0%配合クリームをそれぞれ24時間間隔で2回マウスの背中に塗布し、光照射条件では塗布後に人工太陽照明灯を用いて、UVAの総照射線量15.84~18.72J/cm ² の擬似太陽光を照射した。光非照射条件では、この光照射を行わず、飼育ケージに戻した。照射の48時間後にマウスの皮膚を摘出し、表皮細胞のスライド標本作製して、小核の観察を行った。	コウジ酸配合クリーム投与群の小核出現頻度は、光非照射条件および光照射条件ともに、いずれの用量群においても陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。したがって、コウジ酸は擬似太陽光の照射の有無にかかわらず、表皮細胞において小核を誘発しなかったものと考えられる。 コウジ酸はマウス表皮細胞において小核を誘発しなかったことから、マウスの皮膚において光遺伝毒性作用を示さないものと結論する。	
試験8. げっ歯類を用いた皮膚腫瘍に関するイニシエーション・プロモーション試験（経皮投与）	コウジ酸の皮膚に対する発がん性の有無を調べる目的で、発がんイニシエーション作用および発がんプロモーション作用について、マウス皮膚中期発がん性試験法を用いて検討した。 8週齢のCD-1 (ICR) 系雌マウス、1群10ないしは15匹を用い、イニシエーターとして9, 10-Dimethyl-1, 2-benzanthracene (DMBA) を、また発がんプロモーター（陽性対照物質）として Phorbol 12-myristate 13-acetate (TPA) を用いる皮膚二段階発がんモデルを用い、各種濃度のコウジ酸クリームをイニシエーションあるいはプロモーションの時期に背部皮膚に塗布した。	コウジ酸クリームを塗布した各群では投与期間中に実施した外表観察および肉眼的病理学検査において、DMBA処置の3.0%コウジ酸クリームを塗布した群で1例に1個の背部皮膚の結節が観察されたのみで、病理組織学的には扁平上皮乳頭腫と診断したが、イニシエーション期のDMBA処置による影響と判断した。その他のイニシエーションあるいはプロモーション時期にコウジ酸クリームを塗布した群では皮膚の結節は全く観察されなかった。 コウジ酸は本試験条件下において3.0%の濃度でイニシエーションあるいはプロモーション期間中に塗布しても背部皮膚結節の発生を増加させず、皮膚発がんに対してイニシエーション作用あるいはプロモーション作用を示さないと判断された。	
その他試験1. コウジ酸の in vivo コメット・アッセイ (Kojic acid COMET ASSAY IN VOVO IN MAIL RAT)	コウジ酸のin vivoコメット・アッセイを、雄性Wistar系ラットの肝、胃および結腸細胞について行った。 Ethylmethanesulfonate (EMS) を陽性対照とした。 ラット（雄性5匹/群）に、Cremophor 0.5%水溶液20 ml/kg中に溶解したコウジ酸1000 mg/kgまたは2000 mg/kgを、21時間間隔で2回経口投与した。Intact（無処置）の肝細胞はin situ灌流を行って調製した。Intactの胃細胞はトリプシンでインキュベートし、胃上皮から単離した。Intactの結腸細胞はdithiothreitolおよびproteinase Kを用いてインキュベーションし、結腸上皮から単離した。その後、各細胞をコメット・アッセイ手順で処理した。 全ケースにおいてEMS 300 mg/kgを陽性対照とした。陽性群の動物の肝、胃および結腸細胞は単回経口投与後に調製した。	コウジ酸を経口投与した全用量群の雄性ラットの肝、胃および結腸細胞において、用量群あたりの平均テールレングス値に、溶媒対照群と比較して生物学的に妥当な増加は観察されなかった。 コウジ酸は、記載された条件でのラットの肝、胃および結腸におけるin vivo コメットアッセイにおいて、non-genotoxicであると考えられた。	

コウジ酸検討会追加提出資料

試験名	試験方法	結果	備考
マウス肝イニシエーション試験	マウスを用いてコウジ酸(0, 3%)の肝臓に対するイニシエーション作用の有無を検討	マウスへの肝発がんイニシエーション作用は認められなかった。	Moto M. et al. (<i>Archives of Toxicology</i> (in press))
DNA 付加体形成試験	1. サルモネラ菌を用いた付加体の解析。 2. マウス肝臓 DNA 付加体解析 3. LC/MS/MS による付加体解析	用いた実験条件下では、DNA 付加体は検出されなかった。LC/MS/MS でさらに検討中。	厚生労働科学研究分担研究報告*1
光遺伝毒性に関する試験	In vitro 光遺伝毒性評価系である光プラスミド切断法、培養細胞を用いた光 in vitro 小核試験及びコメットアッセイを実施。	In vitro において、コウジ酸には DNA 傷害性、染色体構造異常誘発性などの光遺伝毒性作用がみられた。	厚生労働科学研究分担研究報告*2
DNA 付加体形成に関する検討(夾雑物についての検討)	サルモネラ菌を用いて変異原性試験を実施し、夾雑物による影響の有無を検討。	検出された変異原性は、全てコウジ酸自身に由来することが明らかになった。	厚生労働科学研究分担研究報告*2
In vivo 遺伝毒性試験	トランスジェニックマウス (Muta™ Mouse) を用いて標的臓器の肝臓での遺伝子突然変異誘発性を検討。	混餌投与による 28 日間反復投与後に導入遺伝子の突然変異を解析したところ、肝臓での遺伝子突然変異誘発頻度の上昇は認められなかった。	厚生労働科学研究分担研究報告*2
細菌を用いたコウジ酸の変異原性試験	1. サルモネラ菌等を用いた変異原性試験 2. UVA 照射による変異原性増強の有無の検討 3. 塩基対置換変異スペクトル解析	細菌に対する変異原性 (0.5~1 mg/plate 以上) が確認された。また、変異原性に対する近紫外光の影響は認められなかった。塩基対置換変異スペクトルの解析から活性酸素の関与を強く示唆する結果は得られなかった。	厚生労働科学研究分担研究報告*2
In vitro DNA 損傷に関する試験	ヒトリンパ球由来の株細胞 WTK1 及び TK6 を用いて DNA 損傷性をコメット法で検討。	2,500 µg/mL 以上で陽性が認められた。	厚生労働科学研究分担研究報告*2
DNA の酸化的損傷に関する試験	コウジ酸を 28 日間投与(1, 2, 3%)したマウス肝 DNA を分離し、8-ヒドロキシデオキシグアノシンを測定。	3%投与群において有意に高い値が認められた。	厚生労働科学研究分担研究報告*2
哺乳類培養細胞を用いた遺伝毒性誘発性に関する試験	1. ヒト培養細胞を用いた遺伝毒性試験 2. FISH による動原体をもつ小核の解析	ヒト培養細胞に対するコウジ酸の in vitro 遺伝毒性は高濃度(10mM)で認められることから、極めて弱いものと考えられた。	厚生労働科学研究分担研究報告*2
F344 雄ラットを用いた 55 週間慢性毒性試験	F344 雄ラットを用いた混餌投与による 55 週間慢性毒性試験 (0, 0.5, 2%) を実施。	体重、赤血球系指標、肝細胞障害、腎及び肺への影響が認められ、2%で肝で前がん病変の増加、甲状腺においては発がん性が認められた。	国立医薬品食品衛生研究所病理部、試験結果報告書 (H17.7)

*1 平成16年度厚生労働科学研究(食品の安全性高度化推進研究事業)分担研究報告書

*2 平成17年度厚生労働科学研究(食品安全確保研究事業)分担研究報告書