

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24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  
穂山 浩 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	1 頁
C. 研究方法	2 頁
D. 研究結果	2 頁
E. 考察	3 頁
F. 結論	3 頁
参考	4 頁

## 別添

セイヨウワサビ抽出物	5 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 11 品目のうち、新たに安全性試験成績の収集できたセイヨウワサビ抽出物の 1 品目について検討を行った。

検討した 1 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 1 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「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)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。」と報告されている。さらに、平成15年度に公表された「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」(主任研究者 井上達)(以下「井上班報告書」という。)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、平成21年度及び平成22年度に公表された井上班報告書又は「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」(主任研究者 西川秋佳)では、それぞれ14品目、7品目、8品目、7品目、6品目及び5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人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品目を除く、11品目のうち、国内外の試験成績が収集できた1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11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1品目について、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1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。

セイヨウワサビ抽出物については、現時点において、直ちに人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。

### 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11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1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人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、平成23年5月に3回目の消除を行った。

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1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。

(参考) 既存添加物の安全性評価の見直し状況

- 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) 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) 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) 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) 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) 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) 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) において報告された 6 品目
- 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」(主任研究者 西川秋佳) において報告された 5 品目

## セイヨウワサビ抽出物(234)

### 1. 食品添加物名

セイヨウワサビ抽出物（セイヨウワサビの根から得られた、イソチオシアナートを主成分とするものをいう。）

### 2. 基原、製法、本質

アブラナ科セイヨウワサビ（*Armoracia rusticana* P. GAERTN., B. MEYER et SCHERB.）の根を、粉碎後、水蒸気蒸留で抽出して得られたものである。主成分はイソチオシアナートである。

### 3. 主な用途

酸化防止剤、製造用剤

### 4. 安全性試験成績の概要

#### (1) 反復投与試験

F344系ラットを用いた20、40及び80 mg/kgのセイヨウワサビ抽出物の強制投与による90日反復投与試験を行った。その結果、雌雄の40及び80 mg/kg群において、前胃への直接的な刺激による粘膜上皮の角化症、過角化症、扁平上皮過形成などが認められた。他に観察された体重増加抑制、摂餌量の低値などはその2次的作用によるものと考えられる。無毒性量は前胃の組織変化を根拠とし、20 mg/kgと推定される。<sup>1)</sup>

#### (2) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異原性試験はS9mixの有無に関わらず、対照の1.5倍以上のHis<sup>+</sup>復帰コロニーを誘発し、濃度依存性も認められたことから、疑陽性とした。<sup>2)</sup>

なお、他に、陰性及び陽性の報告あり。<sup>3)、4)</sup>

哺乳類培養細胞（CHL）を用いた染色体異常試験は、直接法及び代謝活性化法ともに染色体異常及び倍数体を誘発した。<sup>5)、6)</sup>

マウスを用いた小核試験はいずれの用量においてもマウス骨髄の小核誘発性は認められなかった。<sup>7)</sup>

以上の結果から生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められないと判断された。

#### (3) 慢性毒性／発がん性併合試験

F344ラットを用いたチューブを介したノズルでのセイヨウワサビ抽出物の飲水（0.005、0.01及び0.04%）投与による52週間反復投与毒性試験では、対照群雄1例が悪性リンパ腫により、0.04%群雌1例が後肢麻痺を伴う発育不良に

より死亡したが、偶発的なものと考えられた。体重、摂餌量及び器官重量に異常は認められなかった。血液学的検査では、全ての投与群の雄で Seg が低値を示し、Lympho が高値を示したが、用量反応性は認められなかった。また、WBC に大きな変化は認められず、関連性が示唆される病理組織学的所見もみられなかったことから、毒性学的意義は乏しいとされている。血清生化学的検査では、雄の 0.04% 群で Glucose が増加した。投与による影響の可能性は否定できないが、肝臓や脾臓などに関連性が示唆される病理組織学的所見はみられず、原因は明らかでなかった。病理組織学的検査では、雄の 0.04% 群に前胃の PN 過形成が認められ、雌の 0.04% 群に膀胱の PN 過形成が認められた。無毒性量は、Glucose の増加、前胃あるいは膀胱の PN 過形成を根拠に、雌雄とも 0.01% (雄、7.0mg/kg 体重/日；雌、8.4mg/kg 体重/日) と判断された。<sup>8)</sup>

F344 ラットを用いたチューブを介したノズルでの飲水(0.005、0.01 及び 0.04%) 投与による 104 週間発がん性試験では、一般状態及び摂餌量に異常は認められなかった。体重については、雌雄の 0.04% 群に増加抑制あるいは増加抑制傾向がみられ、器官重量では、雄の 0.04% 群で肝臓の実重量の減少及び脳の相対重量の増加が認められた。また、雌の 0.04% 群で脳、肺、心臓及び腎臓の相対重量の増加が認められたが、病理組織学的変化は認められておらず、体重が低値を示したことによるものと判断された。病理組織学的検査では、雌雄の各群の膀胱に単純過形成、PN 過形成、乳頭腫、移行上皮癌が散見されたが、用量相関性はみられず、投与に関連した変化はないと判断された。このため、ラットでは発がん性を示さないと判断された。<sup>8)</sup>

#### (4) 短期投与経時試験・二段階発がん性試験

F344 ラットの雄を用いた給水瓶での飲水投与(実験開始後 5 週間は水道水、5 週目より 0.005、0.01 及び 0.04% のセイヨウワサビ抽出物の混合飲料水を投与)による短期投与経時試験では、一般状態に異常は認められなかった。体重では、0.04% 群で減少傾向が認められた。摂水量では、投与濃度に依存した摂水量の減少が認められた。病理組織学的変化では、0.04% 群の投与 3 日目で 1/5 例の単純過形成が、投与 1 週目で 4/5 例の単純過形成が、1/5 例の PN 過形成、2/5 例の粘膜下水腫/細胞浸潤が、0.04% 群の投与 2 週目で 5/5 例の単純過形成及び 4/5 例の PN 過形成が、それぞれ認められた。BudU 陽性率は、投与 1 日目の 0.01 及び 0.04% 群の投与 1 週目及び投与 2 週目で、有意な上昇が認められた。<sup>8)</sup>

F344 ラットの雄を用いた給水瓶での飲水投与(実験開始後 4 週間は 0.05% の *N-n*-butyl-4-hydroxybutylnitrosamine (BNN) の混合脱イオン水、その後 1 週間は脱衣イオン水、実験開始後 5 週目より 0.005、0.01 及び 0.04% 群のセイヨウワサビ抽出物の混合飲料水を投与)では、一般状態に異常は認められなかった。体重では、0.04% 群で低値を示した。摂餌量では、0.04% 群で減少傾向が認められた。摂水量では、投与濃度に依存した摂水量の減少が認められた。病理組織学的変化では、投与 13 週目の全群で PN 過形成が、0.01 及び 0.04% 群で乳頭腫が、0.04% 群で移行上皮癌が、それぞれ有意に増加した。投与 32 週目の 0.04%

群でPN過形成が、0.01及び0.04%群で乳頭腫及び移行上皮癌が、それぞれ有意に増加した。増殖性病変として、PN過形成、乳頭腫、移行上皮癌に優位な増加が認められたことから、ラットにおいて膀胱発がんプロモーション作用を示すと判断された。<sup>8)</sup>

#### (5) 慢性毒性試験

F344 ラット雄を用いた給水瓶でのセイヨウワサビ抽出物の飲水（0.01及び0.04%）投与による104週間反復投与慢性毒性試験では、一般状態に異常は認められなかった。摂水量及び摂餌量が用量依存的に減少したが、セイヨウワサビの強い辛みのために摂水量が減少し、それに伴って摂餌量が減少したと考えられた。また、体重についても、その影響を受け、雄の0.04%群で増加抑制が認められた。器官重量については、0.04%群において体重増加抑制に伴うと考えられる脳、心臓及び肝臓の実重量が減少し、体重の変動による影響を受けづらいとされる脳では、0.04%群において相対重量が増加した。病理組織学的変化は認められず、体重が減少したことによるものと判断された。また、脾臓の相対重量が増加したが、血液学的検査において赤血球系パラメータに変動がみとめられなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。病理組織学的検査については、全投与群において膀胱の単純過形成が認められた。0.04%群でPN過形成、乳頭腫及び移行上皮癌が見られたが、対照群でもPN過形成及び乳頭腫が見られ、統計学的有意差は認められなかった。種々の器官に腫瘍性病変が認められたが、それらの発生状況からは投与に関連した変化ではないと判断された。このため、ラットに発がん性は示さないと判断された。<sup>8)</sup>

### 5. 検討結果

以上の試験成績からみて、特段の問題となるようなヒトの健康影響を示唆する試験結果は認められなかった。

#### (引用文献)

1. 井上達：平成8年度食品添加物試験検査、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
2. 宮部正樹：平成8年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、名古屋市衛生研究所
3. 藤田博：天然食品添加物のAmes試験における変異原性（第2報）、東京都立衛生研究所研究年報49別冊、1998
4. 林真：厚生省等による食品添加物の変異原性評価データシート（昭和54年度～平成10年度分）、*Environ. Mutagen Res.*, 22:27-44(2000)
5. 平成8年度食品添加物安全性再評価等の試験、横浜市
6. 吉田誠二：天然食品添加物のチャイニーズハムスターにおける染色体異常誘発性の検討（2）、東京都立衛生研究所研究年報49別冊、1998
7. 蜂谷紀之：平成8年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、秋田大学
8. 曹永晩、今井俊夫、高見成昭、広瀬雅雄、西川秋佳：平成13年度食品添加物規

格基準設定等試験検査、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

既存添加物の安全性見直しの状況(平成24年5月30現在)

<b>既存添加物名簿収載品目数</b>		<b>365</b>
<b>1. 安全性評価済みの品目</b>		<b>246</b>
	平成8年度厚生科学研究	35
	平成11年度既存添加物の安全性評価に関する調査研究	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	14
	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	8
	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	5
	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	4
	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	4
	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	1
	平成23年度既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究	1
	国際的な評価が終了しているもの(JECFA、FDA等)	154
<b>2. 安全性情報を収集している品目</b>		<b>10</b>
<b>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</b>		<b>109</b>

<b>既存添加物名簿から削除された品目数</b>		<b>124</b>
	流通実態が無く削除された品目	123
	安全性に問題があるとされ削除された品目	1