

ヒキオコシ抽出物

1. 食品添加物名

ヒキオコシ抽出物（ヒキオコシの茎又は葉から得られた、エンメインを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

シソ科ヒキオコシ（*Isodon japonicus* HARA）の茎又は葉より、エタノールで抽出して得られたものである。主成分はジテルペノイド（エンメイン等）である。

3. 主な用途

苦味料等

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、体重、尿検査及び剖検において、被験物質投与による影響は認められなかった。摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び病理組織学的検査において、一部の検査項目に有意な変化が認められているが、用量反応性もなく偶発的なものであり、毒性学的な意義は乏しいと判断された。

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まで試験がされた。代謝活性化に依らない場合の WP2uvrA/pKM101 において、最高用量においてわずかな復帰変異コロニーの増加が認められたが、用量依存性、再現性が認められず、総合的に判断して陰性であると考えられた。²⁾

哺乳類培養細胞（CHL/IU）を用いて、最高用量 1.25mg/ml までの染色体異常試験を行った結果、細胞増殖抑制試験で 50%以上の抑制が認められた高用量においてのみ、代謝活性化の有無に係わらず構造異常を有する細胞の増加が認められた。³⁾

マウス（ICR系雄、7週齢）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⁾

哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で認められた異常誘発は、細胞毒性が発現する用量のみの反応であり、用量反応関係も明確でないこと、及び限界用量まで試験されたげっ歯類を用いる小核試験において陰性であったことを考慮すると、ヒキオコシ抽出物は生体内において遺伝毒性を発現するとは考えられなかった。

（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. ～ 4. 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

ヒメマツタケ抽出物

1. 食品添加物名

ヒメマツタケ抽出物（ヒメマツタケの菌糸体若しくは子実体又はその培養液から抽出して得られたものをいう。）

2. 基原、製法、本質

担子菌ヒメマツタケ（*Agaricus blazei* MURR.）の菌糸体若しくは子実体又はその培養液より、水で抽出して得られたものである。

3. 主な用途

苦味料等

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を0.63、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、体重増加量及び摂餌量に殆ど影響は認められなかった。

血液学的検査では、雌5%群でMCVの有意な増加が認められたが、用量相関性は認められず、被験物質の影響ではないと考えられた。

血清生化学的検査においては、雄の2.5%群以上でBUNの有意な増加が認められたが、CRNは0.63%群以上では逆に有意な低下を示し、腎重量や腎の組織変化との相関性もないことから、毒性学的な意義は少ないと考えられた。その他ALBやTCなどに有意な差が認められたが、用量相関性は認められなかった。雌では1.25%群ではBUNのみが有意な増加を示したが偶発的な変動と考えられた。

臓器重量では、雄1.25%及び2.5%群で肝臓の相対重量が増加を示し、雌2.5%群で脳の相対重量が有意な増加を示した。しかし、用量反応性はなく、偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査において、雌雄で肝臓に小肉芽腫及び髓外造血、腎臓に好塩基性尿細管及び硝子滴の沈着（雌では鉍質沈着）、心筋に軽度の炎症性細胞浸潤が認められたが、これらは自然発生病変であり、偶発的なものであり、毒性学的に意義の乏しい変化であると考えた。

無毒性量は雌雄で5%（雄：2645mg/kg/day、雌：2965mg/kg/day）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（ddy系雄）の骨髓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. 西川秋佳：厚生労働科学研究費補助金、国立医薬品食品衛生研究所病理部
2. 安心院祥三：厚生科学研究費補助金、財団法人化学物質評価研究機構
3. 中嶋圓：厚生労働科学研究費補助金、財団法人食品農医薬品安全性評価セ

ンター

4. 岸美智子：神奈川県衛生研究所

ベタイン

1. 食品添加物名 ベタイン

2. 基原、製法、本質

アカザ科サトウダイコン (*Beta vulgaris* LINNE var. *rapa* DUMORTIER) の糖蜜より、分離して得られたものである。成分はベタインである。

3. 主な用途 調味料

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344 系ラットを用いて 52 週間の慢性毒性試験 (1.0、2.3、5.0%) 及び 104 週間の発がん性試験 (1.0%、5.0%) を混餌にて実施した。

一般状態では、慢性毒性試験及び発がん性試験のいずれも著変は認められなかった。体重は各群とも試験期間を通じて漸増した。摂餌量は、慢性毒性及び発がん性試験のいずれも本剤投与群で散発的に対照に比較して有意に少ない週が認められた。

発がん性試験の生存率は、雌雄とも対照群との間に差は無かった。

血液学的検査では、慢性毒性試験の雄 2.3%以上及び雌 1.0%以上の群で平均赤血球容積減少、雌雄 5.0%群で平均赤血球ヘモグロビン量減少が観察され、発がん性試験の雌 5.0%群で平均赤血球容積減少及び平均赤血球ヘモグロビン量減少が観察された。また、血小板数の増加傾向が慢性毒性及び発がん性試験の雌雄の本剤投与群に観察された。

慢性毒性試験で実施された血液生化学検査においては、総蛋白濃度、アルブミン濃度、A/G 比及び GOT の低下が雌雄の本剤投与群に、ALP、GPT の低下が雄の本剤投与群で認められた。

臓器重量では、肝臓及び腎臓の重量増加が慢性毒性試験及び発がん性試験の雌雄の 5.0%群で認められた。

病理組織学的検査においては、慢性毒性試験及び発がん性試験の雌雄とも対照群に比較して発生頻度及び程度の差は認められなかった。また、用量に相関して発生頻度が増加する腫瘍あるいは非腫瘍性変化は認められなかった。

以上から、無毒用量は 5.0 % (雄 : 4821mg/kg/day、雌 : 4150mg/kg/day) であり、5.0%までの濃度では発がん性は示さないことが明らかとなった。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 まで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 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：(財)食品薬品安全センター
2. 児嶋昭徳：平成 11 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. 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)残留農薬研究所

ベニバナ赤色素

1. 食品添加物名

ベニバナ赤色素（ベニバナの花から得られた、カルタミンを主成分とするのをいう。）

2. 基原、製法、本質

キク科ベニバナ（*Carthamus tinctorius* LINNE）の花又はこれを発酵若しくは酵素処理したものより、黄色素を除去した後、室温時弱アルカリ性水溶液で抽出し、中和して得られたものである。主色素はカルタミンである。赤色を呈する。

3. 主な用途

着色料

4. 安全性試験成績の概要

(1) 急性毒性試験

マウス経口投与における 50%致死量（LD50）は、雌雄とも 5g/kg 以上であった。¹⁾

(2) 反復投与試験

F344 系ラットに被験物質（色価 1,792）0.5、1.5、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、一般状態も変化は認められなかった。体重及び摂餌量では、体重は群間に差は認められなかったが、摂餌量は雄の 5.0%群で増加傾向が認められた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、雄 5.0%群で WBC 数の有意な増加が認められたが、用量反応性や白血球百分比の変化も認められないことから本剤に関連する変化とは考えなかった。

臓器重量では、5.0%群の雄の腎臓比重量、雌の肝臓実重量と比重量の増加が認められたが、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査結果において、これらの臓器の障害を示唆する変化は認められないことから、毒性変化とは考察しなかった。

以上の結果より本剤の無毒性量は 5.0 %（雄：3056mg/kg/日、雌：3224mg/kg/日）と考えられる²⁾

(3) 遺伝毒性試験

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、20mg/plate まで試験されており、S9mix による代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。^{3)、6)}

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、代謝活性化した系において弱い染色体異常誘発性を有していた。^{4)、6)}

マウスの骨髄を用いた小核試験は、陰性であるという報告がある。⁶⁾

また、Rec-assay を実施したところ、S9mix 非添加において DNA 損傷性は認められないとされている。^{5)、6)}

以上の結果から、哺乳類培養細胞で観察された弱い染色体異常誘発性は、マウスの骨髄を用いた小核試験において陰性が示されたことから、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. 滝澤行雄：平成3年度食品添加物安全性試験、秋田大学医学部
2. 菅野純：食品添加物試験検査費、国立医薬品食品衛生研究所毒性部
3. 山本勝彦：平成3年度食品添加物安全性試験、名古屋市衛生研究所
4. 祖父尼俊雄：平成3年度食品添加物安全性再評価等の試験、国立衛生試験所変異遺伝部
5. 石崎睦雄：平成3年度食品添加物安全性再評価等の試験、茨城県衛生研究所
6. 林真：真板敬三：平成6年度食品添加物規格基準設定等試験検査、財団法人残留農薬研究所

メバロン酸

1. 食品添加物名 メバロン酸

2. 基原、製法、本質

酵母 (*Saccharomyces fibuligera*) によるコーンスチープリカー又はカゼイン由来のペプトンを主原料とする発酵培養液より、有機溶剤で抽出して得られたものである。成分はメバロン酸である。

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を 400、2000、10000ppm 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変化は認められなかった。体重では、雌雄とも 10000ppm 群で有意な増加抑制が認められた。

血液学的検査では、10000ppm 群において、雄で赤血球数が、雌でヘモグロビン及びヘマトクリット値が有意に減少し、それぞれ軽度な貧血傾向が観察されたが、造血器系臓器において病理組織学的変化は見られなかった。

血液生化学的検査では、10000ppm 群において、雌雄で ALT の上昇、雄で AST の上昇、雌で A/G 比の低下、総コレステロール及び中性脂肪値の有意な増加が認められた。

臓器重量は、10000ppm 群において、雌雄とも肝臓の絶対及び相対重量が増加した。

病理組織学的検査では、10000ppm 群の肝臓で小葉中心性の肝細胞脂肪化が同群の雌雄全例に認められ、一部では小葉中心部だけでなく全域に微細な肝細胞の脂肪化が認められた。また、同群の雌雄全例に軽度な炎症細胞の集簇巣が肝実質内に散見された。2000ppm 以下で被験物質に起因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 2000ppm(149.5mg/kg/day) 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、明確な用量依存性は見られないものの、いずれの処理条件においても細胞毒性の認められる最高用量において、構造異常を有する細胞の増加が認められた。³⁾

マウス (ICR 系雄、7 週齢) 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⁾

哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で認められた異常誘発は、細胞毒性が発現する用量のみの反応であり、用量反応関係も明確でない点、軽度ながらも pH の低下が認められた点、及び限界用量まで試験されたげっ歯類を用いる小核試験において陰性であった点を考慮すると、メバロン酸は生体において遺伝毒性を発現するとは考えられなかった。

(引用文献)

1. 中江大：厚生労働科学研究費補助金、佐々木研究所
2. 及び3. 中嶋圓：厚生労働科学研究費補助金、財団法人食品農医薬品安全性評価センター
4. 松元郷六：厚生科学研究費補助金、財団法人残留農薬研究所

モリン

1. 食品添加物名 モリン

2. 基原、製法、本質

クワ科ファスチック (*Broussonetia xanthoxylum* MARTIUS) の幹枝又は根より、エタノールで抽出し、精製して得られたものである。成分はモリンである。

3. 主な用途 酸化防止剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344 系ラットを用い、被験物質濃度を 0.625、1.25、2.5、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、全期間を通じ、動物の死亡及び一般状態の異常は認められなかった。摂餌量は雄雌とも用量相関性をもって増加した。血液学的検査では、雄の 0.625% 以上で軽度な貧血が認められ、5.0% 群では Seg. の増加及び Lymph の減少も認められたが毒性学的な意義は明らかでない。雌では 0.625% 以上の各群で WBC の増加傾向が認められ、5.0% 群では Seg. の増加及び Lymph の減少も認められたが毒性学的な意義は明らかでない。血液生化学検査では、雌の 0.625% 以上及び雄の 2.5% 以上の各群で AST、ALT、ALP あるいは γ -GT の増加、肝臓及び腎臓の相対重量及び絶対重量の増加が認められ、肝臓及び腎臓などにおける障害が示唆された。しかし、病理組織学検査ではそれらの臓器に何ら異常は認められなかったことから、毒性学的な意義は不明である。無毒性量は、雄では 0.625% (299mg/kg/day)、雌では 0.625% 未満 (366mg/kg/day 未満) と推定された。¹⁾

なお、雌の無毒性量は 0.625% 未満 (366mg/kg/day 未満) となるが、その毒性の程度から、雄の無毒性量を大きく下回らないと評価できる。

(2) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異原性試験は、S9mix による代謝活性化の有無に係わらず、His⁺復帰コロニーを誘発したことから、陽性と判断した。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験は、直接法及び代謝活性化法で約 12% の染色体異常を誘発した。³⁾

雄の SD 系ラットを用い、500mg/kg 及び 2000mg/kg の単回強制経口投与による *in vivo* ラット肝不定期 DNA 合成試験を実施した。その結果、長時間処理の 2000mg/kg 群において統計学的に有意なネットグレイン数の増加が認められたが、背景データの範囲内であった。また、短時間処理においては有意な変化は認められなかったことから、本試験条件下において SD 系ラットの肝細胞に対し DNA 損傷性を有しないと結論している。⁵⁾

マウス (ddY 系雄) を用いた小核試験は、半数致死量と推定される用量の半量 (500mg/kg) まで試験されている。多染性赤血球比 (PCE) の減少により被験物質の暴露証明がなされているが、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⁾

(引用文献)

1. 広瀬雅雄：平成 12 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 7 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. 高秀秀信：平成 7 年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、横浜市
4. 岸美智子：平成 7 年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、神奈川県
5. 小野宏：平成 15 年食品添加物等規格基準に関する試験検査、財団法人食品薬品安全センター

ログウッド色素

1. 食品添加物名

ログウッド色素（ログウッドの心材から得られた、ヘマトキシリンを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

マメ科ログウッド (*Haematoxylon campechianum*) の心材より、熱時水で抽出して得られたものである。主成分はヘマトキシリンである。黒褐色を呈する。

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を 20、100、500mg/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、血液生化学的検査及び剖検において、被験物質に起因する変化は認められなかった。

その他、500mg/kg 群で次のような所見が認められた。雄で、軽度な体重増加抑制、尿検査では雌に有意な尿量の増加及び尿比重の低下が観察された。血液学的検査では、雌にリンパ球及び単球の減少を伴う白血球数の有意な減少が認められた。臓器重量測定の結果、雄の腎臓の相対重量の有意な増加が認められ、病理組織学的検査において、雌雄全例の腎臓の近位尿細管上皮にリポフスチンを含む褐色色素の沈着が観察された。これらは毒性学的に意義のあ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 100mg/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、S9mix による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、短時間処理法 (+S9) で用量依存性を伴い 10% を超える染色体構造異常誘発頻度の上昇、短時間処理法 (-S9) では 10% は超えないものの増加傾向が認められた。³⁾

マウス (BDF₁ 雄、9 週齢) の骨髄を用いた小核試験は、限界用量である 2000mg/kg まで試験された結果、用量依存性は認められないものの 2000mg/kg において陰性対照群との間に小核誘発率の統計学的に有意な増加が認められた。また、2000mg/kg においては、多染性赤血球の割合が有意に減少し、被験物質の暴露が示された。⁴⁾

染色体異常試験において認められた変化については、細胞毒性の認められる用量のみでの変化であることから毒性学的な意義のあるものではないと考えられる。また、小核試験において認められた変化は統計学的には有意であったが、当該試験における陰性対照の値が低かったことが

影響しており、毒性学的には意義のある変化ではないと考えられることから、生体にとって特段の問題となるものではないと結論されている。

(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. ~ 4. 中嶋圓：厚生労働科学研究費補助金、財団法人食品農医薬品安全性評価センター